

図 2 内視鏡ファイリングシステムのネットワーク

上部消化管系

<p>検査項目</p> <p>上部消化管内視鏡(外科) 小腸内視鏡(消化器科) 小腸内視鏡(外科) 超音波内視鏡</p> <p>↓追加 削除</p>	<p>主訴</p> <p><input type="checkbox"/>胸膈下 <input type="checkbox"/>心か部痛 <input type="checkbox"/>心か部不快感 <input type="checkbox"/>嘔吐・嘔気 <input type="checkbox"/>貧血 <input type="checkbox"/>嚥下困難 <input type="checkbox"/>腹部膨満感 <input type="checkbox"/>体重減少 <input type="checkbox"/>上部消化管造影異常陰影 <input type="checkbox"/>腫瘍マーカー上昇 <input type="checkbox"/>吐血 <input type="checkbox"/>タール便 <input type="checkbox"/>なし <input type="checkbox"/>その他</p> <p>移動 <input type="radio"/>歩行可 <input type="radio"/>車椅子 <input type="radio"/>ストレッチャー</p> <p>検査承諾書 <input type="radio"/>済 <input type="radio"/>未</p> <p>前処置薬 <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無 ブスコピン グルカゴン <input type="radio"/>可 <input type="radio"/>不可 <input type="radio"/>可 <input type="radio"/>不可</p> <p>キシロカインアレルギー <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無 <input type="radio"/>不明</p> <p>抗凝固薬服用 <input type="radio"/>服用有り <input type="radio"/>服用無し 中止可否 <input type="radio"/>中止可能 <input type="radio"/>中止不可</p> <p>*中止の場合は中止日数をフリーコメントに記載してください。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>要薬</th> <th>処方日</th> <th>結果</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HBV</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>梅毒TP</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HBs抗原</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HBs抗体</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	要薬	処方日	結果	コメント	HBV				梅毒TP				HBs抗原				HBs抗体				<p>付加項目</p> <p><input type="checkbox"/>生検 <input type="checkbox"/>Hb check <input type="checkbox"/>EUS <input type="checkbox"/>ヨード染色 <input type="checkbox"/>マーキング <input type="checkbox"/>経腹スコープ使用 <input type="checkbox"/>拡大内視鏡使用 <input type="checkbox"/>主治医施行 <input type="checkbox"/>消化管造影</p> <p>鎮静剤使用 <input type="radio"/>希望する <input type="radio"/>希望しない</p> <p>鎮静剤 <input type="checkbox"/>フルミカム <input type="checkbox"/>セロシン <input type="checkbox"/>その他</p> <p>鎮痛剤使用 <input type="checkbox"/>オピオイド <input type="checkbox"/>ベンタジン</p> <p>他院からの紹介 <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>後診察 <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>前検査 <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p>
要薬	処方日	結果	コメント																			
HBV																						
梅毒TP																						
HBs抗原																						
HBs抗体																						
<p>検査項目</p> <p>臨床診断</p> <p>病名 病名登録 C</p> <p>検査目的</p> <p>C</p> <p>フリーコメント</p>																						

臨床診断、検査目的は必須入力です。

緊急検査 検査日時: 日保留 予約 確定 閉じる

図 3 内視鏡オーダー画面(電子カルテから)

検査項目、病名、検査目的、依頼内容、主訴、移動手段、承諾書の有無、前投薬、キシロカインアレルギーの有無、抗凝固薬の有無、付加項目(ヨード散布、スコープの種類、施行医の指定など)を入力する。

図 4 内視鏡所見入力画面(内視鏡ファイリング端末より)

患者属性(氏名, 性別, 生年月日, ID, 入院外来の別など), 検査属性(検査オーダー医, 検査医, 検査日, 検査装置, 撮影枚数, 検査開始・終了時間)は, 内視鏡ファイリングシステムと電子カルテとの連携により自動的に入力される。診断名, 前処置薬, 合併症, 所見などは検査後入力する。

検査一覧表を作成し, 検査内容, 前処置薬, 合併症, 鎮静薬をチェックし, 効率よく検査が行えるよう準備を行う。

2. 検査前

検査装置側端末に患者IDを入力する(診察券を通す)ことにより, 患者属性, 検査部位, 依頼内容, 主訴などが内視鏡検査画像データベースに反映される。

3. 検査終了と内視鏡所見入力

検査装置端末の終了ボタンを押すと, 内視鏡画像がファイリング端末に転送される。検査医は, ファイリング端末にて検査画像を閲覧し, レポートに載せる画像を選び, 所見を文章で入力する。次回検査に役立てるよう, 前処置薬を所見登録の必須データとしている。

レポートには電子カルテから送られてきた依頼内

容, 主訴, 年齢, 性別, 患者IDなどがすでに記入されており, 検査医が行うのは所見のみの入力である(図4)。検査項目, 臓器, 部位, 診断, 処置については, テンプレートを用意し, 語彙の選択のみで, 所見を完成させることもできる(図5)。

4. 所見の閲覧

これらの画像データおよび登録されたレポート情報は, 直ちに病院内のすべての電子カルテ端末より閲覧可能であり, 外来, 病棟での患者説明や検討会において活用されている。内視鏡所見, および画像はすべてのファイリング端末で閲覧(図6)できる。

