
総 説

肝疾患診療の新潮流

—ウイルス性肝炎・脂肪肝～肝癌まで—

伊藤 義人*, 安居幸一郎

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Current Trend in Liver Diseases

—Viral Hepatitis/fatty Liver and Hepatocellular Carcinoma—

Yoshito Itoh and Kohichiroh Yasui

Molecular Gastroenterology and Hepatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

わが国における慢性肝疾患患者は多く、B型肝炎ウイルス（HBV）・C型肝炎ウイルス（HCV）感染者は、それぞれ120～150万人、150～200万人と推定されている。近年、抗ウイルス療法が急速に発展したことで、今後多くの患者が救われると考えられるが、難治例や発癌の問題は依然として残る。また、進行肝癌に対する治療は不十分で新規の薬剤の開発が待たれる。一方、生活習慣病に強く関連すると考えられる非アルコール性脂肪肝の実態も次第に明らかにされ、脂肪肝患者の約20%を占めると推定されている。しかし、その自然史と肝発癌のリスク・病態成立の機序を明らかにするためには多くの課題が残されている。ウイルス性肝炎、脂肪肝および肝細胞癌の診療について最新の知見を概説する。

キーワード：B型慢性肝炎，C型慢性肝炎，脂肪肝，肝癌。

Abstract

Chronic liver diseases are prevalent in Japan. Around one and half million people are estimated to be infected with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV). With the rapid progress in the technology of treating chronic hepatitis B or chronic hepatitis C, many patients uncured by the standard therapy at present may be free from chronic hepatitis B or C in the near future. However, there still remain the problems of treatment-resistant viruses and hepatocellular carcinoma (HCC) caused by HBV or HCV infection. At present, efficacy of treatment for HCC in advanced stages is not satisfactory and we are waiting for the establishment of new devices/drugs.

Recently, the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a chronic liver disease deeply associated with obesity, diabetes mellitus, or hypertension, have come to be known, and it is reported that

平成25年8月27日受付

*連絡先 伊藤義人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
yitoh@koto.kpu-m.ac.jp

20 % of the patients with non-alcoholic fatty liver diseases corresponds to NASH. The natural history of NASH and the risk of HCC in NASH are not well known and the mechanisms of the development of NASH need to be clarified. In this paper, we present the current opinions concerning chronic hepatitis B and C, non-alcoholic fatty liver diseases, and HCC.

Key Words: Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Fatty liver diseases, HCC.

はじめに

わが国における慢性肝疾患患者は多く、B型肝炎ウイルス (HBV)・C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者は、それぞれ120~150万人、150~200万人と推定されている。近年、抗ウイルス療法が急速に発展したことで、今後多くの患者が救われると考えられるが、難治例や発癌の問題は依然として残る。また、進行肝細胞癌に対する治療は不十分で新規の薬剤の開発が待たれる。一方、生活習慣病に強く関連すると考えられる非アルコール性脂肪肝炎の実態も次第に明らかにされ、脂肪肝患者の約20%を占めると推定されている。しかし、その自然史と肝発癌のリスク・病態成立の機序を明らかにするためには多くの課題が残されている。本稿ではウイルス性肝炎、脂肪肝および肝細胞癌の診療について最新の知見を概説する。

B型慢性肝炎

1. 疫学

WHOの推計によると、世界で20億人以上にHBV感染の既往があり、3億5千万人以上がHBV持続感染患者である。わが国においては1986年以降、HBe抗原陽性のHBVキャリアから生まれた新生児を対象とした公費による母子感染予防対策事業が展開され、その結果、事業開始前の新生児のHBs抗原陽性率が0.75%であったのに対して1986年以後の新生児では0.04%に激減したことが報告されている¹⁾。

2. 治療

B型慢性肝炎の治療は「厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策事業」の報告²⁾によると、核酸誘導体とIFNを使用し、HBV DNA量を持続的に抑制することを目標とするとされてい

る。実際、多くの症例を積み重ねた結果、HBV DNAを低下させALT値を正常化させることが肝炎の進展や発癌を抑制し、さらに、HBs抗原の陰性化が予後改善に繋がる。

