

が観察された²³⁾。ラット実験モデルで、非環式レチノイドによって oval cell からの TGF- α の産生が抑制され、さらに肝の星細胞の活性化が抑制されることが報告された²⁴⁾。

2. ビタミン K

ヌードマウスに肝がん細胞を移植しビタミン K1, K3, K5 を投与したところ、肝がんの増大が抑制され G1 期細胞の細胞周期に抑制的に作用することが報告されている²⁵⁾。また、フォスファチジルコリンとビタミン K2 は相加的にヒト肝がん由来細胞株で増殖抑制作用を示した²⁶⁾。しかし、わが国における多施設共同研究ではビタミン K2 の肝がん再発抑止効果は臨床的には証明されなかった。一方、ビタミン K2 と angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬であるペリンドプリルを併用した場合は相加的に作用し、両剤併用が最も発がん抑止効果が高かったことが報告されており²⁷⁾、今後の動向が気になるところである。

おわりに

C 型慢性肝炎・肝硬変に対する治療は、近年飛躍的に進歩してきている。しかし、いまだ 50% の症例ではウイルス駆除まで至らないのが現状であり、またわが国の C 型肝炎患者は高齢化してきており、その肝発がんリスクは極めて高い。最近では抗ウイルス療法における難治要因の検討が宿主およびウイルス学的因子の双方から行われ、次第にその全容が解明されつつある。今後は個々の症例において、これらの難治要因や年齢、性別、副作用の可能性、その他の合併疾患および肝発がんリスクなどを総合的に判断して、生命予後の改善を目指した安全かつ有効な治療を行っていく必要がある。

文 献

- 1) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E *et al* : DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 250-257 (2005)
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al* : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130 (1999)
- 3) Imai Y, Kawata S, Tamura S *et al* : Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129 : 94-99 (1998)
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al* : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402 (1998)
- 5) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al* : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181 (1999)
- 6) Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al* : Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage : a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 30 : 653-659 (1999)
- 7) Cammà C, Giunta M, Andreone P *et al* : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J Hepatol* 34 : 593-602 (2001)
- 8) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S *et al* : Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055 (1995)
- 9) Arase Y, Chayama K, Ikeda K *et al* : Randomized controlled clinical trial of lymphoblastoid interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Hepa-*

- tol Res 21 : 55-66 (2001)
- 10) 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* 40 : 688-696 (2005)
 - 11) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F *et al* : Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 79 : 1095-1102 (2007)
 - 12) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT *et al* : HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 359 : 2429-2441 (2008)
 - 13) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T *et al* : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 138 : 299-306 (2003)
 - 14) 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* 48 : 64-70 (2005)
 - 15) Hung CH, Lee CM, Wang JH *et al* : Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 1553-1559 (2005)
 - 16) Hung CH, Lee CM, Lu SN *et al* : Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 13 : 409-414 (2006)
 - 17) 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* 51 : 603-609 (2006)
 - 18) Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K *et al* : Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. *Scand J Gastroenterol* 41 : 1087-1094 (2006)
 - 19) Arrieta O, Rodriguez-Diaz JL, Rosas-Camargo V *et al* : Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis. *Cancer* 107 : 1852-1858 (2006)
 - 20) Tanaka K, Hara M, Sakamoto T *et al* : Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 98 : 214-218 (2007)
 - 21) 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* 93 : 607-610 (2005)
 - 22) Montella M, Polesel J, La Vecchia C *et al* : Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 120 : 1555-1559 (2007)
 - 23) 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. *Intervirology* 48 : 39-45 (2005)
 - 24) Sano T, Kagawa M, Okuno M *et al* : Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF- α -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. *Nutr Cancer* 51 : 197-206 (2005)
 - 25) 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* 27 : 505-511 (2005)
 - 26) Sakakima Y, Hayakawa A, Nagasaka T *et al* : Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4 : in vitro and in vivo experiments. *J Hepatol* 47 : 83-92 (2007)
 - 27) 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* 42 : 687-693 (2005)

特集II

C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法における治療成績と難治例に対する対策*

朝比奈 靖浩**
泉 並 木**

Key Words: HCV, PEG-IFN, ribavirin, RIG-I, IPS-1

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)genotype 1b型は、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占め、最も高頻度である。HCV genotype 1b型はインターフェロンに抵抗性を示すことが知られ、インターフェロン単独による治療では奏効率が低く、特にHCV-RNA量が5 log IU/mlを超える高ウイルス量の症例やHCV非構造領域のインターフェロン感受性決定領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)にアミノ酸変異がない症例では、インターフェロン単独24週の治療ではウイルス学的著効(sustained viral response: SVR)が得られる率は10%以下である。

これらgenotype 1b型かつ高ウイルス症例の、いわゆる難治性C型慢性肝炎に対して、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法が導入され、臨床試験の成績では約50%のウイルス学的著効が得られるようになった。したがって、現在低ウイルス量の初回治療例を除いては本療法が第一選択の標準治療となっている。しかし、わが国には高齢者や線維化進行例が多いなど難治例が多いため、無効や再燃に関与する難治要因を明らかにすることや、実際の臨床現場ではその対策が求められている。

本稿では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の実際の臨床における治療成績や治療効果に寄与する因子および問題点を解説し、より高い治療効果をめざす工夫について述べる。

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療成績と治療効果に影響を与える治療前因子

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法は、わが国においては2004年12月から保険適用となり、しだいにその治療成績が明らかとなっていった。そこで、当院においてペグインターフェロンα2b+リバビリン併用療法を施行した561例のうちgenotype 1b型かつ高ウイルス量の473例を対象とし、難治要因にかかわる因子を検討した。まず、臨床背景について検討すると、当院におけるペグインターフェロン治療導入時の年齢の中央値は60歳で臨床試験における平均年齢に比べ約10歳高齢であった。また、F3の高度線維化例が23%を占め、前回治療無効例も14%認め、実地臨床の現場では難治例が多く含まれることがわかる。

すでに最終治療効果を判定し得た症例について検討すると、当院におけるペグインターフェロンα2b+リバビリン併用48週投与例のSVR率は、薬剤減量・中止例も含めたITT解析では37%であったが、予定投与量の80%以上を投与し得

* Efficacy and treatment measures of PEG-IFN α and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C.

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

た症例(PP解析)では61%と高率であった。しかし、予定投与量の80%以上を投与し得た症例においても、治療終了後のHCV-RNAの再燃を26%に認め、さらに治療中にHCV-RNAが陰性化しないnon-virological responder(NVR)例を13%に認めた。したがって、さらなる治療成績の向上には、これら再燃・無効要因を明らかにし、それらに対する対策を講じることが重要である。

当院のペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用48週治療における、SVRに關与する治療前因子を単変量解析を用いて解析すると、年齢、性別、過去のインターフェロン治療効果のほか、ヘモグロビン濃度、血小板数、血清クレアチニン濃度、AST値、 γ -GTP値、LDLコレステロール値、血糖値、さらに肝組織における脂肪化および線維化の程度などが有意な因子としてあげられた。また、HCV NS5A領域のISDR変異数やHCVコア70番・91番変異といったウイルス学的因子も有意であった。これらの因子を基にさらに多変量解析を用いて検討すると、年齢、性別、線維化の程度、ISDR変異、HCVコア変異が有意な独立因子であった。すなわち、60歳以上の高齢者、特に高齢女性、F3以上の線維化進行例、ISDR変異数0または1の症例、HCVコア70番・91番のダブル変異例は、それぞれSVRになりにくい症例と考えられた。