内視鏡部門システムには, 旧システムでの内視鏡画像も全例蓄積されており, 短時間で過去の検査画像と比較検討することができる。

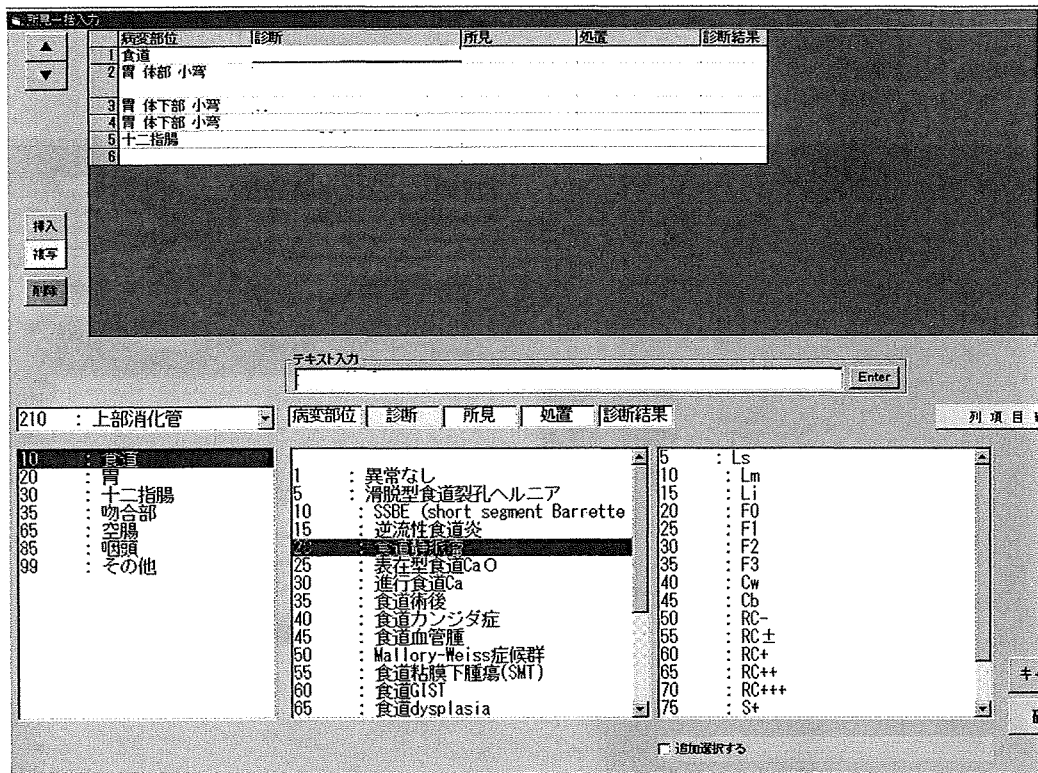


図 5 内視鏡所見入力・テンプレート

臓器、部位、診断、所見、処置については、テンプレートを用意し、語彙の選択のみで所見を完成でき、同時にデータベースとなる。

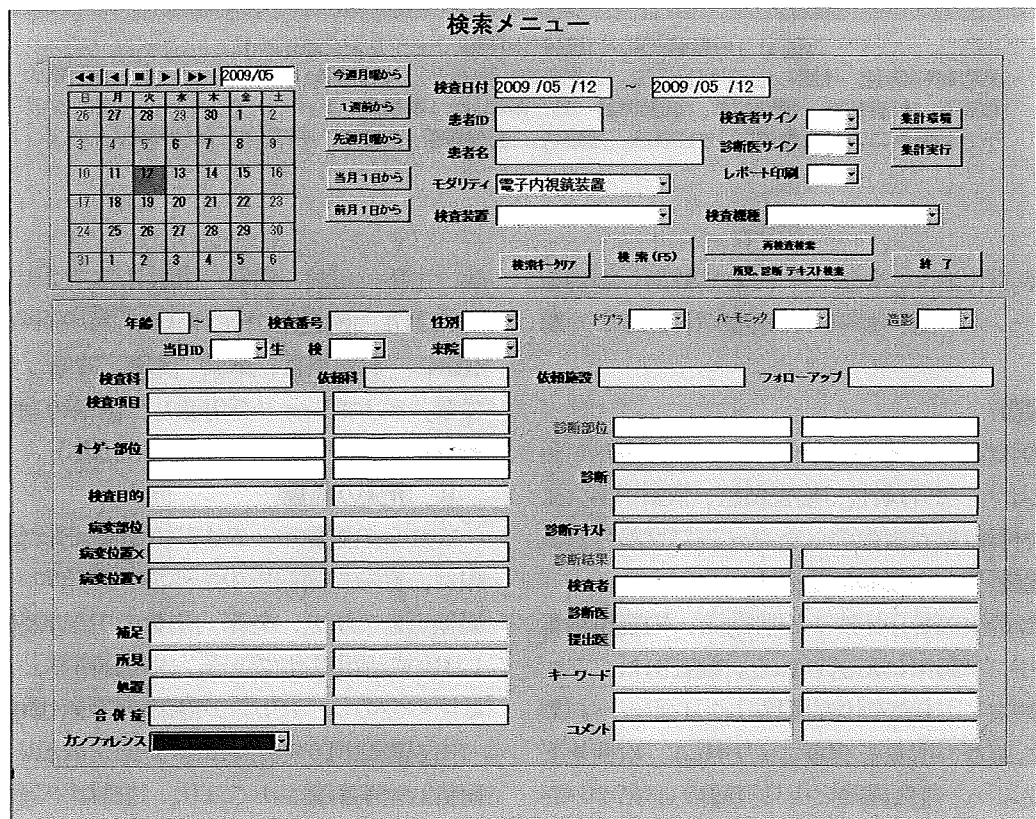


図 6 検索画面

検査医、検査日、診断、検査目的、所見内の語彙などから、多角的な検索が可能である。

A. 毎朝のカンファレンス

前週の全検査の画像，所見の検討を行っている。ファイリングシステム端末3台，プレゼン用の液晶モニタ，電子カルテ端末2台を用い，できるだけ短時間で行えるようにしている。専門医による所見のダブルチェックを全症例について行い，見逃しや誤診のチェックを行うことで医療安全の向上に努めている。

