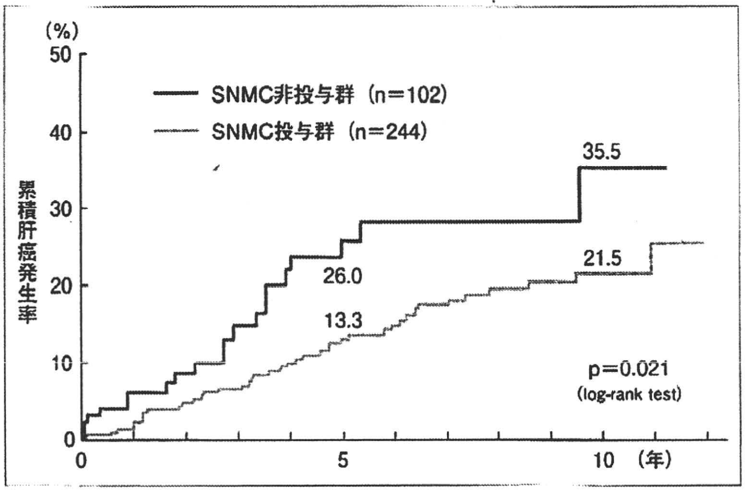

図3
ALT値高値例におけるSNMC投与有無別にみた累積肝癌発生率　〔参考文献9）より引用改変〕

限度とした，大量投与が可能となった[8]．

SNMCの肝発癌予防については，やはり本邦における後ろ向き研究であるが，非投与群に比べ投与群において有意に肝発癌率が低下したとする報告がある（図3）[9]．ただし，この報告では長期予後の違いについては言及されていない．この報告からC型慢性肝炎後の発癌予防には，ウイルスの排除が第一であるが，炎症を抑制してトランスアミナーゼ値を落ち着かせておくことも重要との認識が得られたわけである．

C型慢性肝炎に対しての肝炎沈静効果を無作為control試験にて，SNMC 100mL/日×3/週とSNMC 100mL/日×3/週にUDCA 600mg/日連日服用群の二群で比較した報告がある．その結果，併用群のほうがALT改善率は有意にSNMC100mL/日に比し良好であることが報告されている[10]．したがってSNMCとUDCAの併用が炎症の沈静化に有効であると考えられる．このような肝庇護薬の使用方法もあるため，UDCAの投与タイミングを工夫することで，より炎症の沈静化をはかる努力をする必要があるだろう．

III おわりに

慢性肝炎に対する代替療法としての肝庇護療法について，UDCA，SNMC療法の位置づけと具体的な治療法を述べた．C型慢性肝炎に対する「抗ウイルス療法」と「肝庇護療法」は治療の両輪である．

2つの治療法のターゲットは，それぞれウイルスの複製阻害と肝の炎症抑制であり，その役割は異なる．ただし，繰り返しになるが，C型慢性肝炎に対する真の治療目標は肝発癌進展抑止であるので，患者に応じた治療法の選択が必要であると考える．

参考文献

1) Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al：A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gastroenterol Jpn **25**：774-780, 1990
2) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al：Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet **1**：834-836, 1987
3) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K, et al：Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis：A multicenter, dose-finding trial. Curr Ther Res **55**：16-21, 1994
4) Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, et al：Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol **85**：15-23, 1990
5) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al：Japanese C-Viral Hepatitis Network：A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut **56**：1747-1753, 2007
6) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al：Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **14**：164-169, 2005
7) 鈴木宏ほか：強力ネオミノファーゲンCの慢性肝炎に対する治療効果について―二重盲検法による検討―．医学のあゆみ **102**：562-578, 1977
8) Iino S, Tango T, Matsushima T, et al：Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatol Res **19**：31-40, 2001
9) 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
10) Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al: Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol **11**: 1077-1083, 1999

消化器内科，51(3)：307-312, 2010　　51：307

特集II　肝癌治療とDPC

現状のDPC問題と今後*—DPC環境下における肝癌治療—

松﨑靖司**
池上　正**
平山　剛**
齋藤吉史**
伊藤真典**
屋良昭一郎**

Key Words：Diagnostic Procedure Combination(DPC), hepatocellular carcinoma(HCC), radiofrequency ablation(RFA)

はじめに

Diagnosis Procedure Combination(DPC)制度とは患者の病名と診療プロセスによって14桁のDPCコードが設定され，そのDPCコードに即した定額の日当点によって診療報酬が決まることである．つまり無駄な医療行為の削減への経済的インセンティブが働き始めた．今までの医療行為の積み上げによって決まった出来高方式による支払いから，疾病プラス治療プロセスによって設定された1日あたりの診療報酬をホスピタルフィー(手術料などのドクターフィーは出来高方式のまま)とする包括的支払い制度への転換により，今後，医療の質とコストのバランスを考えた上での最適な医療を行うことが医療者には求められる時代となった．医療者側にとっては，患者の属性や病態，診療行為ごとに医療費が標準化されるため，医療の質を比較，評価することが可能であるという面がある一方，医療者側の自由裁量に制限が加わり，治療結果への影響なども危惧される．このようなメリット・デメリットを含んだDPCも，特定機能病院82病院だけ参加した2003年以降，2008年でDPC対象病院は718病院，2010年4月におけるDPC対象病院は1,334施設にまで及んでいる．

このようなDPC環境下において，肝癌治療がどのように施行されているか，さらにどのような問題を抱えているかを総括してみる．

DPCのメリット，デメリットについて

まず，医療の質，医療収入，コスト管理，効率性，公平性という観点から，メリットと懸念について考えてみる．

1．医療の質

全国1,300を越えるDPC病院が，統一の疾病基準・フォーマットによって治療データを作成することから，同一の疾患・治療の症例に絞った後，診療プロセスなどを指標とした医療の質を容易に病院間比較(ベンチマーク比較)でき，院内・院外において標準化が進む要因となりうる．現在の医療の均てん化である．誰でも同様の同じような治療を受けられるという面からは大変患者にとってはメリットであり，最近は治療ガイドライン作成も進み，大いにこの面は発展してきているものと考えられる．

しかし一方，当然ながら懸念も生ずる．ストラクチャー・アウトカムを示す評価基準が不十分であり，現状では必ずしも医療の質のすべて

* The present and future problem in the DPC system under the circumstance in the HCC treatment.

** Yasushi MATSUZAKI, M.D., Tadashi IKEGAMI, M.D., Takeshi HIRAYAMA, M.D., Yoshihumi SAITO, M.D., Masanori ITO, M.D. & Syoichiro YARA, M.D.: 東京医科大学茨城医療センター消化器内科〔〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1〕; Division of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center, Ibaraki-ken 300-0395, JAPAN

を評価検討したり，病院のレベルを評価できる水準にまでは達していない．集計データが入院データだけであることもあり，とかく入院における診療の効率化に意識が偏りがちで，医療全体をとらえてみるべき点が一面的で不十分となっているきらいがある．今後，「医療の質とは何か」という原点に立って，患者中心医療の展開をどのように考えていくかが重要な課題でもある．

2. 医療収入の面

そもそも病院の前年度収入を保証するために，病院ごとへのハンディキャップともいえる調整係数が設定された．現在は機能評価係数に置き換わりつつある流れとはいえ，依然，診療報酬において調整係数がもたらすインパクトは大きい．全国データの平均値を基準に診療報酬が設計されたものがDPC制度であり，調整係数により，前年並みの治療実績であれば前年度並みの収入が確保できるため，他の病院より先んじて投下医療資源や在院日数などのDPC対策を進めると，DPC制度が病院経営上追い風になるインセンティブを持っている．このように，現状ではDPCによって不利益になるというより，病院によっては利益増すら出ている状況である．この面は，医療者サイドには正直よい面でもあるが，本来の患者治療を考えた意識とは離れたところの意識であり，その乖離に悩む一面でもある．

では，懸念はどうであろうか．将来的にDPC制度がコスト削減策に転用されるかどうか不透明な現況である限り，病院の立場からは常に不安が付きまとうことは事実である．治療特性でのコストにおける病院間のハンディキャップを補うための機能評価係数は，病院全体にかかるものであり，診療科間で，DPCが追い風になる科と向かい風になる科で，院内格差も生まれかねない．