また、B型慢性肝炎の治療ガイドラインとしては、年齢が35歳、HBV DNA量が4 log copies/mL、ALT値が31 IU/Lを基準にまとめられ、肝硬変症においてはHBV DNA量が検出感度以上であれば治療すべきであると改訂された。また、35歳未満のB型慢性肝炎では、基本的にPeg-IFNの48週間治療が優先されるが、7 log copies/mL以上の高ウイルス量の症例や35歳以上の症例では核酸誘導体 entecavir が第一選択とされている。

3. 再活性化

HBV既感染患者をドナーとした肝移植後の患者や化学療法後の患者に急激なHBVの増殖を伴う肝炎が発症すること、すなわち、HBVの再活性化が報告され、「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」³⁾ (図1)が制定された。最近の我が国におけるHBVキャリアおよびHBV既感染率の調査⁴⁾⁵⁾では、それぞれ、1.4~1.5%、23.2~31.5%であり、約4人に1人がHBV既感染者であった。従って、HBs抗原が陰性であっても免疫抑制・化学療法を行う患者では、HBc抗体やHBs抗体を必ずチェックしガイドラインを参照にHBVの再活性化を見逃さないことが肝要である。

C型慢性肝炎

1. 疫学

WHOの推計によると、世界人口の3%がHCVに感染しており、1億7千万人以上がHCV持続感染患者である⁶⁾。わが国におけるC型慢性肝炎の抗ウイルス療法は約20年の歴史を持つ

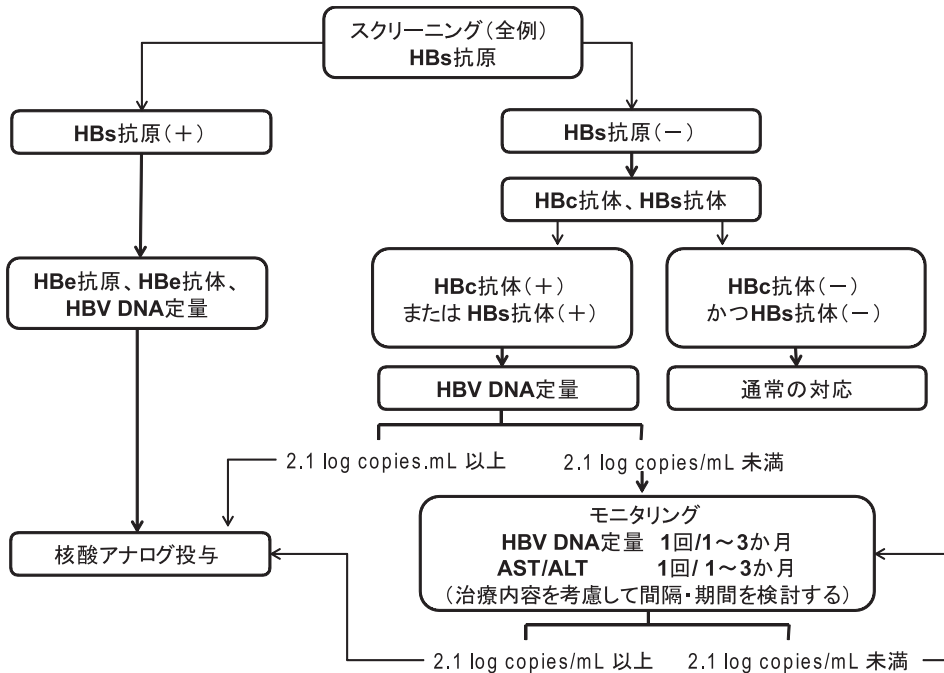


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(2013年5月 改訂版)(肝臓54巻6号402-472(2013)より引用)

が、HCVの排除およびC型慢性肝炎の完治は、ペグインターフェロン(PEG-IFN)・リバビリン(RVR)併用療法が健康保険の適応となつて以来大きな進歩を遂げた。現在では、Genotype1型かつ高ウイルス量(5.0 Log IU/mL以上)の難治例に対してprotease inhibitorを加えた3剤併用療法⁷⁾が導入され強い抗ウイルス効果と治療期間の短縮が図られているが、重篤な副作用を伴う場合もありリスク・ベネフィットの評価が重要である。