病理結果を全員で確認し，所見に加え治療方針の決定も行っている。これは研修医，レジデントなどの内視鏡トレーニング，貴重な症例の共有にも役立っている。最終的なデータベース入力もこのときに行っている。

B. 早期胃癌カンファレンス

月に2回，上部消化管を専門とする外科医と内視鏡医とで，胃癌症例の治療方針の決定および治療後症例の病理結果を含めた報告を行っている。

C. 大腸癌カンファレンス

下部消化管を専門とする外科医と内視鏡医とで，前週に行ったすべての大腸内視鏡症例の検討および治療方針の確認を行っている。

Ⅲ. 内視鏡データベースとその利用法

データベースは，オーダー時の患者情報，検査情報，画像，所見入力項目で構成されている。

1. 検査統計

毎月の検査・治療項目ごとの件数を抽出し，統計データとして内視鏡部運営委員会の資料作成などに利用されている。

2. 臨床研究のためのデータ収集

診断だけでなく，検査日，合併症，キーワード，検査医，生検，治療など，さまざまな視点で検索を行うことができるため，目的にあった症例を短時間で拾い上げることができるようになった。

また，データベースには所見をテンプレートにて入力しており，手書きの所見に比べ部位や所見が統一され，内視鏡情報の整理が容易になった。このため，画像と文字情報の多様な組み合わせによる情報整理検索が可能となった。

Ⅳ. 電子カルテとの連携における問題点

1. 病理オーダーとの連携，コスト入力

内視鏡検査は，病理オーダーを行うことが多い。病理オーダーには，悪性の有無などの依頼目的，免疫染色などの特殊検査依頼以外に，内視鏡所見の添付が必要である。

内視鏡部門システムから直接病理部門にオーダー発生ができ，内視鏡所見が病理オーダー項目に反映されれば，検査医は追記の項目を入力するのみで，スムーズにオーダーを行うことができるが，電子カルテシステムは導入当時，予算の都合で内視鏡と病理の通信手段が採用されなかったため，内視鏡レポート入力後，改めて電子カルテ端末より病理オーダー入力を行わねばならない。

さらに，コスト入力は電子カルテでのみ入力可能で検査医が行うことになっているため，検査医は検査終了後ファイリングシステム端末での所見入力以外に，電子カルテにアクセスし，病理検査オーダーとコスト入力(検査・治療実施項目，使用薬剤など)を行う必要があり，業務が煩雑となっている。

2. X線画像との連携

透視を併用したERCP，EIS，ステント挿入などの検査・治療時のX線画像は，電子カルテ内に放射線画像として取り込まれるのみで，ファイリングシステム(内視鏡所見画面)への取り込みができないため，所見参照が容易に行えない。透視画像を内視鏡所見に取り込めるようになることが望ましい。

V. 内視鏡データベースシステムの今後の課題

今後，内視鏡データベースは，単に検査画像の集約，所見診断情報の登録だけにとどまらず，内視鏡検査部門の運用サポートにまで発展することが望ましいと思われる(表2)。

1. 内視鏡室における問診情報の入力・前処置内容の入力

現在は前投薬のみ検査医が所見入力，記録しているが，大腸内視鏡時の前処置薬や，検査当日に行った問診などの記録は，看護サイドで電子カルテに記載している。前回の記録を参照するためには，電子

表 2 問題点と今後の課題

電子カルテとの連携	① 病理オーダーの同時発生 ② 透視画像の取り込み ③ コスト入力同時発生
内視鏡データベースの充実	① 内視鏡室における問診情報の入力・前処置内容の入力 ② 検査・処置中の看護記録の取り込み ③ 検査中の生体モニタ情報と内視鏡ファイリングシステムとのリンク ④ 内視鏡検査中の動画記録、および内視鏡検査室内の映像記録(検査室内の風景記録)→内視鏡ファイリングシステムとのリンク ⑤ 内視鏡ファイリングシステム端末と電子カルテ端末の共有化 ⑥ スコープの洗浄管理、使用歴管理(トレーサビリティ)

カルテを開く必要がある。これらが内視鏡レポート端末で一括して入力・閲覧できることが望まれる。

2. 検査・処置中の看護記録の取り込み

内視鏡治療の場合は、内視鏡を用いた手術であると考え、手術室と同様の管理が望まれる。

通常検査でも、近年鎮静剤を使用する例が増加している。リスクマネジメントとして、バイタルの経時的記録は看護師が電子カルテに入力しているため、内視鏡データベースには反映されていないが、一括管理の観点から取り込みを目指している。

3. モニタ情報記録と内視鏡ファイリングシステムとのリンク

偶発症発生時などのリスクマネジメントとして、所見とは別に内視鏡検査画像とリンクさせて内視鏡検査中の動画記録、および内視鏡検査室内の映像記録(検査室内の風景記録)を残すことが今後必要になると思われる。

4. 内視鏡ファイリングシステム端末と電子カルテ端末の共有化

所見を病棟の電子カルテからも入力できれば、さらに効率よく時間を使うことができると思われる。内視鏡室内に電子カルテと内視鏡ファイリングシステム端末の2台を置く必要がなくなり、スペースの節約にもなる。ただし、所見の書き換えなどの面での管理と安全性の確保が必要である。