3. 医療コスト管理

今までの，原則「やればやっただけ償還」されていた「出来高方式」だと，利益を出すための過剰な医療行為に結びつき兼ねなかった．しかし現在は，コストを節約すればそれだけ病院が報われるという意味で，病院間の競争によってコスト意識も高まり，社会において限りある医療費・医療資源の有効活用に意識がいく．この点は大変重要な問題で，無駄を削減することから，医療の質を上げる努力につながる．

しかし，一方，コスト意識が独り歩きして，治療の質の担保が置き去りになってしまうと，いまだもって粗診粗療の懸念が拭いきれないことは事実ではないだろうか．このジレンマは，医療者サイドにとって大変悩ましいものである．

4. 医療の効率性

さて，医療の均質化を目指す上での質の問題が大きな問題である．この観点からみて，メリットはいかなるものであるか考えてみる．日当点の高い早期の段階で患者を退院させ，新入院や手術患者を増やしていくことで1日あたりベッド単価という利益率が高まるDPCのインセンティブに「誘導」される流れは自明である．全国の平均在院日数が短縮していくならば，国際的にみて異常に多い日本の急性期ベッドが減少して，医療スタッフ・機器の集約が図れ，日本全体で効率化が進むこととなるであろう．はたしてこのようにうまくことが運ぶかは大きな課題ではあるが，この事項を目指していることは言うまでもない．

では，どのようなデメリットが生ずるか．効率性が進むと，それだけ，急性期の患者が高回転で入れ替わることにもなる．早い病床稼働となることによって，従来の職場環境から著しく忙しくなるため，医療スタッフの負担増，疲弊化につながる懸念もある．このことは，現在の医療現場で最も問題となっている課題である．

5. 公平性

大雑把な病床管理(ベッドコントロール)であった今までと違い，疾病プラス治療行為単位である14桁のDPCコードにより日当点が細かく設定されており，つまりそれぞれの疾患に合わせて，小回りを利かせたクリティカルパス管理と治療の標準化が病院に求められ，治療の透明性と洗練化が進むと思われる．これが現在，各病院がDPCシフトとして，一斉に目指している最大のポイントであろう．

さて，その裏側はどのような問題点があるだろうか．DPC制度が細かく設定されているといっても，現実の日々，状況の違う患者特性をかんがみれば，大雑把にまとまり過ぎている点も多

いのが現状である．このまとめ方次第では小回りが効かない危険性がある．たとえば，小児肺炎も，高齢者の肺炎も同じDPC，日当点設計なのである．そうなると，DPC設計が自分の病院の治療パターンでは都合の悪い患者を受け付けず，おいしいどこ取りだけを考える「クリームスキミング」が横行する懸念や，実際の診療内容が反映されず，地域性などから年齢・合併症等患者特性が不利な患者が集まりやすい病院であれば，不公平を被りかねないという問題が生ずる危険性がある．つまり，症例出来による必要な医療行為が増大した際に，その経済負担が病院にかかり，真面目な病院ほど損をしかねない不条理さがあるのである．

DPC環境下での肝癌治療について

以上のような，DPC環境における全体像におけるメリット，デメリットが存在することがあげられる．これらを踏まえた上で，なお変化を恐れず，時代の要請と医療人として守るべき倫理意識を十分に自覚した上で，2009年10月に開催されたJDDW2009：第13回肝臓学会大会のワークショップにて発表・議論された「DPC時代における肝細胞癌治療戦略」についてのいくつかの課題を考察してみたい．

本ワークショップの分析について，(株)グローバルヘルスコンサルティング・ジャパンが保有する約600施設のDPCデータで，2008年7月～12月の6か月間に退院した疾患コードが「0600050：肝・肝内胆管の悪性腫瘍(続発性を含む)」に分類される肝癌の症例が対象となっている．

なお，以下に提示するデータ分析においては，2010年診療報酬改定前に検証を行っており，以下は2008年度診療報酬制度下での内容となっている．本分析は，期間内に延べ100症例以上の(死亡症例，在院日数がDPC制度における特定入院期間の2倍を超過する症例はアウトライヤーとして除外)退院症例が存在する85施設の，14,912症例を対象としている．

1．治療選択状況

本検討例における手術実施症例の1入院内での治療状況を検討した．図1に示すように，(85施設，9,403例)入院での手術実施率は68.8%で，

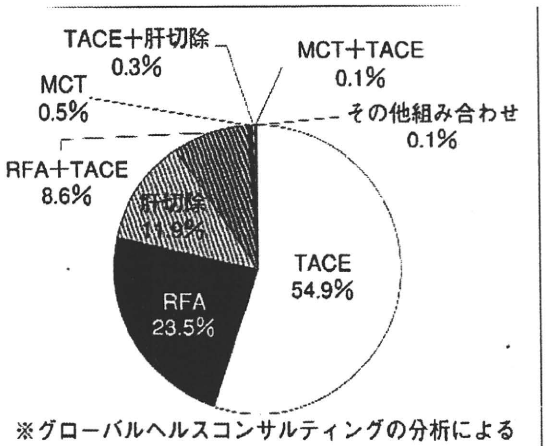

図1　手術実施症例における1入院内での治療選択状況(85施設：9,403症例)

最も多く実施されている術式はtranscatheter arterial chemoembolization(TACE)となっており，全体の54.9%であった．TACE実施割合は高い施設では9割以上，少ない施設においても全体の2割程度であった．次に実施割合が多かったのはradiofrequency ablation(RFA)で，全体の23.5%を占め，RFAに関しては，実施割合が0%の施設もあるなかで，70%を超えている施設も認められた．そして，肝切除が11.9%と続き，TACE＋RFA(8.6%)など1入院で複数の治療を実施する症例は比較的少数であった．本邦における第18回全国原発性肝癌追跡調査報告[1]によると肝癌における治療に関しては，原発性肝細胞癌(HCC)の治療法の状況は，外科手術31.7%，局所療法30.6%，塞栓療法31.7%であり，局所療法と塞栓術が主流を占める．局所療法の72%はRFAである．若干，今回検討されたDPC病院における肝癌治療の選択と肝癌研究会の施行する全国544施設の追跡調査報告[1]とは異なるが，対象病院の違いなども違いの要因の一つと考えられる．また，国土[2]らによると，治療面は逆に施設や主治医によるばらつきが大きいという特徴があるとしている．つまり，肝癌の治療法の選択が各施設により異なっている要因とも考えられる．さらには，同じ治療法を選択していたとしても，その治療内容(クリティカルパス)が施設間・ガイドライン[3]とで異なっていることも考えられ，以上のような差が実態としてでてきたものとも考えられる．

