

|       |                              |       |  |
|-------|------------------------------|-------|--|
| 井出 達也 | 久留米大学医学部内科学講座消化器内科<br>部門講師   | 荒尾 徳三 | 近畿大学医学部ゲノム生物学教室講師  |
| 宮島 一郎 | 久留米大学医学部内科学講座消化器内科<br>部門講師   | 西尾 和人 | 近畿大学医学部ゲノム生物学教室教授  |
| 佐田 通夫 | 久留米大学医学部内科学講座消化器内科<br>部門主任教授 | 建石 良介 | 東京大学医学部附属病院消化器内科   |
| 八橋 弘  | 国立病院機構長崎医療センター治療研究部<br>部長    | 増崎 亮太 | 東京大学医学部附属病院消化器内科   |
| 橋元 悟  | 国立病院機構長崎医療センター治療研究部          | 小俣 政男 | 地方独立行政法人山梨県立病院機構<br>理事長／東京大学名誉教授   |
| 柳 謙二  | 国立病院機構長崎医療センター治療研究部          | 辰巳 千栄 | 近畿大学医学部消化器内科   |
| 小無田美菜 | 慶應義塾大学医学部病理学                 | 辰川 英樹 | 理化学研究所基幹研究所ケミカルバイオ<br>ロジー研究領域ケミカルゲノミクス研究<br>グループ分子リガンド生物研究チーム特<br>別研究員   |
| 坂元 亨宇 | 慶應義塾大学医学部病理学教授               | 小嶋 聡一 | 理化学研究所基幹研究所ケミカルバイオ<br>ロジー研究領域ケミカルゲノミクス研究<br>グループ分子リガンド生物研究チームチ<br>ームリーダー |
| 熊田 卓  | 大垣市民病院消化器科部長                 | 原田 大  | 産業医科大学第3内科教授   |
| 豊田 秀徳 | 大垣市民病院消化器科医長                 | 本間 雄一 | 産業医科大学第3内科   |
| 多田 俊史 | 大垣市民病院消化器科医長                 | 日浦 政明 | 産業医科大学第3内科   |
| 佐野 勝廣 | 山梨大学医学部放射線医学教室               | 今井 淳太 | 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病<br>態学分野／同 病院糖尿病代謝科                                    |
| 市川 智章 | 山梨大学医学部放射線医学教室准教授            | 片桐 秀樹 | 東北大学大学院医学系研究科附属創生応<br>用医学研究センター再生治療開発分野教<br>授／同 病院糖尿病代謝科                 |
| 波多野悦朗 | 京都大学外科(肝胆膵・移植外科)             | 汐田 剛史 | 鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療<br>学部門教授  |
| 成田 匡大 | 京都大学外科(肝胆膵・移植外科)             | 手塚 祐太 | 鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療<br>学部門  |
| 上本 伸二 | 京都大学外科(肝胆膵・移植外科)教授           | 矢田 豊  | 群馬県済生会前橋病院消化器内科部長  |
| 松井 修  | 金沢大学附属病院放射線科教授               | 高原 照美 | 富山大学医学部第三内科准教授   |
| 上嶋 一臣 | 近畿大学医学部消化器内科                 |       |  |
| 古瀬 純司 | 杏林大学医学部腫瘍内科教授                |       |  |
| 鈴木英一郎 | 杏林大学医学部腫瘍内科                  |       |  |
| 長島 文夫 | 杏林大学医学部腫瘍内科准教授               |       |  |

- II. 感染性ウイルス粒子形成機構 / 113
  - III. ウイルス粒子膜のラフト様構造 / 115
  - IV. 感染性ウイルス分泌効率と持続感染機構 / 115
- (4) C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと  
抗ウイルス療法の治療効果 ..... 朝比奈靖浩 117
- I. PEG-IFN/リバビリン併用療法の治療効果に関与する因子 / 117
  - II. C型肝炎ウイルスと自然免疫 / 118
  - III. 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 / 119
  - IV. 自然免疫系遺伝子の経時的発現と治療効果 / 121
  - V. 宿主自然免疫系が治療効果へ関与するメカニズム / 122
- (5) インターフェロンシグナル分子多型と肝炎治療  
..... 塚田裕庸, 越智秀典, 茶山一彰 124
- I. 背景と目的 / 124
  - II. ケース・コントロール関連解析 / 124
  - III. IFN 治療効果と関連する MAPKAPK3 遺伝子上の tag SNP の同定 / 125
  - IV. IFN 治療効果に対する MAPKAPK3 遺伝子多型の機能的意義の検討 / 126
- (6) ウイルス肝炎進展における TGF- $\beta$  シグナリングの役割  
..... 松崎恒一, 関 寿人, 岡崎和一 129
- I. TGF- $\beta$  シグナリングからみたウイルス肝炎進展 / 130
  - II. C末端がリン酸化した Smad3 (pSmad3C) を介する癌抑制シグナルと  
リンカー部がリン酸化した Smad3 (pSmad3L) を介する線維化・癌化  
シグナルの相反関係 / 130
  - III. C型慢性肝炎における pSmad3C と pSmad3L の相反する組織分布 / 131
  - IV. 慢性ウイルス性肝疾患の Smad3 リン酸化別の 12 年累積発癌率は,  
pSmad3L 増加/pSmad3C 低下に比例して発癌率の上昇を認める / 132
  - V. ウイルスと慢性炎症は「相加的に」pSmad3C を介する癌抑制シグナルから  
pSmad3L を介する線維化・癌化シグナルへの転換を促す / 134
  - VI. 展 望 / 135
- (7) マイクロ RNA とウイルス肝炎 ..... 本多政夫, 金子周一 136
- I. 肝炎ウイルス感染・肝細胞癌特異的 miRNA の同定 / 136
  - II. 肝細胞癌の予後を決定する miRNA / 139
  - III. miRNA の治療分子としての可能性 / 140
- (8) AID を介するウイルス肝炎からの発癌機構 ..... 丸澤宏之 141
- I. 正常な細胞に遺伝子の異常が生じることで癌細胞が生まれてくる / 141

- II. 遺伝子編集酵素 Activation-Induced cytidine Deaminase (AID) /142
- III. AID のもつ DNA 配列への変異導入作用が腫瘍の発生に寄与する /143
- IV. HCV 感染や慢性炎症により肝細胞に AID が発現誘導され遺伝子異常を引き起こす /144

