

癌発生、特発性細菌性腹膜炎発生、食道胃静脈瘤出血、肝疾患関連死亡) までの期間を比較している。登録された患者の98%はアジア人、85%が男性という内訳であった。設定したこのエンドポイントに達した人数はラミブジン群で7.8%、無治療群で17.7%であり(ハザード比0.45, $P=0.001$)、治験成績に大差がついたので、中間解析の結果をふまえ32.4カ月で治験終了となっている。エンドポイントの内訳のうち、肝癌発症率はラミブジン群3.9%、無治療群7.4%で、治療群で発癌抑制がみられた(ハザード比0.49, $P=0.047$)。

わが国からも犬山研究会参加施設からの多数例の解析¹⁰⁾で、retrospective cohort studyではあるものの、ラミブジンによる肝癌発癌抑制のデータが示された。症例は30施設から2795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2138例が比較された。年齢・性別・肝線維化など7項目を合致させた各群377例のcohort的研究で肝癌発癌数をみると、ラミブジン群では4例(1.1%)発癌し、年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン群では50例(13.3%)に発癌がみられ、その年率発癌率は2.5%であった。「背景を合致させた」この2群の発癌率曲線を比較しても、有意にラミブジン群での発癌率が低かった(log-rank test, $P<0.001$)。著者らは、retrospectiveな研究方法であること、観察期間が短いこと、ウイルス学的な詳細の検討がなされていないことなどの限界は有するものの、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたとしている。

Jangら¹¹⁾は、肝動脈化学療法を行っているB型肝炎ウイルス関連肝癌に対してラミブジン投与の無作為化比較試験を行った。彼らが本来行った治験の目的は、化学療法中に起こるB型肝炎ウイルスの再増殖を事前に抑え込むことで有害事象を予防することにあつた。73例の連続肝癌症例に対する肝癌治療としてエピルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ +

シスプラチン $60\text{mg}/\text{m}^2$ +リピオドール動注を毎月行い、これら症例をラミブジン群(100mg内服)と無治療群に無作為割付けした。観察期間内に無治療群では11例(29.7%)がB型肝炎ウイルスの再増殖をきたしたのに対し、ラミブジン群では1例(2.8%)のみであり、予防的ラミブジンにより肝炎ウイルス再増殖は有意に抑制できた($P=0.002$)。さらに無治療群では、肝炎全般($P=0.021$)、高度の肝炎($P=0.035$)ともにラミブジン群より高率であった。多変量解析では、chemolipiodolization治療を行ったB型肝炎関連肝癌においては、HBV DNAが 10^4 コピー/ml以上であることが唯一のウイルス再増殖に寄与する要因であった。本研究では、ラミブジン投与により肝炎抑制・生存率延長に役立つとしているが、肝癌無再発生存率、全体生存率に関しては言及されていない。長期経過観察が可能であれば(肝癌の短期再発例が多くなければ)、発癌に直結するHBV DNAの要因を抑制しているので、再発を含めた予後についても結果に期待が持たれる。

C. ビタミンによるC型肝炎発癌抑制

Takaiら¹²⁾は、1996年から1999年まで同研究グループが発表していた肝癌症例に対する非環式レチノイドの無作為化比較試験(48週間投与)の研究期間を延長した報告をしている。レチノイド投与終了後151週、合計199週後までの観察期間で肝癌根治治療後の再発率低下に加え、AFP-L3分画低下・PIVKA II低下をもたらしており、その有用性を再度強調している。有効例でもALT低下効果がみられないことより、レチノイドの癌予防効果は壊死炎症反応を抑える作用ではなく、immunopreventive agentとして働くことを推定し、肝癌の悪性クローンを除去することで7年たっても効果がみられるのだらうとした。Yuanら¹³⁾らは中国のpopulation-basedの研究で、

1300例についてレチノールの血中濃度を測定し、治療前のレチノール血清中濃度が高ければ肝癌発癌リスクが低くなるとした。ethyl-nitrosuriaで肝癌発癌させたマウスモデルを使用したDiBisceglieら¹⁴⁾の研究では、タモキシフェンは肝癌発癌抑制的に作用したが、レチノイド投与群では肝腫瘍の数が増加した(うち2個は血管肉腫)と報告しており、注意を要する内容と考えられる。

ビタミンK₂ (menaquinone) は細胞増殖に影響することが知られている。Habuら¹⁵⁾ は、女性の肝硬変に対してビタミンK₂が骨粗鬆症予防に役立つかを検討するために無作為化比較試験を導入していたが、発癌との間に大きな差が認められたため、これを報告している。すなわち、ビタミンK₂を1日45mg投与した21例では2例にしか肝癌発癌がみられなかったのに対し、非投与の19例では9例に発癌が認められ、有意差(P=0.02)がみられた。単変量でのリスク比は0.20、多変量解析ではビタミンK₂は0.13(P=0.05)に低下していた。Kuriyamaら¹⁶⁾はcell lineを用いた実験で、ビタミンK₂, K₃, K₅はG1期関連細胞周期の分子表出を制御することで抗腫瘍作用を発揮すると述べた。さらに同研究グループはdiethylnitrosamineによるラット肝癌モデルで、ビタミンK₂とACE阻害薬(perindopril)を同時に与えて肝癌発癌と血管新生について検討した¹⁷⁾。それぞれを単独で使用するより両者を同時投与した方が肝癌発癌・血管新生を強く抑制することがわかり、両者は血管新生抑制を通じた発癌抑制に寄与するものであろうと、併用療法についてのデータも示した。

