

Therefore, more patients with HCV genotype 1 were included in the PEG-IFN/RBV group.

In this investigation, there were few discontinuations, dose reductions of IFN, and dose reductions of ribavirin in the IFN- β /RBV group. This is likely due to the fact that few patients developed anorexia, no patients showed weight loss, and dietary intake was adequate during the IFN- β /RBV therapy.

In the present study, patients with the *ITPA*-CC genotype showed a higher increase in platelet counts after week 8 during IFN- β /RBV therapy than those with the *ITPA*-CA/AA genotype. Platelet counts after week 8 were increased compared with pretreatment platelet counts, regardless of pretreatment platelet counts. In patients with low pretreatment platelet counts, patients with the *ITPA*-CC genotype showed a smaller decrease in platelet count than those with the CA/AA genotype, and the platelet counts were increased after week 8. The IFN- β /RBV regimen appears to be a safe strategy for IFN therapy for patients with the *ITPA*-CC genotype, even if they have low pretreatment platelet counts.

The present study demonstrated that as with PEG-IFN/RBV therapy, patients with the *ITPA*-CC genotype showed a smaller decrease in platelet counts during IFN- β /RBV therapy. Platelet counts after week 8 of IFN- β /RBV therapy were increased compared with pretreatment platelet counts, regardless of pretreatment platelet counts. Therefore, we concluded that IFN- β /RBV therapy is safe for patients with the *ITPA*-CC genotype, even if their pretreatment platelet counts are low.

References

- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; **358**: 958–65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; **347**: 975–82.
- Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Higashi M, Ishibashi H. Effective prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices. *J. Gastroenterol.* 2009; **44**: 338–45.
- Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H. Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2009; **16**: 346–51.
- Kumada H, Okanoue T, Onji M *et al.* Guideline for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol. Res.* 2010; **40**: 8–13.
- Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E *et al.* Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2010; **16**: 4400–09.
- Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E *et al.* Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; **19**: 1312–17.
- Fellay J, Thompson AJ, Ge D *et al.* *ITPA* gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; **464**: 405–8.
- Thompson AJ, Fellay J, Patel K *et al.* Variants in the *ITPA* gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1181–9.
- Ochi H, Maekawa T, Abe H *et al.* Inosine triphosphate pyrophosphatase polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy-A genome-wide study of Japanese hepatitis C virus patients. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1190–7.
- Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N *et al.* Genome-wide association study identified *ITPA/DDRCK1* variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum. Mol. Genet.* 2011; **20**: 3507–16.
- Thompson AJ, Clark PJ, Singh A *et al.* Genome-wide association study of interferon-related cytopenia in chronic hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2011; **56**: 313–19.
- Arase Y, Suzuki F, Akuta N *et al.* Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. *Intern. Med.* 2010; **49**: 957–63.
- Fellay J, Thompson A, Ge D *et al.* *ITPA* gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; **464**: 405–8.
- Ohnishi Y, Tanaka T, Ozaki K, Yamada R, Suzuki H, Nakamura Y. A high-throughput SNP typing system for genome-wide association studies. *J. Hum. Genet.* 2001; **46**: 471–7.
- Suzuki A, Yamada R, Chang X *et al.* Functional haplotypes of *PADI4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2003; **34**: 395–402.
- Ito K, Higami K, Masaki N *et al.* The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J. Clin. Microbiol.* 2011; **49**: 1853–60.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P *et al.* Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genomewide association study. *Gastroenterology* 2010; **138**: 1338–45.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ *et al.* Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; **461**: 399–401.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP *et al.* Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; **461**: 798–801.
- 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. *Nat. Genet.* 2009; **41**: 1105–9.1
- Akan H, Guven N, Aydogdu I *et al.* Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2000; **103**: 152–6.
- Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H *et al.* Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatol. Res.* 2012; **42**: 241–7.
- Arase Y, Suzuki F, Akuta N *et al.* Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 2 and high virus load. *Intern. Med.* 2010; **49**: 965–70.

原 著

当院における HIV, HCV 重複感染症例に対する
ペグインターフェロン, リバビリン併用療法の治療成績

都 築 智 之 岩 瀬 弘 明 島 田 昌 明¹⁾
平 嶋 昇²⁾ 日比野 祐 介 龍 華 庸 光
齋 藤 雅 之 玉 置 大 神 谷 麻 子
横 井 美 咲¹⁾ 横 幕 能 行³⁾ 藤 崎 誠 一 郎⁴⁾
杉 浦 互⁵⁾ 後 藤 秀 実⁶⁾

要旨：名古屋医療センターにて HIV, HCV 重複感染 10 症例に対しペグインターフェロン, リバビリン併用療法が行われた。HCV genotype は, 1b が 3 例, 3b が 2 例, 2b, 2c, 3a, 4a, 6n がそれぞれ 1 例ずつであった。9 例に抗 HIV 療法が併用され, そのうち 5 例で抗 HIV 剤の変更が行われた。予定治療完遂例は 7 例であった。全例で治療中に重篤な有害事象は認めなかった。HCV の持続的ウイルス陰性化は, genotype 1 または 4 で 4 例中 1 例 (25%), 1 または 4 以外で 6 例中 5 例 (83%) に認められた。HIV, HCV 重複感染症例に対する本治療法は, 安全で有用な治療と考えられた。

索引用語：C 型慢性肝炎, HIV, ペグインターフェロン, リバビリン, HCV genotype

背 景

近年, 本邦におけるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) 感染者は増加の傾向にある。一般に血液媒介感染である HIV 感染は C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) 重複感染を合併する頻度が高く, 本邦の HIV 感染者の約 2 割弱が HCV 感染者と推測されており¹⁾, 中でも HIV 陽性の血友病患者における HCV 感染は約 98% と報告されている²⁾。また, 近年の抗 HIV 療法の進歩にともない日和見感染は減少し, HCV により予後が決定される頻度が

増加している。わが国での調査では, 1997 年から 2006 年における HIV, HCV 重複感染のある血液凝固疾患症例の死因は, 43% が HCV によるものと報告されており, HIV 感染者の診療における C 型肝炎の治療は大きな課題となっている²⁾。