## 2 肝炎の臨床

- (1) エンテカビル以後の B 型肝炎治療 ..... 横須賀 収, 亀崎 秀宏 147
  - I. インターフェロン (IFN) /147
  - II. 核酸アナログ製剤 /148
  - III. B 型慢性肝炎の治療戦略 /149
- (2) B 型肝炎ウイルスの再活性化とその予防 ..... 溝上 雅史, 田中 靖人 153
  - I. HBV 再活性化の臨床経過 /153
  - II. HBV 再活性化の診断 /154
  - III. HBV 再活性化に関するリスクファクター /154
  - IV. HBs 抗原陽性例における HBV 再活性化 /154
  - V. HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化 /155
  - VI. HBV 再活性化の対策 /156
- (3) C 型肝炎の Response guided therapy ..... 泉 並木, 黒崎 雅之 160
  - I. ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果予測 /160
  - II. Genotype 1b 型における延長治療 /161
  - III. Genotype 1b 型症例に対する期間短縮 /163
  - IV. Genotype 2 型に対する治療期間 /163
- (4) C 型肝炎治療の新展開
  - プロテアーゼ阻害剤, ポリメラーゼ阻害剤への期待 ..... 榎本 平之, 西口 修平 165
    - I. プロテアーゼ阻害剤 /165
    - II. ポリメラーゼ阻害剤 /168
    - III. わが国の C 型肝炎治療と STAT-C について /169
- (5) 高齢者の C 型慢性肝疾患の治療 ..... 井出 達也, 宮島 一郎, 佐田 通夫 171
  - I. 高齢者の C 型慢性肝疾患の予後 /171
  - II. 治療法の選択 /171
  - III. 高齢者における IFN 治療 /172

## 2 肝炎の臨床

### C型肝炎のResponse guided therapy

泉 並木, 黒崎雅之



- ▶ PEG-IFNとリバビリン併用治療では、効果にウイルス側と宿主側、薬剤投与量などの多くの要因が関与する。
- ▶ 治療開始後のHCV RNA量低下率をモニターすることが治療効果のもっとも重要な予測因子である。
- ▶ Genotype 1b型ではHCV RNA陰性化が遅延する例で72週間の延長投与が効果改善につながる。
- ▶ Genotype 2型は、PEG-IFNとリバビリン併用開始4週目にHCV RNAが陰性化した場合の治療期間短縮については意見が分かれる。

#### ① ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果予測

##### 1. 治療前の効果予測因子

C型慢性肝炎に対する治療薬として、現在もっとも効果が高いのはペグインターフェロン(PEG-IFN)注射とリバビリン内服併用による治療である<sup>1), 2)</sup>。世界中で現在2種類のPEG-IFNがリバビリンと併用で用いられている。いずれも通常の48週間の治療を行った場合には、Genotype 1型で42~60%、Genotype 2型で75~85%のウイルス排除(Sustained Virological Response; SVR)が得られている。

治療効果は、治療前の年齢、性やC型肝炎ウイルス(HCV)のコア領域あるいはNS5A領域変異によって異なることが報告されている<sup>3)~5)</sup>。最近、宿主因子が治療効果に大きく影響し、IL28BのSNP(一塩基多型)によって反応性が異なるという大きな話題が報告されている<sup>6), 7)</sup>。しかし、このような治療前の予測因子のいずれを重要視するかについては合致した意見が得られてい

ない。

最近われわれは、データマイニング法を用いてPEG-IFNとリバビリンによる早期ウイルス陰性化に関与する因子を解析した。ウイルス側や宿主因子を網羅的に検討し、肝組織中の脂肪化やLDLコレステロール値、年齢がそれぞれ治療前因子として関与し、予測効率が低いものから順に選び出すという治療戦略を描けることを報告した(図2-2-3)<sup>8)</sup>。しかし、治療前のさまざまな因子をそれぞれ解析しても治療開始後の反応性は、これらすべてを総合した結果としてHCV RNAの低下や陰性化として反映されるため、治療の反応性こそがもっとも有意な効果予測因子となっている。

##### 2. HCV RNA陰性化時期と治療効果

HCV RNA測定にReal-time PCR法が導入された。これによって正確にウイルス量が定量され、微量のHCV RNAの存在が的確に判定されるようになった。さらにダイナミックレンジが広く定量性が向上したため、治療期間を個別化して設定できるようになった。

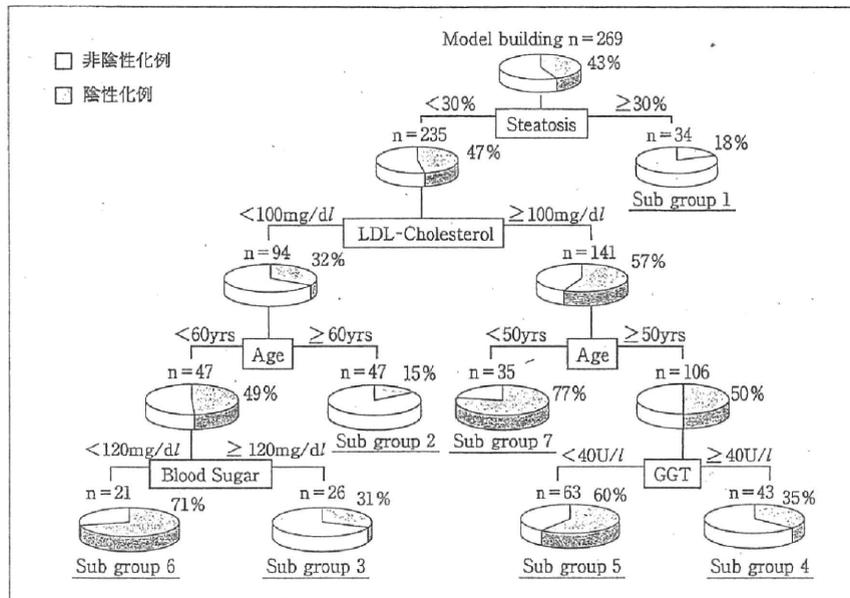


図2-2-3 データマイニング法を用いた Genotype 1b型高HCV RNA量例に対する PEG-IFNとリバビリン併用による12週間でのHCV RNA陰性化予測アルゴリズム

[Kurosaki, M., et al.: Hep. Res. 40: 251-260, 2010<sup>8)</sup>より引用]

治療開始後のHCV RNA消失時期別にSVR率が異なり、Genotype 1b型の難治症例においても、4週目以内にHCV RNAが消失するRapid Virological Response (RVR)例では48週間のPEG-IFNとリバビリン併用療法によって90%前後のSVR率が得られることが判明した。さらに12週間目までにHCV RNAが治療前の1/100以下に低下するEarly Virological Response (EVR)症例では、SVR率が60%前後と高いことが判明した。しかし、HCV RNA消失時期が12週以降で24週以内のLate Virological Response (LVR)例ではSVR率は30%前後に低下し、さらに24週間目以降にHCV RNAが消失する例では48週間の治療ではSVRは得られない(図2-2-4)。したがってGenotype 1b型では、血中HCV RNA陰性化時期

が48週間の治療効果のもっとも重要な予測因子であることが判明した。

さらに12週間目のHCV RNAがReal-time PCR法で陰性化するcomplete EVR (cEVR)例では48週間の治療によるSVR率は60~70%前後と高いのに対し、12週間目のHCV RNAが治療前の1/100以下に低下するものの、陰性化していないpartial EVR (pEVR)例では48週間の治療によるSVR率は30%前後であった。そこでEVRをcEVRとpEVRに分けて治療戦略を考えることが重要であると認識されるようになった。

## ② Genotype 1b型における延長治療

Genotype 1b型の難治症例に対してPEG-IFN

### 【用語解説】

#### LVR

Late Virological Responseの略。Genotype 1b型かつ高HCV RNA量症例に対しペグインターフェロンとリバビリン内服併用療法を開始し、HCV RNAが12週目以降で24週目までに陰性化する症例のことを指す。通常の48週間の治療で終了した場合のSVR率は30%台であるのに対し、72週間の延長治療を行うことによってSVR率が60%台に改善する。