レチノイド・ビタミンK₂などと並んで、脂溶性ビタミンであるビタミンEについても発癌との関連で報告が散見された。Takagiら¹⁸⁾は83例のC型肝硬変患者にビタミンE(αトコフェロール)を使用した肝癌発癌予防が可能かどうか、無作為化比較試験を行った。αトコフェロール使用

群44例、無治療群39例での比較では、肝癌発癌率・生存率は両群で変わらないというnegative dataが示された。

D. その他の薬剤による肝癌発癌の制御

Ikedaら¹⁹⁾はインターフェロンでウイルス排除に至らなかったC型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC)の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を検討した。1249例のretrospective cohort研究で、インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の2倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後2年以内に治療開始した症例について、無治療群と比較した。5年粗発癌率は、グリチルリチン製剤投与群13.3%、無治療群26.0%、10年発癌率では21.5%、35.5%であり、グリチルリチン投与群での発癌率は有意に低かった(P=0.021)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を検討すると、肝線維化などの共変量で補正してもグリチルリチン製剤使用により発癌ハザードは0.49(95%信頼限界0.27~0.86, P=0.014)に低下することを示し、壊死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことを示した。

Shuqunら²⁰⁾は肝切除前にTACE(経カテーテル的化学塞栓療法)やサイモシン(thymosin)を併用すると予後が改善するかを無作為化比較試験で検討した。肝切除前にTACE+thymosin α1投与(A群, 18例)、肝切除前にTACEのみ施行(B群, 23例)、肝切除のみ(C群, 16例)の3群で比較したところ、肝癌1年再発率はそれぞれ、83.3%、87.0%、87.5%(P=0.93)で差がなかったが、再発時期の中央値はそれぞれ、7.0カ月、5.0カ月、8.0カ月(P=0.039)、生存期間の中央値はそれぞれ10.0カ月、7.0カ月、8.0カ月(P=0.002)であった。thymosin α1は再発を抑制す

ることができなかったが、再発時期遅延・生存期間延長の効果が認めたとした。

基礎実験ではいくつかの肝発癌抑制が報告されている。Yoshijiら²¹⁾はdinitrosuamine誘発肝細胞癌マウスモデルで、インターフェロンにアンジオテンシン変換酵素阻害薬を組み合わせると著明にアポトーシスが増加し、VEGF(血管内皮増殖因子)・血管新生抑制も強く起こることを示し、臨床への応用可能性を示した。Leeら²²⁾は、かつてcell lineで実験したFTY720(Racシグナル伝達系をdown regulateする)を、ヌードマウスで実験した。低転移能肝細胞癌と高転移能肝細胞癌を使用した実験で、FTY720は肝内転移を抑制することがin vivoでも示された。

薬剤とは異なるが、肝発癌抑制に役立つ嗜好品としてコーヒーの疫学的研究が日本の研究者でなされた。まず、Inoueら²³⁾は、コーヒーを定期的に毎日飲む人は飲まない人の発癌リスクの0.49に低下するとした。コーヒー量別にみると、1日1~2杯であればリスクは0.52(95%信頼限界0.38~0.73)、3~4杯であれば0.48(95%信頼限界0.28~0.83)、5杯以上であれば0.24(95%信頼限界0.08~0.77)に低下した。さらに、Kurozawaら²⁴⁾は、大規模なcohort研究を行い、コーヒーを1日1杯以上飲む日本人では発癌リスクが0.50に低下するが、これ未満の飲用では0.83であるとしている。

文献

- 1) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, et al. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3099-102.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49: 82-90.
- 3) Saito Y, Saito H, Tada S, et al. Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis C: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1491-6.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 688-96.
- 5) Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 71-5.
- 6) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 64-70.
- 7) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132: 458-65.
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology.* 2005; 48: 29-38.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research.* 2005; 32: 173-84.
- 11) Jang JW, Choi JY, Hyun S, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology.* 2006; 43: 233-40.
- 12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al. Prevention

- of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. *Intervirolology*. 2005; 48: 39-45.
- 13) Yuan JM, Gao YT, Ong CN, et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 482-90.
- 14) Di Bisceglie AM, Osmack P, Brunt EM. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma: use of tamoxifen in an animal model of hepatocarcinogenesis. *J Lab Clin Med*. 2005; 145: 134-8.
- 15) Habu D, Shiomi S, Tamori A, et al. Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA*. 2004; 292: 358-61.
- 16) Kuriyama S, Hitomi M, Yoshiji H, et al. Vitamins K₂, K₃ and K₅ exert in vivo antitumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the expression of G1 phase-related cell cycle molecules. *Int J Oncol*. 2005; 27: 505-11.
- 17) Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, et al. Combination of vitamin K₂ and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the liver enzyme-altered preneoplastic lesions in rats via angiogenesis suppression. *J Hepatol*. 2005; 42: 687-93.
- 18) Takagi H, Kakizaki S, Sohara N, et al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2003; 73: 411-5.
- 19) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 603-9.
- 20) Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1445-7.
- 21) Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, et al. Combination of interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, suppresses liver carcinogenesis and angiogenesis in mice. *Oncol Rep*. 2005; 13: 491-5.
- 22) Lee TK, Man K, Ho JW, et al. FTY720: a promising agent for treatment of metastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 8458-66.
- 23) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 293-300.
- 24) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005; 93: 607-10.