I 目 的

HIV, HCV 重複感染例におけるペグインターフェロン (PEG-IFN), リバビリン (RBV) 併用療法は, HCV 単独感染に対する治療の場合とは異なった問題点がいくつか存在する。まず, HIV

1) 国立病院機構名古屋医療センター消化器科

2) 国立病院機構東名古屋病院消化器科

3) 国立病院機構名古屋医療センター感染症科

4) 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター

5) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

6) 名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学

Corresponding author : 都築 智之 (tsuzukit@nnh.hosp.go.jp)

感染症に対する多剤併用抗ウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy ; HAART)は, CD4陽性細胞数を維持することでより安全に PEG-IFN, RBV 併用療法を可能とする反面, 薬物相互作用による有害事象により治療薬の減量につながることもあり, 治療成績の低下の一因ともなり得る³⁴⁾. また, C型慢性肝炎のウイルス側の因子として HCV genotype は PEG-IFN, RBV 併用療法の治療成績に大きく関わる因子と考えられているが, その感染経路が単独感染とは若干異なる HIV 重複感染者において, 1b, 2a, 2b 以外の国内における HCV 単独症例ではまれな genotype もある程度の頻度で存在しており, それらの症例の治療成績に関するわが国での報告は少ない. 以上のことをふまえて, 厚生労働省指定エイズ対策東海ブロック拠点病院である名古屋医療センターにおける同治療の現状を検討し, その問題点を明らかにすることを目的とした.

II 対象と方法

2004年12月から2011年4月までに当院で PEG-IFN, RBV 併用療法を行った HIV, HCV 重複感染例全症例を対象に, 患者背景, HCV genotype, 治療成績, 副作用を検討した. 投与薬剤の adherence は, 投与期間中の予定投与量に対する総投与量の割合と定義し, 症例ごとに検討した. HCV genotype は, C/E1 および NS5B 領域の塩基配列に基づいて分類した. リファレンスの配列は, Los Alamos 研究所の HCV sequence database から取得し, 系統樹作成は, maximum likelihood 法にて replication 1000 回の条件で行った⁵⁶⁾.

治療における薬剤選択と投与量は, HCV 単独感染に対する治療に準じて行われたが, 全例 PEG-IFN α 2b が用いられた. 投与期間は, genotype 1 または 4 では 48~72 週, genotype 1 または 4 以外では 24~48 週を目標とし, genotype, 副作用および治療反応性に応じて決定した.

また, 対象患者の母集団である, 同時期に当院で診療した HIV 陽性患者で HCV-RNA 陽性が判明している 29 例のうち, PEG-IFN, RBV 併用療法の対象と考えられた 27 例の HCV genotype に

についても検討した.

III 結果

対象症例の背景因子と治療結果を Table 1 に示す. 対象症例は 10 例, 男性 7 例, 女性 3 例, 平均年齢は 40.5 ± 12.7 歳で, 女性は 3 例とも 40 歳未満であった. 人種は, 黄色人種が 8 例, 白色人種が 2 例 (症例 3, 7) であった. 推測感染地域は, 国内が 5 例と半数にとどまっており, そのうちの 2 例 (症例 1, 6) は血友病に対する輸入非加熱血液製剤が感染源と考えられた. 表には示さなかったが, 感染経路は先述の 2 例が輸入非加熱血液製剤, 4 例が男性同性愛, 2 例が経静脈麻薬常習, 2 例が不明であった. HCV genotype は, 1b が 3 例, 3b が 2 例, 2b, 2c, 3a, 4a, 6n がそれぞれ 1 例ずつであった. ウイルス量は全例 5 logIU/ml 以上であった. C 型慢性肝炎の推測罹病期間は平均 9.9 ± 2.3 年で, 6 例において 10 年以内と比較的短かった. 習慣飲酒者は 3 例で, 飲酒量は 20~40g/日であった. なお表には示さなかったが, 全例において HBs 抗原は陰性であった. 治療前検査結果の平均値はそれぞれ, ALT 83 ± 55 IU/l, 白血球 $6700 \pm 1600/\mu\text{l}$, ヘモグロビン 14.3 ± 1.8 g/dl, 血小板 $20.2 \pm 5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった. 肝生検については 2 例で施行されており, いずれも F2 以下であった.

治療期間は, 治療反応性不良や副作用にて治療中断となった 3 症例を含め, 最短で 12 週, 最長で 48 週であった. genotype 1 または 4 の症例では 4 例中 2 例 (50%) において 48 週投与が行われ, 1 例では治療反応性不良にて 32 週で, 1 例ではインフルエンザ様症状の副作用にて 24 週で中止となった. genotype 1 または 4 以外の 6 例においては, 3 例 (50%) で 48 週, 2 例 (33%) で 24 週の投与が行われ, 1 例で治療反応性不良にて 12 週で中止となった. 治療成績は, 全体でみると持続的ウイルス陰性化 (SVR) を 6 例 (60%) に認めた. genotype 1 または 4 高ウイルス症例において SVR は 4 例中 1 例 (25%), 無効 1 例, 治療中の再燃 (breakthrough) 1 例, 治療後の再燃 1 例であった. genotype 1 または 4 以外の症例では, SVR を 6 例のうち 5 例 (83%) に認め,