本ワークショップにおいて施行した会場の参

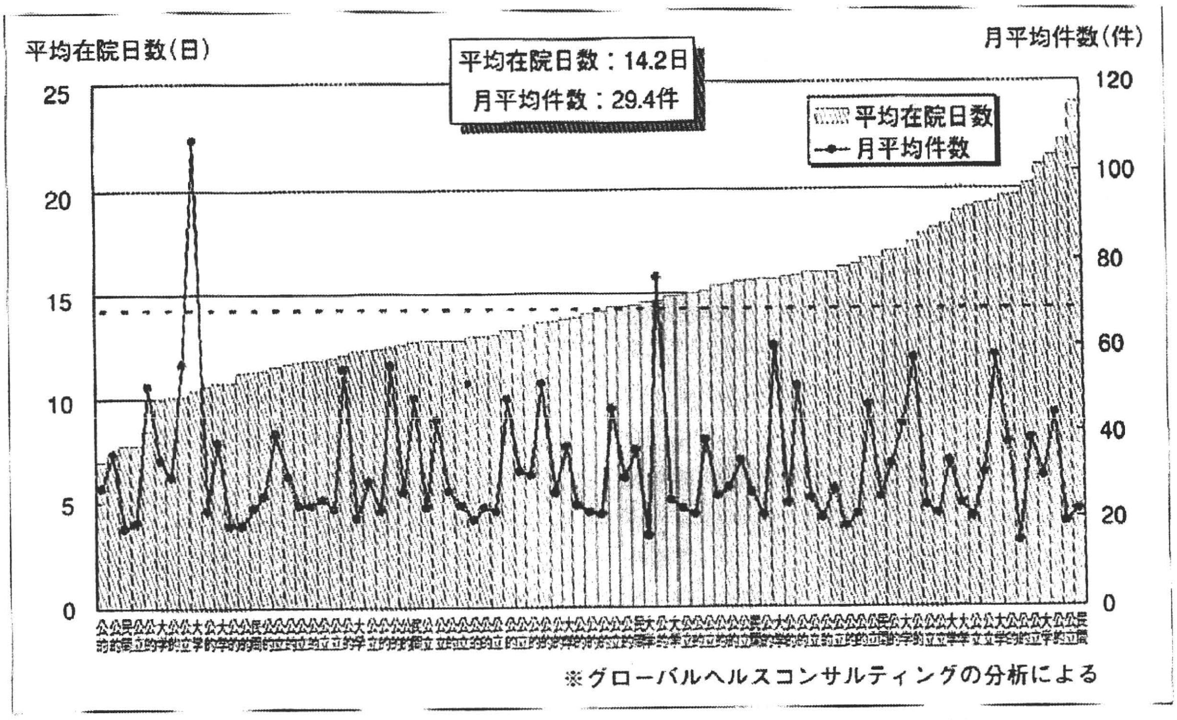

図2　肝癌治療における平均在院日数・月平均件数(85施設：14,912症例)

加者の病院の92%はDPCを導入していた．その際のアンサーパットによる回答として，「DPC導入病院対象：肝切除の標準治療パスを採用していますか？」の問いに対しては，「採用している」：41%，「採用していない」：59%という結果であった．また，TACEの標準治療パスに関しては，「採用している」：68%，「採用していない」：23%という結果であった．さらにRFAの標準治療パスに関しては，「採用している」：60%，「採用していない」：33%という結果であった．つまり，切除のパスは採用が少なく，TACE，RFAに関してはパスの採用が圧倒的に多いという結果であった．

2．平均在院日数

図2に示すように，肝癌治療における平均在院日数・月平均件数は，85施設，14,912症例の検討では，平均在院日数は14.2日，月平均件数が29.4件であった．肝癌治療を行っている施設においては，きわめて効率のよい治療を施行していることがわかる．ある程度，均一な医療が施行されていることがうかがえる．図3に示すように，TACE，RFA施行時の在院日数をみると，TACEは13.2日，RFAは9.8日が平均であるが，ばらつきがあることもわかる．これらは，包括化によって術前検査の外来での施行が浸透している今日で，つまり術前在院日数が短縮されているという理由からの事象であると考えられる．また，術後在院日数のばらつきは，術前日数の短縮による病床稼動の低下に対する対応策として，術後日数を調整しているなども要因の一つと考えられるのではないか．

3．DPC環境下での治療選択と在院日数についての総括

当ワークショップにおいて，参加した12病院中11病院のクリティカルパスをDPCデータから抽出して病院名を明らかにしながら比較検討したところ，その病院間のバラつきが大きい実情が判明した．これは現状認識する必要がある．本稿にデータは示さないが，本ワークショップにおいて，TACE・RFA・肝切除，もしくはそれらの組み合わせの適用内訳，それぞれの術式の在院日数や術前・術後日数，術後抗生剤投与，効果判定のための術後CTやソナゾイドの実施率と実施タイミング，入院中に行う検査項目や，入院前の検査・X線などの外来対応状況など，各病院それぞれに大きな差異があることが明らかとなった．

議論のなかで，院内で問題意識はあっても病院特有の都合によりやむなくそのままであるケー

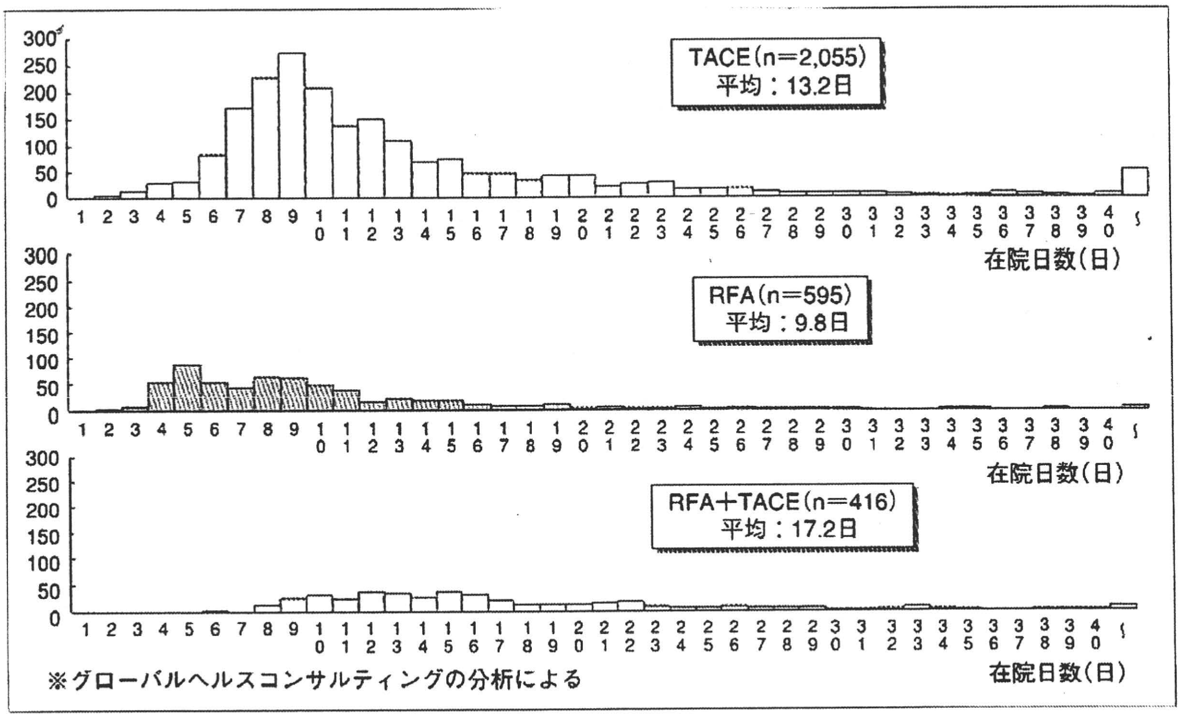

図3　RFA, TACE実施における在院日数分布(82施設：3,066症例)

スや，逆に，意外と自院や他院の状況を把握できていないままに実施されている医療行為もがあったりする．院内での治療状況を把握し，改善していくことにもまだまだ難しさがあると思われた．

4. RFA施行時の材料問題

最後に，今回の診療報酬改定で肝癌手術のための手技料が上がったとはいえ，ラジオ波治療において，患者の状況により複数回の処置を要する状況であっても，実際に使用した医療材料費は手技料に包括され，かつ，償還価格は同一であるため，追加でかかったコストは，病院の持ち出しとなることに対する問題点については棚上げの状況である．本ワークショップでのアンサーパッド調査の結果を示すと，87%の医師はDPC下においては，針などの材料費が請求できないことは認識されていた．さらに複数回施行しても同じ手技料(15,000点)であることも85%の先生が認識されていた．図4, 5に示すように，この点について不条理さを感じるかという質問について，会場のほとんどの参加者が同意を示した．これは，必要な治療を必要なだけ行うという「正しい医療行為」をした施設ほど診療報酬上報われなくなるわけで，この矛盾に対して各医師が「正しい判定基準に立って同一の意思決定をするであろう」とするような性善説に立って，それ以上の検証・制度の見直しを行わないのは，