一方、治療中HCVが陰性化しないNVRに關与する治療抵抗因子としては、①HCVコア変異、②架橋形成を伴う高度線維化、③血清 γ -GTP高値、④血清クレアチニン低値が多変量解析により抽出され、これらの治療抵抗因子を有する症例は、現行の治療では難治性で不応性となることが多い。特に、HCVコア変異はNVRに強く關与しコア70番・91番両方に変異が認められると、NVRとなるオッズ比は8.0ときわめて高い。しかし、現在までのところHCVコア変異の治療抵抗性に関連する詳細な機序は明らかとなっていない。

自然免疫系遺伝子の肝内発現プロファイルと抗ウイルス効果

このようにペグインターフェロン α +リバビリン併用療法における種々の難治要因が明らかと

なってきたが、宿主自然免疫と治療効果についてはこれまで十分明らかではなかった。われわれはHCVの排除に重要と考えられている宿主の自然免疫機構に注目し、これらの遺伝子発現とペグインターフェロン α +リバビリン併用療法の治療効果との関連について検討した。

すなわちペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法を施行した1b高ウイルス量のC型慢性肝炎74例を対象として、細胞内ウイルスセンサーであるRIG-I, MDA5や、修飾・制御系分子であるLGP2, ISG15, USP18, RNF125およびアダプター分子であるIPS-1のmRNAの治療前肝生検組織における肝内発現量を定量した。その結果、RIG-I, MDA5, LGP-2, ISG15およびUSP18の肝内遺伝子発現は、治療中HCVが減衰しないNVR群でSVR群に比べ有意に1.5~4倍高発現していたのに対して、IPS-1とRNF125の治療前肝内遺伝子発現はNVR群で有意に低値で、RIG-I/IPS-1比またはRNF125比はNVRで有意に高かった(NVR:SVR=1.3:0.4, 2.3:0.8)。多変量解析でNVRに關与する因子を検討すると、ISG15またはUSP18発現およびRIG-I/IPS-1比と血小板数が独立因子として有意であり、これらの自然免疫系遺伝子の肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきたペグインターフェロン α +リバビリン併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのにきわめて有用と考えられた。

治療中の抗ウイルス効果と治療成績

一方、治療中においては、そのウイルス学的反応をモニターすることが最終治療効果を予測する上できわめて重要である。実際に、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法中のHCV動態を解析するとSVR症例の第1相および第2相におけるウイルス減少率は、それぞれ2.3 log₁₀/dayおよび0.06 log₁₀/dayで、非SVR例における1.3 log₁₀/dayおよび0.02 log₁₀/dayに比べ有意に高かった($P<0.0001$, $P=0.003$)。またインターフェロン療法中におけるHCV-RNAの消失時期とSVR率の間には密接な関連があり、種々の治療ガイドラインでもHCV-RNA陰性化時期により治療期間などの治療スケジュールを修正することが推奨されている。

最近では治療中のHCV-RNAのモニターに、より高感度でダイナミックレンジの広いリアルタイムPCR法を用いるようになったため、より正確に治療効果予測が可能となった。そこで当院の症例において、リアルタイムPCR法でみたHCV-RNAの陰性化時期と48週治療完遂例におけるSVRの関係を検討すると、治療開始8週以内にHCV-RNAが陰性化していれば、全例SVRとなりSVR率は100%であった。また、9から12週の陰性化例でも75%の症例でSVR率が得られた。それに対して、13週から24週に陰性化した症例では再燃率が高く、48週投与でのSVR率は47%で、さらに24週以降に陰性化した症例からは48週治療では1例もSVRが得られなかった。したがって、HCV-RNA陰性化時期の遅れた症例における治療後の再燃をいかに減らすかが、治療成績を向上させるためには大変重要な課題となる。

再燃に関与する因子の検討

そこで治療後の再燃に関与する治療前因子を検討するために、当院においてペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用48週療法を行った症例について再燃因子を解析した。その結果、単変量解析では、年齢、過去のインターフェロン治療効果、ヘモグロビン値、血小板数、肝組織の脂肪化、ISDR変異が有意であった。さらに、多変量解析では年齢とISDR変異が独立因子として抽出され、すなわち高齢者やISDR変異型が野生型の症例は48週治療後の再燃が多いことがわかった。

先に述べたように、治療後の再燃には治療中のHCV-RNA消失時期が強く関連するため、HCV-RNA消失時期別に年齢とISDRで層別化してその再燃率を検討した。それによると、リアルタイムPCR法で9~12週にHCV-RNAが陰性化した症例において、60歳未満の症例やISDR非野生型の症例では治療後再燃を認めなかったのに対し、60歳以上かつISDR野生型の症例では48週治療で再燃が認められた。一方、リアルタイムPCR法で13~24週にHCV-RNAが陰性化したいわゆるlate virological response (LVR) の症例における再燃率は総じて高率だが、60歳未満かつISDR非野生型症例の再燃率は低率であった。

したがって、現在の標準治療であるペグインターフェロン α +リバビリン併用療法におけるさらなる治療効果の向上のためには、HCV-RNAの陰性化時期に加えて年齢やウイルス変異といった再燃要因を考慮して、治療期間の決定など治療方針を個別に決定する必要があると考えられた。

再燃率を低下させるための治療法の工夫

これまで述べてきたように、HCV-RNAの陰性化が遅れるLVR症例や60歳以上の高齢者およびISDR野生型の症例では48週投与における治療後の再燃率が高く、SVR率は若年者に比べ低い。近年これらの症例に対して再燃率を低下させるための治療法の工夫として、投与期間を延長することが行われている。当院における72週延長投与のSVR率は現在のところ42%であるが、同様の臨床背景をもつ集団の48週投与におけるSVR率は約20%であるので、72週延長投与することにより治療成績の改善が期待される。特に、48週治療における難治例である、60歳以上の高齢者、女性、線維化進行例、ISDR野生型例、HCVコア変異例において、72週投与による治療成績の改善がみられた。したがって、48週投与で難治と考えられる症例でも72週に治療期間を延長することによって、治療後の再燃を相当程度克服できると考えられる。

ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法の治療成績

2007年3月からもうひとつのペグインターフェロン製剤である、ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法が保険適用となった。当院ではすでに200例以上に同療法を施行しており、その治療成績も明らかとなりつつある。すなわち、リアルタイムPCR法で測定したHCV-RNAが12週で陰性化した症例の割合は53%で、60歳以上の高齢者とそれ以外の非高齢者の間において、治療中HCV-RNA陰性化率に現在のところ有意な差は認めていない。すでに治療効果が判明している症例のgenotype 1bかつ高ウイルス量症例におけるSVR率は現在のところ50%であり、今後さらなる解析により実臨床における本療法の治療

効果を明らかとしていく必要がある。

おわりに

ペグインターフェロン α ＋リバビリン併用療法が臨床応用され広く施行されるようになり、その難治要因もしだいに明らかとなってきた。したがって、今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し的確な治療効果予測を行い、

これに対してより有効な対策を講じることで、治療成績の向上をはかる必要がある。

文 献

- 1) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, et al. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. Gastroenterology 2008; 134: 1396-405.