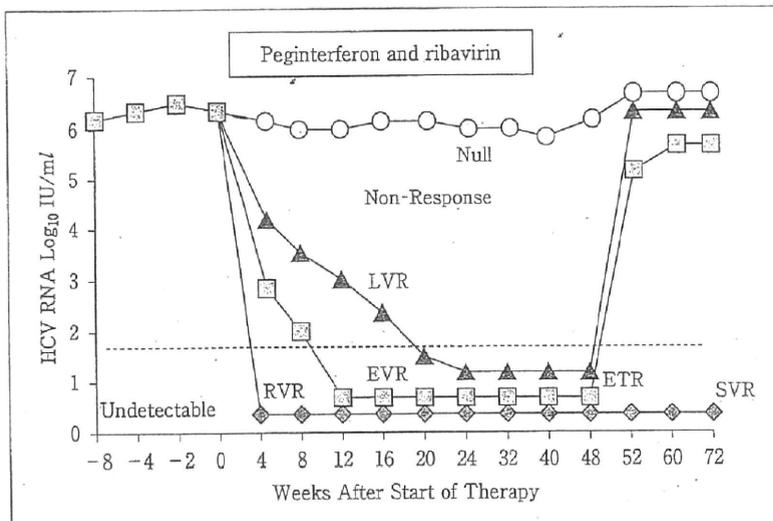


図2-2-4 Genotype 1b型C型慢性肝炎における Real-time PCR法で測定した HCV RNA 陰性化時期別の反応性の呼称

RVR : Rapid Virological Response, EVR ; Early Virological Response, LVR ; Late Virological Response, ETR : End of Treatment Response

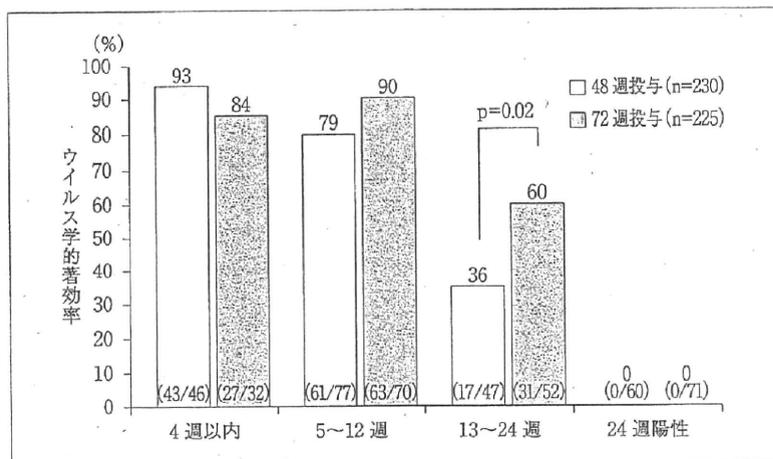


図2-2-5 PEG-IFN $\alpha$ 2a+リバビリン治療開始後の HCV RNA 陰性化時期別 48週間と72週間治療のSVR率の比較

(Berg, T., et al : Gastroenterology 130 : 1086-1097, 2006<sup>9)</sup>より引用)

とりバビリン併用治療を行った場合に、12週間目以降かつ24週間以内に HCV RNA が陰性化する、いわゆる LVR 例では SVR 率が低いため、治療効果改善のために治療期間の延長を行うことが施行されている。Berg らは Genotype 1 型の患者に対して 48 週間と 72 週間の治療を比較し、72 週間の治療を行うことにより SVR 率の向上と再燃

が低下することを報告した(図2-2-5)<sup>9)</sup>。この治療効果の改善は4週間目あるいは12週間目までに HCV RNA が陰性化した症例では認められていない。しかし、12週目以降で24週間までに HCV RNA が陰性化した LVR 症例で、SVR 率の改善が顕著であった。

さらに、PEG-IFN とリバビリン併用治療開始

4週以内に HCV RNA が消失する RVR 例を除いて、48週間と72週間の治療を比較した Sanchez-Tapias らの報告では、72週間の治療によって SVR 率が改善している<sup>10)</sup>。これらの二つの報告はいずれも PEG-IFN $\alpha$ 2a を用いたものであるが、PEG-IFN $\alpha$ 2b を用いた LVR 症例に対する48週間と72週間の比較試験が報告されている。Pearlman らは Genotype 1 型の症例で HCV RNA が12週目以降24週目までに陰性化した症例を無作為に48週間と72週間の治療に割付け、72週間の治療のほうで SVR 率が高いことを証明した<sup>11)</sup>。

わが国では、C型慢性肝炎患者が高齢化しているという背景があり、HCV RNA 陰性化が遅延する LVR 例が多い。そこで Ide らは無作為比較を行い、治療期間を延長することによって SVR 率が向上することを報告した<sup>12)</sup>。とくに HCV RNA 陰性化の期間を延長することによってウイルス排除率が高くなるという考えを示している。一方、Akuta らはケースコントロール研究によって48週間と72週間の治療期間における差異を検討し、HCV コア領域の aa70 番と aa91 番のアミノ酸がアルギニン以外に、aa91 がロイシン以外に変異している場合には48週間では難治であるが、72週間に治療期間を延長することによって SVR 率が向上することを示した<sup>13)</sup>。これらの事実から、Genotype 1b 型の難治性 C 型慢性肝炎に対して、HCV RNA 陰性化時期が遅延する症例に対しては、72週間の期間延長を行うべきであるというコンセンサスが形成されている。

### III. Genotype 1b 型症例に対する 期間短縮

Genotype 1 型の C 型慢性肝炎症例で治療開始4週目に HCV RNA が陰性化する RVR 症例について、24週間の短期治療の解析が報告されている。Jensen らは、RVR が得られやすい症例の特徴として、治療開始前の HCV RNA 量が 200,000 IU/ml 以下であることと Genotype 1a 型よりも 1b 型であることを挙げている<sup>14)</sup>。そして、RVR 症例では24週間の短期治療でも SVR が89%に得られ

たことを示し、短期治療で十分であるとしている。わが国では、短期治療について十分な根拠がないが、4週目までに HCV RNA が陰性化する RVR 例では、48週間の治療による SVR 率はほぼ100%に達する。

### IV. Genotype 2 型に対する治療期間

一方、Genotype 2 型については4週間に HCV RNA が陰性化する RVR 例では、12~16週間の治療期間短縮を試みる報告がなされている。治療開始4週目に HCV RNA が陰性化する RVR 症例について、期間短縮治療が行われているが、一致した結論には至っていない。台湾の Yu らは、RVR 症例では16週間の治療と24週間の治療を比較したところ、SVR 率に差がないと報告し、短期治療でよいとしている<sup>15)</sup>。同様に RVR 例では12~16週間の治療での効果が24週間と差がないという報告がみられる<sup>16), 17)</sup>。