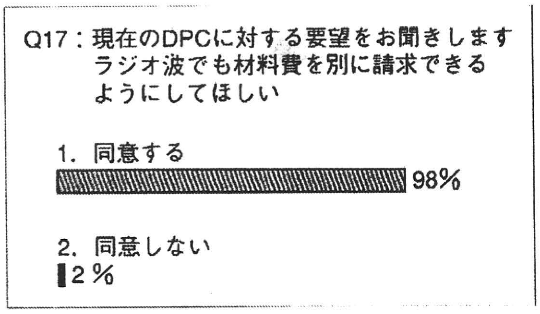

図4　ワークショップでのアンサーパッド調査①

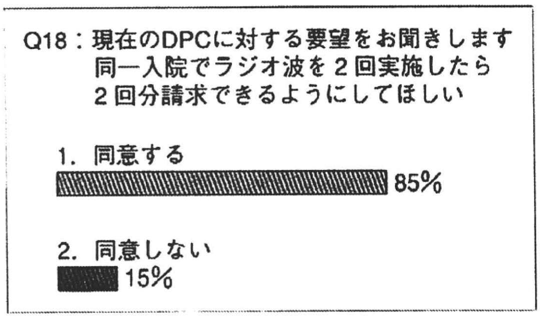

図5　ワークショップでのアンサーパッド調査②

いささか楽観的過ぎるのかもしれない．

われわれ，現場の消化器医師も声をあげて実情を示すことで，こうした不条理を解消させ，より良い医療環境を目指して団結していきたい．

総　括

DPCという疾病ごとに紐付けられた膨大なデータは，厚労省に提出されるだけでなく，自分達でも活用，可視化できることがわかった．現行のDPC制度上で，不公平な部分，現実に見合ってない部分についても，われわれ自身が収集したデータでもって検証・実証できるところも多いので，今後は，学会を通して関係者が力を合わせて，DPC制度設計を担い，中医協の然るべき公的部門に訴えていくことが，肝要ではないだろうか．

われわれが直面している不条理として，肝癌ラジオ波治療がある．患者の状況によって，複数回の処置を要する状況であっても実際に使用した医療材料費は手技料に包括され，かつ，償還価格は同一であって，追加でかかったコストは，病院の持ち出しとなる．

これでは，必要な治療を必要なだけ行うという「正しい医療行為」をした施設ほど診療報酬上報われないという現実にぶつかる．こうした不条理を解消させて，正しい医療行為が正しく行えるような，より良い医療環境を目指していきたいものである．

謝辞：JDDW2009：第13回肝臓学会大会ワークショップ「DPC時代における肝細胞癌治療戦略」にて，本分析にご協力を頂いた(株)グローバルヘルスコンサルティング・ジャパンと，当時，(株)グローバルヘルスコンサルティング・ジャパンに在籍されていた，芦田弘毅氏(現在，東京大学医学部付属病院国立病院データベースセンター)に深甚なる謝意を表する．

文　献

1) 日本肝癌研究会．第18回原発性肝癌追跡調査報告(2004～2005)．2009.
2) 國土典宏，長谷川　潔．肝癌診療におけるQuality Indicator(QI)の策定．診療の質指標Quality Indicator．がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究班．2009．p.66.
3) 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・編．科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版．東京：金原出版；2005.

＊　＊　＊

高崎医学　第60巻　平成21年

慢性C型肝炎治療の現状と地域医療連携

−肝庇護療法（UDCA 療法）を中心に−

松　崎　靖　司

はじめに

近年，本邦においては肝細胞癌（以下HCC）患者の発生が増加している．年間発生率は最近は2万例を越している．その発生原因の一つであるHBs抗原陰性のC型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性HCC患者の発生が特に70～80％と増加してきている．

現在日本のB型肝炎ウイルス（HBV）キャリア率は約1.7％，HCVキャリア率は約1.2％である．HCC患者のうちHCV抗体陽性者が70％としHBV陽性者を20％位である．HCV陽性者のHCC発生率はHBV陽性者の約5倍近くとなる換算である．

またHCV抗体陽性者の自然経過は，HCV暴露から高率に慢性化し，20～30年後に肝硬変，そしてHCC発癌へと移行することが明らかとなってきている．

C型慢性肝炎から不幸にも肝硬変になった患者さんの場合は肝癌の早期発見をし，早期治療することが重要課題である．いかに，慢性C型肝炎，肝硬変の患者さんを綿密に経過観察するかが問われている昨今である．

肝癌撲滅を目指し，その目的達成のために特にC型慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止するための治療法，インターフェロン（IFN）療法，ウルソデオキシコール酸（UDCA）療法，プロテアーゼ阻害剤について最新の知見と医療連携，肝炎対策につきのべる．

東京医科大学茨城医療センター　消化器内科

インターフェロン療法

現在のC型慢性肝炎の治療はインターフェロン（IFN）が主流である．1991年にC型慢性肝炎に対してIFNが保険適応となり，2002年にリバビリンとの併用療法が保険適応となるまでは，全C型慢性肝炎患者のウイルス排除率は約30％であった．その後，2002～2004年まではリバビリン併用により効果も約45％に上がり，2006年現在は持続型IFN・リバビリン併用療法により，C型慢性肝炎の約70％でウイルス感染を断つことが可能である．しかし，すべてのC型慢性肝炎患者が治療の対象となるわけではないのが実状である．対象の選択には，年齢が60～65歳以下が望ましく，病期の進行度が軽いもの，線維化が強く起こるような肝炎の活動性が弱いものが宿主側の良好な効果を得る要因となる．また，ウイルス側の要因として，ウイルス量が少ないこと（5.0logIU/ml，100KIU/ml未満），Genotype（G）のgenotype 2a，2b（serotype　2群）は，genotype 1b（1群）に比べIFN効果が良い．これらより，1b高ウイルス群においてはSVR率が低く難治例とされてきた．その治療効果の推移は目を見張る．初期の難治例のSVR率が約2％であったのが，現在では約50％まで効果が上がったことは画期的なことである．最近は，G1のslow-responderの再燃率や，投与開始12週後にHCVRNAが陰性化せず，36週で陰性化した高ウイルス群，G1例での再燃率の低下を目指すために，これらの症例に対して72週間投与が適応されるに至った．これにより，

48週間投与に比べ SVR 率が20%ほど上昇する．

肝庇護療法の位置づけ

C型慢性肝炎の治療目標は肝癌の発現阻止に他ならない．この目標を達成するためにいくつかの治療法があるが，その中で一番はじめに考慮されるのは，抗ウイルス療法である．これはC型肝炎ウイルスを排除する治療法で，現在のところ国内外ともにペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準療法とされている．しかしその有効率は完全なものとはいえないのが現状である．また副作用の問題などで十分な抗ウイルス療法が行えない場合も少なくない．このように抗ウイルス療法を行えない場合には，肝庇護療法にて肝炎を鎮静化し，肝発癌を抑制する必要がある．

肝庇護療法は HCV を排除しないものの，肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより，肝線維化進展を抑える治療法である．C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは，肝炎の活動性のマーカーである ALT が異常値を示す患者さんで，抗ウイルス療法にてウイルス排除が出来なかった患者さん，IFN 療法の副作用により抗ウイルス療法を実施出来ない患者さん，実施できても規定の投与期間を完遂出来ない患者さん，また抗ウイルス療法を望まない患者さんなどが主な対象者となる．

肝庇護療法：ウルソデオキシコール酸

肝庇護療法の歴史は古く，これまで多くの治療法が試みられている．その中でもウルソデオキシコール酸（UDCA）とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソと強力ミノファーゲンC（SNMC）は，有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法である．

経口肝庇護療法の第一選択薬としては，UDCA（商品名：ウルソ）があげられる．UDCA は胆汁酸製剤であり，古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である．本邦において1970年代後半より胆石溶解剤として使用されるようになった．ウルソはすでに，胆石溶解療法剤として1978年に600mg/日投与が保険適応認可となり，慢性肝疾患に対しては，原発性胆汁性肝硬変 PBC に対して1999年に600～900mg/日が保険適応となっている．これらは本邦において，二重盲検試験により有効性が確認され認可された科学的な根拠に基づく治療法である．これら慢性肝疾患に対する UDCA の有効性の成績は，二重盲検法により本邦を含め世界から報告された．