B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田 博光 編

Ⓜ 医薬ジャーナル社

B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年 5月 1日 初版発行
2007年 3月 20日 改訂版発行

編者 熊田 博光
発行者 長山 泰男

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社
〒541-0047 大阪市中央区淡路町 3丁目 1番 5号・淡路町ビル 21
TEL 06-6202-7280
〒101-0061 東京都千代田区三崎町 3丁目 3番 1号・TKiビル
TEL 03-3265-7681
<http://www.iyaku-j.com/>
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 Y 2400E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム (JCLS) に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。

株式会社 医薬ジャーナル社

はじめに

B型肝炎ウイルスの研究は、ここ10年C型肝炎ウイルスの影に隠れ注目されていなかった。しかし、わが国では従来の日本固有のB型肝炎ウイルス、すなわちHBV genotype CとHBV genotype Bに変わってHBV genotype A型のウイルスが1990年代から年々増加傾向であり、このHBV genotype Aは、他のgenotypeに比べて急性肝炎から慢性化することが明らかになった。そのため、B型肝炎ウイルスのなかでもHBV genotype Aが増加しているため、再度わが国でこのB型肝炎ウイルスに対する疫学的な面および診断学的な面、治療学的な面から再検討が必要となった。

一方、治療法も従来のインターフェロンあるいはステロイド離脱療法に変わって、2000年代から核酸アナログ製剤であるラミブジンが登場した。しかし、このラミブジンの変異株による肝炎ウイルスの再燃の問題もあり、第2、第3世代のアデフォビル、エントカビルの治療薬が登場し、この各種核酸アナログ製剤の治療法の選択も今後検討しなければならない。

本書、『B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版』においては、こうしたB型肝炎の疫学的な問題から始まって、最新の治療までの一連の流れについてしたためることとした。

本書が日々の研究、診療に役立てれば幸いである。

2007年2月吉日

虎の門病院 副院長
熊田 博光

肝臓病とQOL

池田 健次 熊田 博光

臨床看護 2007年10月臨時増刊号 第33巻第12号 通巻第455号

へるす出版

肝臓病と QOL

池田 健次 Ikeda kenji 熊田 博光 Kumada Hiromitsu

虎の門病院肝臓科

要旨

慢性肝炎・肝硬変・肺がんは言うに及ばず、肝炎ウイルス感染状態のみでも QOL の低下が起これることを理解し、そのうえで、インターフェロン・核酸アナログ製剤の特性を理解した慢性肝炎治療、内科的・外科的特徴を把握した肝がん治療を考慮する必要がある。

Key Words

肝炎ウイルス、ペグインターフェロン、自己注射、ラジオ波凝固療法、QOL、慢性肝炎

はじめに

QOL (quality of life) の概念は、1948年に Karnofsky が患者の日常動作を定量化し、「performance scale」として報告したことに端を発している。欧米では1976年に Campbell が QOL を「個人のすべての経験からもたらされる健康状態に関する主観」と定義し、わが国でも医療の有用性を評価する指標の一つとして重要視されるに至っている。この「個人の主観」である QOL を評価するためにさまざまな質問票が、包括的あるいは疾患特異的尺度として欧米を中心に開発されてきた。

1984年には Schipper らが QOL 評価のための質問票である Functional Living Index-Cancer (FLIC) を発表した。一方、Torrance らが1970年

代より提唱した utility theory (効用値理論) の QOL 評価への応用は、1980年代に Quality-Adjusted Life Years (QALYs) の確立へと発展した。1980年代後半に開発された Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) は、各国語訳が完成して国際的に汎用されている健康関連 QOL 尺度である。がん治療における QOL の評価法としては、1993年に European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module (EORTC QLQ-C30) や Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) が発表されており、肝がん患者の質問票としても使用されている。

肝疾患における QOL 評価は、これら質問票による主観的な尺度をもとにした研究のほか、実際の臨床で行われ

ている通院診療・受ける診療手技・治療内容・診療に要する時間などを分析した「客観的」指標の分析からも行われている。

慢性肝炎・肝硬変・肝がん患者の QOL

慢性肝疾患患者を対象とした QOL の調査では、質問票として SF-36 を用いた prospective な研究が多数報告されている。

三輪ら¹⁾は QOL の調査で慢性肝炎において QOL が低下していることを報告している。福原ら²⁾は、C型慢性肝疾患480例を対象に SF-36 を用いて QOL を調査し、Child B の肝硬変例では慢性肝炎や Child A の肝硬変症例に比較して、6項目でのスコアが有意に低下していることを明らかにした。C型慢性肝炎患者は健常人と比較し

慢性肝炎に対するインターフェロン治療とQOL

1. インターフェロンの種類による副作用の相違

わが国では、B型・C型慢性肝炎に対して使用できるインターフェロンとして、大きく分けると α (アルファ)型と β (ベータ)型の2種類が使用されている。ペグインターフェロンは α 型に属する。インターフェロン治療を行う際に、治療初期にみられるインフルエンザ様症状に α ・ β 両者の間に大差はなく、QOLの点で比較すべき副作用はない。しかし、 β インターフェロンは、副作用としての精神症状・うつ病の発生、および治療数カ月後に目立つ脱毛の発生頻度が明らかに少ない。うつ状態やその既往のある患者にインターフェロン治療を行う場合には、 α 型は避けるべきである。QOLを損なわない観点から、勤務内容や生活習慣上、精神的な問題が起こることが想定される場合には、 β 型を積極的に採用する必要がある。一方、脱毛も女性患者を中心に非常に苦痛な症状となることが多く、QOLに直接影響する重大副作用であることも考慮すべきである。

2. ペグインターフェロンによる治療

ペグインターフェロンは、従来のアルファ型インターフェロンにポリエチレングリコール(PolyEthyleneGlycol)を結合させた、「高分子型」のインターフェロンであり、その頭文字を