*

*

*

C型肝炎に対する新しい治療薬：プロテアーゼ阻害薬

● 朝比奈靖浩 (あさひな・やすひろ)

武蔵野赤十字病院消化器科

● はじめに

C型慢性肝炎に対する治療成績は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の臨床導入により大きく向上し、現在難治例における標準治療となっている。しかし、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占めるゲノタイプ1b型はインターフェロン抵抗性で、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法における著効率は約50%と未だ十分とはいえない。

一方、最近のC型肝炎ウイルス(HCV)に対する基礎的・臨床的研究の進歩により、HCVそのものを分子標的とした新しい抗ウイルス薬が次々に開発されてきている。HCV遺伝子にはウイルス粒子の構成蛋白をコードする構造領域とさまざまな機能を有するウイルス蛋白をコードする非構造領域および非翻訳領域が存在する。それぞれの遺伝子領域が治療薬の標的となりうるが、最も開発が進んでいるのがHCVの非構造蛋白NS3セリンプロテアーゼを標的としたプロテアーゼ阻害薬である。

● NS3セリンプロテアーゼ

HCVの非構造蛋白NS3は70 kDのウイルス蛋白で、そのN末端側1/3にセリンプロテアーゼ活性があり、C末端側1/2にはヘリカーゼ活性などがある。NS3セリンプロテアーゼは、1本の蛋白として翻訳されるHCV前駆体ポリ蛋白から、NS3、4A、4B、5A、5Bなど各非翻訳蛋白を切り出して成熟させる働きをもち、HCVの複製や粒子形成においてきわめて重要な役割を担っている。さらに興味深いことに、NS3セリンプロテアーゼは宿主の自然免疫系の要となる分子を切断し得ることが*in vitro*で示唆されており、HCV

がNS3セリンプロテアーゼを巧みに用いて宿主の免疫排除機構から逃避していることが想定されている。これらの観点からNS3セリンプロテアーゼは抗HCV薬の標的として注目されており、1990年代の半ばからセリンプロテアーゼの三次元結晶構造が解析されると、プロテアーゼ阻害薬の開発が飛躍的に進歩した。

● プロテアーゼ阻害薬

これまで種々のプロテアーゼ阻害薬が開発されてきた。最も先行していた薬剤はBoehringer Ingelheim社のBILN2061であったが、本薬剤は優れた抗HCV作用を示したものの、動物実験において心毒性を認め、2003年に開発が中止された。現在臨床開発中の薬剤として有望視されているものはVertex社のtelaprevir (VX-950, わが国ではMP-424)とSchering-Plough社のboceprevir (SCH503034)の2剤で、これらの薬剤は単独投与でHCV RNAを $10^2 \sim 10^4$ 程度抑制する強力な抗HCV活性を有している。しかし、単独投与では投与後早期にHCVにプロテアーゼ阻害薬耐性変異を生じさせるため、臨床開発は主にインターフェロンあるいはインターフェロン+リバビリンとの併用で行われている。

最近、これらの欧米における第II相臨床試験の結果が明らかとなってきた。すなわちtelaprevirに関しては、ゲノタイプ1型かつ未治療例を対象としたPROVE 1と呼ばれる試験が米国で行われ($n=263$)¹⁾、ペグインターフェロン α -2a+リバビリンにtelaprevirを加えた3剤併用を12週間行った群、それに引き続きペグインターフェロン α -2a+リバビリン療法を12週間追加した群(全治療期間24週)および36週間追加した群(全

治療期間 48 週)について標準的ペグインターフェロン α -2a+リバビリン療法を対照として無作為比較された。その結果、ウイルス学的著効率はそれぞれ 35%, 61%, 67% および 41% (対照群) で、3 剤併用を 12 週施行し全治療期間を 24 週または 48 週とした群で有意に治療効果が高かった。また、欧州においても同様の患者を対象とした PROVE 2 と呼ばれる試験が行われた ($n=332$)²⁾。その結果、ペグインターフェロン α -2a+リバビリンに telaprevir を加えた 3 剤併用を 12 週間施行し全治療期間を 24 週とした群におけるウイルス学的著効率は 68% で、対照群の 48% に比し有意に高く、最初の 12 週間を teraprevir との 3 剤併用とすることで全治療期間 24 週の治療でも、高い治療効果が得られることが示唆された。本試験ではリバビリンを併用しないペグインターフェロン α -2a+telaprevir の 2 剤併用群も設定されたが、高い治療効果を得るためにはリバビリンの併用が必要と考えられた。さらに、前回治療が再燃または無効となった再治療例についても PROVE 3 と呼ばれる試験が欧米で行われており、3 剤併用を 12 週行い全治療期間を 24 週とした治療の投与終了後 12 週におけるウイルス学的著効率は 52% と良好で、特に再燃例に限れば実に 73% と高率であった。副作用としては、貧血や発疹などが指摘されており、皮膚症状は重篤となることがある。これらの成績をもとに第 III 相臨床試験が行われており、わが国においても開始されている。

一方、boceprevir についても、ゲノタイプ 1 型かつ未治療例 595 例を対象とした第 II 相試験の成績が最近明らかとなってきた。すなわち、ペグインターフェロン α -2b+リバビリンに boceprevir を加え 3 剤併用とし 24 週または 48 週治療した群における投与終了後 12 週におけるウイルス学的著効率は、それぞれ 66% および 55% で、対照のペグインターフェロン α -2b+リ

バビリン 48 週治療群の 38% に比し良好であった。さらに興味深いことに、3 剤併用療法の前に導入治療としてペグインターフェロン α -2b+リバビリン療法を 4 週間施行して、全治療期間 48 週とした場合の著効率は 74% と導入治療を行わなかった群に比し良好で、特に 4 週の導入治療で HCV RNA 陰性となったいわゆる rapid virological responder では実に 92% と高率であった。これは、導入療法によりウイルス抑制と免疫誘導が十分に引き起こされることで、boceprevir 併用開始後の耐性出現が最小限に抑えられるためと考えられており、第 III 相試験でも採用される投与方法である。本剤に関する副作用としては、貧血、倦怠感、頭痛、嘔気などが指摘されているが、皮膚症状は少ないと考えられている。

●おわりに

以上のようにプロテアーゼ阻害薬は、ゲノタイプ 1 型のいわゆる難治例に対してペグインターフェロンおよびリバビリンと併用することできわめて高い治療効果が期待され、わが国においても早急に検証されるべき最も有望な C 型肝炎治療薬である。一方、単剤では早期に耐性ウイルスが出現することやゲノタイプ 1 型以外での効果はあまり期待できないことなど問題点も残っている。今後もより効果的かつより安全な薬剤および治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) McHutchison, J.G., Everson, G.T., Gordon, S.C. et al : PROVE 1 : Results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. *J Hepatol* 48 : S4, 2008.
- 2) Dusheiko, G.M., Hezode, C., Pol, S. et al : Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin : further interim analysis results of the PROVE 2 study. *J Hepatol* 48 : S26, 2008

B型肝炎の現況と診断・治療

武蔵野赤十字病院

消化器科

部長

朝比奈 靖浩

Yasuhiro Asahina



略歴

1988年3月滋賀医科大学医学部卒業。同年東京医科歯科大学医学部第二内科に入局後、1996年6月より米国コネチカット大学医学部に留学。1998年12月より武蔵野赤十字病院消化器科副部長、2006年9月同病院医療連携センター副センター長を併任、2009年4月より同病院消化器科部長を経て現在に至る。2007年4月より東京医科歯科大学医学部臨床助教授（准教授）を併任。

日本内科学会、日本消化器病学会（評議員）、日本肝臓学会（評議員）、日本消化器内視鏡学会関東支部（評議員）、日本臨床腫瘍学会に所属し、日本内科学会指導医、総合内科専門医、日本消化器病学会指導医・専門医、日本肝臓学会指導医・専門医、日本消化器内視鏡学会指導医・専門医。

平成21年度厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究班」や、平成21年度厚生労働省がん臨床研究事業「全国のがん診療拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発班」の班員を務める。

はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）は約3.2kbの不完全2本鎖環状DNAをゲノムとする非常にコンパクトなウイルスであるが、DNAウイルスでありながら他のRNAウイルスに匹敵するほどの高変異性を有することが知られている。また、HBVにはAからHまで少なくとも8つのgenotypeが存在するが、最近更にsub-genotypeも存在することも明らかとなってきた。近年のHBVに関するウイルス学的研究の進歩はめざましく、これら遺伝子変異や各genotypeにより病態が異なることが次第に明らかにされてきている。一方、HBVは通常のDNAウイルスと異なり、感染細胞内での複製に際して逆転写を行うことが特異的である。最近では、この逆転写過程を標的とした核酸アナログが次々と開発されるなど、治療法の進歩もめまぐるしい。

本稿では、これら最新の知見を踏まえ、B型肝炎の現況と診断・治療について概説する。

現況

HBV キャリアの現況

HBV キャリアは世界人口の約6%、約3億5,000万人と推定され、HBVは肝硬変の約40%、肝細胞がんの約60%の原因を占めている。毎年50～75万人がB型肝炎硬変・肝がんで死亡していると推定され、世界的にその対策が重要な課題となっている。

わが国におけるHBV キャリア率は平均1.4%で、キャリア率8%以上のアジア・アフリカ地域と0.3%と低い北米・北欧地域の中間に位置する。年齢階級別にみると50～54歳が最もキャリア率が高い。

HBV キャリアの感染経路は垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる周産期の母子感染であり、HBe抗原陽性の母親からの出産では約95%がキャリア化するといわれている。一方、乳幼児期では宿主の免疫システムが未熟なため、水平感染により3歳以下では約80%、4歳から10歳までは約30%がキャリア化すると報告されている。最近では、衛生・医療環境の改善とともに、わが国の乳幼児期の水平感染は激減していると考えられており、HBV キャリアの多くは垂直感染が原因とされる。これに対し、1986年から母子感染予防対策が実施され、母子感染が95%以上予防されるようになった。これにより小児期のHBs抗原陽性率は約1/10以下に減少し、今後HBV キャリアは減少していくと考えられている。しかし母胎内感染や、必ずしも十分な措置が行われていない症例も存在し、問題点を残している。

B型急性肝炎の現況

HBV キャリア率の減少とは異なり、わが国におけるB型急性肝炎の年次発生頻度は減少していない。1989年にHBc抗体の

スクリーニングが導入されてから輸血後 B 型急性肝炎の発生は著減しており、現在における B 型急性肝炎の原因の大半は性行為感染によるものと考えられている。特筆すべき点は、ここ数年で genotype A による急性肝炎の頻度が増加してきていることである。Genotype の分布には地域差があり、わが国の HBV キャリアは genotype B と C が大半を占め、genotype A は本来極めてまれである。従って、B 型急性肝炎も genotype B と C がほとんどであったが、近年性習慣の変化や多様性から、欧米やフィリピンに多いとされる genotype A による急性肝炎が急速に都市部から広がりを見せている 1) 2)。

図 1 に当院における B 型急性肝炎の発生頻度の年次推移を示すと、最近では genotype A の割合が増え、B 型急性肝炎の約 50% を占める。Genotype A による急性肝炎の特徴は、全例家族歴がなく、男性が 90% 以上を占め、感染経路は全例性行為が

疑われたが、homosexual が約 50% を占めたことが挙げられる。

また抗原消失までの期間が長く (図 2)、genotype B や C に比して慢性化しやすいのが重要な特徴であり、欧米の報告では慢性化率は約 10% である。当院では風俗でない通常の異性間性交渉により感染が証明された症例も経験しており 3)、今後若年者間で蔓延する可能性があり、global vaccination の導入も検討課題の一つである。

病態

HBV キャリアの病態

HBV キャリアの自然経過は、ウイルスの増殖状態、肝炎の活動性および年齢等を考慮して、① Immune tolerance 期、② Immune clearance 期、③ Low clearance 期または

図 1 当院における B 型急性肝炎の推移

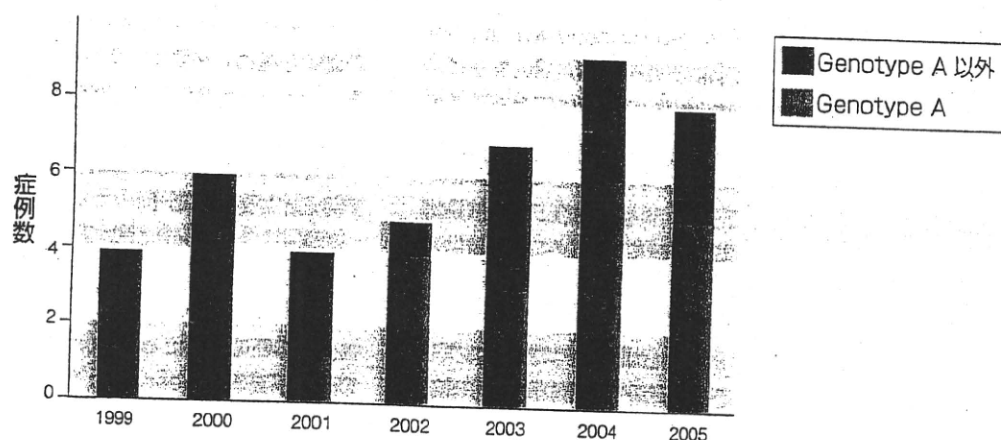


図 2 B 型急性肝炎における genotype 別累積 HBs 抗原消失率

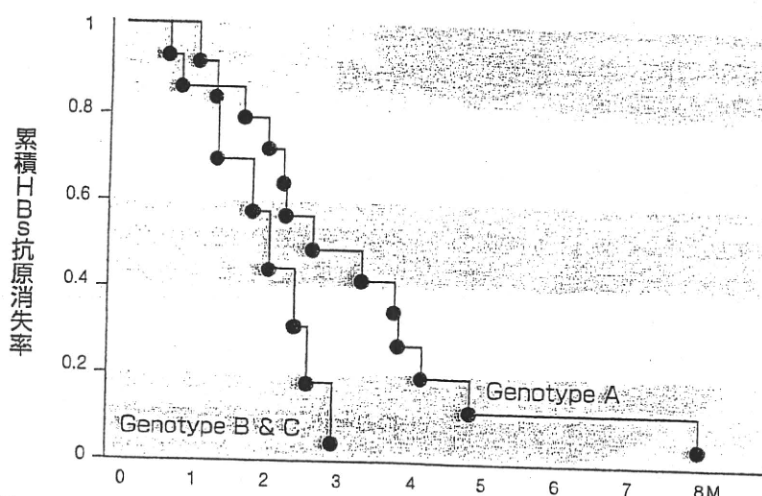


図3 35歳未満 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象	ALT $\geq$ 31IU/l	HBe 抗原陽性	HBV DNA 量	5 log copies/ml以上
		HBe 抗原陰性	HBV DNA 量	4 log copies/ml以上
		肝硬変症例	HBV DNA 量	3log copies/
HBV DNA量		HBe抗原		
		$\geq 7 \log \text{ copies/ml}$		
		< 7 log copies/ml		
HBe抗原		e抗原陽性		
		e抗原陰性		
		① IFN 長期投与 (24~48 週)	① IFN 長期投与 (24~48 週)	
		② Entecavir	② Entecavir	
		① Sequential 療法(Entecavir ; IFN 連続療法)	① 経過観察	
		② Entecavir	② IFN 長期投与 (24 週)	

血小板数 15 万未満または F2 以上の進行列には最初から Entecavir
(平成 20 年度 厚生労働省 B 型および C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班)