作用機序については，我々は臨床例からの検討で原発性胆汁性肝硬変患者に UDCA を投与した時の血清胆汁酸分画の検討より，体内胆汁酸プールの変換の重要性を考えている．UDCA の肝細胞保護作用に関しては，様々な角度より検討されている．しかし，いまだ UDCA 作用発現機序にはナゾの部分が多く存在しているのも実状である．以下に現在考えられている作用機序をまとめてみる．一つは UDCA の投与により細胞障害性の胆汁酸が UDCA に置き換わり肝細胞膜が保護される置換効果と考えられている．また UDCA には抗酸化ストレス作用，免疫調整作用，抗アポトーシス作用もあり，肝細胞の保護に働いているとも報告されている．これら複合的な機序により，PBC ばかりでなく，C型慢性肝炎に対しても UDCA は肝機能の改善効果を発揮するものとされる．

2007年3月にウルソはC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された．以前からウルソは150mg/日の使用が可能であったが，今回

二重盲検法であるコントロール試験を国内63施設において実施した．その結果，ウルソ150mg/日投与群に比べ600mg/日および900mg/日投与群での投与開始4～24週後における AST，ALT およびγ-GTP 値の改善が有意の差をもって認められた．このような有効性が確認され，併せて安全性に問題ないことが確認され，承認に至った．現在，C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ投与量は600～900mg/日である．副作用については，胃不快感，下痢，便秘などの消化器症状が時にみられるが，その程度は軽微なものである．

UDCA 投与のタイミング：ALT 値から

C型慢性肝炎における UDCA の使用現況は，肝炎等克服緊急対策研究事業の平成13年度～15年度報告書によると，IFN 無効・非適応例に対する UDCA 単独治療成績は，ALT 値正常化が37%，正常値の1.5倍以下まで改善が30%で，目標値までの改善は計67%とされている．現在では，ガイドライン上でも，C型慢性肝炎の患者さんの ALT 値を基準値（30IU/l）以下にすることが推奨されている．よって，基準値30IU/lを超え，さらに ALT 値が70IU/l以下くらいの比較的低値の患者さんが，ウルソ投与でALT値正常化が得られやすいとされている．つまり ALT 値が30IU/lを超えたらウルソは開始した方がよいということになる．

プロテアーゼ阻害剤

HCV の増殖に際して，HCV が持つ3個の律速酵素が関与していることが明らかとなってきた．それにはプロテアーゼ，ヘリカーゼ，ポリメラーゼである．この中でプロテアーゼに対する阻害剤の治験が現在一番先行している．Telaprevir（VX-950，MP-424）は NS3.4A protease inhibitor である．Telaprevir とPEG・IFN の併用で SVR が極めて早いという成績がでている．ちかい将来，標準治療となりうるものであろう．

地域医療連携と肝炎対策事業

近年，いくつかの肝炎を廻る訴訟が起こっている．事例をあげると，インターフェロン（IFN）治療を拒否し，肝癌で死亡した患者家族が提訴．主治医は副作用があること等は患者へ説明したが，IFN 療法を行わなかった場合の“予後”について具体的に説明しなかったとして，【注意義務違反】があるとされ敗訴となった．また，医師が肝硬変の患者に肝細胞癌を早期に発見するための検査を怠ったとして，敗訴した事例がある．肝臓非専門医が，原病だけを見て肝炎診療を怠ったとして，専門医療機関への受診勧奨をしなかったとして敗訴．肝炎診療をきちんと行わないことへのなかなか厳しい判定がなされる時代となってきた．最新の情報を把握し，病診・病病連携をきちんととり，日常診療を行うことが肝要かと思われる．

自治体の肝炎対策を基本に啓発活動や，医療連携などを構築していかねばならの時代である．茨城県における平成15～17年に住民基本健診と HCV 検診を受診した85,013人（男性29,502人，女性55,511人）のデータから，血清 ALT・AST 値の HCV 陽性率に対する判定値の有用性を検討した．その結果，血清 ALT・AST 値を用いた基本健診検査項目に頼った HCV スクリーニングでは，陽性者の約1/4から1/2がすでに漏れていることが浮き彫りとなり，改めて基本健診での HCV 抗体検査が不可欠であることが確認された．患者の掘り起こしをせねばならぬところである．我々は平成14年度より行政と連携して取り組んできた．慢性C型肝炎・肝硬変・肝が

ん征圧モデル自治体において，節目検診終了2年目の今年度の継続受診状況を調査した結果，節目検診受診6年後で75%，5年後で96%と高い確率でフォローアップが確立されている事が確認された．このような患者動向調査も重要な今後の課題である．

平成20年度より開始された肝炎 INF 治療助成状況をみると，茨城県では1年間で1145件の助成があり，自己負担額が少ない層ほど受給件数が多くなる傾向が明らかとなった．また，申請状況における茨城県の市町村別肝炎陽性者数と中核病院ならびに肝臓専門医勤務地との関連性を明らかとすることで，今後，高い INF 療法の普及に貢献できると思われる．

今後の課題として，1）潜在性C型肝炎患者の発掘，2）肝炎患者のフォローアップの充実，3）高い継続受診率の維持による病態の進展抑制，4）IFN 療法の普及が挙げられる．そのために，医師のための研修会の開催，患者・市民への情報の普及と啓発，肝疾患診療連絡協議会の稼働を通して，医療連携として肝炎診療ネッワーク構築の早期実現，などを今後の展望とし，肝炎対策事業として必要であろう．

まとめ

C型慢性肝炎に対する肝庇護療法について，その治療の位置づけと具体的な治療法を述べた．C型慢性肝炎に対する「抗ウイルス療法」と「肝庇護療法」は治療の両輪である．二つの治療法のターゲットは，それぞれウイルスの複製阻害と肝の炎症抑制であり，その役割は異なる．ただし，繰り返しになるが，C型慢性肝炎に対する真の治療目標は肝発癌進展抑止である．多くの肝炎患者さんを発見し，積極的に患者さんに応じた治療法の選択をすることが必要であると考える．

文献

1．Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. Gastroenterology 1980; 78: 542-8.

2．Oka H. Toda G. Ikeda Y. et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gastroenterolo Jpn 1990; 25: 774-780.

3．Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F. Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987; i: 834-836.

4．Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y, et al. Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 1989; 34 (Suppl 12): 49-51.

5．Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1990; 85: 15-23.

6．Takikawa H. Yamanaka M. Miyake K et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis: A multicenter, dose-finding trial. Curr. Ther. Res. 1994; 55: 16-21.

7．Poupon RE, Balkou B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1991; 324: 1548-1554.

8．Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut. 2007; 5.

9．熊田　博光：「C型肝炎ウィルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」肝炎等克服緊急対策研究事業　平成13年度～15年度　総合研究報告書（2004）.

臨牀消化器内科 2010 Vol.25 No.11
©日本メディカルセンター

急性肝障害—薬物性肝障害とウイルス肝炎

2 急性肝障害を起こす疾患
(1) 薬物性肝障害
e．薬物性肝障害の治療

松﨑　靖司*　池上　　正*

Key words：肝細胞障害型，胆汁うっ滞型，混合型，UDCA，副腎皮質ステロイド，重篤副作用対応マニュアル

要旨

薬物性肝障害の治療の基本は，起因薬物の同定を速やかに行い，早期にその薬物の投与を中止することである．薬物療法としては，グリチルリチン製剤，ウルソデオキシコール酸などが基本である．さらに遷延型には，副腎皮質ステロイドが使用される．薬物代謝には個体間差があることが明らかとなり，薬物性肝障害の発症との関連性を検討することにより，副作用が起こり，治療をする以前に予防に対する今後のテーラーメイド医療に貢献するだろう．一般臨床医の日常診療における細心のフォローアップにより患者の異常を早期に発見し，タイミングを逃さず専門医による適切な治療を受けること．以上より薬物性肝障害の重篤化を阻止することが可能となる．

はじめに

薬物性肝障害は，薬物療法を継続する過程において発現する肝障害として出現する副作用である．薬剤使用の頻度や，薬剤の種類が増加する近年，本疾患は増加してきている．以前とは誘因となる薬剤も変化してきている．抗菌薬や抗生物質がもっとも多く，次いで鎮痛解熱薬が多い．近年，代謝調節薬，抗癌剤などによるものが増えてきている．また最近では，健康食品，漢方薬，ビタミン剤などの一般薬でも起こり問題となっている．さらにこれらにより重篤化，劇症肝炎による死亡例なども報告される．