2. 治療

Peg-IFN alphaをベースにしたC型慢性肝炎の治療効果を規定する因子を、1) 宿主側の因子、2) ウイルス側の因子、3) 治療の進め方のポイントに分けて記す。

1) 宿主側の因子

PEG-IFN・RBV併用療法では高齢者や肝組織の線維化が進展している症例で完治(sustained virological response: SVR)率が低く、特に肝線維化の進展した女性ではSVR率が低い。また、

インスリン抵抗性が治療抵抗性を増長するとの報告もある。しかし、IL28B(IFN lamda)の1塩基多形(SNP)が最も重要な治療抵抗性予測因子であり⁸⁾、3剤併用療法でもIL28BのSNPと前回のIFN、PEG-IFN・RBV併用療法に対する治療反応性が治療効果予測に有用と考えられている。

2) ウイルス側の因子

Genotype1b型のC型慢性肝炎に対するIFN単独療法では、non-structural protein 5A(NS5A)のinterferon sensitivity determining region(ISDR)のアミノ酸変異数がインターフェロンの治療効果と関わっている⁹⁾。PEG-IFN・RBV併用療法においても、変異数2個以上で有意にSVR率が高いとの報告がある。他のウイルス側の要因としては、HCV Core 70番と91番のアミノ酸置換と治療効果との関連性が指摘されている⁹⁾。3剤併用療法においても、Core70がwild typeであればSVR率が高く、IL28BのSNPと合わせると効率よく治療効果を予測すること

が可能である¹⁰⁾。

3) 治療の進め方のポイント

Peg-IFN alpha をベースにして C 型慢性肝炎の治療を進めるうえで重要なことは、安全性を担保しつつ薬剤の adherence を最大にすることである。特に protease inhibitor である telaprevir を併用した場合には副作用の発現率が高く、かつ、重篤な症例も報告されている。

本学消化器内科と関連施設で PEG-IFN・RBV 併用療法を行った 539 例のうち副作用中止例は 60 歳以上では 12.0% (24/200) であり、59 歳以下の 7.4% (25/339 例) に比して中止率が高い。うつ、全身倦怠感が 7 例で、次いで貧血 5 例、血小板低下 5 例、皮疹 4 例であった。貧血中止例はいずれも 50 歳以上であった (4 例が女性)。貧血による中止の予防には体重や開始時の血色素量を参考に減量幅を検討し、早めの減量を行うことも必要である。間質性肺炎による中止が 2 例あったが重症化する前の軽微な兆候に注意を注ぐべきである。HCV RNA 早期陰性化例では患者に知らせることで患者の治療に対する motivation が維持される傾向がみられた。

3 剤併用療法においては、125 例中の 36 例で何らかの副作用のため中止を余儀なくされている。皮疹が 14 例、貧血が 10 例、消化器症状が 6 例であり、高齢者や体重が 50 kg 以下の場合には telaprevir の減量投与を行っている。C 型慢性肝炎の治療における進歩は速く、より副作用が少なくかつ治癒率の高い治療法が次々に報告されており、経口薬のみでの加療も検討されている。

脂 肪 肝

1. 疫学

消化器癌と肥満との関係は古くから指摘されているが、胆嚢癌、大腸癌、食道癌、胃癌、膵癌以上に肝細胞癌が高度肥満 (BMI \geq 35) と関連することが報告されて久しい¹¹⁾。また、わが国の糖尿病患者の死因の中で肝硬変と肝細胞癌を合わせると 13.3% にのぼる¹²⁾。このことは肥満や糖代謝異常と肝線維化進展・肝発癌が深く関連することを物語る。

日本における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は 2000 万人近く存在するとも言われ、その中の約 20%、400 万人が進行性の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の可能性がある。NASH からの肝発癌は高齢の男性に多く¹³⁾、飽食の時代に育った現在の中年男性が高齢化する数十年先には NASH 由来の肝癌が増加していることが容易に推測される。

Romeo らにより、PNPLA3 遺伝子の SNP が肝脂肪の蓄積や NAFLD の発症と関連することが報告され¹⁴⁾ 多くの追試で確認された。我が国からの報告¹⁵⁾ では、肝組織も併せて検討した結果、この SNP が Matteoni 分類の type 4 に密接に関連し予後不良な一群を判別できるとしている。今後、population study を通じた大規模な検討が必要であると考えられる。