しかしヨーロッパからは16週間の短期治療に対して否定的な見解が出されている。Mangia らは12週間の治療では再燃が多いため、RVR が得られても24週間の治療を行うべきであると主張している<sup>18)</sup>。彼らは短期治療によって再燃しやすい因子を解析し、45歳以上の高齢であること、血小板数が  $14 \text{万}/\text{mm}^3$  未満に低下していること、BMI が30以上の肥満症であることをあげている。わが国では、大多数の症例が45歳以上であることを考慮すると、24週間以下の期間短縮はできないと考えられる。

一方、Genotype 2 型について、治療期間を延長することによる効果に関しては十分な根拠が得られていない。そもそも、PEG-IFN とリバビリンの至適治療期間について無作為比較試験が行われ、Genotype 2 型では24週間と48週間の治療期間で効果に差がない<sup>19)</sup>ことが証明されて以降、大規模な比較試験は行われていない。しかし、高齢者が多く24週間での PEG-IFN とリバビリン併用では SVR が70%前後であるわが国では、治療期間延長による SVR の改善について、検討していく必要があると思われる。

## 文献

- 1) Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C., et al. : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* 22 : 958-965, 2001
- 2) Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., et al. : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 26 : 975-982, 2002
- 3) Okanoue, T., Itoh, Y., Hashimoto, H., et al. : Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C : a Japanese multi-center study. *J. Gastroenterol.* 44 : 952-963, 2009
- 4) Shirakawa, H., Matsumoto, A., Joshita, S., et al. : Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 48 : 1753-1760, 2008
- 5) Kogure, T., Ueno, Y., Fukushima, K., et al. : Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J. Gastroenterol.* 14 : 7225-7230, 2008
- 6) Ge, D., Fellay, J., Thompson, A.J., et al. : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 17 : 391-401, 2009
- 7) Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature Genet.* 41 : 1105-1109, 2009
- 8) Kurosaki, M., Matsunaga, K., Hirayama, I., et al. : A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hep. Res.* 40 : 251-260, 2010
- 9) Berg, T., von Wagner, M., Nasser, S., et al. : Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130 : 1086-1097, 2006
- 10) Sanchez-Tapias, J.M., Diago, M., Escartin, P., et al. : Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131 : 451-460, 2006
- 11) Pearlman, B.L., Ehleben, C. and Saifee, S. : Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46 : 1688-1694, 2007
- 12) Ide, T., Hino, T., Ogata, K., et al. : A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV-RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 104 : 70-75, 2009
- 13) Akuta, N., Suzuki, F., Hirakawa, M., et al. : A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan : amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J. Med. Virol.* 81 : 452-458, 2009.
- 14) Jensen, D.M., Morgan, T.R., Marcellin, P., et al. : Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kd)/ribavirin. *Hepatology* 43 : 126-133, 2006
- 15) Yu, M.L., Dai, C.Y., Hang, J.F., et al. : A randomized study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 56 : 553-559, 2007
- 16) von Wagner, M., Huber, M., Berg, T., et al. : Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 129 : 522-527, 2005
- 17) Shiffman, M.L., Suter, F., Bacon, B.R., et al. : Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N. Engl. J. Med.* 357 : 124-134, 2007
- 18) Mangia, A., Santoro, R., Minerva, N., et al. : Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N. Engl. J. Med.* 352 : 2609-2617, 2005
- 19) Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R., et al. : Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 140 : 346-355, 2004

## 2 肝炎の臨床

### C型肝炎治療の新展開

#### ④ —プロテアーゼ阻害剤, ポリメラーゼ阻害剤への期待

榎本平之, 西口修平



- ▶ C型慢性肝炎の難治症例に対する現在の標準治療 (PEG-IFNとリバビリンの併用療法) では, ウイルス学的著効が得られるのは約半数である.
- ▶ 治療成績の向上を目指し, プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤を中心とする HCV 選択的抗ウイルス薬剤の開発が進められている.
- ▶ プロテアーゼ阻害剤の臨床試験では, PEG-IFNとリバビリンとの3者併用により治療効果の改善がみられ, 治療期間短縮が可能であった.
- ▶ プロテアーゼ阻害剤よりも実用化に時間を要すると予想されるが, ポリメラーゼ阻害剤も臨床応用が期待される薬剤である.

#### はじめに

C型慢性肝炎のうち, 日本人に多い Genotype 1型高ウイルス量 (いわゆる難治症例) でのインターフェロン (IFN) 治療の有効性は低く, 現在の標準的な治療であるペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリンの併用療法でもウイルス学的著効 (SVR; Sustained Virological Response) が得られるのは約半数である.

近年 HCV 増殖のメカニズムが解明され, STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV) 薬と総称される種々の HCV 選択的抗ウイルス薬剤の開発が進められてきている. そのなかで NS3 蛋白を標的とするプロテアーゼ阻害剤や NS5B 蛋白を標的とするポリメラーゼ阻害剤は有望な候補薬剤として開発が進められている. 本稿ではこれらの現状について概説する.

#### 1. プロテアーゼ阻害剤

HCV は肝細胞内で約 3,000 のアミノ酸からなる

一つのウイルス蛋白 (Polyprotein) を合成し, この Polyprotein はウイルスと宿主のプロテアーゼによって 10 種類の Polypeptide に切断される. そのウイルス蛋白の一つである NS3 は, セリンプロテアーゼ活性を有し, HCV の増殖や持続感染に重要な役割を果たしている. この活性を阻害して HCV の増殖を抑制するのがプロテアーゼ阻害剤であり, Telaprevir (VX-950 または MP-424), Boceprevir (SCH503034) などの臨床試験が行われている (図 2-2-6). 現在開発治験中のおもなプロテアーゼ阻害剤の一覧を表 2-2-8 に示す.

##### 1. Telaprevir

Telaprevir (図 2-2-6a) は現在第 III 相試験に入っている実用化間近な薬剤である. Telaprevir は, C型慢性肝炎に対する単独投与試験で, Genotype 1 型の高ウイルス量症例への 2 週間投与により,  $4 \text{Log}_{10} \text{IU/ml}$  (中央値) の HCV RNA 量減少という強力な抗ウイルス効果が認められた<sup>1)</sup>. しかしながら単剤投与による薬剤耐性ウイ

ISBN978-4-88875-231-2  
C3047 ¥7600E

定価：本体 7,600 円 + 税



9784888752312



1923047076007

# 肝疾患 Review

監修 小俣政男  
編集

河田純男 / 横須賀 收  
工藤正俊 / 榎本 信幸



日本メディカル  
センター

特集

肝炎診療の新たな展開

# 総合 臨床

VOL.60 NO.1 2011

1

CLINIC ALL-ROUND

特集

## 肝炎診療の 新たな展開



永井書店

### 診断の指針・治療の指針

脳梗塞超急性期の診断と治療  
院内感染症としての真菌症  
骨髄異形成症候群  
加齢性難聴の疫学  
救急医療施設と改正臓器移植法  
むずむず脚症候群

### グラフ

ここまでわかる腹部の超音波診断

トピックス

C型肝炎に対するワクチン開発 36 脇田 隆宇

現在C型肝炎ウイルス(HCV)の輸血による感染リスクはほとんどないが、その他の感染経路による新規HCV感染がどの程度あるのか不明である。医療従事者や介護従事者には依然として感染リスクが潜在すると考えられる。本稿では、HCVの感染予防ワクチン開発の現状についてまとめる。