て、SF-36の8項目でスコアが低下していることも報告されている^{3)~5)}。Younossiら⁶⁾は、慢性肝疾患症例について、疾患特異的なアンケートを作成し、health-related QOLの低下について報告している。

肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変および原発性硬化性胆管炎患者157例の調査は、肝移植後にQOLが改善することが明らかになっている⁷⁾。

厚生労働省研究班(班長：藤原研司)による肝がん患者のQOL研究(平成14~16年度)では、治療前後および治療の内容によりQOLの経過観察が行われた。全国10施設178例に行われたProspective研究で経時的なSF-36および追加的アンケートが行われた。肝がん治療後3カ月で、手術(肝切除)群のRP(日常役割機能)スコアは低下し、ラジオ波凝固療法(RFA)群との間に有意差がみられた。PF(身体機能)・BP(体の痛み)スコアは各治療法で低下し、GH(全体的健康感)は改善する傾向を示した。手術群では治療前に比して治療後のBP(体の痛み)が有意に低値であった。治療後の皮膚症状のスコアは、手術群に比べRFA群では有意に高値であった。肝がん治療後、TAE群の「経済的負担感」スコアは低下し、手術群との間に有意差を認めた。治療後3カ月までのQOLに関しては、治療時の痛みをコントロールできれば、RFA治療後のQOLは他の治療法に比べて良好である可能性が示された⁸⁾。

C型肝炎とうつ病との関連

C型肝炎ウイルス感染(慢性C型肝炎)

炎)があって、これに罹患していることを患者に知らしめると、患者の「疲労感」や「うつ状態」が発生することが知られている⁹⁾。

初回献血者のなかでHCV感染を知っていた人と知らなかった人の間には「疲労感」「うつ状態」の頻度に差がないことが知られており、HCVに感染しているから慢性的な疲労感を起こすわけではない¹⁰⁾。また、原因としてウイルス感染が疑われる慢性疲労症候群患者のHCV感染頻度は、正常人より高くないことも知られている¹¹⁾。C型肝炎患者に「うつ状態」の患者はしばしばみられる。この原因として、病原体を体内に保有しているという自覚、感染からくる社会での疎外感や差別、感染離脱が容易ではなく肝硬変・肝細胞がんに行進するという知識など多くの因子が関連している。

C型肝炎に対するインターフェロン治療の際の副作用としての「うつ病」は極めて重大な問題であり、これまでこの発症頻度や危険因子などを報告した論文は多い¹²⁾。これまでに報告されているうつ病の頻度は、3~45%と幅があり、その診断基準の相違なども少なくないので評価は難しい。

わが国でのインターフェロン治療に伴ううつ病の頻度は欧米に比べてやや低いと推定されている。ベータ型インターフェロンによる治療はアルファ型インターフェロンによる治療よりも、うつ病発生率が著しく低いため、うつ状態やその既往のある患者にインターフェロン治療を行う場合には、 α 型は避けるべきである。

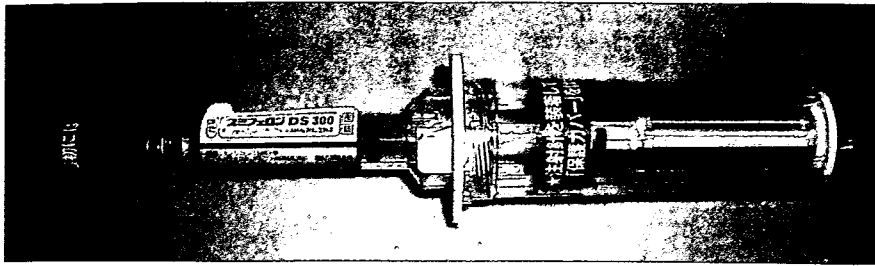


図1 ● 自己注射用のインターフェロン製剤



図2 ● インターフェロン注射器の廃棄ボックス

とってペグ(Peg)インターフェロンといわれる。わが国では、ペグの分子量12kDaのインターフェロン(商品名:ペグイントロン)と40kDaのペグインターフェロン(商品名:ペガシス)が使用可能である。いずれもリバビリン併用治療として使用されることが多く、ウイルス排除をめざす「根治目的」で使用される場合がほとんどである。わが国で行われた治験の成績では、ウイルス排除効果は後者がやや優れているが、副作用(間質性肺炎・血小板減少)もやや強いいため頻回の通院が義務づけられているため、個々の患者について、