Table 1. 患者背景と PEG-IFN/RBV 併用療法の効果

症例	性	年齢	人種	HCV genotype	HCV-RNA (logIU/ml)	HCV 推測 感染地域	HCV の罹病 期間 (年)	飲酒量 (g/日)	ALT (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	Alb (g/dl)	WBC (/ μ l)	Hb (g/dl)	Plt ($\times 10^4$ / μ l)	肝生検	adherence (%)		副作用	HCV-RNA 陰 性化時 期 (週)	治療 期間 (週)	治療 効果
																PEG-IFN	RBV				
1	M	30歳代	黄色	1b	6.0	国内*	25	20	38	0.91	4.4	8100	16.4	24.2	未検	100	100		陰性化 せず	48	NR
2	M	40歳代	黄色	1b	6.0	国内	2	0	78	1.03	4.5	6700	15.1	23.9	未検	100	100		4	48	SVR
3	F	20歳代	白色	1b	6.1	ヨーロッパ	7	0	136	0.76	3.3	4600	12.4	11.8	未検	50	100	抑鬱	8	32	BT
4	M	60歳代	黄色	2b	6.4	国内	20	0	31	1.35	4.4	8800	12.4	12.5	未検	70	65	WBC, Hb 減少	8	48	SVR
5	M	30歳代	黄色	2c	7.0	国内	10	30	69	0.40	5.0	6000	14.9	28.3	A2F1	100	100		8	24	SVR
6	M	40歳代	黄色	3a	5.9	国内*	30	0	78	1.58	3.8	6800	13.1	16.3	未検	70	70	WBC, Plt, Hb 減少	8	48	SVR
7	M	30歳代	白色	3b	6.3	南アジア	4	40	94	0.68	4.7	6300	16.1	18.6	A2F2	100	100		4	24	SVR
8	F	30歳代	黄色	3b	6.8	東アジア	3	0	28	0.51	4.4	4900	12.9	18.0	未検	50	100	WBC 減少	陰性化 せず	12	NR
9	F	30歳代	黄色	4a	5.8	東南アジア	9	0	66	0.55	4.2	5200	12.8	19.6	未検	100	100	インフルエンザ様 症状	16	24	Rel
10	M	50歳代	黄色	6n	6.7	東南アジア	13	0	212	0.65	5.0	9400	17.3	28.7	未検	100	100		8	48	SVR

* ; 国内での輸入非加熱血液製剤による感染, PEG-IFN ; ペグインターフェロン, RBV ; リバビリン, adherence ; 総投与量/投与期間中の予定投与量, NR ; non-response, SVR ; sustained virological response, BT ; virological breakthrough, Rel ; relapse.

Table 2. HIV 治療の状況

症例	IFN 前 CD4 陽性細胞数 (/μl)	IFN 投与中の CD4 陽性細胞数最少値 (/μl)	IFN 前 HIV-1 定量 (copies/ml)	IFN 投与中の HIV-1 定量最高値 (copies/ml)	HIV 治療 (HAART)	HIV 治療の変更	HIV 治療の変更時期
1	631	455	1.0×10 ⁵	1.0×10 ⁵	なし		
2	599	344	検出せず	検出せず	AZT, 3TC, NVP	ABC, 3TC, NVP	IFN 導入 12 週前
3	599	393	検出せず	2.0×10 ⁴	TDF, FTC, EFV		
4	488	111	検出せず	検出せず	ABC, 3TC, LPV/r		
5	532	416	検出せず	検出せず	AZT, 3TC, EFV	TDE, FTC, RAL	IFN 導入時
6	461	116	検出せず	検出せず	AZT, 3TC, LPV/r	TDF, 3TC, LPV/r	IFN 導入 2 週後
7	590	344	検出せず	検出せず	TDF, FTC, EFV	TDF, FTC, RAL	IFN 導入 24 週前
8	711	533	検出せず	検出せず	TDF, FTC, FPV		
9	323	119	検出せず	検出せず	AZT, 3TC, SQV-HGC, RTV	ABC, 3TC, SQV-HGC, RTV	IFN 導入 6 週前
10	935	490	検出せず	検出せず	d4T, 3TC, NVP		

AZT; ジドブジン, 3TC; ラミブジン, NVP; ネビラピン, ABC; アバカビル, TDF; テノホビル, FTC; エムトリシタビン, EFV; エファビレンツ, LPV/r; ロピナビル (少量リトナビル含有), RAL; ラルテグラビル, FPV; ホスアンブレナビル, SQV-HGC; サキナビル, RTV; リトナビル, d4T; サニルブジン.

無効 1 例であった。

PEG-IFN, RBV 併用療法中の血球減少に対して 4 例で PEG-IFN の減量を, 2 例で RBV の減量が必要であった。PEG-IFN の adherence は最低で 50%, RBV の adherence は最低で 65% であった。治療経過全般を通じて全例において重篤な副作用は認めなかった。

Table 2 に HIV に対する治療について示した。PEG-IFN, RBV 併用療法開始前の CD4 陽性細胞数は 323~935/μl であったが, 併用療法中の白血球の減少にともない全例でその減少を認めた。日和見感染症を発症しやすいとされる CD4 陽性細胞数 200/μl 以下への減少は 3 例に認めたが, 全症例において治療中に日和見感染症の合併は認めていない。PEG-IFN, RBV 併用療法開始前の HIV-1 定量値は, 1 例 (症例 1) で 1.0×10⁵copies/ml であったが, この症例は経過観察のみで CD4 陽性細胞数が 500/μl 以上を維持していた。HAART については, この 1 例を除いて 9 例に PEG-IFN, RBV 併用療法開始前から行われていた。そのうち, 1 例 (症例 4) は IFN 治療を開始することを前提に開始 24 週前に HAART が開始されてお

り, その他の症例は以前より HAART が行われていた。PEG-IFN, RBV 併用療法の開始に当たって, 4 例がジドブジン (AZT) から他の核酸系逆転写酵素阻害剤に変更が行われた。変更時期については 1 例 (症例 6) で PEG-IFN, RBV 併用療法開始 2 週後, 1 例 (症例 5) で同併用療法開始とほぼ同時期に, 他の 3 例 (症例 2, 7, 9) は同併用療法の開始 6~24 週前に変更されていた。PEG-IFN, RBV 併用療法開始 2 週後に AZT を変更した症例は消化器科と感染症科の連絡不行き届きで, AZT を変更する前に PEG-IFN, RBV 併用療法が開始されたことにより, 急速に貧血を呈し, 一時 PEG-IFN, RBV 併用療法が中止となった。その後 AZT をテノホビル (TDF) に変更し, 速やかに貧血は改善し PEG-IFN, RBV 併用療法の再開が可能となり, その後も貧血, 好中球減少, CD4 陽性細胞数減少を認めたが 48 週間の投与を行うことができた (Figure 1)。また, 非核酸系逆転写酵素阻害剤のエファビレンツ (EFV) は抑鬱などの精神症状をきたしやすいことを理由に, PEG-IFN, RBV 併用療法導入に当たって 2 症例 (症例 5, 7) において他の薬剤に変更が行