2. 治療

現在まで NASH に対する様々な治療薬が試みられてきたが、原疾患の治療や生活習慣の改善以外に満足いく治療法がないのが現状である。今後、NASH における肝線維化進展や肝発癌の key molecule が明らかにされるとともに、実際の治療に臨床応用されることが強く望まれる。

肝 細 胞 癌

肝細胞癌の診療におけるここ数年の進歩は著しい。なかでも、2007 年のソナゾイド造影超音波、2008 年の肝特異性造影剤 MRI (EOB-MRI)、2009 年の分子標的治療薬ソラフェニブの登場は診療の体系を大きく変えた。

1. 疫学

わが国では年間約 3.2 万人が原発性肝癌で死亡する。部位別では肺、胃、大腸について 4 番目に多い。男性は女性の約 2 倍多い。原発性肝癌の約 90% を肝細胞癌が占める。肝細胞癌の原因は C 型肝炎が約 65%、B 型肝炎が約 15% を占める。近年の特徴は、非 B 非 C 型肝炎細胞癌が増加し、約 20% を占めるようになったことである。その増加は、NASH あるいは糖尿病や肥満に関連した肝細胞癌の増加によると推定されている。

2. 予防とスクリーニング

肝発癌の予防には、HCV と HBV の感染予防と治療が最重要である。肝細胞癌の「高危険度群」は C 型慢性肝炎と B 型慢性肝炎、「超高危険度群」は C 型肝硬変と B 型肝硬変である。これらの患者に対しては超音波や腫瘍マーカーによる定期的なスクリーニング法が推奨されている¹⁶⁾。一方、増加している NASH あるいは糖尿病や肥満に由来する肝細胞癌に対する予防策とスクリーニング法の確立は今後の課題である。

肝線維化の進行は肝発癌のリスクとなる。肝線維化の診断の gold standard は肝生検である。しかし最近、非侵襲的な検査法として Fibroscan による肝硬度測定法が開発された。2013 年 4 月から本学附属病院にも導入されている。

3. Cancer stem cell

肝臓では、胎生期には肝芽細胞から、成体肝再生時には肝幹細胞（前駆細胞）から肝細胞と胆管細胞へ二方向性に分化する。肝幹細胞は門脈域のヘリング管、細胆管に由来する説が一般的である。肝幹細胞に発現し、成熟肝細胞には発現しない細胞骨格 CK19 や幹細胞マーカー EpCAM が検出される肝細胞癌は予後不良である¹⁷⁾¹⁸⁾。

癌にも幹細胞の性質を示す特徴的な細胞群が内在する可能性が指摘されている。肝細胞癌における cancer stem cell のマーカーとして side population (SP) 分画, EpCAM, CD133, CD90, CD24, CD13 などが報告されているが、いまだ不明な点が多い。

4. 診断

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」は Evidenced Based Medicine (EBM) の手法に則り、2005 年に初版が、2009 年に第 2 版が刊行され、今では臨床現場に広く普及している¹⁶⁾。このガイドラインの「診断アルゴリズム」によると、対象者のリスクにあわせて、腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3 分画, PIVKA-II の 3 種類) と超音波によりスクリーニングを行い、超音波にて結節が検出された場合には、dynamic CT (または dynamic MRI) を行う。超音波にて結節が検出されない場合であっても、AFP の持続的

上昇あるいは 200 ng/ml 以上の上昇、PIVKA-II の 40 mAU/ml 以上の上昇、AFP-L3 分画の 15 % 以上の上昇を認めた場合は、dynamic CT (または dynamic MRI) を撮像することを考慮する。dynamic CT (または dynamic MRI) にて、典型的な肝細胞癌像(早期濃染と後期相での washout) が認められれば肝細胞癌と診断し、非典型的な腫瘍像を呈した場合は、EOB-MRI, ソナゾイド造影超音波, 血管造影下 CT, あるいは肝腫瘍生検を行う。

ソナゾイド造影超音波で肝細胞癌は、血管相では肝動脈の造影とともに腫瘍濃染を呈し、その後の Kupffer 相では周囲肝より造影が低下し、欠損像となる。ソナゾイド造影超音波は術中診断や超音波ガイド下ラジオ波熱灼術の際にも有用である。