図4 35歳以上 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象	ALT $\geq$ 31IU/l	HBe 抗原陽性	HBV DNA 量	5 log copies/ml以上
		HBe 抗原陰性	HBV DNA 量	4 log copies/ml以上
		肝硬変症例	HBV DNA 量	3log copies/
HBV DNA量		HBe抗原		
		$\geq 7 \log \text{ copies/ml}$		
		< 7 log copies/ml		
HBe抗原		e抗原陽性		
		e抗原陰性		
		① Entecavir	① Entecavir	
		② Sequential 療法(Entecavir ; IFN 連続療法)	② IFN 長期投与 (24~48 週)	
		Entecavir	① Entecavir	
			② IFN 長期投与 (24~48 週)	

(平成 20 年度 厚生労働省 B 型および C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班)

integration 期に分類される 4)。

① Immune tolerance 期は、いわゆる HBe 抗原陽性無症候性キャリアの状態、HBV 増殖は活発で HBV-DNA 量の最も多い時期であるが、宿主の免疫寛容のため肝組織所見は正常または炎症所見は軽微である。15 歳前後までこのような時期が持続する。

② Immune clearance 期は、HBV に対する宿主の免疫応答が起こり激しい肝炎が起こる時期である。炎症により HBV 感染細胞が徐々に排除され、HBV 増殖能が低下し、HBV-DNA 量は減少する。15~35 歳が多く、年率 8~15%で HBe セロコンバージョンが起こり、HBe 抗体陽性の非活動期となることが多い。

③ Low clearance 期または integration 期は、ウイルスの増殖が抑えられ肝炎も沈静化している時期である。HBe 抗原の再出現や変異ウイルスによる活動性肝炎が起こらなければ、一般的に臨床的治癒とみなされる。更に、一部の患者では HBs 抗原が消失して HBs 抗体が陽性となるが、HBs 抗原の年間消失率は約 1%である。

しかし、HBV キャリアの自然経過は多様で、炎症の持続するもの、肝硬変や肝細胞がんに至るものまで様々である。肝硬変への進展は Immune clearance 期の長さや炎症の重症度により規定される。また、B 型肝炎の病態の特徴の一つは経過中に急性増悪を起こすことであり、肝不全で死に至ることもまれではない。これらの経過にいかなる因子が関与するかはまだ十分明らかになっていないが、近年 HBV-DNA 量および genotype が重要であることや、core promoter および pre-core 変異などが病態に関与していることが次第に明らかになってきている 5)。

診断

HBV キャリアにおける診断

HBV キャリアの自然経過は、前述のようにウイルスの増殖状

態や genotype 等と密接に関連しているため、治療方針の決定に HBe 抗原・抗体の測定に加えて HBV-DNA 量や genotype の測定が極めて重要かつ基本的である。また core promoter 変異、pre-core 変異なども病態の診断に有用であり、これらは保険適応される。これらウイルス学的マーカーに加え、肝生検により肝組織における炎症と線維化の状態を診断し、治療方針を決定することが重要である。

急性肝炎における診断

一般的な生化学検査や血液凝固学的検査のほか、劇症化や慢性化の診断のために core promoter 変異、pre-core 変異などの遺伝子変異や genotype を測定することは有用である。急性肝炎の診断において、その症例が B 型急性肝炎なのか、HBV キャリアからの急性増悪なのか臨床的に問題になることが多く、鑑別が重要である。血清学的には HBe 抗体や IgM-HBe 抗体の抗体価が参考となるが、しばしば両者の鑑別は困難である。

治療

B 型慢性肝炎の治療目標は、HBV 増殖の持続的な抑制とそれに伴う肝病変の改善である。治療効果を判定する指標としては、HBV-DNA の陰性化、ALT 正常化、HBe セロコンバージョンおよび肝組織の改善が挙げられる。

治療薬としては、インターフェロンとエンテカビルなどの核酸誘導体からなる抗ウイルス剤に大別され、ここではその概略を述べる。

わが国における治療の標準化

厚生労働省の「B 型および C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班 (熊田博光 : 班長)」で治療

のガイドラインが作成され、現時点では、概ね図3、図4のごとく推奨されている。若年者では自然経過で肝炎が沈静化し、drug freeで臨床的治癒が得られる可能性があることから、若年者にむやみに核酸アナログ製剤を投与することは推奨されていない。従って、本ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満に分けられているのが特徴である。すなわち、35歳未満ではHBe抗原陽性の症例では核酸アナログ製剤を使用せず、インターフェロン長期間欠など短期に完結する治療法が第一選択となっており、HBe抗原陰性例では明らかに肝硬変に近い進展例を除いては経過観察となっている。

一方、35歳以上では、HBe抗原陽性で高ウイルス量の症例では早期にHBe抗原の陰性化が望めないことから、核酸アナログ製剤やインターフェロンの長期療法が推奨されている。またウイルス量の低いものやHBe抗原陰性例でも核酸アナログ製剤が第一選択となっている。

今後ペグ・インターフェロンや新しい核酸アナログ製剤の開発・導入により、わが国における標準治療は大きく変化すると考えられる。

インターフェロン

インターフェロンは抗ウイルス作用のみならず免疫賦活作用を併せ持っており、B型慢性肝炎に対しては古くから使用されている。しかし、わが国においてはその投与期間は未だ6ヵ月以内のみである。インターフェロンが比較的効きやすいのは、若年、ALT高値、HBV-DNA低値、ゲノタイプBの症例であり、このような症例や核酸アナログを投与しにくい症例では試みるべき治療である。

近年特筆すべきことは、ペグ・インターフェロンの有効性が示されたことである。ペグ・インターフェロン α -2aを用いた大規模無作為比較試験が行われ^{6) 7) 8)}、HBe抗原陽性・陰性双方においてペグ・インターフェロン α -2a投与群がラミブジン単独群よりHBeセロコンバージョン率やHBV-DNAの陰性化率、ALT正常化率が良好であったことが示された。更に、HBs抗原の消失した症例も認められ、全例ペグ・インターフェロン α -2a投与群であった。耐性ウイルスも出現しないことから、今後期待される有用な治療である。なお、ラミブジンとの併用による相乗効果は認められなかった。

核酸アナログ

①ラミブジン

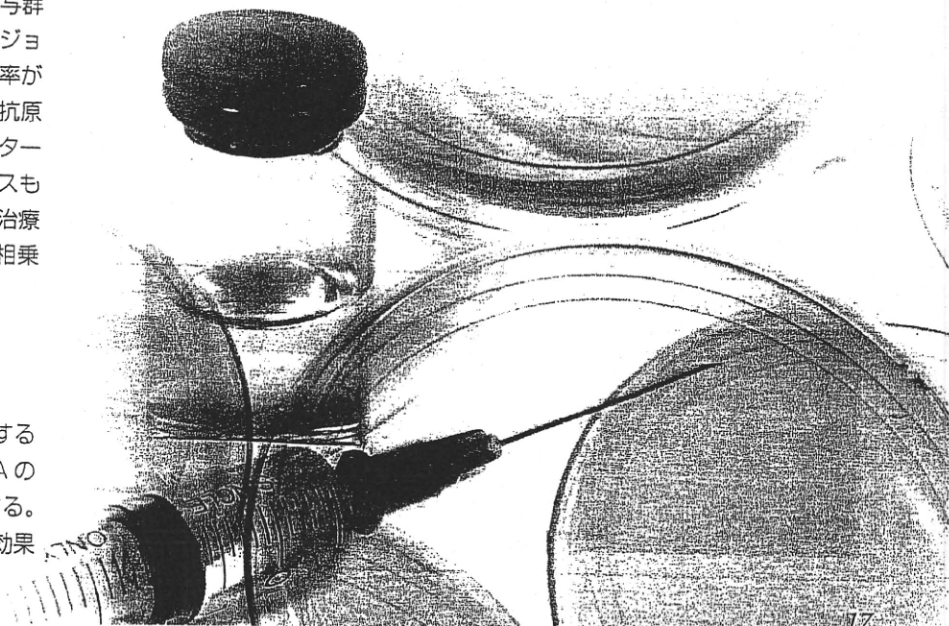
ラミブジンは、HBVの逆転写酵素を阻害することとchain terminatorとしてHBV-DNAの合成阻害をすることで抗HBV作用を発揮する。非増殖状態のHBVや核内のcccDNAには効果