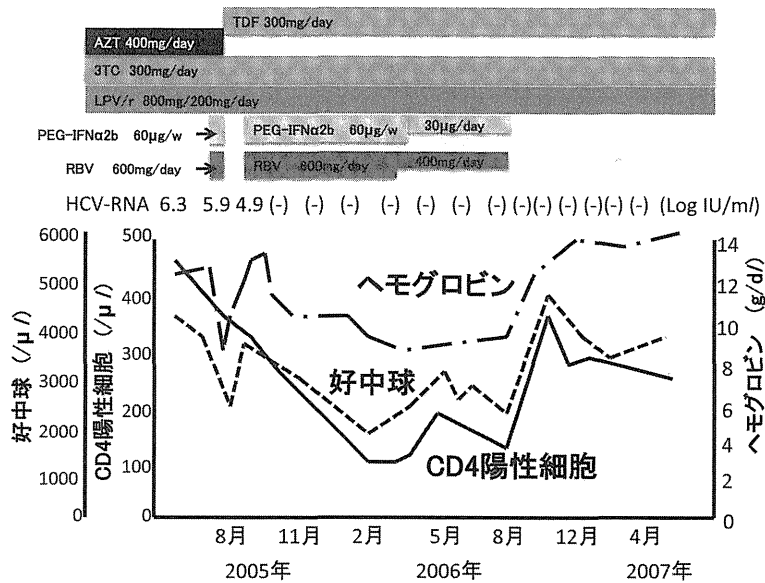


Figure 1. 症例6 治療経過: HIVに対するAZT, 3TC, LPV/rによるHAART治療中にペグインターフェロン, リバビリン併用療法を開始したが, 激的なヘモグロビン値, 好中球数の減少を認め, 著しい倦怠感を訴えた. ペグインターフェロン, リバビリン併用療法を中止とし, AZTをTDFに変更し, 血球数の回復を待ってからペグインターフェロン, リバビリン併用療法を再開した. その後は, 血球減少を認めるも48週間の治療を完遂できSVRが得られた. AZT; ジドブジン, TDF; テノホビル, 3TC; ラミブジン, LPV/r; ロピナビル (少量リトナビル含有), PEG-IFN α 2b; ペグインターフェロン α 2b, RBV; リバビリン.

われた. なお, 症例3はHAARTに対する adherenceが不良なため, 治療中にHIVの再活性化が認められたが, CD4陽性細胞数は $200/\mu\text{l}$ 以上を維持していた.

今回の検討対象の母集団である当院におけるHIV, HCV重複感染例のうち27例でHCV genotypeを検討した. 非加熱血液製剤による感染症例12症例では, genotype 1aが8例(66.7%)と最も多く, 3aが2例(16.7%), 1bおよび2aがそれぞれ1例(8.3%)であった. 一方, 非加熱血液製剤以外での感染症例15症例では, genotype 1bが6例(40.0%)と最も多く, 1aおよび3bがそれぞれ2例(13.3%), 2b, 2c, 3a, 4a, 6nがそれぞれ1例(6.7%)であった (Table 3).

IV 考察

今までのところ, HIV, HCV重複感染におけるC型慢性肝炎治療は, HCV単独感染と同様にPEG-IFN, RBV併用療法を中心に行われてきて

いる. 一般にHIV, HCV重複感染症例でのPEG-IFN, RBV併用療法は, HCV単独感染肝炎と比較して著効率が低いとされているが, その理由には十分には明らかにされていない. 実際の治療に当たっては, 治療導入時に十分なCD4陽性細胞数を有することが抗HCV治療の成績向上につながるという報告もあり⁷⁾, 必要に応じてHAARTを併用することが推奨されている⁸⁾. その際にHAARTとの薬物相互作用による有害事象に留意しつつ, 十分な量の抗HCV薬を十分な期間投与することが重要と考えられている⁹⁾.

今回, 当院でのHIV, HCV重複感染症例におけるC型慢性肝炎に対するPEG-IFN, RBV併用療法の現状を検討したところ, 忍容性にはおおむね問題がなかった. 一部症例でHIVに対する治療内容の変更を必要としたが, 重篤な合併症は経験しなかった. なお, 一般にCD4陽性細胞数が $200/\mu\text{l}$ 以下の場合, 日和見感染の危険が高く

Table 3. 当院における HIV/HCV 重複感染者の HCV genotype

HCV genotype	感染経路		全体 (n=27)
	非加熱血液製剤 (n=12)	非加熱血液製剤以外 (n=15)	
1a	8 (66.7%)	2 (13.3%)	10 (37.0%)
1b	1 (8.3%)	6 (40.0%)	7 (25.9%)
2a	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (3.7%)
2b	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (3.7%)
2c	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (3.7%)
3a	2 (16.7%)	1 (6.7%)	3 (11.1%)
3b	0 (0%)	2 (13.3%)	2 (7.4%)
4a	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (3.7%)
6n	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (3.7%)

なるといわれており、HCV に対する IFN を用いた治療の導入は推奨されず、HIV の治療が優先されている¹⁰⁾。今回の症例は、治療開始時においては全例その基準を満たしていた。一方、経過中にはすべての症例で白血球減少を認め、それにもなって CD4 陽性細胞数も減少を認めた。ただし、PEG-IFN の投与量は通常の C 型慢性肝炎治療に準じて好中球数に応じて適宜増減を行い、結果的にはほぼ CD4 陽性細胞数に合わせた IFN 投与量の増減が行われていた。3 例で CD4 陽性細胞数 200/ μ l を下回ったが、治療中の日和見感染の合併症は認めなかった。一般に、IFN 投与時に CD4 陽性細胞数の減少を認めても T リンパ球におけるその割合は低下せず、易感染症をきたすことはないとされており、IFN の減量基準も通常の基準に従えば問題がないと考えられた¹¹⁾¹²⁾。