5. スコープのトレーサビリティ

検査医、使用洗浄機、洗浄時間、検査名、故障内容と原因、メンテナンス結果などの入力を行うことで、より効率的にスコープの管理・更新を行い、感

染症などが発生した際に発生源をたどるために、トレーサビリティの確保が求められている。

文 献

1. 池田昌弘:画像ファイリング・画像処理システムの現況. 新医療21:53-55, 1994
2. 道田知樹, 池田昌弘:国立大阪病院における内視鏡画像ファイリングの運用. 消化器内視鏡12:1399-1402, 2000
3. 道田知樹, 池田昌弘:内視鏡データベース—画像ファイリングシステムを用いた内視鏡情報管理—. 消化器内視鏡10:719-724, 1998

Legends to Figures and Tables

- Figure 1 Network of the endoscopy filing system and the electronic medical records system.
- Figure 2 Network of the endoscopy filing system.
- Figure 3 Computer screen for ordering endoscopy in the electronic medical recoding system. Items are; organ of endoscopy, chief complaints and diseases of patient, aim of examination, manner of patient transfer, informed consent, premedications, history of xylocain allergy, intake of anticoagulants, and optional orders (iodide spraying, appointment of scope and examiner, etc.).
- Figure 4 Computer screen of the report input in the endoscopy filing system. Attributes of patient (name, sex, birth date, ID, inpatient/outpatient) and attributes of examination (ordering doctor, examiner, examination date and time, endoscopic apparatus used, number of images) are automatically imported from the electronic medical records system and the endoscopic filing system. Endoscopic findings and diagnosis, premedications actually used, and accidents are input in

this scene.
Figure 5 Computer screen showing templates of endoscopy report input.
Templates for organ and location, findings and diagnoses, and treatments can be used for the reporting system. These items are incorporated into the database system.
Figure 6 Initial computer screen in the database

retrieval in the endoscopy filing system.
Wide access to the database is available through the items of examiner, ground or aim of examination, examination date, diagnosis, and endoscopic findings.
Table 1 Outline of our endoscopy filing system.
Table 2 Problems in the management of our endoscopy filing system.

第26回 重点卒後教育セミナーのご案内

会 長: 岩男 泰(慶應義塾大学)

会 期: 2009年11月1日(日) 10:00~16:00

会 場: 東京ビッグサイト 7F 国際会議場

テ ー マ: 「大腸疾患—内視鏡診断学の最前線」

(講 師): 齊藤裕輔(市立旭川病院), 大川清孝(大阪市立総合医療センター), 松本主之(九州大学), 味岡洋一(新潟大学), 飯沼 元(国立がんセンター), 掛村忠義(東邦大学医療センター), 田中信治(広島大学)
ランチョンセミナー: 矢作直久(虎の門病院)

募集人数: 300名

受講料: 10,000円

応募資格: 日本消化器内視鏡学会会員(原則として本学会専門医または同等以上の経験を有する者)

応募要領: FAX 申込書またはE-mailにて, 氏名, 所属, 所属先住所, 連絡先住所(所属先住所と異なる場合), 電話番号, FAX番号, 本学会会員番号, 専門医資格の有無を明記のうえ, 下記までお送りください。
なお, 募集人数になり次第, 締め切らせていただきます。

受講料の払い込み方法は, 応募後, FAXまたはE-mailにてご連絡・ご返信申し上げます。

申 込 先: (株)相鉄エージェンシー・コンベンション課

日本消化器内視鏡学会 第26回重点卒後教育セミナー事務局 担当:矢野

〒221-0052 横浜市神奈川区栄町5-1 YCS 5階

TEL 045-450-1831 FAX 045-441-8444 E-mail: juuten@soag.co.jp

第25章 siRNA による C 型肝炎遺伝子治療

坂本直哉*¹, 横田隆徳*²

1 要旨

RNA 干渉は、近年報告された特異的 RNA 破壊・遺伝子発現抑制法であり、広汎な疾患での臨床応用を視野に入れた基礎研究が行われている。我々は HCV ゲノムを標的とした siRNA が HCV レプリコン細胞内増殖を強力かつ特異的に抑制し、さらにマウス肝組織においても siRNA 発現がウイルス蛋白発現を抑制することを見出し、新世界ザルのサロゲートモデルで遺伝子治療を試みている。近い将来 siRNA を用いた治療が HCV 感染に対する新たに有効な治療オプションとなることを期待したい。

2 はじめに

現在 C 型肝炎ウイルス (HCV) に対して、インターフェロン投与を基軸とする治療法が唯一の抗ウイルス療法である。2004 年 12 月より PEG インターフェロン・リバビリン併用 48 週療法が始まり、平均約 50% の症例にウイルス排除をもたらすことが可能となった。しかし、その反面、治療中も血中ウイルス消失が全く起こらない治療抵抗例 (null response)、副作用等による治療困難例等が浮き彫りになって来た。従って、全く新しい作用機構に基づいた治療法の開発が必要である。

近年遺伝子治療技術の進歩と共に、ウイルス肝炎を標的とした様々な遺伝子導入・抑制療法が開発され、一部は早期臨床試験段階まで進んでいる¹⁾。しかし、その遺伝子導入・抑制効率の問題から実用化されているのはごく一部の手法のみである。