いずれのタイプのインターフェロンを使用するかは適応が決められることが多い。

3. インターフェロン自己注射

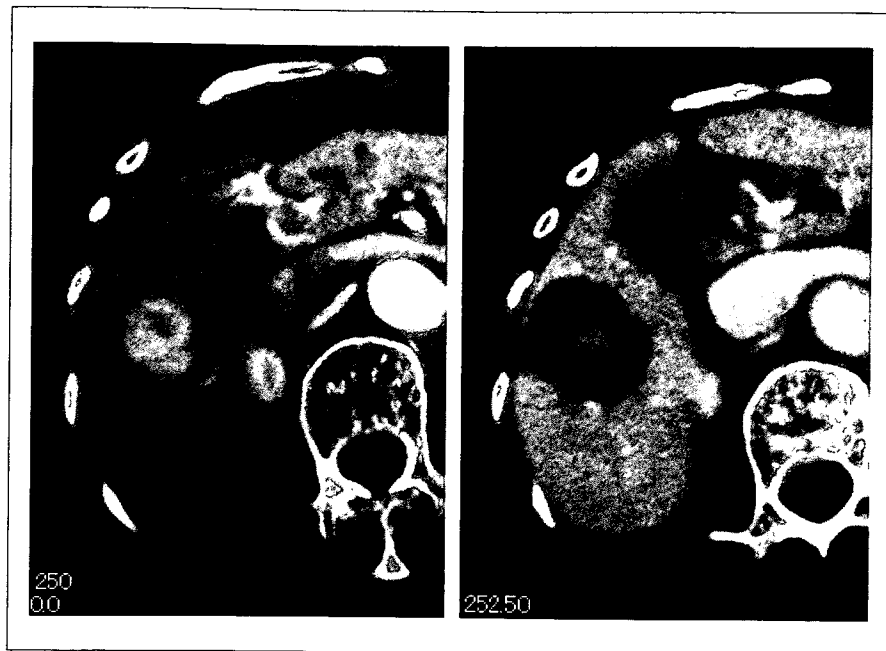
C型慢性肝炎では、インターフェロン自己注射が保険診療可能で、広く行われるに至っている。自己注射は、最低限の注射手技が行える患者であれば、素人にも行えるように注射器に工夫がなされている(図1)。現在行えるインターフェロン自己注射は、インターフェロン単独(リバビリン併用ができない)のみであり、1b型高ウイル

ス量の難治性肝炎に対するウイルス排除効果は不良である。インターフェロン自己注射そのものは、多発性骨髄腫・腎がんその他の疾患で1990年より認可されている治療法であり、C型慢性肝炎に対する認可は2005年と15年遅れた保険承認となっている。C型慢性肝炎に対するインターフェロン自己注射の保険承認が遅れた理由の一つとして、感染性医療廃棄物処理の問題があげられる。

QOLの視点からみたインターフェロン自己注射のメリットは大きく2つある。1つは言うまでもなく、病院に通院しなくてもインターフェロンを注射できるという「時間的」「経済的」な面であり、職場を離れなくても治療継続できるという勤労者にとっての利便性は大きい。

もう1つのメリットは「医学的」理由で、夜間・就寝前にインターフェロンを注射することによる副作用の軽減である。就寝前にインターフェロン注射を行うと、発熱・インフルエンザ様症状・精神的影響その他の副作用が著しく少なくなることが明らかとなっている。コーチゾルの日内変動・脳内アミン・メラトニンなどの観点から種々の研究がなされているが、その詳細な理由はまだ明らかではない。インターフェロンの自己注射は、夜間・就寝前に射ってこそ、QOLからの観点で価値があることを、医師・看護師は患者に十分知らせる必要がある。

自己注射によって損なわれるQOLは、「看護師・医師によらない注射なので、どこか心配」という漠然とした不安があるが、約1カ月の注射続行でほぼ解決できる。また、やや大型の注射器の廃棄ボックス(図2)を月2回の



a) スクリーニングで発見された小型肝癌(ダイナミック CT 像)。

b) ラジオ波凝固療法で良好な壊死に陥った小型肝癌(ダイナミック CT 像)。

図3 ● ラジオ波凝固療法

病院通院時に運ばなければならない「面倒くささ」を患者が訴える場合もあるが、「社会的」「医学的」メリットの大きさを考えると問題にならない。

2007年7月現在、インターフェロン自己注射は、B型肝炎患者には認可されていない。

B型肝炎に対するインターフェロンと核酸アナログ製剤治療

B型慢性肝炎に対する原因療法としての抗ウイルス治療には、インターフェロン注射と核酸アナログ製剤(エンテカビル, ラミブジン, アデホビル)内服の、2つの方法がある。厚生労働省の示しているB型慢性肝炎治療ガイドラインでは、35歳以上の患者では核酸アナログ製剤長期内服、35歳未

満ではインターフェロン治療と核酸アナログ製剤の治療のいずれかを選択することが指針となっている。

年齢によってインターフェロン治療を推奨しない理由にはいくつかある。インターフェロンによるe抗原陰性化・HBVDNAの安定低値化率は若年で有意に高率で、治癒確率が高い。また、核酸アナログ製剤は数年以上の長期内服をせねばならないのに比し、余命の長い若年者では、6カ月~1年の比較的短期で治療が完結するインターフェロン治療のほうが適している場合もある。

一方、DNA陰性化率・ALT正常化率では、一般に核酸アナログ製剤のほうが高率であり、また、インフルエンザ様症状やうつ病などの副作用もないため、これ以上の年齢では、インターフェロンより核酸アナログ製剤を第一

に選択することが推奨される。

肝がん診療をめぐるQOLの問題

1. 肝がんスクリーニングのための定期検診

C型慢性肝炎からは年率1~2%、C型肝硬変からは年率5~8%の肝がん発がんが起こる。小型肝がんであれば、侵襲の少ない経皮的局所治療で十分な治療が行えるため、肝がんが発生しやすい高危険群を設定し、これらの患者に超音波検査を主とする画像診断と腫瘍マーカーを定期的に測定することによる「肝がんスクリーニング」が行われる。このスクリーニングが励行されて肝がんが発見された場合には、肝切除・経皮的局所治療などの「根治的治療」の行える確率が増す¹³⁾。発見された肝がんが3cm・3個以内程度の比較的「早期」であった場合には、侵襲の低い経皮的局所治療が行える機会が増す。

定期的なスクリーニング検査自身は、通院・医療費出費などの負担を患者にもたすが、肝疾患の直接の生命予後に最も関連の強い肝細胞がん発見のためであることを十分に患者に理解してもらう必要がある。肝がん早期発見の臨床は、もともと患者QOLの立場からは心地よいものではないことを十分に周知すべきである。