治療を受けた症例の HCV genotype は 1 が 3 例、4 が 1 例でそれら以外が 6 例であった。PEG-IFN、RBV 併用療法導入に当たって、genotype 1 および 4 の症例には難治が予測されることを説明してはいるが、なるべく積極的に導入する方向で対応している。しかし、当院における HIV、HCV 重複感染症例で HCV genotype の検討を行った 27 例のうち、genotype 1 または 4 の症例は、今回 HCV の治療を受けた症例では 10 例中 4 例 (40.0%) で、受けなかった症例では 17 例中 14 例 (82.4%) であった。今回治療を受けた症例のうち母集団の中では最も多い genotype 1 の症例

が少なかったのは、難治が予測され治療開始を躊躇する症例が多かった結果と考えられる。広く知られるように世界的に HCV genotype は、1a および 1b が最も多く、次に 2a、2b、3a、3b が多いといわれている¹³⁾。わが国では genotype 1b が最も多く、2a、2b が次に多い¹⁴⁾。ただし、わが国における血友病症例などでの輸入非加熱血液製剤による感染では、1a、1b がそれぞれ約 30%、3a が約 20% と推測されている¹⁵⁾。当院で治療経過観察中の輸入非加熱血液製剤による感染症例では、12 例のうち genotype 1a が 8 例 (66.7%) と最も多かった。一方、血液製剤以外の感染症例 15 症例では genotype 1b が 6 例 (40.0%) と最も多く、それ以外では 1a、3b がそれぞれ 2 例 (13.3%)、2b、2c、3a、4a、6n がそれぞれ 1 例 (6.7%) と多様であった。HIV、HCV 重複感染症例の中でも血液製剤以外での感染症例における genotype の多様性は、国外での感染や、国内においても経静脈麻薬常習者や、男性同性愛者などの外国人を含む狭いコミュニティでの感染であることに関連していると思われる。今回、治療を受けた患者のうち 5 症例は海外での感染と推測され、うち 3 症例 (症例 3、7、8) は海外出身者であった。推定感染地域から考えても、今回の症例群は日本での HCV 単独感染例における感染経路とは異なり、その結果 genotype の分布も異なる結果となっている。今回当院での HIV、HCV 重複感染で PEG-IFN、RBV 併用療法を施行した症

例のうち genotype 1b は3例のみと少なく、その他の症例では多彩な genotype を認めたが、このことは HIV, HCV 重複感染における genotype が多様であるという側面と、genotype 1 の症例での治療導入率が低いという2点が関与していたと考えられる。

今回の治療効果としては genotype 1 または4 の症例では SVR を認めたのは1例のみで、結果としては芳しいものではなかった。一方、genotype 1 または4 以外の症例では治療効果は良好で、多くの症例で SVR を認めた。この結果は、HCV 単独感染症例で予測されるものと同様な結果であった^{16)~18)}。

SVR が得られなかった症例を検討すると、症例1の genotype 1b 症例では、薬剤の adherence も良好であったが、48週投与にて HCV-RNA 量はほとんど低下を認めず、難治症例と考えられた。また、症例3の genotype 1b 症例では、治療開始当初は HCV-RNA の早期陰性化を認めたが、その後は治療中にもかかわらず、HCV-RNA の再活性化を認め breakthrough hepatitis を呈し32週で治療中断となった。なお、本症例における HCV-RNA の再陽性化の理由は不明であった。症例8の genotype 3b 症例では、治療当初から好中球減少が著しく、PEG-IFN の adherence が低く12週の時点で HCV-RNA 量の変化をほとんど認めなかったため治療中断となった。症例9の genotype 4a 症例においては、16週で HCV-RNA の陰性化を認め、48週以上の投与を目標に治療を行っていたがインフルエンザ様症状による全身倦怠感が高度で、24週の時点で治療を中断した。そして、中断後に短期間で再燃している。一般に genotype 4 については、比較的難治であることが報告されており、genotype 1 に準じた長期間の治療が必要とされている¹⁹⁾。

同療法の治療期間については、2011年に発表されたわが国の抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、HCV-HIV International Panel による2007年の勧告に準じた response guided therapy が推奨されている¹⁰⁾²⁰⁾。具体的には、HCV-RNA が4週目に陰性の rapid virological response (RVR) を

認めれば、genotype 1 または4 で48週間、1 または4 以外で24週間の投与が推奨されている。一方、4週目に陽性で12週目に2log以上の低下を認め24週までに陰性化した場合は、genotype 1 または4 で72週間、1 または4 以外で48週間の投与が推奨されている。なお、上記の条件に当てはまらない場合は、その時点での治療の中止が妥当とされている。今回の症例のうち副作用や治療反応性不良で中止した3症例(症例3, 8, 9)を除いた7症例中6症例で SVR を認めているが、それら6症例についてガイドラインで示された内容と比較検討すると、genotype 1 または4 で SVR を達成した1症例(症例2)では、RVR を認めた後、ガイドラインと合致した48週投与にて SVR を達成している。一方、genotype 1 または4 以外で SVR を達成した5症例では、1例(症例7)で RVR を経て24週投与、3例(症例4, 6, 10)で8週目のウイルス陰性化を経て48週投与と、ガイドラインに合致した治療でいずれも SVR を認めた。一方で、1例(症例5)では8週目のウイルス陰性化を経て、ガイドラインより短い24週投与にて SVR を認めている。ここで注目すべきなのは、genotype 1 または4 以外の2例(症例4, 6)で PEG-IFN, RBV の adherence は決して良好ではなかったが、単独感染の投与期間より長い48週間の投与を行ったところ SVR を認めていることである。両症例とも HCV-RNA の陰性化時期は5週目以降で、結果的には現在のガイドラインに沿った形での治療を行っていた。ガイドラインに示されている response guided therapy では、単独感染よりやや長めの投与期間が設定されているが、adherence が比較的不良な症例に対しても対応可能な内容と考えられ、現在当院でも、この内容に沿った治療が行われている。