はなく、ウイルスを生体内から完全に排除することはできない。従って、ラミブジン治療の目標はウイルスの排除ではなく、ウイルスの増殖抑制と肝炎の沈静化である。

ラミブジンの短期投与（1年以内）の治療効果は、HBe抗原陽性例でHBV-DNA陰性化が約40～70%、HBe抗原陰性化が17～33%、HBeのセロコンバージョンが16～18%に認められ、HBe抗原陰性例でもHBV-DNAの陰性化が65～87%に認められる。肝組織所見の改善も認められるが、多くは投与中止後にHBVの再増殖やHBe抗原の再出現、肝炎の再燃を認め、肝不全に至る症例もあるため注意が必要である。

長期投与（1年以上）の治療効果は、HBe抗原陽性例におけるHBe抗原のセロコンバージョン率は1年で17～22%、2年で27～19%、3年で33～40%に認められ、HBe抗原陰性例でも治療効果は良好である。しかし、耐性ウイルスの出現率は1年で10～32%、2年で31～56%、3年で10～76%と報告されており、特に治療前HBV-DNA量が多い症例、治療開始後にHBV-DNAやコア関連抗原（HBVcrAg）が速やかに減少しない症例、HBe抗原持続陽性例などで出現率が高い。耐性ウイルスが出現するとラミブジン投与中에서도HBV-DNAが増加する、いわゆるviral breakthroughが認められ、多くの症例では数ヵ月遅れて肝炎が再燃する（breakthrough hepatitis）。このbreakthrough hepatitisにはアデホビルの投与が推奨される。

ラミブジンは、代償性肝硬変にも効果があり、また肝がんも抑止することも示唆されている^{9) 10)}。すでに発がんした症例で再発抑制効果があるかは今後の検討課題であるが、我々の検討では肝細胞がんの根治後にラミブジンを投与することにより、アルブミン値やプロトロンビン時間などの肝予備能が有意に改善され予後を向上させることが示唆されている。



②アデホビル

アデホビルは、アデニンのアナログであるが、ラミブジンとの交叉耐性がなく、HBV 野生株のみならず、ラミブジン耐性株にも抗ウイルス作用を発揮し breakthrough hepatitis の治療薬として保険適応がある。投与後 24 週で HBV を 2 log から 4 log 低下させ ALT の改善も認める。抗ウイルス効果が比較的緩徐であるため、遅くとも T. Bil が 3mg/dl を超えないうちに開始する必要がある。副作用としては腎障害が挙げられ、血清クレアチニンが上昇する症例では、投与量を減量する必要がある。

海外の成績では、アデホビルの単剤での優れた有効性も報告されている^{11) 12)}。例えば、HBe 抗原陽性例における HBe 抗原陰性化率は 1 年で 12%、2 年で 29%、3 年で 43%となっている。アデホビルに対する耐性ウイルス (rt A181、rt N236) も報告されているが、その出現頻度はラミブジンより低く、1 年で 0%、2 年で 2%、3 年で 7%、4 年で 18%と報告されている¹³⁾。わが国では単剤投与は未だ承認されていないが、治験が進行中のため近い将来単剤での使用が可能になると思われる。

③エンテカビル

エンテカビルはグアニン・ヌクレオシドのアナログで、in vitro の実験ではラミブジンやアデホビルより強力な HBV 増殖抑制作用を有し、ラミブジン耐性ウイルスにも効果がある¹⁴⁾。現時点では核酸アナログ治療の第一選択薬である。また、HBV キャリアからの急性増悪の重症例や、抗がん剤（特にリツキシマブ）やステロイド剤を使用する HBV キャリアの症例ではエンテカビルの絶対適応である。

海外第Ⅲ相臨床試験では、核酸アナログ未治療例の HBe 抗原陽性例において、48 週の HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率および HBe セロコンバージョン率は、エンテカビル 0.5mg 投与群でそれぞれ 69%、68%、21%で、ラミブジン 100mg 投与群のそれぞれ 38%、60%、18%に比して良好で、重篤な副作用も認めなかった¹⁵⁾。また、HBe 抗原陰性例でも HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率は、エンテカビル 0.5mg の投与群で 91%、78%と、ラミブジン 100mg 投与群の 73%、

71%に比して良好であった¹⁶⁾。更に、96 週投与の有効性も示されている¹⁷⁾。エンテカビルは、ラミブジン耐性例でも、1.0mg 投与群では優れた抗ウイルス作用を有していた^{18) 19)}。また、in vitro においてエンテカビルはアデホビル耐性 HBV にも効果があると報告されており²⁰⁾、実際の症例でも報告がある。

エンテカビル耐性ウイルス出現率は、核酸アナログ未治療例では 96 週で 1%以下と極めて低率であるが、ラミブジン耐性例では 2 年で 9%、3 年で 17%と上昇する^{18) 21) 22)}。ラミブジン耐性変異に rtT184G、rtS202I、rtM250V のいずれかの変異が加わると、ラミブジンとエンテカビルの二重耐性となることが報告された^{23) 24)}。従って、ラミブジン耐性例では二重耐性の問題からエンテカビルの使用は限定的で、アデホビルを選択すべきと考えられる。

また最近、HAART を行っていない HBV/HIV 重複感染例において、エンテカビル投与により HIV 耐性ウイルス (M184V) が出現したとの報告がなされたことから、エンテカビルは HBV/HIV 重複感染には推奨されてない²⁵⁾。

④耐性ウイルスの問題

核酸アナログ長期投与で最も問題となることは、耐性ウイルスの出現である。耐性ウイルスの出現頻度は、治療前の HBV DNA 量、治療中の抑制効果、核酸アナログ治療歴、核酸アナログの抗ウイルス効果、genetic barrier などに影響される。これまで報告されている各薬剤の耐性出現率を表 1 に示す²⁵⁾。耐性ウイルスが出現し breakthrough hepatitis を起こしている症例ではレスキュー治療を検討すべきで、この場合交叉耐性に注意し、耐性プロファイルの異なる薬剤を選択すべきである。

おわりに

B 型肝炎の研究は、genotype や遺伝子変異をはじめとするウイルス学的要因と病態との関連が次々と明らかとなるなど、まさに日進月歩である。また、新しい治療薬も次々と開発されており、B 型肝炎の診療は、今後も大きく変化すると考えられる。今後も最新の研究動向や治療成績に注目していく必要がある。

表 1 各抗ウイルス薬の耐性出現率

(文献 25 より改変)

治療薬	耐性出現率		
核酸アナログ未治療例	ラミブジン	1 年: 15 ~ 30%	5 年: ~ 70%
	アデホビル	1 年: 0%	~ 30%
	エンテカビル	1 年: 0%	~ 1%
ラミブジン耐性例	アデホビル	2 年: ~ 20%	
	エンテカビル	1 年: 1%	3 年: ~ 17%