薬物性肝障害は大きく二つの発生機序に分けられる．アレルギー性と，中毒性である．最近では特異体質による代謝能変化に基づく中毒性の肝障害も問題となっている．本邦においては，前者が圧倒的に多い．特異体質性は一般的に用量依存性でないため発症の予測は困難なことが多いが，代謝性特異体質は代謝関連遺伝子異常などを調査することにより，近年予測可能になりつつある．薬物性肝障害の多くの症例は，早期発見と薬物投与中止により速やかに回復する．一部においては発見の遅れや，個体差により重篤化し治療に難渋することがある．本稿においては，「重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性肝障害)」(コラム参照)を基に一般的な薬物性肝障害の治療を中心に述べる．

*東京医科大学茨城医療センター消化器内科
(〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1)

0911-601X/10/JCOPY

I．治療の一般方針

1．治療方針の基本

この項のポイント

- 起因薬物の同定を速やかに行い，早期にその薬物の投与を中止することが第一である．

1）起因薬物の同定と投与中止

薬物性肝障害の治療の基本は，① 起因薬物の速やかな同定と，② その薬物の早期中止である．肝障害が軽度の場合はこれで自然に改善する．

中等度以上肝細胞障害（ALT 300 IU/l 以上，総ビリルビン 5 mg/dl 以上など）や黄疸を呈する場合は，入院加療にて経過観察を行う．一部の症例で劇症化することがあり，肝移植が必要とされる例があることも念頭におく必要がある．

2）経過観察，食事療法

一般的な急性肝障害（急性肝炎など）の治療に準じ，安静臥床での経過観察，消化の良い食事（低脂肪食：脂肪を 1 日 30～40 g に制限など）を中心とした食事療法，肝細胞障害の程度により薬物療法を行う[1]．食事ができない場合は 5～10％ブドウ糖 500～1,000 ml を基本に輸液を施行する．

3）薬物療法

薬物療法は，肝庇護薬も含めた薬物自体が肝障害の原因となることもありうるので，安易な使用は慎むべきである．基本的に薬物療法が適応になるのは，黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が予測される例である．

4）飲酒者の治療

飲酒者では，健常者よりも薬物性肝障害が起こりやすいといわれている．飲酒者では，フリーラジカルのスカベンジャーであるグルタチオンおよびシステインが減少しているため，肝細胞内での脂質過酸化が起こりやすい状況にあるからである．このような例では抗酸化作用のある薬物や，ビタミン C，E などの使用も効果があるとされている．

2．薬物療法（表）

1）肝細胞障害型

この項のポイント

- 肝細胞障害型，混合型においては，グリチルリチン製剤の強力ネオミノファーゲンシー（SNMC）や，肝細胞膜保護作用を有するウルソデオキシコール酸（UDCA）の経口投与を行う．
- アセトアミノフェンの大量服用による急性肝不全の場合，服薬直後であれば胃洗浄を施行し，N-アセチルシステインを投与する．

a．中等度以上肝細胞障害例

グリチルリチン製剤である強力ネオミノファーゲンシー®（SNMC）の静注と，同時に肝細胞膜保護作用を有するウルソデオキシコール酸（UDCA）の経口投与を行う[2),3)]．これらにより，ALT 100 IU/ml 以下に改善させることに努める．

肝細胞障害が重症化し，いったん劇症化すると救命率は著しく低下する．したがって劇症化を確実に予知し，それを阻止することが重要である．劇症化阻止の治療の早期開始が期待できる与芝の予知式を次に挙げる．

$$z = -0.89 + 1.74 \times (\text{原因}) + 0.056 \times \text{総ビリルビン}(\mathrm{mg/dl}) - 0.014 \times \text{コリンエステラーゼ}(\mathrm{U/l})$$

原因が HAV，HBV（急性感染），アセトアミノフェンなら原因＝1，HBV キャリア，HCV，非 A～非 C，アレルギー性，自己免疫性なら原因＝2 とし，1 あるいは 2 の数値を代入する．総ビリルビン，コリンエステラーゼは，プロトロンビン時間 60％の時点かつ血液浄化療法開始前の検査値を使用する．$z>0$ で脳症発現の可能性大と判定し，速やかに肝臓専門医による

表　薬物性肝障害の治療薬

薬剤名	一般名	用法・用量 (1日量・分3)	作用機序	特性・欠点
SNMC	グリチルリチン・グリシン・L-システイン製剤	10～10 ml(1日1回) 静注	抗アレルギー 免疫調節	K↓ 血圧↑
アセチルシステイン内用液	アセチルシステイン	初回140 mg/kg，以後4時間ごとに70 mg/kgを17回(計18回)経口または経胃管で投与する.	アセトアミノフェン代謝物の解毒	嘔気，嘔吐
ウルソ	UDCA	300～600 mg 経口	分泌型利胆 肝細胞膜保護 マイクロフィラメントの可動性↑	薬剤性肝内胆汁うっ滞 S-T. Bil.↓ 胆道系酵素↓
プレドニン	プレドニゾロン	300 mg漸減投与 経口	抗炎症 水利胆	肝炎型に効く 副作用あり
フェノバール	フェノバルビタール	60～200 mg 経口	Na^{+}-K^{+} ATPase↑ 7α-hydroxylase↑ UGT↑	瘙痒感↑ S-T. Bil.↓ S-胆汁酸↓
タウリン散	タウリン	3 g 経口	胆汁排泄促進	嘔気，下痢
コレバイン	コレスチミド (陰イオン交換樹脂)	3 g(分2) 経口	胆汁酸吸着	瘙痒感↓ S-胆汁酸↓

↓：低下，抑制　↑：上昇，増加

適切な治療が開始されることが望ましい.

劇症肝炎に陥ったときの治療は，ウイルス性などの一般的な劇症肝炎に準ずる．中心静脈栄養(IVH)，人工肝補助療法(血漿交換，血液透析などの血液浄化療法)が行われる．これらの治療が奏効しない場合は，肝移植が必要となることもある[4].

b. アセトアミノフェンによる急性肝不全

アセトアミノフェンの大量服用による急性肝不全の場合，服薬直後であれば胃洗浄を施行する．服薬10時間以内であれば，肝グルタチオンを補填する目的で前駆体であるN-アセチルシステインの点滴静注が有効とされている[5]．しかし本邦では静注薬が薬価収載されていないため，N-アセチルシステインを含有するアセチルシステイン内用液(ムコフィリン®など)を，経口または胃管から投与する.

2) 胆汁うっ滞型

> この項のポイント
> - 胆汁うっ滞型の場合はUDCAが第一選択薬である．効果不十分の場合，副腎皮質ステロイド，タウリンなどを使用する.

胆汁の流出障害による脂肪の吸収不良を防止するために，食事は低脂肪食とする．高度の黄疸の遷延例(総ビリルビン10 mg/dl以上など)に対しては，脂溶性ビタミンの不足を補う．ビタミンA(10万単位)，K(10 mg)を4週ごとに筋注するが，改善がみられない場合は薬物療法