EOB-MRI では肝臓造影剤ガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) を用いる。この造影剤は静脈内投与後、血管内および細胞間隙に非特異的に分布したのち、トランスポーターに依存して正常肝細胞に特異的に取り込まれる。EOB-MRI において肝細胞癌は造影早期に濃染し、造影後約 20 分で撮像する肝細胞相では低信号を呈する。これまで dynamic CT では診断が困難であった乏血性結節であっても、EOB-MRI の肝細胞相で低信号を示せば早期肝細胞癌を疑うことができる。早期肝細胞癌の拾い上げには各種画像診断のなかで EOB-MRI が最も優れている。

5. 早期肝細胞癌

2009 年、早期肝細胞癌の病理学的診断基準について国際的な統一見解が得られた¹⁹⁾。早期肝細胞癌の組織所見の特徴は、周囲肝組織との境界が不明瞭で、細胞異型は乏しく、細胞密度は増大し、腫瘍組織内に既存の門脈域を残存させて (門脈域間質への浸潤)、周囲肝組織に対して置換性に発育する、ことである。高度異型結節との鑑別は、早期肝細胞癌は高度異型結節にはない門脈域間質への浸潤を伴うことがポイントである。

6. 治療

前述の肝癌診療ガイドライン (2009 年版) の

「治療アルゴリズム」ではエビデンスに準拠した治療法が肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3つの因子によって選択できるよう作られている(図2)。現在、このガイドラインは最新のエビデンスを取り入れるべく改訂中である。

ここ数年間の最も大きな進歩は化学療法の分野にあった。現在のガイドラインでは「化学療法に推奨される有効な薬剤はない」と記載されている。しかし2008年、分子標的治療薬ソラフェニブが進行肝細胞癌に有効性であることが報告され²⁰、2009年、本邦でも承認された。ソラフェニブはマルチキナーゼ阻害薬で、癌の血管新生促進に關与する vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) や platelet derived growth factor receptor (PDGF-R), あるいは癌細胞の増殖に關与する Raf を阻害する。進行肝細胞癌を対象とした大規模ランダム化第Ⅲ相試験において、生存期間の中央値は、ソラフェニ

ブ投与群(10.7か月)の方がプラセボ群(7.9か月)と比較して約3ヶ月間、有意に延長することが示された²⁰。しかし、対象は肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A の症例に限られ、また抗腫瘍効果は乏しく(完全奏功や部分奏功は数パーセント)、ソラフェニブ治療の対象と効果は限定的である。また副作用には手足症候群、全身倦怠感、高血圧、下痢、肝機能障害などがあり、その頻度は高く、重篤になることも多い。

現在、ソラフェニブは単剤での使用しか推奨されていない、しかし、他の治療法との併用治療、例えば、肝切除もしくはラジオ波焼灼術後のソラフェニブ補助療法、あるいは肝動脈化学塞栓療法や肝動注療法とソラフェニブ併用療法、などの臨床試験が進行中である。

ソラフェニブに続く分子標的治療の開発が期待された。しかし、Sunitinib, Brivanib, Linifanib, Erlotinib はいずれも第Ⅲ相臨床試験で有用性を