今回治療を受けた genotype 1b の症例のうち、PEG-IFN α 2a, RBV 併用療法の保険適応が認められた2007年以降に治療を開始された症例が1例(症例2)のみあったが、全例 PEG-IFN α 2b を用いた治療が行われた。一般に PEG-IFN, RBV 併用療法において、PEG-IFN α 2a を用いる方が PEG-IFN α 2b での治療よりもわずかに SVR 率が

高く有害事象は同程度との報告が多い²¹⁾²²⁾。一方、HIV、HCV 重複感染症例では、両薬剤のSVR率に差がなく、PEG-IFN α 2aの方がより血球減少が高度であるとの報告もある²³⁾。前出のガイドラインにおいても、PEG-IFN、RBV 併用療法においてPEG-IFN α の種類にまでは言及しておらず、症例ごとに各薬剤の特徴を考慮して使用すべきと考えられる¹⁰⁾。

また、本療法の注意事項として、PEG-IFN およびRBVと抗HIV剤との相互作用についての報告も散見されている。一般に抗HIV剤はPEG-IFNとの相互作用はないとされているが、一方でいくつかの抗HIV剤はRBVとの相互作用が報告されており注意が必要である²⁴⁾。特に核酸系逆転写酵素阻害剤であるAZTは血液毒性が比較的高度であるが、RBVとの併用で重篤な貧血をおこすことから原則併用禁忌である³⁾²⁵⁾。今回、AZTを使用した状態でPEG-IFN、RBV併用療法が開始されたことにより、急速に貧血を呈し一時PEG-IFN、RBV併用療法が中止となった症例(症例6)が存在した。その後、AZTをTDFに変更することで速やかに貧血は改善しPEG-IFN、RBVの48週間投与を行うことができた²⁶⁾。当院ではHIVの治療を感染症科が、HCVの治療を消化器科が担当している。消化器科医師はHAARTに慣れておらず、AZTとRBV併用の危険性に対する認識がなかった。今後、HIVとHCVに対する治療者が異なる場合は、消化器科の医師もHAARTに対する十分な理解が必要で、HIVに対する治療者との綿密な情報交換が必須と思われた。また、核酸系逆転写酵素阻害剤であるジダノシン(ddi)とサニルブジン(d4T)は、ミトコンドリア障害による乳酸アシドーシスや膵炎を生ずる危険があり、RBVとの併用で細胞内濃度が上昇することでその頻度が増大すると報告されており、特にddiは併用禁忌である²⁷⁾。今回、1例(症例10)において、患者の希望で前医からの処方を変更できずにd4Tを使用したままPEG-IFN、RBV併用療法を行った。幸い重篤な合併症は生じなかったが、PEG-IFN、RBV併用療法開始前にddiやd4Tを使用している症例は他の薬剤に変更し

てから治療を開始すべきと思われる。ただし、他の核酸系逆転写酵素阻害剤においても乳酸アシドーシスや膵炎のリスクは存在しており、血中乳酸値を測定するなどの注意を払って治療に当たるべきである。一方、核酸系逆転写酵素阻害剤であるアバカビル(ABC)はRBVと代謝経路が一部同じであるため、競合的リン酸化阻害によるRBVの効果減弱の可能性が指摘されているが、実際の治療効果への影響は不明である²⁸⁾。また、プロテアーゼ阻害剤であるアタナザビル(ATV)を使用中にPEG-IFN、RBV併用療法を行うと、高度のビリルビン血症をきたすことがあるとの報告もあり注意が必要である²⁹⁾。

相互作用ではないが、非核酸系逆転写酵素阻害剤であるEFVは抑鬱などの精神神経症状をきたしやすいため、PEG-IFN投与に当たっては他剤への変更が望ましいとされている³⁰⁾。今回の症例でも3症例でEFVが使用されていたが、PEG-IFN、RBV併用療法の開始に当たって2症例で薬剤の変更が行われていた。

今後の展望としては、HCVに対するプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルとの併用によるC型慢性肝炎の治療率向上が期待されている³¹⁾。HIV、HCV genotype 1 重複感染例に対するテラプレビル、PEG-IFN、RBV併用療法のphase II trialの途中経過の報告では、重篤な有害事象はなく、4週、12週の時点でHCV-RNA陰性化率はいずれも約70%と報告されており、最終の結果が期待されている³²⁾。ただし、抗HIV剤とテラプレビルとの薬剤相互作用も報告されており注意が必要である。テラプレビルは、リトナビルをブースターとした各種抗HIVプロテアーゼ阻害剤やEFVの使用で血中濃度が低下するとの報告がある³³⁾。また、テラプレビルはTDFの血中濃度の上昇をもたらすため定期的な腎機能の観察が必要とも報告されている³³⁾³⁴⁾。しかし、今のところHIV、HCV 重複感染症例に対するテラプレビルの投与についての報告は限られており、抗HIV剤との相互作用の全貌が明らかになっていないとはいえず、現在も検討途中の段階である³⁵⁾。

結 論

HIV と HCV の重複感染症例の治療は、HIV 感染症治療の中でも重要な位置づけを有しており、消化器科医の果たす役割は大きい。今回の検討で HIV、HCV の重複感染症例に対する PEG-IFN、RBV 併用療法は、適切な抗 HIV 療法のもとで行えば安全で有効な治療と考えられた。特に、genotype 1 または 4 以外の症例では、単独感染より長期間の治療を行うことで良好な治療成績を得ることができた。今後は、genotype 1 高ウイルス症例を主とした難治例に対するテラプレビル、PEG-IFN、RBV 併用療法による治療成績の向上が期待されている。