2. 肝がん診断・告知に伴うQOLの問題

定期的画像スクリーニングで肝がんの早期発見をめざしていた患者では、肝がん出現に対する心の準備状態がで

きていることもあるが、肝がん発見に伴う心の痛手はやはり少なくない。無症状で検診を受けていなかった患者や、若年者、肝疾患に対する予備知識のない患者などでは、一時的な抑うつ状態になることもありうる。一般的に難治性疾患・悪性腫瘍に罹患したことを告知するのと同様の精神的ダメージになりうることを考慮する。さらに、慢性肝疾患を基礎に発がんした場合には、その後も再発を繰り返し予後が必ずしも良くないという知識を有している患者もいるため、時間をかけた対処が必要になることもある。

肝がん治療法別にみたQOLの相違

肝がんが3 cm以下の小型で発見された場合には、根治的治療法として、外科的切除術もしくはラジオ波凝固療法が選択される場合が多い。経皮的ラジオ波凝固療法では、局所麻酔下に経皮的に施行可能であるため広く全国で行われているが、壊死を免れた残存肝がんの状態とならないため、多くの施設では腫瘍周囲5 mm以上の安全域を確保して焼灼・凝固することをめざして行われている(図3a, b)。

根治性・再発率の点では、2 cm以下の肝がん治療では、外科切除・ラジオ波凝固療法の両者は互角であるが、2 cmを超える腫瘍では、ラジオ波凝固療法での局所再発率がわずかに高いのではないかと考えられている。QOLはともかく、「腫瘍の完全除去」を追求するのであれば外科切除のほうが「医学的な根治性」はやや優位である。実際には、3 cm以内の肝がん

ラジオ波凝固療法を行ったあと、局所的に腫瘍が残存しただけでは、追加治療により容易に対処可能であり、生命予後に影響することはまれである。医療経済的な側面も患者のQOLにかかわってくるが、小型肝がんの治療であれば治療効果を勘案しても、RFAが十分に安価で行えることがわかってい¹⁴⁾。

今後は、慢性肝疾患からの発がん過程、小型肝がんの時期の根治療法、再発してからの繰り返し治療など、長い臨床経過のなかでの肝がん治療のQOLが総合的に評価される必要がある。

●文 献●

- 1) 三輪佳行, 森脇久隆: 慢性肝疾患におけるQOLの評価. 臨床成人病, 31: 78-82, 2001.
- 2) 福原俊一, 日野邦彦, 加藤孝治, 他: C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患のHealth Related QOLの測定. 肝臓, 38: 587-595, 1997.
- 3) Foster, G. R., Goldin, R. D., Thomas, H. C.: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of live in the absence of cirrhosis. Hepatology, 27: 209-12, 1998.
- 4) Bonkovsky, H. L., Wooley, J. M.: Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group, Hepatology, 29: 264-270, 1999.
- 5) Hussain, K. B., Fontana, R. J., Moyer, C. A., et al.: Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. Am. J. Gastroenterol., 96: 2737-2744, 2001.
- 6) Younossi, Z. M., Guyatt, G., Kiwi, M., et al.: Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut, 45: 295-300, 1999.
- 7) Gross, C. R., Malinchoc, M., Kim, W. R., et al.: Quality of life before and after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. Hepatology, 29: 356-364, 1999.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金・肝炎等克服緊急対策研究事業(主任研究者, 藤原研司): 「肝がん患者のQOL向上に関する研究」平成14~16年度総合研究報告書. 2005年4月, p.19.
- 9) Wessely, S., Pariente, C.: Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. Psychol. Med., 32: 1-10, 2002.
- 10) Hoofnagle, J. H.: Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. Hepatology, 26: 15-20, 1997.
- 11) Dale, J. K., Di Bisceglie, A. M., Hoofnagle, J. H.: Chronic fatigue syndrome: Lack of association with hepatitis C virus infection. J. Med. Virol., 34: 119-121, 1991.
- 12) Asnis, G. M., DeLa Garza, R.: Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. J. Clin. Gastroenterol., 40: 322-335, 2006.
- 13) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班: 肝癌診療ガイドライン2005年版. 金原出版, 東京, 2005, p.168.
- 14) Ikeda, K., Kobayashi, M., Hosaka, T., et al.: Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3cm or less in diameter. Hepatol. Res., 33: 241-249, 2005.

厚生労働省補助事業
新カリキュラム対応研修
講義研修テキスト
肝疾患

発行：財団法人日本薬剤師研修センター

2007年9月15日 印刷

2007年9月20日 発行

編 集 (財) 日本薬剤師研修センター

発 行 (財) 日本薬剤師研修センター

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番13号

三会堂ビル6階

電話 (03) 3568-8201

印 刷 興和印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はおとりかえいたします。

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版社の権利の侵害となりますので、その場合にはあらかじめ日本薬剤師研修センターあて許諾を求めてください。

肝疾患の病態と最新の治療

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

分院長 熊田 博光

目 次

C型肝炎ウイルス	3
C型肝炎の治療法	4
C型肝炎のガイドライン	9
B型肝炎ウイルス	12
B型肝炎の治療法	17
B型肝炎治療のガイドライン	27

■■■ C型肝炎ウイルス ■■■

我が国の肝臓癌は年々増え続けていますが、その主な原因は肝炎ウイルスによる肝臓癌が最も多いとされています。その中でも特にC型肝炎が全体の9割を占め、残りの1割はB型肝炎です。その他、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、ヘモクロマトーシスなどがありますが、肝臓癌の原因としては極めて少ない。(図1)