腎移植後C型肝炎の抗ウイルス療法 40 乾 由明

移植後肝炎研究会による「腎移植後C型慢性肝炎患者に対する低用量PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin併用療法の有効性、忍容性の検討」について紹介した。腎移植後C型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法の確立が望まれる。

慢性肝疾患の非侵襲的線維化診断法 43 飯島 尋子

超音波を応用した技術であるARFIを使用して、慢性肝疾患の組織弾性診断を行った。肝生検は侵襲的であることから、複数回の検査を行うことは日常的ではない。しかし、インターフェロン治療適応や肝硬変の正確な診断法がない現在、非侵襲的検査は必須である。今回の検討では、ARFIによりAUROC 0.896と良好な診断能を示した。今後必須の検査法となるであろう。

診断・検査・治療

ウイルス肝炎の自然経過 49 神田 達郎

本邦の肝細胞癌は、B型またはC型肝炎ウイルスによる慢性肝炎や肝硬変などを背景肝病変としてもつことが多い。その自然経過を知ることは、抗ウイルス療法など治療の意義、必要性を理解するうえで重要なことである。

C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法 55 泉 並木

わが国では、治療が困難なゲノタイプ1b型かつ高HCV RNA量のC型慢性肝炎が全体の7割を占めるが、ペグインターフェロンとリバビリン併用によって約半数が治療できるようになった。難治の要因として宿主IL28B遺伝子多型やウイルス変異が関与するが、72週間延長治療で克服できる例が増えた。

C型肝炎における肝発癌抑制を目指したインターフェロン単独長期療法 60 芥田 憲夫

C型肝炎治療の最終目標は、肝発癌抑制と生命予後改善である。難治例に対するIFN単独長期療法は、ウイルス排除まで至らなくても肝炎活動性を沈静化できることから、高齢化社会における肝発癌抑制を目指した有用な手段になり得る。

C型肝炎に対する新規薬剤の開発 68 平松 直樹

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法からさらなる治療効果向上を目指して、HCV選択的抗ウイルス剤である酵素阻害剤(protease阻害剤, polymerase阻害剤)や免疫賦活作用を有する薬剤などの開発が進んでいる。

**C型肝炎に対する抗ウイルス療法による発癌予防** 76 今井 康陽

C型肝炎ウイルスキャリアが高齢化するわが国において、合併症を十分に検索したうえで、個々の患者の予後がC型肝炎によってどの程度規定されるかの推定が重要である。線維化進展例では肝細胞癌発症のリスクが高く、高齢者では慢性肝炎からの発癌も多くみられる。IL28B遺伝子多型等の宿主因子、ウイルス側因子も総合的に考慮したうえで、SVRを目指したPEG-IFN・Ribavirin併用療法、PEG-IFN単独療法あるいは少量長期のIFN治療の適応を決定することが発癌抑止につながると考えられる。また、STAT-C(Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV)の登場により、より高いSVR率、発癌抑制効果が期待できる。

**B型肝炎に対するIFN治療** 81 八橋 弘

B型慢性肝炎に対するIFN治療によるHBe陰性化率は24~52週間投与で約20~30%である。今後、PEG-IFN治療がわが国でも治療の主流となることが予想される。

**B型肝炎に対する核酸アナログ療法の現況と今後の展開** 87 南 祐仁

本邦のガイドラインに準拠したB型肝炎に対する核酸アナログの使用法について解説し、さらに現在、開発中の薬剤について簡単に述べ、今後の治療方法の動向について考察した。

**E型肝炎の現況** 95 岡本 宏明

日本人の5.3%(男性7.8%、女性3.4%)がE型肝炎ウイルスの感染既往を有し、年間感染率は男性が0.16%、女性が0.06%である。不顕性感染が99%以上を占め、臓器移植患者では慢性化する。

**非アルコール性脂肪性肝疾患の治療** 102 岡上 武

本症の多くは肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病を合併しており、治療の基本は食事療法、運動療法である。インスリン抵抗性改善薬や抗酸化ストレス剤も投与されるが、確立された治療法はない。

**自己免疫性肝疾患の病態と治療** 107 広石 和正

自己免疫性肝疾患には、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎があるが、それぞれの病態には差異があり治療法も異なっている。診療においては、早期診断と早期治療が、予後の改善に重要である。

**薬物性肝障害の現況** 112 滝川 一

2008年の1,676例の調査では、服用開始から薬物性肝障害発現までの期間は30日以内が62%であり、90日を超える症例が16%もあった。起因薬の種類としては、抗生物質や解熱・鎮痛・抗炎症薬の頻度が高いが、近年、健康食品や漢方薬の頻度が増加している。これらは肝障害発現までの日数が長いので診断に際して注意が必要である。

**劇症肝炎の現況** 117 桶谷 眞

わが国の劇症肝炎の成因は、B型をはじめとするウイルス性と成因不明が多数を占めている。高齢者、薬物服用者、HBV再活性化肝炎の増加などが背景にあり、人工肝補助療法や核酸アナログ治療の普及にも関わらず、近年の内科的治療成績は不変である。

## 文 献

- 1) Yokosuka O, Arai M : Molecular biology of hepatitis B virus : effect of nucleotide substitutions on the clinical features of chronic hepatitis B. *Med. Mol. Morphol* 39(3) : 113-120, 2006.
- 2) Ni YH : Natural history of hepatitis B virus infection : pediatric perspective. *J. Gastroenterol.*, 2010 (in press).
- 3) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al : Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J. Med. Virol* 77(1) : 39-46, 2005.
- 4) Yim HJ, Lok ASF : Natural history of chronic hepatitis B virus infection : what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 43(2) : S173-S181, 2006.
- 5) Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al : The two different states of hepatitis B virus DNA in asymptomatic carriers : HBe-antigen-positive versus anti-HBe-positive asymptomatic carriers. *Dig Dis Sci* 43(2) : 368-376, 1998.
- 6) Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al : Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan : studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 5 : 431-434, 1985.
- 7) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al : Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 35 : 1522-1527, 2002.
- 8) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, et al : Lower incidence of hepatic failure than hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 25(4) : 772-778, 2005.
- 9) Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al : Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 37(1) : 19-26, 2003.
- 10) Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O : New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol. Int* 4(3) : 548-561, 2010.
- 11) Seeff LB : Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36(5) : S35-S46, 2002.
- 12) Yokosuka O, Kojima H, Imazeki F, et al : Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases : analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J. Hepatol* 31(3) : 514-520, 1999.
- 13) Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al : Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 34(4 Pt 1) : 809-816, 2001.
- 14) Kanda T, Steele R, Ray R, et al : Hepatitis C virus core protein augments androgen receptor-mediated signaling. *J. Virol* 82(22) : 11066-11072, 2008.
- 15) Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al : Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation : response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 66(9) : 1254-1258, 1998.
- 16) Wiley TE, Brown J, Chen J : Hepatitis C infection in African Americans : its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 97(3) : 700-706, 2002.
- 17) El-Serag HB, Mason AC : Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340(10) : 745-750, 1999.
- 18) Ohki T, Tateishi R, Sato T, et al : Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 6(4) : 459-464, 2008.
- 19) 神田達郎, 横須賀收 : 肝癌の病因・成因 C型肝炎ウイルス. 肝癌 診断と治療, 第1版, 沖田 極, 市田隆文 編, 62-66, 日本メディカルセンター, 東京, 1997.
- 20) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al : Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C : a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21(3) : 650-655, 1995.
- 21) 第19回犬山シンポジウム C型肝炎研究の進歩, 肝炎ウイルスの変異, 犬山分類の再検討, 犬山シンポジウム記録刊行会 編, 187-188, 中外医学社, 東京, 1996.
- 22) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49(6) : 1954-1961, 2009.