参考文献

- 1) Yotsuyanagi, H. et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol.* 77: 39-46, 2005.
- 2) Ozasa A. et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006. 44: 326-34, 2006 in press.
- 3) 土谷 薫 他. B 型肝炎急性経過中の異性パートナーから水平感染した genotype Ae 型 HBV による若年者の重症 B 型肝炎の 1 例. *肝臓*, 46: 549-556, 2005.
- 4) Lok, A.S. et al. Chronic hepatitis B. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 34: 1225-1241, 2001.
- 5) Asahina, Y. et al. Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J Hepatol.* 39: 1063-1039, 2003.
- 6) Janssen, H.L. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 365: 123-129, 2005.
- 7) Lau, G. et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 352: 2682-2695, 2005.
- 8) Marcellin, P. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 351: 1206-1217, 2004.
- 9) Liaw, Y.-F. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 351: 1521-1531, 2004.
- 10) Matsumoto, A. et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res.* 2005.
- 11) Marcellin, P. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 348: 808-816, 2003.
- 12) Hadziyannis, S.J. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 348: 800-807, 2003.
- 13) Marcellin, P. et al. Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 43: 920-923, 2005.
- 14) Ono SK. et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 107: 449-455, 2001.
- 15) Chang TT. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- 16) Lai CL. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- 17) Gish RG. et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 133: 1437-44, 2007.
- 18) Chang TT. et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 129: 1198-1209, 2005.
- 19) Sherman M. et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 130: 2039-2049, 2006.
- 20) Villeneuve JP. et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol*; 39: 1085-1089, 2003.
- 21) Colonno R. et al. Resistance after two years of entecavir treatment in nucleoside-naïve patients is rare. *Hepatology*. 45: 1656-1665, 2006. 43: 1385-1391, 2006.
- 22) Colonno R.J. et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*. 44: 1656-65, 2006.
- 23) Tenney DJ. et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 3498-507, 2004.
- 24) Baldick CJ. et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology*. 47: 1473-82, 2008.
- 25) Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology*. 132: 1586-94, 2007.

徳島県立中央病院 肺がんの 地域連携パス活用と 連携体制構築



住友正幸 徳島県立中央病院
外科総括部長
診療情報センター長
医療局次長

【すみとも・まさゆき】1981年徳島大学医学部卒業。第二外科入局後、大学院、助手を経て、1995年より徳島県立中央病院勤務。現在、外科総括部長、診療情報センター長、医療局次長を兼務。診療情報管理士、呼吸器外科専門医。

患者の要望から生まれた 連携パス

がん対策基本法の成立に伴い、地域連携パス（以下、連携パス）がにわかに脚光を浴びてきた。「がん診療連携拠点病院」の指定要件であり、都道府県の責務でもあるこの連携パスは、ようやく各地において整備が進みはじめた。しかし、連携パス本来の目的である「連携体制構築」となると、まだまだ問題が山積している。

その理由としては、連携における役割分担の線引きが必ずしも容易でないことが挙げられるが、それにも増して、病院・診療所と連携の中心であるべき患者との間で、連携に対する考えに若干のずれがあるからではないかと思われる。

連携パスは「がん対策推進協議会」において、「切れ目のない、見放さないがん医療」などを求める患者側からの要望により、「がん対策推進基本計画」に盛り込まれるようになったと聞き及んでいる。これは、がんの連携体制を考えていく上で忘れてはならない目的の一つであろう。すべてのがん患者が、常に切れ目なく、あるいは責任ある医療の中で完治し、緩和医療の中で看取られていく体制づくりが急務である。

しかし、そのためには、各々の地域で、各々の役割を果たせるリソースが存在することが前提になる。かつて、病院完結型の医療を行っていた時代とは異なり、地域完結型の医療提供をがんの分野でどのように構築していけばよいのだろうか。

本稿では、当院で導入・施行してきた肺がん術後の連携パスの変遷を踏まえ、現在の連携体制の実態と今後の方向性について述べたい。

肺がん術後連携パス導入の経緯

院内パスの時代

当院では、1999年に当院最初のパスとして、「肺切除術後パス」が看護研究の一環として作成された。その当時は、患者への「入院診療計画書」としての意義や、診療所への治療内容の連携といった考えはあまりなく、救急病院であるが故の多忙化の中で、治療の均質化と職種間（医師—看護師間）連携の緊密化に重きが置かれていた。

しかし、パスが成熟しはじめて病院にパスチームができるようになると、目的も病院内の問題を解決することから、次第に患者中心の観点に置き換えられるようになった。すなわち、患者用パスがより重きを成すようになってきた。また、パスを公開することで、紹介医に治療の内容を知ってもらう糸口しようとするようになった。

連携パスの導入と課題

このような中で、連携パスの構想を練りはじめたのが2001年頃であった。その目的は、院内パスの術後観察への延長、特に肺がん術後患者の肺気腫進展の予防や禁煙教育、第二癌の発見などにあった。

しかし、ちょうどこの頃、エビデンスの見いだされた術後化学療法の実施の必要性や外来化学療法の導入など、外来では診断のみならず治療の要素が増えてきており、多忙化の一途をたどるの中で、術後外来観察の意義は再考の必要性に迫られていた。すなわち、再発のない患者の外来観察を定型化して、診療所などの連携医と役割分担することが大きな課題となった。

しかしながら、ただ役割分担といっても、

連携医側が必ずしも呼吸器疾患を得意とするとは限らない。そこで、しばらくは紹介医に返書にて術後患者の情報をできるだけフィードバックし、自分なりの連携スタンスを伝えつつ緊急対応などが可能か否か試してみた。これに数年を要した。

患者中心の連携パスへ

こうして2005年に「肺がん術後病診連携パス」が稼働しはじめたが、その目的は当初の役割分担という発想から、次第に患者中心の考え方に移行して、再発時にも生活の質（QOL）を良くすることが大きな柱となった。

このように、当院の連携パスの変遷を見ると、導入の動機は必ずしも患者中心というわけではない。そこには、多忙さや地域シェアなど、自己利益も多分に見え隠れしている。しかし、パスの改訂を続けているうちに、いつしか患者中心の考え方に移行し、パス導入で得られた余剰時間はバリエーションの解決や個別化に当てられるようになった。

患者中心の立ち位置を見失わないためには、パスに設定された関心領域を他職種と討論しながら改訂していくことが大切である。考えを公開し、皆で改良できること、ここにパス導入の良さがある。

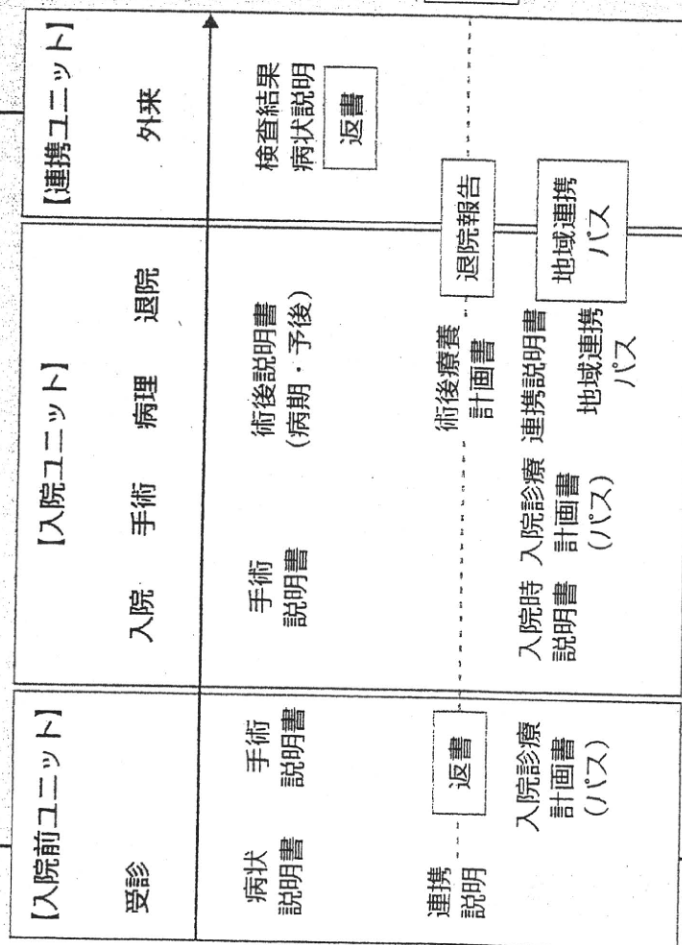
肺がん術後連携パス活用の実際

患者紹介時から始まるがん連携

当院における肺がん術後地域連携のイメージを図1に示す。緩和医療ががんの診断時から始まると言われるように、がんの連携も患者紹介時から始まらなければならない。

当院のデータによれば、来院時から患者に

徳島県立中央病院



患者

受診

紹介

紹介医

通常同じ

連携医

逆紹介

定期紹介・逆紹介
(10回/5年間)