3 RNA 干渉による遺伝子発現制御機構

RNA 干渉 (RNA interference ; RNAi) とは、二重鎖 RNA による遺伝子不活化の機構であ

* 1 Naoya Sakamoto 東京医科歯科大学 消化器内科 准教授

* 2 Takanori Yokota 東京医科歯科大学 神経内科 准教授

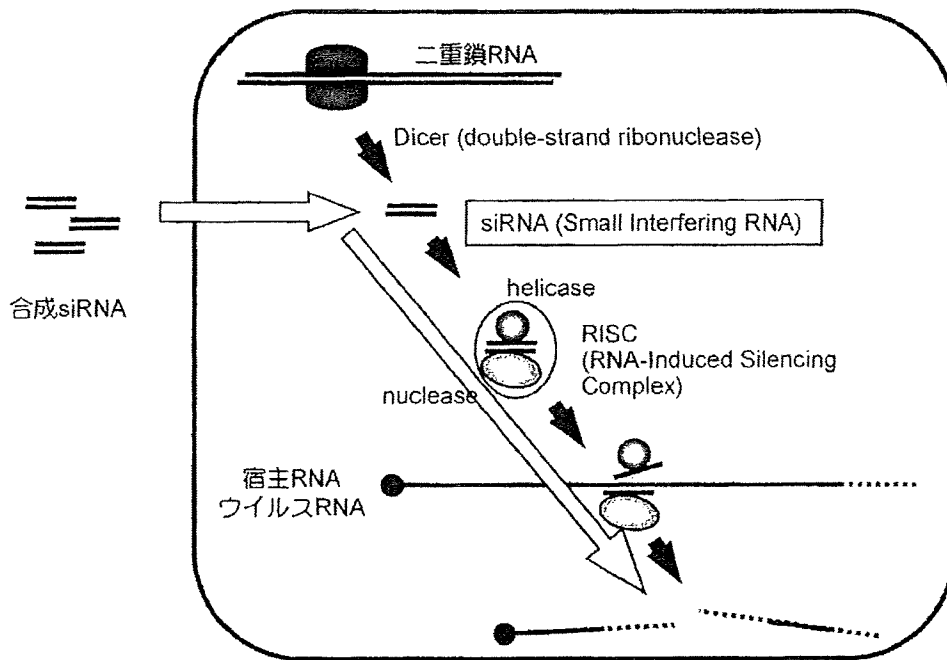


図1 RNA interference の機構

り、当初線虫・植物細胞などで報告されていた。ほ乳類細胞では二本鎖 RNA は非特異的細胞毒性を来すため、この RNAi は証明されていなかったが、2001 年 Tuschl らにより、約 19～21 塩基の短い RNA, small interfering RNA, siRNA を細胞内に導入することにより、ほ乳類細胞においても細胞毒性を示すことなく標的 RNA を切断・破壊できることが報告され²⁾、その高い遺伝子抑制効率・特異性から種々の遺伝子発現制御の手段として広く応用されるに至った (図1)。ウイルス感染に対する応用としてはこれまで、HIV、ポリオウイルス、インフルエンザウイルス、SARS ウイルス、B 型肝炎ウイルス等の増殖抑制を標的とした siRNA の報告がなされている。我々は、この siRNA を用いた RNAi による HCV 増殖抑制効果の解析とその臨床応用の可能性について検討したので詳述する。

4 siRNA は HCV レプリコン増殖を強力に抑制する

siRNA の標的として、HCV ゲノムの 5'非翻訳領域 (5'-UTR) を選択した (図2A)。この部位は、ウイルス全蛋白の翻訳を司る internal ribosome binding site (IRES) が存在し、異なるウイルス株間で遺伝子配列の相同性が最も高い領域である。5'-UTR に 5 種類の siRNA を設計・合成し、HCV レプリコン発現細胞^{3,4)}に siRNA を導入したところ、用量依存性にレプリコン増殖の抑制が認められ、その効果は翻訳開始コドン直上を標的とした siRNA #331 におい