# C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法

*Peginterferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C*

特集

泉 並木  
IZUMI Namiki

## 肝炎診療の新たな展開

Key words ゲノタイプ ペグインターフェロン リバビリン HCVRNA

わが国では、インターフェロン(IFN)が効きにくいゲノタイプ1b型かつ高HCVRNA量の症例がC型肝炎の7割を占めるが、ペグIFN注射とリバビリン(RBV)内服併用によって約半数の症例でウイルスが排除され慢性肝炎が治癒するようになった。治癒に関わる因子が解析され、治療効果の予測が立てやすくなったこと以外に、薬剤投与量(adherence)や治療期間が効果改善のために重要であることが判明した。今後登場予定の新薬でも、PEG IFNとRBV併用が基本となるため、この治療に精通しておく必要がある。

### 遺伝子型1b型かつ高HCVRNA量例に対する治療の進歩

ゲノタイプ1b型かつ高HCVRNA量例は、わが国のC型肝炎の7割を占めるが、IFN単独でのウイルス排除(sustained virological response; SVR)率が3~5%と低率であり、難治例とされている。この難治例に対して治療が進歩し、ペグIFNへの改良やRBV内服併用によってSVR率の著明な改善がみられるようになった(図1)。

ペグIFNは、ポリエチレングリコールをIFNに結合させることによって血中濃度の維持が図れるように作成されたものであり、単独では抗ウイルス作用が弱かったRBVをIFNと併用投与することによってSVR率が上昇した。さらに、ペグIFNとRBV併用によってSVR率が半数の例で

武蔵野赤十字病院(武蔵野市)消化器科 部長

得られるようになった。しかし、わが国での臨床経験から高年齢、女性、肝線維化、HCVコアとISDR変異がSVRに関連していた<sup>1)</sup>。さらに、肝脂肪化や自然免疫などの宿主因子が難治の要因であることが判明した<sup>2)3)</sup>。または、最近宿主遺伝子のIL-28B遺伝子多型が併用療法の効果に関連し、とくに治療中にHCVRNAが陰性化しない例ではminor alleleが多いことが報告され脚光を浴びている<sup>4)5)</sup>。今後は、IL28Bの遺伝子型を測定して治療戦略を決めることになっていくと思われる。

### 治療反応性の予測

治療開始前に効果を予測して、適切な治療を選択することが重要となってくる。これまでわが国からHCVコア変異、とくにコアaa70変異が治療中にウイルス陰性化が得られない因子として報告

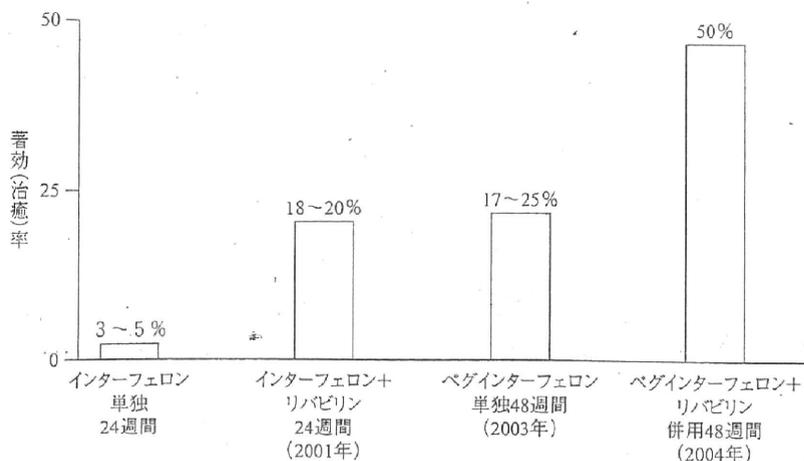


図1 ゲノタイプ1b型かつ高HCV RNA量例に対する治療の進歩  
IFN単独から、RBV併用、ペグIFNの導入によってSVRが向上し、ペグIFNとRBV併用によって半数の難治例でSVRが得られる(武蔵野赤十字病院成績)

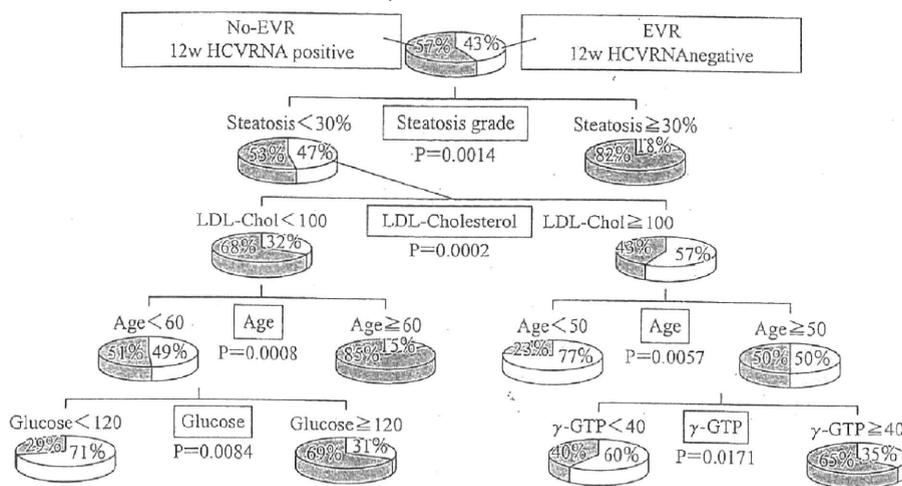


図2 ゲノタイプ1b型・高HCV RNA量例に対するペグIFNα2bとRBV併用による12週HCV RNA陰性化に関するアルゴリズムデータマイニング解析による。(文献7より引用)

されてきた<sup>6)</sup>。さらに interferon sensitivity determining region (ISDR) 変異がSVRの重要な予測因子であることが判明している<sup>1)</sup>。さらに宿主遺伝子であるIL28B遺伝子多型が治療効果に関連しているが、実際の臨床ではこれらを測定して治療法を選択することは困難である。

そこで、既存の簡便な血液検査によって治療効果を予測することを考案した。膨大な臨床での採血検査成績を解析し、データマイニングのソフトを用いて治療効果に影響する因子を重要なものか