そこで、今回はC型及びB型肝炎の病態とその予後、更には治療について話を進めます。

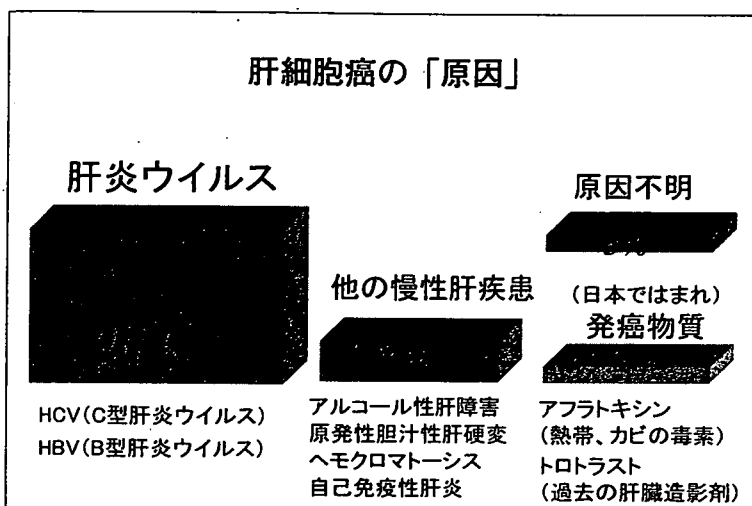


図1 肝細胞癌の「原因」

まずC型肝炎は、発見されたのが1989年とB型肝炎から遅れて約30年経っていました。当時は原因不明の輸血後の肝炎として、非A非B型肝炎として言われていました。

こうしたC型肝炎の患者さんで、1963年～1977年頃に虎の門病院に入院した464人の内、予後が確定した352人についてみると、現在迄慢性肝炎で生存している人は178名(50.6%)に過ぎず、肝硬変に進行した人が84名(23.9%)、肝臓癌へ進行した人が51名(14.5%)、他病死が39名(11.1%)でした。

このようにC型慢性肝炎は、長期に無治療で経過すると約40%が肝硬変・肝癌に発展することが解りました。その為、C型肝炎に対する対策が急がれた訳であります。(図2)

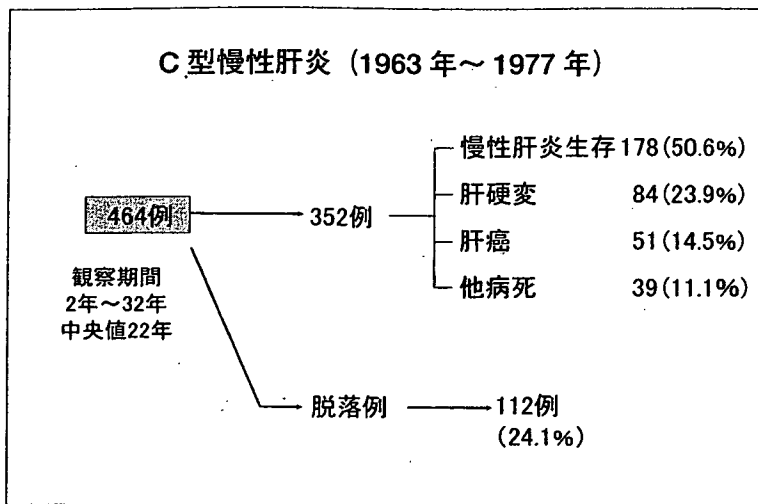


図2 C型慢性肝炎 (1963年～1977年)

■■■ C型肝炎の治療法 ■■■

実際に我が国において、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の適応と変遷をみてみますと、(図3)のように、1992年2月にまずインターフェロン療法6ヶ月間投与の承認がなされました。しかし、その後10年間の空白を経て、2001年12月に、現在最も使われている Pegインターフェロン+リバビリン併用療法の原型である、イントロン+リバビリンの併用療法6ヶ月投与が承認されました。続いて2002年2月には、インターフェロンの再投与及び投与期間制限の撤廃、2003年12月には、週1回投与すれば良いという Pegインターフェロン (ペガ

C型慢性肝炎 に対する IFN 療法の適応の変遷

1992年 2月	・ インターフェロン療法6ヶ月承認
2001年 12月	・ イントロン+リバビリン併用療法6ヶ月承認
2002年 2月	・ IFN の再投与および 投与期間制限の撤廃
2003年 12月	・ ペグインターフェロン(ペガシス) 1年承認
2004年 12月	・ 1b高ウイルスのペグイントロン+リバビリン1年承認
2005年 4月	・ インターフェロン自己注射承認
2005年 12月	・ 1b高ウイルス以外ペグイントロン+リバビリン6ヵ月承認
2006年 4月	・ 肝硬変へのインターフェロン承認(1b高ウイルス以外)
2007年 1月	・ ペガシス+コペガス(リバビリン)併用療法承認

図3 C型慢性肝炎に対するIFN療法の適応の変遷

シス)の1年間投与が承認されました。2004年12月になり、1b高ウイルス量のPegイントロン+リバビリン併用療法1年間投与が承認され、2005年4月には、インターフェロンの自己注射の承認、2005年12月には1b高ウイルス量以外のPegイントロン+リバビリン併用療法6ヶ月投与の承認、2006年4月には、肝硬変へのインターフェロンの承認(1b高ウイルス量以外)、2007年1月には、ペガシス+コペガス(リバビリン)併用療法の承認がなされました。

このように、2000年以降毎年新しい治療が開発、承認されてまいりました。(図3)