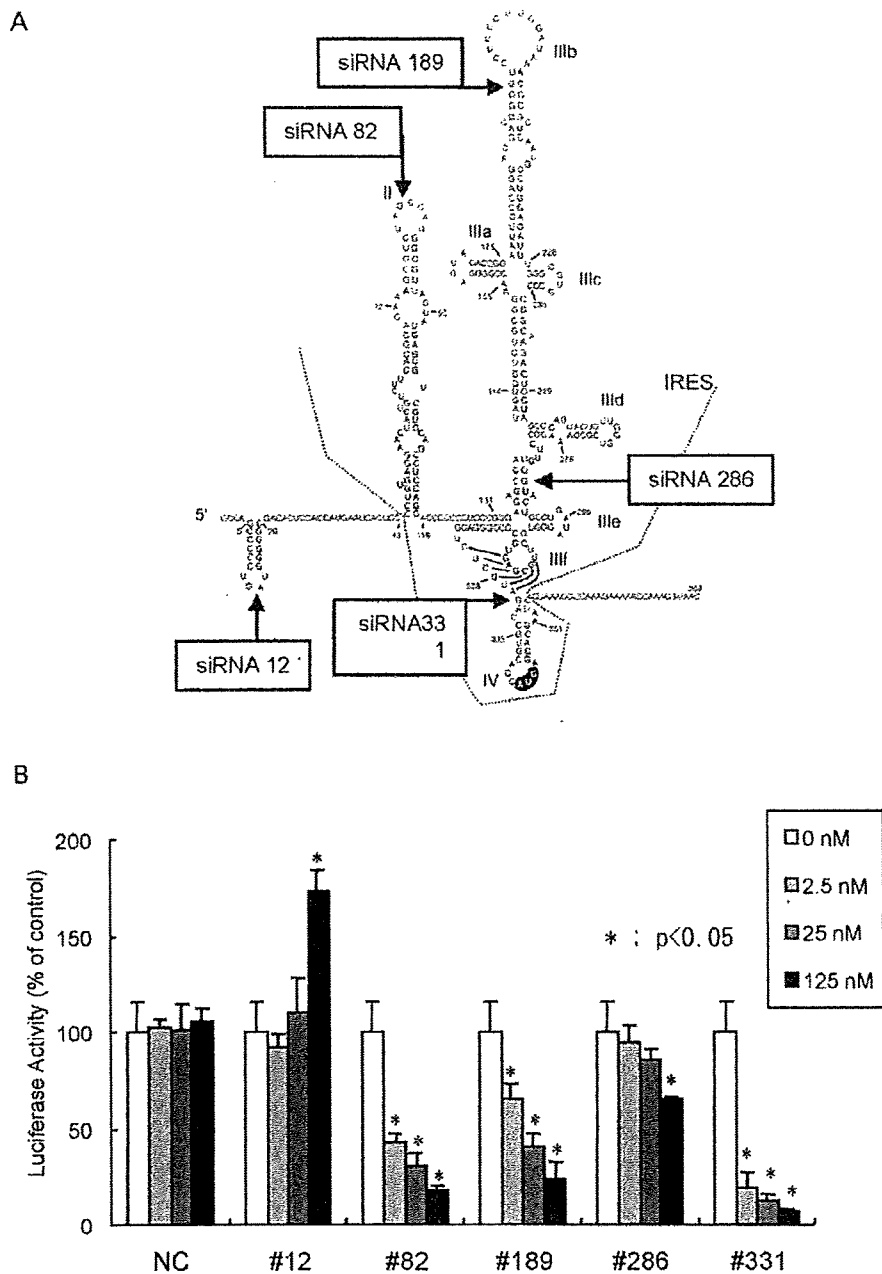


図2 siRNAの標的部位(A)と細胞内直接導入によるレプリコン増殖抑制効果(B)

で最大97%と最も著明に認められた(図2B)⁵⁾。

続いて、siRNAの持続的な効果を得るために、ヒトU6プロモーター下にステムループ型siRNA(short hairpin RNA; shRNA)を発現するアデノウイルスベクターを構築し(図3A)、レプリコン細胞に感染させたところ、siRNA直接導入同様のウイルス抑制効果が認められたのに加え、1回の感染でレプリコン増殖が持続的に抑制され、感染8日目にはレプリコン増殖はほぼ完全に抑制された(図3B)。さらに、siRNA発現アデノウイルスを5'-UTR-ルシフェラー

第25章 siRNA による C 型肝炎遺伝子治療

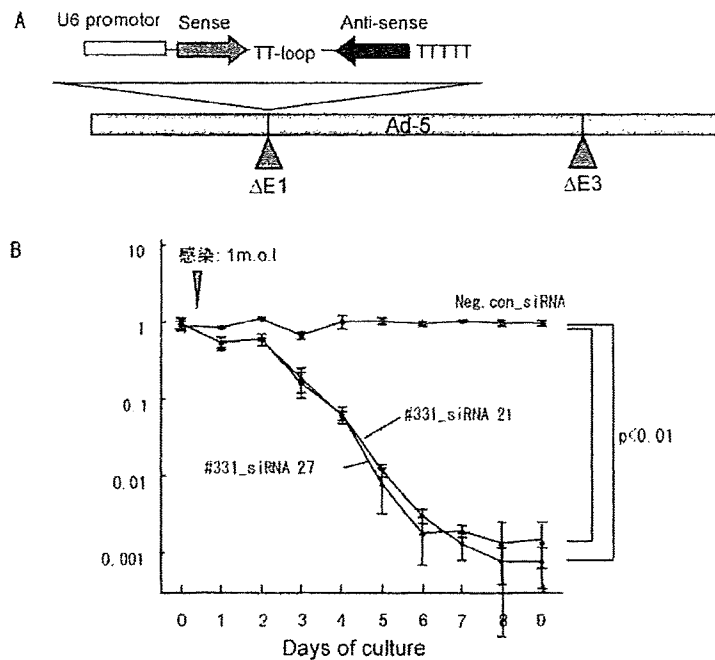


図3 siRNA 発現アデノウイルス (A) と HCV 増殖抑制効果 (B)

ゼレポーター蛋白を発現するアデノウイルスとともにマウスに投与したところ、肝組織におけるウイルス蛋白翻訳が有意に抑制され、*in vivo* においても siRNA が有効に作用することを確認した (図4)。

HCV はヒトとチンパンジーにしか感染しないが、GBV-B は HCV に最も近縁なウイルスで、基本的に遺伝子構造も酷似し、新世界ザル (タマリン・マーモセット) 急性肝炎を呈する。我々は急性 GBV-B 肝炎のサロゲートモデルにおいて、カチオン性ベクターを用いて siRNA の治