術後化学療法

がん登録
予後情報

再発治療

緩和医療

ホスピス

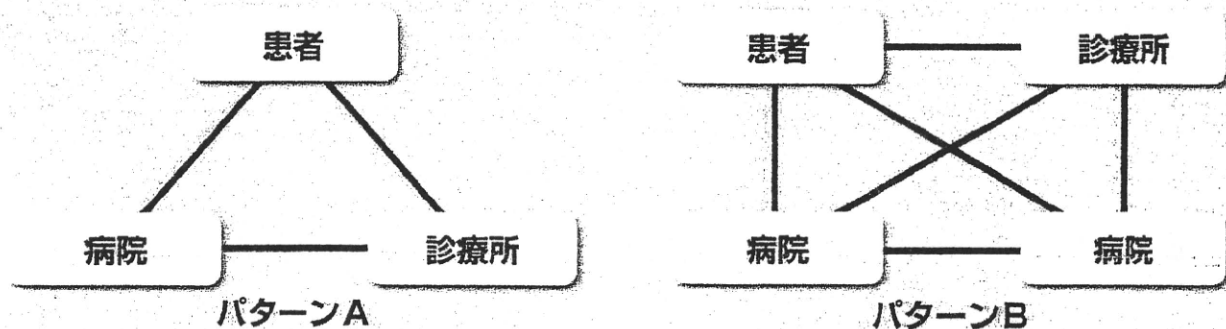
検診指導

在宅

術後5年
可能性

(実線より)
回数が減少

図1 肺がん術後地域連携のイメージ



パターンAは診療所より紹介される場合。パターンBは地域の病院を経由して紹介される場合。いずれの場合も診療所との連携が重要。

図2 肺がん術後連携のパターン

術後連携について説明する場合と、術後に初めて連携について説明する場合を比較すると、患者が連携を承諾する割合は前者の方が圧倒的に高い。これは、連携についての理解を深めるためには治療前からの説明と同意が必要であることを示している。それと同時に、治療前からの連携の説明が、患者の信頼の比重を病院から診療所（連携医）に移動させることを物語っている。連携は医療の分担であるため、信頼もまた分配される必要がある。

術後連携をスムーズに導入するための2つの流れ

術後連携をスムーズに導入するためには、術前・術後を通じて二つの流れが患者に明示されている必要がある。一つは周術期パスに代表される検査・治療の計画で、もう一つが術前・術後病状説明書に代表される病態説明である。

連携パスは、外来観察における検査の予定表であるから、患者にとっては周術期パスに連続していくものである。また、術前・術後の病態や病期・予後説明は、連携時における外来での結果説明へと、欠けることなく一連に行われることが望ましい。この二つの流れが常に齟齬なく明示され、確実に連携医へと

伝えられれば、患者の不安はかなり解消される。連携医としても、入院・外来を通じて検査・治療の予定、そして結果・説明内容、時には注意事項を添えて送られれば、役割分担も明確化し、負担も軽減すると考えられる。

当院では、肺がん術後連携の連携医は通常紹介医である。約7割の患者は、当院と紹介医である診療所と三角形の連携を取っている。しかし、中には図2で示すように、患者が診療所から直接当院へ紹介される場合のほかに、診療所から地域の病院へ紹介され、何らかの検査を受けてから当院へ紹介される場合もある。

後者の場合、当然紹介元の病院へは連携依頼を送るが、同時にその紹介元の診療所へも連携依頼を送っている。また、患者は高血圧などの慢性疾患で診療所に通院していることが多いから、診療所と連携を取って肺がんに関する重要な情報を伝えておくことが、日々の診療で重要と考えている。このことは、再発の発見の上からも重要な意義を持つと考えている。

連携の方法と患者、連携医への説明

当院の肺がん術後連携パスを資料1に示す。術後連携は、5年間で10回の来院を標

肺癌患者さんの経過観察予定

〇〇〇〇さん

手術日 2007年2月24日

徳島県立中央病院・外科

担当：住友正幸

項目	時期	手術後2～3カ月
	退院後2～4週	2007年6月頃
達成目標	術後障害を乗り越えられる。	
	気胸・無気肺・胸水増加などの合併症がない。	
症状	創痛が少なくなってきました。 坐薬の必要も徐々に少なくなります。	咳嗽が少なくなってきました。 痛みを忘れてよく寝られるようになってきます。
食事	特に制限はありません。体重が減少した方は元に戻るように徐々に食事をアップしましょう。	
生活	腹式呼吸の練習をしましょう。風邪に気を付けてうがいをお願いします。	
服薬	抗がん剤を服用される方は開始します。	術前の状態に戻るよう徐々に運動を増やしましょう。
血液検査	血液検査は、かかりつけ医の先生にお願いします。	
レントゲン	受診時には胸部レントゲンを撮影します。	

【疼痛 (痛み)】

術後創痛、肋間神経痛として、次のような痛みや不快感、感覚異常が起こることがあります。

- ①手術創部に沿う肋骨
- ②手術を行った肋骨と椎体との間の関節
- ③手術を行った肋骨と胸骨との間の関節
- ④手術を行った肋骨神経に沿うみぞちから臍への痛み・不快感

【咳嗽 (咳)】

術後1～3カ月の間、痰を伴わない咳が出る場合があります。痰を伴わない場合はおおむね無害で、気管支断端が粘膜で覆われる頃に消失します。痰が増加するようなら、必ず申し出てください。

肺癌患者さんの経過観察予定

徳島県立中央病院・外科
担当：住友正幸

○○○○さん

時期 項目	手術後6カ月 2007年8月頃	手術後1年 2008年2月頃	手術後1年6カ月 2008年8月頃	手術後2年 2009年2月頃	手術後2年6カ月 2009年8月頃	手術後3年 2010年2月頃
達成目標	術前の生活に近付く。 再発がない。					
症状	坂は少し息切れがするかもしれませんが。					
生活	特に制限はありません。術前の生活リズムに戻ってきましたか？					
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（～12カ月目）	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（この頃）	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（この頃）
喀痰細胞診		扁平上皮癌・喫煙の多かった方は提出します。		扁平上皮癌・喫煙の多かった方は提出します。		扁平上皮癌・喫煙の多かった方は提出します。

時期 項目	手術後4年 2011年2月頃	手術後5年 2012年2月頃	それ以降
達成目標	安定した生活状況。 再発がない。	安定した生活状況。 再発がない。	毎年のがん検診を受ける。
症状	ほとんど気になりません。	ほとんど気になりません。	
生活	健診を受けましょう。	健診を受けましょう。	
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT	腺癌の方は2年ごとのCT検診をお勧めします。
喀痰細胞診	扁平上皮癌・喫煙の多かった方は提出します。	扁平上皮癌・喫煙の多かった方は提出します。	扁平上皮癌・喫煙の多かった方は毎年 の検査をお勧めします。