謝辞：本研究に際し、ご指導、ご尽力いただきました愛知県赤十字血液センター濱口元洋先生にこの場を借りて深謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第 96 回日本消化器病学会総会（2010 年 4 月 23 日、新潟市）にて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：後藤秀実（MSD 株式会社）

文 献

- 1) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, et al: Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatology Res* 37; 2-5: 2007
- 2) Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, et al: Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV. *Int J Hematol* 88; 304-310: 2008
- 3) Fuster D, Huertas JA, Gómez G, et al: Baseline factors associated with haematological toxicity that leads to a dosage reduction of pegylated interferon-alpha2a and ribavirin in HIV- and HCV-coinfecting patients on HCV antiviral therapy. *Antivir Ther* 10; 841-847: 2005
- 4) Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, et al: Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 15; 363-369: 2008
- 5) Felsenstein J: Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach. *J Mol Evol* 17; 368-376: 1981
- 6) Li C, Fu Y, Lu L, et al: Complete genomic sequences for hepatitis C virus subtypes 6e and 6g isolated from Chinese patients with injection drug use and HIV-1 co-infection. *J Med Virol* 78; 1061-1069: 2006
- 7) Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al: Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52; 452-458: 2009
- 8) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 55; 245-264: 2011
- 9) Cargnel A, Angeli E, Mainini A, et al: Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther* 10; 309-317: 2005
- 10) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業、HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗 HIV 治療ガイドライン、104-105: 2011
- 11) Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al: Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 351; 438-450: 2004
- 12) Taylor JM, Fahey JL, Detels R, et al: CD4 percentage, CD4 number and CD4: CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2; 114-124: 1989
- 13) Zein NN: Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 13; 223-235: 2000
- 14) Yamada G, Tanaka E, Miura T, et al: Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver diseases: a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 10; 538-545: 1995
- 15) 小池和彦, 高松純樹, 菅原寧彦, 他: 我が国における HIV 感染症に合併する HCV 感染症の実態. 厚生労働省科学研究費助成金 エイズ対策研究事業 平成 15 年度~17 年度 総合研究報告書, 23-34: 2005
- 16) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347; 975-982: 2002
- 17) Zeuzum S: Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 140; 370-381: 2004
- 18) Zhao S, Cheng D, Liu E, et al: Peginterferon vs.

- interferon in the treatment of different HCV genotype infections in HIV patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27; 1183-1192: 2008
- 19) Martín-Carbonero L, Puoti M, García-Samaniego J, et al: Response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C due to genotype 4. *J Viral Hepat* 15; 710-715: 2008
 - 20) Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al: Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 21; 1073-1089: 2007
 - 21) Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al: Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 138; 108-115: 2010
 - 22) Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al: Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 51; 1176-1184: 2010
 - 23) Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, et al: Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 49; 22-31: 2009
 - 24) Seden K, Back D, Khoo S: New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interaction with antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 65; 1079-1085: 2010
 - 25) Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, et al: Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfecting patients. *Antivir Ther* 12; 1225-1235: 2007
 - 26) 高橋昌明, 藤崎誠一郎, 伊部史朗, 他: HIV, HCV重複感染に対するリバビリン併用ペグインターフェロン療法によりCD4, CD8陽性リンパ球数が減少した1症例. *新薬と臨床* 56; 332-335: 2007
 - 27) Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al: Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40; 47-52: 2005
 - 28) Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, et al: Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 62; 1365-1373: 2008
 - 29) Rodríguez-Nóvoa S, Morello J, González M, et al: Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus-coinfecting patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS* 22; 2535-2537: 2008
 - 30) Laguno M, Blanch J, Murillas J, et al: Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 9; 905-909: 2004
 - 31) Soriano V, Sherman KE, Rockstroh J, et al: Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-hepatitis C virus-co-infected patients. *AIDS* 25; 2197-2208: 2011
 - 32) Sulkowski M, Dietrich D, Sherman K, et al: Interim analysis of a phase 2a double-blind study of TVR in combination with pegIFN- α 2a and RBV in HIV/HCV co-infected patients. 18th CROI, 146LB: 2011
 - 33) Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, et al: Pharmacokinetic Interactions between ARV Agents and the Investigational HCV Protease Inhibitor TVR in Healthy Volunteers. 18th CROI, 119: 2011
 - 34) Van Heeswijk R, Gysen V, Boogaerts G, et al: The pharmacokinetic interaction between tenofovir disoproxil fumarate and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. 48th ICAAC, 13-17: 2008
 - 35) Thomas DL, Bartlett JG, Peters MG, et al: Provisional guidance on the use of hepatitis C virus protease inhibitors for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 54; 979-983: 2011

(論文受領, 2011年9月5日)
 (受理, 2012年1月29日)

Clinical evaluation of peginterferon α plus ribavirin for patients co-infected with HIV and HCV at Nagoya Medical Center

Tomoyuki TSUZUKI, Hiroaki IWASE, Masaaki SHIMADA¹⁾, Noboru HIRASHIMA²⁾, Yusuke HIBINO, Nobumitsu RYUGE, Masashi SAITO, Dai TAMAKI, Asako KAMIYA, Misaki YOKOI¹⁾, Yoshiyuki YOKOMAKU³⁾, Seiichiro FUJISAKI⁴⁾, Wataru SUGIURA⁵⁾ and Hidemi GOTO⁶⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

²⁾ Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, East Nagoya Hospital

³⁾ Department of Infectious Diseases, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

⁴⁾ Influenza Virus Research Center, National Institute of Infectious Disease

⁵⁾ Clinical Research Center, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

⁶⁾ Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine

At Nagoya Medical Center, 10 patients co-infected with HIV and HCV received peginterferon α (PEG-IFN α) plus ribavirin therapy. Three of the cases were HCV genotype 1b, 2 cases were HCV 3b, and 1 case each were 2b, 2c, 3a, 4a and 6n. Nine patients received anti HIV therapy from the beginning. In 5 of these patients, anti HIV therapy was modified when PEG-IFN α plus ribavirin treatment was started. Of the above, 7 patients completed the protocol. No patients had severe adverse effects. Sustained virological response was achieved in 1 of 4 (25%) of the patients with genotypes 1 or 4, and in 5 of 6 (83%) of the patients with other genotypes. PEG-IFN α plus ribavirin therapy is considered a safe and efficacious treatment for patients co-infected with HIV and HCV.