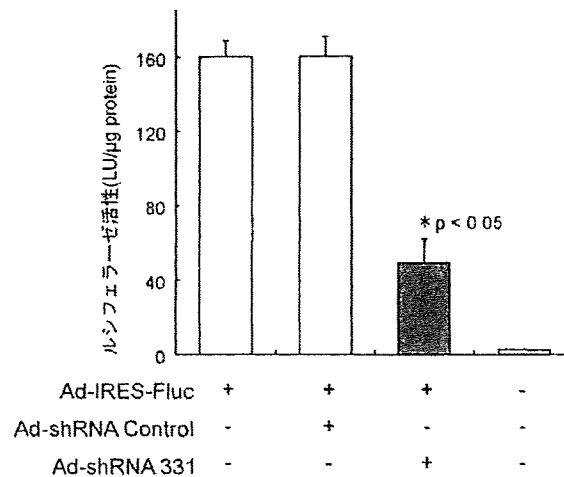


図4 マウスへの siRNA 発現アデノウイルス感染による HCV 翻訳抑制

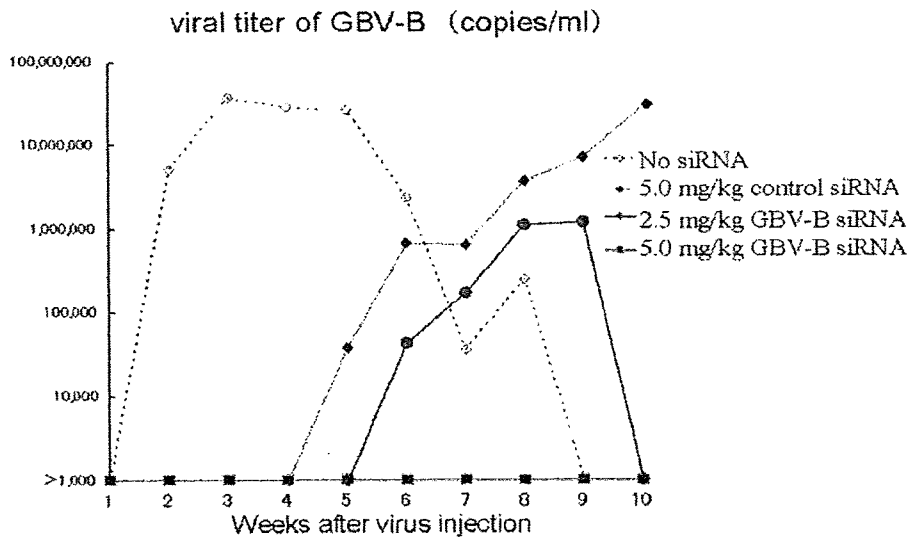


図5 タマリンへのGBV-B感染におけるsiRNA投与の効果

療実験したところ、図5に示すように5.0 mg/kgでウイルスの増殖抑制効果を認めた。しかし、コントロールsiRNAにも有効性があり、その機序としてsiRNA/カチオンベクターによるエンドゾームの自然免疫受容体を介したインターフェロン反応が関与していることを示した⁶⁾。

4.1 臨床実用に向けた課題

siRNA治療の臨床使用に向けてはいくつかの技術的課題がある。①siRNAが本来の標的遺伝子以外に作用してしまう“off target” effect, ②生体への安全・高効率な遺伝子導入技術の開発, ③治療効果・安全性検証のためのウイルス感染動物モデル, ④siRNA効果持続のための工夫などである。これらの問題も、siRNA配列の最適化、肝を標的とした核酸キャリア・ヒト肝細胞移植マウス・化学修飾siRNAの開発などにより着実に解決されつつある。

5 おわりに

現在、より安全・有効なHCV治療を目指して、数々の抗ウイルス療法が欧米を中心に開発・治験中である。近い将来siRNAを用いたHCV治療が臨床の現場に登場し肝炎治療を変える日が来ることを期待したい。

文 献

- 1) C. Noguchi *et al.*, *Hepatology*, 41, 626-633 (2005)
- 2) DR. Taylor, *J. Virol.*, 79, 6291-6298 (2005)
- 3) SM. Elbashir, *Genes Dev.*, 15, 188-200 (2001)
- 4) Y. Tanabe *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 189, 1129-1139 (2004)
- 5) T. Yokota *et al.*, *EMBO. Rep.*, 4, 602-608 (2003)
- 6) T. Yokota *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 361, 294-300 (2007)

治療薬 ハンドブック

Handbook of
CLINICAL
DRUG

薬剤選択と処方のポイント

2009

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝
乾 賢一 / 林 昌洋

JiO じほう

治療薬ハンドブック2009

薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,200円(税別)

平成20年1月25日 2008年版発行
平成20年4月15日 2008年版第2刷発行
平成21年1月30日 2009年版発行

監修 高久 史麿
編集 堀 正二・菅野健太郎・門脇 孝
乾 賢一・林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 株式会社 じほう

101-8421 東京都千代田区一ツ橋2-6-3(一ツ橋ビル)

電話 編集 03-3265-7755 販売 03-3265-7751

振替 00190-0-900481

〈大阪支局〉

541-0044 大阪府中央区伏見町2-1-1(三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

©2009 組版 (株)ビーコム・凸版印刷(株)／印刷 凸版印刷(株)／製本 (株)星共社
Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社じほうが保有します。

万一落丁、乱丁等の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-8407-3909-2

・JCLS<(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複製される場合は、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。

気管支拡張薬

関谷 潔史 (相模原病院臨床研究センター)

気管支喘息治療薬

秋山 一男 (相模原病院 副院長・臨床研究センター長)

関谷 潔史 (相模原病院臨床研究センター)

秋山 一男 (相模原病院 副院長・臨床研究センター長)

【消化器系】

鎮痙薬

大島 忠之 (兵庫医科大学上部消化管科 講師)

三輪 洋人 (兵庫医科大学上部消化管科 教授)

腸疾患治療薬

日比 紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科 教授)

泉谷 幹子 (慶應義塾大学消化器内科)

消化性潰瘍治療薬

菅野健太郎 (自治医科大学消化器内科学 教授)

健胃消化薬・胃腸機能改善薬

金子 宏 (藤田保健衛生大学坂文種報會病院神経内科(心療内科) 教授)

小長谷敏浩 (マリクリニック 院長)

下剤・浣腸薬

三浦総一郎 (防衛医科大学校内科 教授)

小林 大晋 (防衛医科大学校内科)

肝疾患治療薬

芥田 憲夫 (虎の門病院肝臓センター)

熊田 博光 (虎の門病院肝臓センター部長・分院長)

胆道疾患治療薬・
膵臓疾患治療薬

瀬川 大輔 (秋田大学医学部内科学講座・消化器内科学分野)