ら選択し、アルゴリズムを構築した<sup>7)</sup>。治療開始12週目までにHCV RNAの陰性化(early virological response; EVR)が得られる決定木を作成すると、肝脂肪化の程度が30%を超えるとEVRが得にくいのが最も重要な因子であった。さらに年齢やLDLコレステロール値、血糖値などの宿主代謝因子がペグIFNとRBV併用療法に大きく関与していた(図2)。これらの宿主因子とIL28Bの関連性について解析していく必要がある。

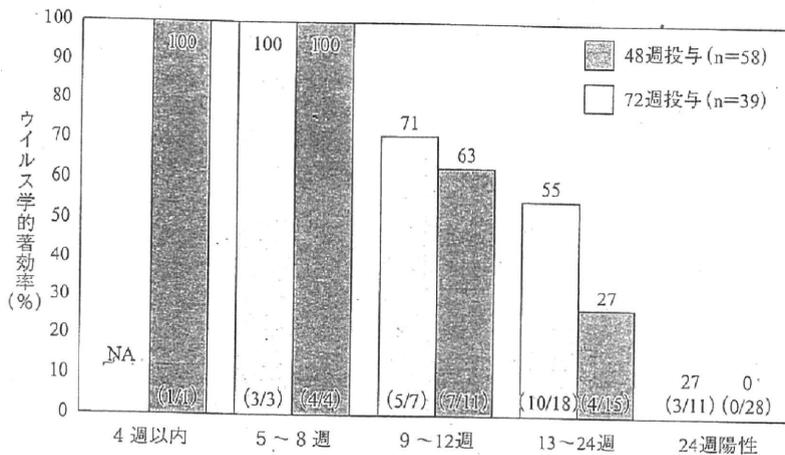


図3 ゲノタイプ1b型・高HCV RNA量例に対するHCV RNA陰性化時期別SVR率  
48週間と72週間治療の比較(武蔵野赤十字病院成績)

### HCV RNA 陰性化時期と治療効果・期間

ペグIFNとRBV併用によって、いつHCV RNAが陰性となるかによってSVR率が異なる。4週間目までに陰性化すれば、ほぼ全例が48週間の治療でSVRが得られる。8週、12週での陰性化例でも48週間治療でのSVR率は高いが、12週以降のHCV RNA陰性化例では48週間治療でのSVR率は30%台と低下する。

そこでSVR率を向上させるため、13週から24週間目にHCV RNAが陰性化した症例について、72週間の延長治療を行う試験が行われた。HCV RNA陰性化が遅延する症例では、48週間よりも72週間の延長治療を行うことによって、SVR率の改善がみられている<sup>8)~10)</sup>。当院で同様の検討を行うと、13週から24週のHCV RNA陰性化例では72週間の延長治療を行うことによってSVR率の改善が認められた(図3)。

厚生労働省研究班(熊田博光班長)のガイドラインで、ゲノタイプ1b型かつ高HCV RNA量例でペグIFNとRBV併用治療を行い12週間目にHCV RNA量が治療前の1/100以下に低下するが陰性化せず、36週目までに陰性化した場合には72

週間の延長治療を行うことを推奨している。さらに平成22年の改訂では、12週目までにHCV RNAが陰性化した例でも、50歳以上の女性、肝線維化進展例や血小板数13万/ $\mu$ l以下に低下している例では延長治療を考慮することになった。

### 薬剤投与量と治療効果

ゲノタイプ1b型・高HCV RNA量例にペグIFNとRBV併用治療を行う場合に、それぞれの薬剤投与量(adherence)とHCV RNA陰性化率が密接に関連することが認められている。治療開始12週間目までにHCV RNA陰性化する(Early virological response; EVR)は、ペグIFNの投与量と関連し、ペグIFN $\alpha$ 2bの場合には1.2 $\mu$ g/kg以上の投与が重要であると指摘された<sup>11)</sup>。さらにペグIFN $\alpha$ 2aとRBV併用療法では、ペグIFNの量が60%以上確保されていた場合には、RBVを減量してもSVR率が低下しないが、ペグIFN $\alpha$ 2aの投与量が60%未満になった場合にはRBVの投与量がSVRを得るために重要であることがShiffmannらによって報告された<sup>12)</sup>。

一方、いったん陰性化した後に治療終了後にHCV RNAが再出現する再燃(relapse)には、ペグIFNの投与量よりもRBV量が関連することが報

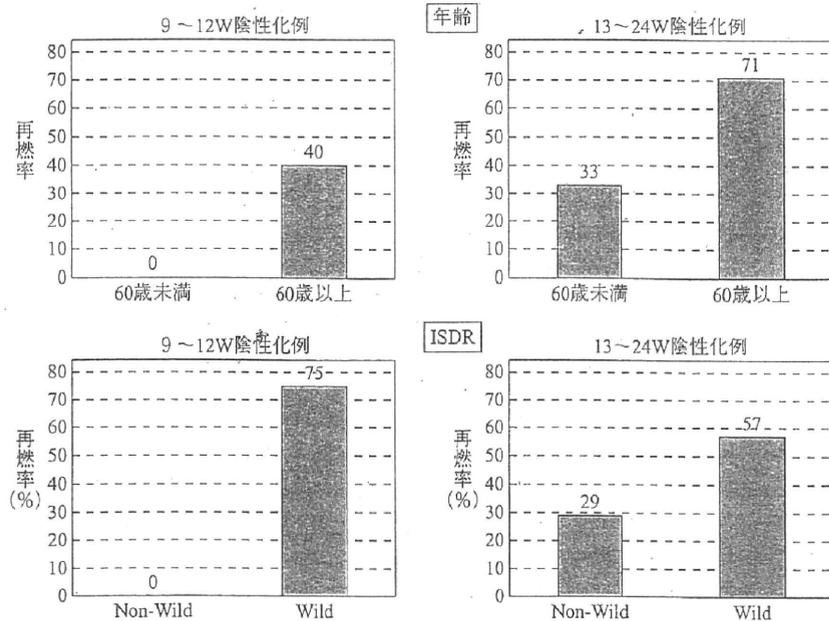


図4 ゲノタイプ1b型・高HCV RNA量例に対してペグIFNとRBV併用療法48週間を行った場合のHCV RNA陰性化時期別再燃率  
12週間目までの陰性化例では60歳以上とISDRが0カ所変異の野生型で再燃が多かった。

告されている<sup>13)</sup>。われわれの検討では、12週間目までにHCV RNAが陰性化した症例で再燃する因子を解析すると、年齢とISDR変異が関与していることが判明した。とくに60歳未満では12週のHCV RNA陰性化したEVR例では48週間の併用療法での再燃はなかったのに対して、60歳以上では2/3の例では再燃がみられた。さらにISDRの解析では、0個変異の野生型ではEVRが得られても48週間の治療では75%に再燃がみられたのに対して、ISDRに1カ所以上の変異がみられた場合には、48週間の治療での再燃例はみられなかった。13~24週間目のHCV RNA陰性化例で検討すると、60歳以上の高齢者と、ISDRが野生型での再燃が多いことが判明した(図4)。

したがって、年齢やHCV変異、肝線維化などを考慮して治療戦略を考えることが重要である。治療開始12週間目にHCV RNAが陰性化したEVR例であっても、60歳以上の高齢者やISDRが野生型であった場合には、72週間の治療を行うとSVR率は60歳未満と同程度となったため、難治要因が存在している場合には治療期間を延長す