C型肝炎に対してインターフェロン療法が使われだしたのは、日本では1992年ですが、実際に虎の門病院で行ったC型肝炎の患者さん1643人についてみると、無治療例の452人に比べ、インターフェロンを行って治癒した461人では、発癌率は十分の一に減少致しました。また、ウイルスは駆除出来なかったものの、肝機能正常が持続した145人からの肝臓癌も極めて少ない事が解ります。

一方、インターフェロンを投与して治らなかった人でも、5年間はその発癌率は無治療例の5%から3%に減っていますが、その後10年目では15%の発癌率となりました。

その為C型肝炎に対しては、徹底的にインターフェロン療法を行って肝炎を鎮静化あるいは治癒させることが大切となります。(図4)

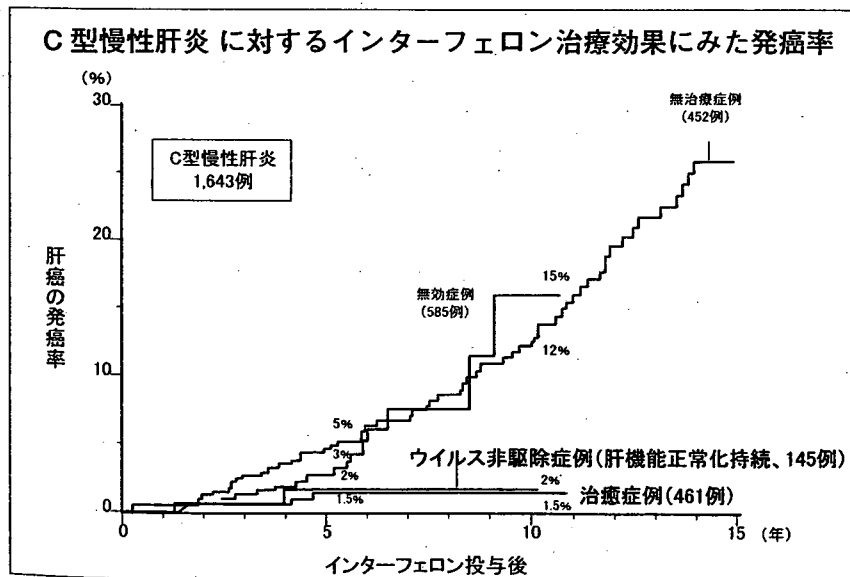


図4 C型肝炎に対するインターフェロン治療効果別にみた発癌率

一方C型肝炎には、ジェノタイプとウイルス量が治療に大きく関与することが明らかとなっています。ジェノタイプは、我が国では1bが全体の70%、2aが20%、2bが10%認められております。またウイルス量も、アンプリコア法で100Kcopy以上と100Kcopy未満に分けてみますと、その治療効果は大きく変わる事が明らかとなっております。

特にインターフェロン単独時代、すなわち2000年までは1b高ウイルス量に対するインターフェロン単独療法では5%しか治癒しなかった人が、リバビリンの併用療法になると59%の人が治癒するようになりました。

一方、2a・2bの高ウイルス量に関しても単独時代は50%、リバビリン併用になると88%の著効が得られることになりました。しかし低ウイルス量に関しては、単独療法でも治療効果は高く、併用療法を行ってもその差はみられませんでした。

こうしたことから、C型肝炎に対するリバビリン併用療法は高ウイルス量のみに限られ、低ウイルス量では単独療法が主体となりました。(図5)

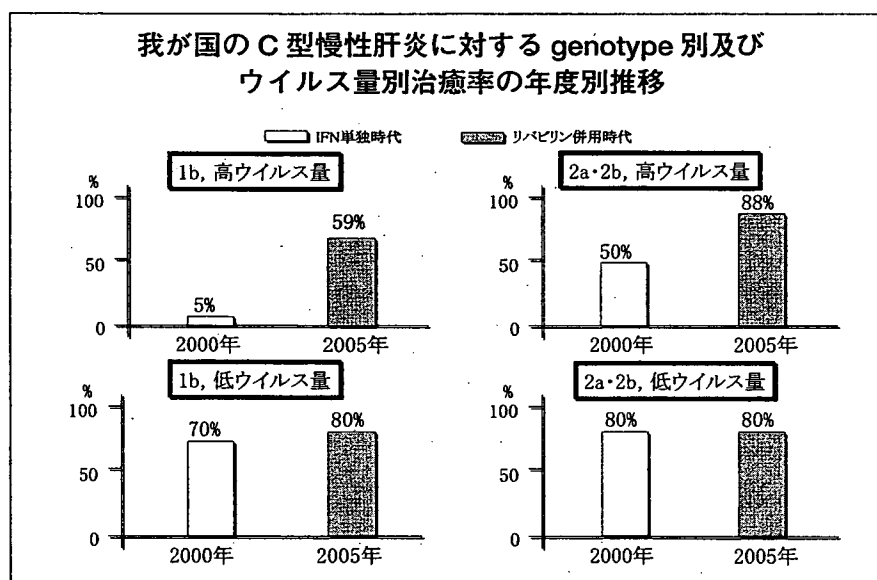


図5 我が国のC型肝炎に対する genotype 別及びウイルス量別治癒率の年度別推移

そこで、虎の門病院におけるC型肝炎に対するインターフェロン療法の実体を示します。当院では、1992年以前からインターフェロン療法を行っている為、現在でもなおかつインターフェロン単独療法が、全体の75%を占めている。トータルでインターフェロン単独療法は3638例であるが、治癒目的の治療が2794例で、そのうち1201例(43%)が治癒している。