大西 洋英 (秋田大学医学部内科学講座・消化器内科学分野・
神経内科学分野 教授)

痔疾患治療薬

岡本 欣也 (社会保険中央総合病院大腸肛門病センター 医長)

佐原力三郎 (社会保険中央総合病院 副院長・大腸肛門病センター長)

制吐薬

森脇 俊和 (筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器内科 講師)

兵頭一之介 (筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器内科 教授)

【内分泌・代謝系】

糖尿病治療薬

高本 偉碩 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授)

脂質異常症治療薬

石橋 俊 (自治医科大学内分泌代謝学 教授)

高尿酸血症・痛風治療薬

西川 元 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

大野 岩男 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授)

細谷 龍男 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授)

甲状腺疾患治療薬

野口 義彦 (伊藤病院内科 医長)

吉村 弘 (伊藤病院内科 部長)

伊藤 公一 (伊藤病院 院長)

男性ホルモン剤

高 栄哲 (金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科学 准教授)

並木 幹夫 (金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授)

女性ホルモン剤

青原 稔 (徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部産科婦人科 教授)

その他のホルモン剤

青原 稔 (徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部産科婦人科 教授)

骨・カルシウム代謝薬

稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 准教授)

西沢 良記 (大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 教授)

【腎臓・泌尿器系】

前立腺肥大症・
排尿障害改善薬

大園誠一郎 (浜松医科大学泌尿器科学 教授)

栗田 豊 (浜松医科大学泌尿器科学 講師)

治療薬使用のポイント

- B型肝炎：若年のHBe抗原陽性例はインターフェロン(IFN)長期間歇，HBe抗原陰性例は経過観察が原則
- B型肝炎：中高年症例の核酸アナログ未使用例はエンテカビル(ETV)が第一選択
- B型肝炎：ラミブジン(LAM)投与中の耐性ウイルス出現に伴う肝炎悪化はアデホビル(ADV)併用で対処
- C型肝炎：初回治療の高ウイルス量症例，再投与例ではPEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法が基本
- C型肝炎：高ウイルス量症例，再投与症例のRBV非適応例ではIFN単独長期投与が必要

基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎，肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり，慢性肝炎から発癌する場合もある。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし，わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり，ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また，C型肝炎に関しても同様にインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているため，HCV RNA陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎鎮静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く，ALT値も高く，病期の進展が速い。また，HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(sero-conversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多い

が、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらseroconversionし肝炎は沈静化するため、自然経過でseroconversionする可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性が高い症例が治療対象となる。

C型慢性肝炎治療も同様で、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第1の治療目標はHCV RNAを陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第2の目標はHCV RNA量やALT値を持続的に低値安定化させることとなる。

治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外の治療としてはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝庇護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

治療薬の使用にあたって

2008年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究班から発表されたウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療ガイドラインとB型慢性肝炎の治療ガイドラインを示す(表1, 表2, 表3)。

(1) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回投与の高ウイルス量症例、再投与症例ではIFN/RBV併用療法が治療の基本である
- ・高ウイルス量症例、再投与症例でRBV非適応例ではIFN長期投与が必要である
- ・IFN治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する
- ・RBVには催奇形性の問題があり、妊娠の可能性のある女性には禁忌で、妊娠する可能性のあるパートナーがいる男性患者へ投与する場合も避妊が必要である

表1 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/mL 5.0Log IU/mL 300fmol/L 以上	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(コペガス) (48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 1Meq/mL 5.0Log IU/mL 300fmol/L 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)	インターフェロン(8~24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 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(肝炎分野)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

表2 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①インターフェロン長期投与 (3カ月以上) ②エンテカビル	インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	①経過観察 ②インターフェロン長期投与(3カ月以上)あるいはエンテカビル	経過観察 (F2以上の進行例にはインターフェロン, エンテカビル)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 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(肝炎分野)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

表3 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+インターフェロン連続療法(3カ月以上)	①エンテカビル ②インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 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(肝炎分野)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

(2) B型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・抗ウイルス療法は、ALT \geq 30IU/Lの場合に考慮する。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法で経過をみることも可能である
- ・若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のIFN長期間歇、またはステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし、組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しフォローアップすることもある
- ・抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではETVが第一選択になる
- ・LAM耐性ウイルスによる肝炎に対しては、ADVが第一選択になる。組織学的進行例ではHBV DNA量が上昇した時点でADVを開始する
- ・若年でも母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、ETVの投与を考慮する

適応外の使用

- ・C型肝炎難治例に対するPEG-IFN/RBV併用中のHCV RNA陰性化時期が遅い症例では72週間までの延長投与によって治療成績の改善を期待できる
- ・C型肝炎難治例においてはプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法が将来期待される
- ・B型肝炎に対するPEG-IFN療法は耐性ウイルスの問題がないことから将来期待される
- ・B型肝炎由来の肝癌根治療法後の再発予防を目的とした核酸アナログ療法が期待される

服薬指導

- ・B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- ・B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があります。定期採血が必要です
- ・C型肝炎のPEG-IFN/RBV併用療法は血球系検査を適切に行い減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- ・C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中、治療終了後6か月間は避妊が必要です

Topics

- ・HCV core領域の70番・91番目のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用

治療効果に影響する。さらにこれらのアミノ酸置換が肝発癌率に影響していることも報告されている²⁾

- ・核酸アナログ製剤のLAMとETVではHBV DNA量低下・HBe抗原陰性化・ALT正常化のいずれにおいてもETVが優れている。さらに、ETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低いことも報告されている³⁾

◆ 文献

- 1) 熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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(肝炎分野)平成19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 46 : 1357-1364, 2007
- 3) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006

(芥田 憲夫・熊田 博光)