ることが望ましい。

#### ■ 難治に関わる宿主因子

ペグIFNとRBV併用療法においては、治療抵抗性に関わる宿主因子の解析に大きな進歩がみられた。とくにIL-28BのSNPの発見が重要であり、これまで個人差と言われていたものが、遺伝要因として説明できるようになった。このIL-28Bのminor alleleは、肝内のIFN誘導遺伝子発現量と関連しており、IL-28Bのminor allele例では治療前のIFN誘導遺伝子であるInterferon stimulated gene (ISG)の発現が亢進していることが報告された<sup>14)</sup>。さらに、minor allele例ではγGTP高値や肝脂肪化が強いことなど、これまで難治要因と言われていたものとの関連が強いことも判明してきた。自然免疫についてもIL-28Bとの関連性を検討していくことが重要であろう。

治療前にIL-28Bを含めた効果予測をたてて、新たな治療薬であるプロテアーゼ阻害薬やNS5A阻害薬の適応を決めていくことが必要になる。

## 文 献

- 1) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al : Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 48 : 1753-1760, 2008.
- 2) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, et al : Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008.
- 3) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, et al : Management of hepatitis C : Consensus of Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* in press.
- 4) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009.
- 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Nat Gen* 41 : 1105-1109, 2008.
- 6) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al : Predictive factors of early and sustained response to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b : amino acid substitutions in the core and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 46 : 403-410, 2007.
- 7) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, et al : A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 40 : 251-260, 2010.
- 8) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al : Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130 : 1086-1109, 2006.
- 9) Sanchez-Tapias JM, Daigo M, Escartin P, et al : Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131 : 451-460, 2006.
- 10) Perlman BL, Ehleben C, Saifee S : Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46 : 1688-1694, 2007.
- 11) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al : Pegylated interferon alpha-2b affects early virological response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16 : 578-585, 2009.
- 12) Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al : Impact of reducing peginterferon alpha-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 132 : 103-112, 2007.
- 13) Hiramatsu N, Oze T, Yakushin T, et al : Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16 : 586, 2009.
- 14) Honda M, Sakai A, Yamashita T, et al : Hepatic interferon-stimulated genes expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 29 E Pub, 2010.

総合臨牀 投稿規定

1. 内容・原稿枚数

- 臨床雑誌にふさわしく実地診療に則した内容の論文を募集します。
- 他誌に発表されたもの、または投稿中のものはお断り致します。
- 当該論文の概要を学会、研究会等に発表された場合または発表予定の場合は、その旨を必ず本文末尾に記載して下さい。
- 各欄の原稿枚数は下記のごとくで、いずれも図表を含みます。図表1点につき原稿用紙1枚に換算します。

|       |             |       |
|-------|-------------|-------|
| 臨 床   | 欄 400字詰原稿用紙 | 20枚以内 |
| 例     | 欄 400字詰原稿用紙 | 10枚以内 |
| 珍しい症例 | 欄 400字詰原稿用紙 | 10枚以内 |

2. 書き方

- 横書き、口語体にて、常用漢字、現代かなづかいに従い、句読点を入れて下さい。
- 論文は必ず起承転結が分かるように整えて下さい。
- ワープロ入力される場合は、印字原稿とともにフロッピーを同封して下さい。(フロッピーには必ず機種名、ソフト名を明記して下さい。使用後返却致します。)
- 表書きには、表題と欧文タイトルを、著者名にはローマ字綴りを併記のうえ、所属・役職名を明記して下さい。
- 略語は初出時に正式語をつけて下さい。欧文略語は初出時に正式語と日本語訳を併記して下さい。
- キーワードを3～5題明記して下さい(総目次・索引として利用させていただきます)。

3. 図・表の挿入

- 図表を他誌、他書より引用される場合(著者ご自身の既発表の場合も含む)は、必ず典拠を明示して、次項「4. 文献」の記載に従って、記述して下さい。
- 図表の説明は必ず和文とし、図表中の欧文を原則として和訳して下さい。
- 写真は鮮明にプリントした白黒手札大とします。
- ご希望により写真のカラー印刷は可能ですが、製版・印刷代は著者の負担とします。

4. 文献の記載

- 文献は掲載論文に関係ある主要文献20件以内にとどめ、記載順序は出拠順とします。

- 著者名は3名までとし、それ以上は「ほか」「et al」として下さい。

- 雑誌の場合[著者名: 論文名. 掲載誌名 巻数: 頁数, 発行年(西暦)]

例1. 内藤吉隆, 勝又伴栄, 五十嵐正弘ほか: 消化管のX線像-クローン病のX線診断. 総合臨牀 43: 2704, 1994.

例2. Kawamori R, Bando K, Yamasaki Y, et al: Fasting plus prandial insulin supplements improve insulin secretory ability in NIDDM subjects. Diabetes Care 12: 680-685, 1989.

- 書籍の場合[著者名: 題名. 書名, 版数, 編者名, 頁数, 発行所名, 発行地名, 発行年号(西暦)]

例1. 内藤博昭: 心・大血管. MRIの基礎と臨床, 小塚隆弘ほか(編), pp255-267, 永井書店, 大阪, 1994.

例2. Greene DA, et al: Altered myoinositol metabolism in diabetic nerve. In Diabetic Neuropathy. PJ Dyck(ed), pp289-298, WB Saunders, Philadelphia, 1987.

5. 掲載の採否

- 掲載の採否については編集会議にて決定し、掲載は受付順とします。
- 掲載欄につきましても、編集会議の結果にてご希望の欄に掲載できない場合があります。
- ご掲載の際には、掲載誌1冊、別冊30部を贈呈します。それ以上の場合は実費を申し受けます。

6. 著作権について

- 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、株式会社永井書店が保有します。

7. 症例について

- 患者(または両親や保護者など)のプライバシーの侵害とならないよう、インフォームド・コンセントに関する承諾をお取り下さい。
- ご原稿には、上記の承諾が得られた旨を記載して下さい。

原稿送付先

〒553-0003 大阪市福島区福島8丁目21番15号  
株式会社 永井書店「総合臨牀」編集部  
TEL 06-6452-1881(代表) / FAX 06-6452-1882

総合臨牀

第60巻・第1号

発行 平成23年1月1日

編集兼 松浦三男  
発行人

発行所 株式会社 永井書店

〒553-0003

大阪市福島区福島8丁目21番15号

TEL(06)6452-1881(代表) FAX(06)6452-1882

E-mail sogo@nagaishoten.co.jp

郵便振替口座番号 00980-7-121482

東京店 101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-10-6

印刷所 角森印刷株式会社

定価2,625円(本体2,500円+5%税)

(送料148円)

予約購読料 1年 39,000円

(税込, 増刊号を含む)

- 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、株式会社永井書店が保有します。

【COPY】<出版者著作権管理機構委託出版物>

本誌の無断複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。本誌を複写される場合は、そのつど事前に出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

ホームページ <http://www.nagaishoten.co.jp>

© Sōgō rinshō Printed in Japan, 2011