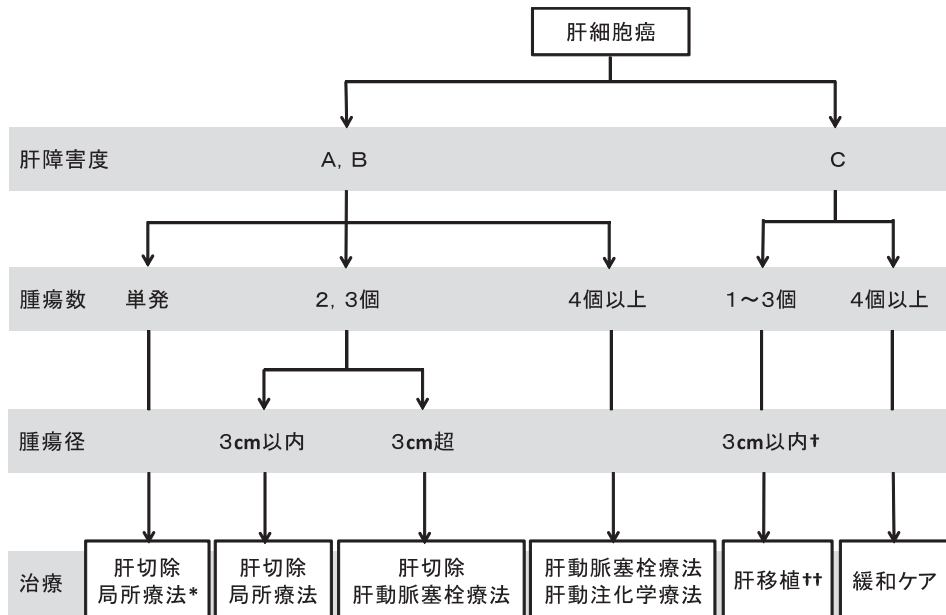


図2 肝細胞癌治療アルゴリズム(文献16より引用)

* 肝障害度 B, 腫瘍径 2 cm 以内では選択

† 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内

†† 患者年齢は 65 歳以下

脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除・肝動脈塞栓療法・肝動注化学療法が、肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

示すことができず、臨床への登場は見送られた。現在、Everolimus, Axitinib, Ramucirumabなどの臨床試験が進められている。

その他、今後期待される治療として「球状塞栓物質」(ビーズ)による肝動脈化学塞栓療法や粒子線治療(陽子線・炭素イオン線)がある。

7. 今後の展望

肝細胞癌に対する分子標的治療の開発は、ソラフェニブを除いて、ことごとく失敗に終わっている。その理由は、われわれが肝細胞癌の発生・進展に関与する本質的な異常(driver変異)

をまだ知らないためであろう。もう一度原点に帰って、いまだ明らかにされていない肝細胞癌に特異的な変異あるいはシグナル伝達系の異常の探索をさらに進めることが必要である。その研究成果が、画期的な治療法の開発につながることを期待される。

MSD, プリストルマイヤーズ, 大日本住友製薬より研究費, 田辺三菱製薬, MSD, プリストルマイヤーズより, 講演料を受領し, アストラゼネカ, エーザイ, 大塚製薬, MSD, 富士フィルムより寄附講座を設置している。

文 献

- 1) 田中純子, 松尾順子. わが国におけるB型肝炎の疫学—国際比較を含めて—. 新時代のウイルス型肝炎学. 日臨 2011; 69: 327-334.
- 2) 平成24年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)ウイルス型肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. 平成25年度B型C型慢性肝炎・肝硬変のガイドライン—ガイドラインの主な改正点—熊田博光. 公開報告会 2013 03 02.
- 3) 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 日本肝臓学会 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>
- 4) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma Int J Hematol 2009; 90: 13-23.
- 5) Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, nakamura Y, Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Mod rheumatol 2011; 21: 16-23.
- 6) 田中純子, 片山恵子. わが国におけるC型肝炎の疫学—国際比較を含めて—. 新時代のウイルス型肝炎学. 日臨 2011; 69: 15-22.
- 7) Kumada H, Toyoda J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78-84.
- 8) 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- alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-1109.
- 9) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, someya T, Kobayashi M, Saito S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi 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.
- 10) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saito S, Watahiki S, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology 2010; 52: 421-429.
- 11) Calle EE, Rodoriguez C, Waiker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-1638.
- 12) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 Suppl 1: 153-162.
- 13) Yasui K, Hashimoto E, Tokudshige K, Koike K,

- shima T, Kanbara Y, Saibara T, Uto H, Takami S, Kawanaka M, Komorizono Y, Okanoue T and The Japan NASH Study Group. Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepato Res* 2012; 42: 767-773.
- 14) Romeo S, kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation on PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465.
- 15) Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, T Shima T, Park H, tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T, Japan Study Group of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012; 7: e38322.
- 16) 日本肝臓学会編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2009 年度版. 東京: 金原出版, 2009.
- 17) Wu PC, Fang JW, Lau VK, Lai CL, Lo CK, Lau JY. Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. *Am J Pathol* 1996; 149: 1167-1175.
- 18) Murakata A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arai S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 253: 94-100.
- 19) The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-664.
- 20) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.