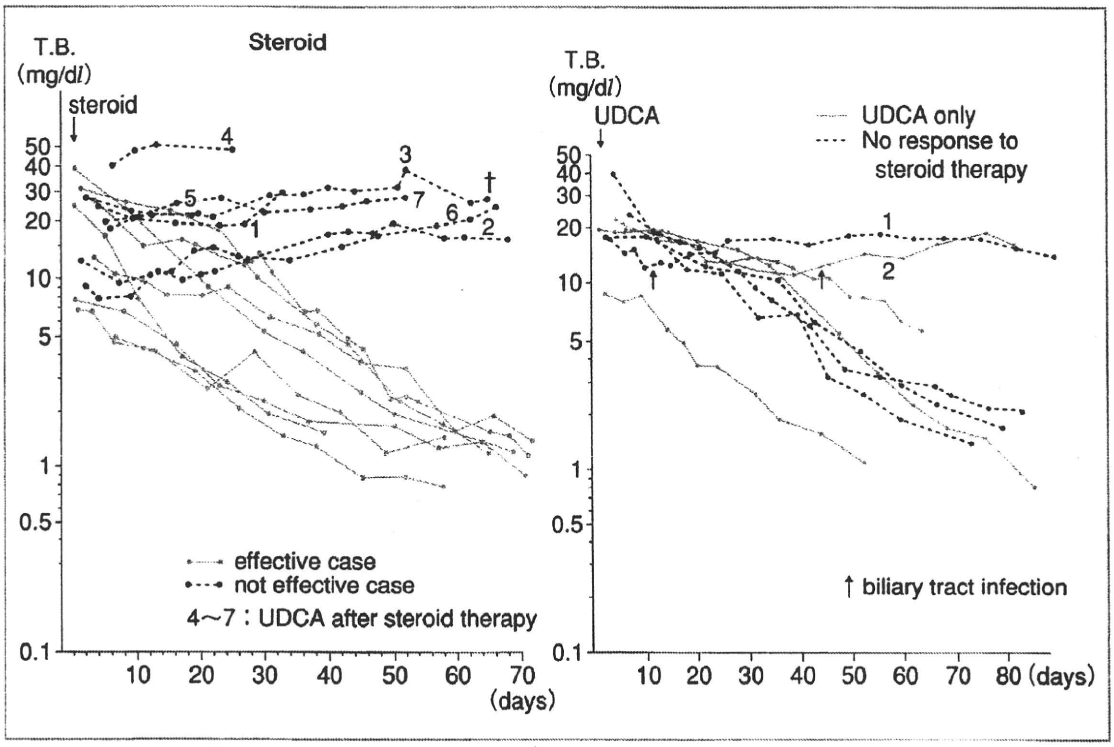

図　治療開始時に黄疸を認め，ステロイド療法およびUDCA療法を行った症例の総ビリルビン値の推移

左：ステロイド療法を行ったが症例1～7は効果が得られなかった.
右：ステロイド療法で効果の得られなかった4例とUDCA単独療法4例の計8例にUDCA療法を行った.ビリルビン値の推移は，胆道感染を認めた症例1，2はこれに対する治療によりビリルビン値は低下がみられ，その他6例は直線的な下降を認めた.

〔大西弘生，他：日消誌　85；2422，1988[6]より引用〕

が選択される.

薬物療法としては，まずは図[6]に示すように利胆作用のあるUDCAが副作用が少なく，世界的に第一選択薬とされている[2),7),8)]．遷延化がみられる場合，副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)を使用する．しかし，開始後1週間で改善のみられない場合，プレドニゾロンは漸減中止とする.

また，UDP-グルクロン酸転移酵素(uridine diphosphate glucuronosyl transferase；UGT)活性亢進作用を期待し，フェノバルビタールを使用することもある．タウリン(アミノエチルスルホン酸)も利胆作用があるうえ，抗酸化作用が強く，肝細胞保護作用も持ち合わせるので，使用しやすい．また，瘙痒感が強い場合，新しい陰イオン交換樹脂であるコレスチミドが従来のコレスチラミンよりも量が少なく飲みやすく，効果も強いため，よく使用されるようになってきた[9)].

Ⅱ．早期対応のポイント

起因薬物や被疑薬を再度服用した場合，より重篤な肝障害が発現する可能性があることを十分に患者へ説明することが肝要である．肝障害の原因と考えられる薬物はその可能性を除外できないかぎり，再度使用しないことが原則である．しかし，肝障害を起こしやすい薬物はある程度明らかとなっており，悪性疾患に使用せざるをえない場合，肝機能に十分注意しながら投

薬する．また，早期に発見した場合，慎重に継続投与するか，UDCA(保険適応外)などを服用しながらの継続投与を考慮する．

Ⅲ．pharmacogenomicsを利用した簡便な薬物性肝障害の予測法からの予防策

- 遺伝的多型が存在するCYP2A6，2D6，2C19，アセチルトランスフェラーゼ，アルデヒドデヒドロゲナーゼなどが薬物代謝に影響し，副作用が出現しやすくなる．
- 塩酸イリノテカン(CPT-11)とグルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase；UGT)1A1(UGT1A1)の遺伝的多型が副作用と関係する．

1．薬剤代謝酵素の遺伝的多型

薬物性肝障害は治療もさることながら，今後は予防を試みることも重要な治療の一環となることと考えられる．薬物代謝を行う分子種の酵素の活性は，個人により大きく異なっている．酵素作製の遺伝子に突然変異が起こると蛋白の組成が変わり，酵素活性がなくなる．この酵素活性をもっていないヒトをpoor metabolizerと呼び，通常の酵素活性をもっているヒトをextensive metabolizerと呼ぶ．生まれつき酵素活性があるヒトと，ないヒトが存在する．酵素活性のないヒトが比較的多数認められる場合を，遺伝的多型があるという．酵素活性がないヒトに基質となる薬物を投与した場合，薬物血中濃度は酵素活性があるヒトに比較し数倍から数十倍上昇するため，副作用が出現しやすくなる．遺伝的多型が存在する酵素には，もっとも重要なチトクロームP450(CYP)2A6，CYP2D6，CYP2C19をはじめ，アセチルトランスフェラーゼ(アセチル基転移酵素)，アルデヒドデヒドロゲナーゼなどがある．

さらに，薬物代謝酵素の遺伝的多型には人種差があることが明らかとなってきた[10),11)]．プロプラノロールなどの代謝にかかわるCYP2D6のpoor metabolizerは，白人の7%ほどに存在するが，日本人には1%未満しか認められない．また，プロトンポンプ阻害薬などの代謝にかかわるCYP2C19は，日本人を含む黄色人種の約20%がpoor metabolizerで，白人は5%以下である．同じように白人の半数は，イソニアジドやサラゾスルファピリジンの代謝にかかわるアセチルトランスフェラーゼの酵素の活性が低いslow acetylatorである．一方，日本人はrapid acetylatorが90%を占めているとされている．

2．イリノテカンの副作用とUGT1A1遺伝的多型

本邦で開発されたイリノテカン(カンプトテ

コラム

◆重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性肝障害)について

重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性肝障害)の作成が行われた．本マニュアル策定にあたっては，学術論文，各種ガイドライン，厚生労働科学研究事業報告書，独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書などを参考に，厚生労働省の委託により，社団法人日本肝臓学会においてマニュアル作成委員会を組織しマニュアル案を作成した．本マニュアルは，重篤度などから判断して必要性の高いと考えられる副作用について，患者および臨床現場の医師，薬剤師などが活用する治療法，判別法などを包括的にまとめたものである．

以下のURLを参照していただきたい．

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル

http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp 1122-1.html

医薬品医療機器総合機構：重篤副作用疾患別対応マニュアル

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

シン誘導体，CPT-11と略す)について，最近，薬物動態関連分子の遺伝的多型から，副作用の原因，予防法に関する研究が進んでいる．CPT-11は体内で脱炭酸酵素によって細胞を障害する物質(SN-38)に転換され，抗癌効果を発揮する．SN-38は細胞障害性が強く，そのままでは正常細胞にも作用し副作用発現の原因になる．副作用として骨髄抑制，下痢のほか肝障害も報告されている．実際には，SN-38は患者の体内でUGT1A1によってグルクロン酸が付加され，細胞毒性が減少し，解毒される．ところがUGT遺伝子のUGT1A1*28プロモーター領域のTAの繰り返し配列が6回であるところ，7回あるとUGT1A1の発現が減弱しSN-38の解毒が進まず副作用(とくに好中球減少)を引き起こしてしまうことが明らかとなっている[12]．

現在この，UGT1A1の遺伝的多型を調べ投与量の設定をすることが考案され，遺伝的多型を計測するキットが市販され臨床応用されている[13]．一方日本人では，欧米人でみられるプロモーター領域の多型のほかエクソン1にG71Rの多型が存在するため，この2つの多型の検索が必要となる．すでに一部施設では両者を検索して臨床応用をしている．

3. チクロピジンによる肝障害とHLA遺伝的多型

チクロピジンによる肝障害は白人よりも日本人で多いことが知られ，日本人においてはHLA A 3303を保有するものに肝障害発症が多いというデータが出ている[14]．今後の本邦におけるチクロピジンの肝障害発症の予測が可能となるかもしれない．