著者プロフィール



伊藤 義人 Yoshito Itoh

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学・教授

略 歴：昭和60年3月 京都府立医科大学卒業、第三内科学教室入局

昭和60年5月 京都府立医科大学研修医

昭和61年10月 済生会京都府病院内科医員

昭和63年4月 京都府立医科大学第三内科

平成4年4月 京都府立与謝の海病院消化器科

平成9年4月 京都府保健福祉部勤務（京都府立医科大学助手併任）

平成14年4月 京都府立医科大学第三内科助手

平成15年4月 京都府立医科大学消化器病態制御学学内講師

平成16年1月 京都府立医科大学消化器病態制御学（消化器内科学）講師

平成21年4月 京都府立医科大学消化器内科学准教授

平成25年4月 京都府立医科大学消化器内科学教授

専門分野：ウイルス性肝炎の治療と病態解析、NASHの基礎的・臨床的研究、肝癌組織に発現する癌遺伝子の研究

- 主な業績：1. Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Umemura A, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of IL-6 signaling exacerbates liver injury and suppresses anti-apoptotic gene expression in methionine choline deficient diet-fed db/db mice. *Lab Invest* 2011; 91: 609-618.
2. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hini K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified *ITPA/DDRKG1* variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3507-3516.
3. Yokomizo C, Yamaguchi K, Itoh Y, Nishimura T, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, tochiki N, Fujii H, Nakajima T, Umemura A, Okanoue T, Yoshikawa T. High expression of p300 in HCC predicts shortened overall survival in association with enhanced epithelial mesenchymal transition of HCC cells. *Cancer Lett* 2011; 310: 140-147.
4. Nishida N, Sawai H, Matsuda K, Sugiyama M, Ahn S H, Park J Y, Hige S, Kang J-H, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han K-H, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS ONE* 2012; 7: e39175.
5. Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: a long-term follow-up study. *Hepatol Res* 2013; 43: 557-562.
6. Okada Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Nishikawa T, Jo M, Mitsumoto Y, kimura H, Nishimura T, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y. Rosuvastatin ameliorates high fat and high cholesterol diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Liver Int* 2013; 33: 301-311.

著者プロフィール



安居 幸一郎 Kohichiroh Yasui

所属・職：京都府立医科大学消化器先進医療開発講座（消化器内科学）・准教授

略 歴：昭和63年3月 京都府立医科大学医学部卒業

昭和63年5月 京都府立医科大学研修医（第三内科）

平成2年4月 国立鯖江病院内科

平成4年9月 東京都臨床医学総合研究所

平成7年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科単位修得退学

平成7年4月 公立湖北総合病院内科

平成12年5月 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝教室・助手

平成15年4月 京都府立与謝の海病院消化器科（京都府立医科大学助手併任）

平成16年4月 京都府職員総務室総括産業医（京都府立医科大学助手併任）

平成18年4月 京都府立医科大学消化器内科学・講師（学内）

平成21年4月 京都府立医科大学消化器先進医療開発講座（消化器内科学）・准教授

（現在に至る）

専門分野：肝細胞癌・肝炎・NASHの基礎的・臨床的研究，消化器癌のゲノム異常研究

- 主な業績：1. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arie S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanou T. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433.
2. Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanou T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2010; 45: 95-104.
3. Yasui K, Mihara S, Zhao C, Okamoto H, Saito-Ohara F, Tomida A, Funato T, Yokomizo A, Naito S, Imoto I, Tsuruo T, Inazawa J. Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Res* 2004; 64: 1403-1410.
4. Yasui K, Arie S, Zhao C, Imoto I, Ueda M, Nagai H, Emi M, Inazawa J. TFDP1, CUL4A, and CDC16 identified as targets for amplification at 13q34 in hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2002; 35: 1476-1484.
5. Yasui K, Okanou T, Murakami Y, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Sakamoto M, Nishioji K. Dynamics of hepatitis C viremia following interferon-alpha administration. *J Infect Dis* 1998; 177: 1475-1479.
6. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, Funahashi SI, Ichikawa M, Kajita T, Moradpour D, Wands JR, Kohara M. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 1998; 72: 6048-6055.