以上のように，薬物代謝には個体間差があることが明らかとなってきた．薬物代謝と薬物性肝障害の発症との関連性を検討することは，副作用を予防する立場から今後のテーラーメイド医療の確立に貢献するだろう．

Ⅳ．肝臓専門医との連携強化を

この項のポイント

- 治療を迅速かつ適切に行うためには，一般臨床医と肝臓専門医との連携強化が必要である．

薬物性肝障害の発症の可能性が考えられる患者に対しては，定期的に肝機能検査を実施し，早期発見に努めることが重要である．薬物性肝障害が発現した場合，さらに重篤化しないか徴候を見極め，早急に適切な治療を開始する必要がある．

治療を迅速かつ適切に行うためには，一般臨床医と肝臓専門医との連携強化が必要である．一般臨床医の日常診療における細心のフォローアップにより患者の異常を早期に発見し，タイミングを逃さず専門医による適切な治療を受けることで，薬物性肝障害の重篤化を阻止することが可能となる．

おわりに

現在における薬物性肝障害の治療の実際について述べた．まだまだ，基本は肝障害を起こした薬物を早く同定し，中止することが基本である．残念ながら，治療法も確立したものではなく，エビデンスに基づく治療法はない．予防法も重要な今後の課題であり，pharmacogenomicsを応用したテーラーメイド医療も予防法の重要な方策として今後発展していくことと考えられる．

文献

1) Kaplowitz, N. and DeLeeve, L. D. (eds.) : Drug-induced Liver Disease. Marcel Dekker, New York, 2003

2) Marino, G., Zimmerman, H. J. and Lewis, J. H.：Management of drug-induced liver disease. Curr. Gastroenterol. Rep. 3；38-48, 2001
3) 松崎靖司, 西川清広：薬物性肝障害の治療—EBM に基づく UDCA の効果. 日消誌 100；659-666, 2003
4) Bernstein, D. and Tripodi, J.：Fulminant hepatic failure. Crit. Care Clin. 14；181-197, 1998
5) McClain, C. J., Price, S., Barve, S., et al.：Acetoaminophen hepatotoxicity：An update. Curr. Gastroenterol. Rep. 1；12-19, 1999
6) 大西弘生, 森脇久隆, 高村敦子, 他：遷延性肝内胆汁うっ滞に対する薬物療法の体系化について—ステロイド療法無効例に対するウルソデオキシコール酸(UDCA)療法の臨床的意義. 日消誌 85；2420-2429, 1988
7) Chitturi, S. and Farrell, G. C.：Drug-induced cholestasis. Semin. Gastrointest. Dis. 12；113-124, 2001
8) Schiff, E. R., Sorrell, M. F. and Maddrey, W. C. (eds.)：Schiff's Diseases of the Liver, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
9) Matsuzaki, Y.：Colestimide：The efficacy of a novel anion-exchange resin in cholestatic disorders. J. Gastroenterol. Hepatol. 17；1133-1135, 2002
10) 鹿庭なほ子, 佐井君江：SNP とテーラーメイド医療. 腫瘍内科 1；513-519, 2007
11) Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S., et al.：Genetic polymorphisms and haplotypes of major drug metabolizing enzymes in East Asians and their comparison with other ethnic populations. Curr. Pharmacogenomics 5；49, 2007
12) Toffoli, G., Cecchin, E., Corona, G., et al.：The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 24；3061-3068, 2006
13) 鹿庭なほ子, 澤田純一：ファーマコゲノミクスの現状と展望 (3)テーラーメイド投薬をめざして. Drug Metab. Pharmacokinet. 20；52-55, 2005
14) Hirata, K., Takagi, H., Yamamoto, M., et al.：Ticlopidine-induced hepatotoxicity is associated with specific human leukocyte antigen genomic subtypes in Japanese patients：a preliminary case-control study. Pharmacogenomics J. 8；29-33, 2008

Summary

Treatment for Drug-induced Liver Injury

Yasushi Matsuzaki* and Tadashi Ikegami*

Regarding treatment for drug-induced liver injury, the most important aspect is early recognition and discontinuation of the presumed causative agent. In Japan, ursodeoxycholic acid (UDCA) and glycyrrhizin (SNMC) are used for the drug-induced hepatotoxicity and cholestasis. UDCA is safe and well tolerated. At the same time, a short course of corticosteroid treatment is used for prolonged drug-induced cholestasis. Recently, it has been found that the efficacy of some agents for patients with drug-induced liver injury has an interpatient's variability due to the particular of individual pharmacogenomics. If the functional basis for such efficacy can be established, a firmer conceptual basis or more appropriate pharmacologic agents to obtain clinical resolution may be established.

Key words: urusodeoxycholic acid, corticosteroids, hepatotoxic liver injury, cholestatic liver injury

* *Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, 3-20-1, Chuo, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0395, Japan*

治療の歴史

ウイルス肝炎における肝庇護療法

松﨑靖司　池上　正
齋藤吉史　本多　彰

はじめに

C型慢性肝炎の治療目標は，肝癌の発現阻止にほかならない。この目標を達成するためにいくつかの治療法があるが，そのなかでいちばんはじめに考慮されるのは，抗ウイルス療法である。これはC型肝炎ウイルスを排除する治療法で，現在のところ国内外ともにペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準療法とされている。しかし，その有効率は完全なものとはいえないのが現状である。また，副作用の問題などで十分な抗ウイルス療法が行えない場合も少なくない。このように抗ウイルス療法を行えない場合には，肝庇護療法にて肝炎を鎮静化し，肝発がんを抑制する必要がある。

近年，いくつかの肝炎をめぐる訴訟が起こっている。肝炎診療をきちんと行わないことへのなかなか厳しい判定がなされる時代となってきた。抗ウイルス療法，特にIFN治療を行い無効であった場合，予後を正確に説明せずに，治療方針を正確にICせずに，肝癌ができた場合など，今後問題となることもありうる。

最新の情報を把握し，病診・病病連携をきちんととり，日常診療を行うことがこれからの医療現場では肝要である。本稿では，ウイルス肝炎に対して現在行われている肝庇護療法について，歴史と臨床評価を視野に入れ概説する。

まつざき やすし，いけがみ ただし，さいとう よしふみ，ほんだ あきら：東京医科大学茨城医療センター 消化器内科

肝庇護療法の現在の位置付け

1　「C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン」から

2010年度版のC型肝炎治療ガイドラインでは，進展予防（発がん予防）の治療の項目として，2番目に『IFN非適応例およびIFNでALT値，AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤（SNMC, UDCA），瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。』と明記している。さらに3番目に『肝炎進展予防（発がん予防）をめざした治療のALT目標値はstage 1（F1）では，持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2〜3（F2〜F3）では，極力正常値ALT≦30 IU/Lにcontrolする』と記されている。これは，C型慢性肝炎患者については，ALT値が基準値以下に低下している症例では，そうでない患者に比べ明らかに肝癌発がんのリスクが低い，といういくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。

2　肝庇護療法の使用現況

肝庇護療法はHCVを排除しないものの，肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより，肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは，肝臓の炎症マーカーであるALTが異常値を示す患者で，抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者，IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者，実施できても規定の投与期間を完遂できない患者，また抗ウイルス療法を望まない患者が主な対象者となる。肝庇護療法の歴史は古く，これまで多くの治療法が試みられている。そのなかでもウルソデオキシコール酸（UDCA）とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品である強力ネオミノファーゲンシー®（SNMC）は，有用性において科学的な根拠を有して使用されている治療法である。

ウルソデオキシコール酸（UDCA）

経口肝庇護療法の第一選択薬としては，UDCA（ウルソ®）があげられる。UDCAは胆汁酸製剤であり，古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。わが国においてUDCA錠投与が肝疾患に対して「慢性肝疾患における肝機能の改善として，ウルソデオキシコール酸を，通常，成人1回50 mgを1日3回経口投与する」として保険適応となり50余年がすでに経過した。慢性肝疾患（慢性肝炎，肝