第150回

クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践

国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長 **杉 和洋**
(日本医療マネジメント学会会員)

はじめに

診療が高度かつ煩雑になるにつれ、医師による医療行為以外に、生活、服薬あるいは栄養指導・管理、さらには医療費助成手続きや病院経営管理など多職種による役割分担と相互の連携が重要になってきている。クリティカルパスは関係する職種スタッフの共同作業により作成された診療・看護・リハビリテーションなどの時系列の計画書であり、医療の標準化とともにチーム医療の向上にも効果がある。

クリティカルパスの作成・見直しに当たっては、医師、看護師、薬剤師、栄養士、検査技師のみならず医療ソーシャルワーカーや医事課職員等、関連職種の共同作業が求められる。

今日では入院から外来への切れ目ないさまざまな地域連携クリティカルパスが運用されており、クリティカルパスは当初の診療計画書から、医療者と患者、院内および院外の医療者間の情報共有のツールとしての役割を果たしている。

当院でのクリティカルパスを用いた肝臓病チーム医療の実践と、それによりみてきたアウトカムを紹介する。

国立病院機構熊本医療センターにおける肝臓病クリティカルパスの変遷

当院では一九九八年に全国に先駆けてクリティカルパスを導入した(図1)。これは現在の日本医療マネジメント学会設立の契機となり、これに伴い院内では定例のクリティカルパス研究会を開始した。クリティカルパスは新規作成とともに定期的な内容の見直しが行われ、実情に合わないものは削除される。これらの作業は、医師、看護師はもとより、薬剤師、栄養士、検査技師、あるいは医療ソーシャルワーカーや医事課職員等、関連職種が共同で行う。

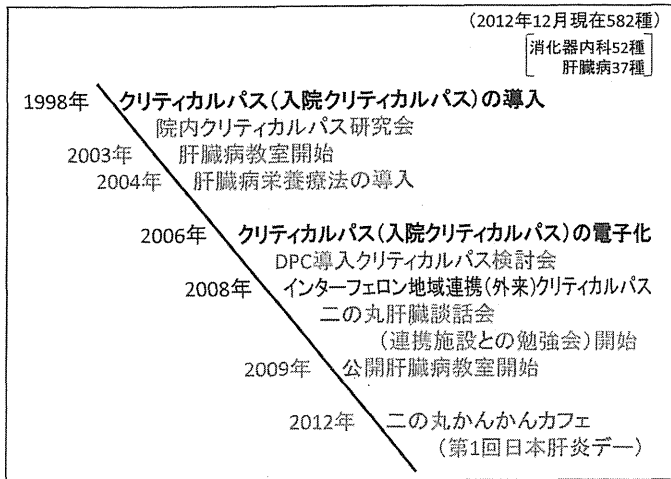
二〇一二年一二月で院内全体の作成数は五八〇以上で、消化器内科五二種、肝臓病関係では経皮的肝生検、経皮的ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓術、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法など合計三七種にのぼっている。

二〇〇六年には電子カルテの導入に伴いクリティカルパスも電子化された。診療報酬は出来高算定よりDPCへ移行し、在院日数管理が病院経営へ大きくかわることになった。毎週早朝に開催されるクリティカルパス検討会では病院幹部、各職場長、当該診療科長および病棟看護師長が

一堂に会し、当院の診療実績とともに全国のDPC導入病院での診療実績がベンチマークとして公開され、経営面からみたクリティカルパスの在院日数、検査・治療内容あるいは指導内容が吟味され、必要に応じて改訂が促される。

クリティカルパスの病院運営における役割

クリティカルパスは、発足当初の医療の標準化と質の向上はもとより、現在では病院全体の運営・経営向上のためのツールとしての役割を併せ持つことになった。実例として、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療を紹介する。作成当初は入院期間を一六日に設定していた。すなわち入院二日目より週一回のペグインターフェロン投与を開始し、一六日目三回目の投与後に退院する設定だった。二〇〇八年のDPCでは期間Ⅰが七日、期間Ⅱが三日に設定されていたが、二〇一〇年の改定で期間Ⅰが六日、期間Ⅱが一日に短縮された。それに応えるべく二〇一〇年二月に入院期間を九日すなわち二回目の注射後の退院に短縮するクリティカルパスに改訂した。改訂に至った理由としてDPCのみならず、



<図1> 国立病院機構熊本医療センターにおける肝臓病チーム医療の変遷



2008年4月より地域連携クリティカルパス、2009年2月より地域連携パスポートの運用開始。医療者用・患者用クリティカルパスをファイルして患者に渡し医療機関受診時に持参する。2011年より患者記録、栄養指導および服薬指導をファイルしている。

<図2> インターフェロン地域連携パスポート



<図3>

仕事や家事のため短い入院を希望する患者からの要望や、当院が救急病院として病床確保が必要だったことがある。

一方、短縮することで患者に不利益が生じてはならない。すでに運用されてから約二年がすぎた地域連携クリティカルパスの使用実績があり、短期間の入院でも緊密な連携のもと、外来でも安全な医療が提供可能と考えられ改訂に踏み切った。

執筆時点まで改訂されたクリティカルパスを運用して問題は生じていない。平均在院日数短縮により病院全体の病床確保に寄与している。

二〇〇八年四月よりインターフェロン地域連携クリティカルパスの運

用を開始した。これはC型慢性肝炎診療上の多くの問題点の解決と連携に対する要望に応えるものだった。治療導入時に患者ごとに電子カルテ内で作成し、入院中の事項を記入し、退院時に印刷し連携医療機関に送る。

そこでデータを記入し、当院受診時に持参してもらおう。当院では前医でのデータと当日のデータとを併せて電子カルテ内で上書きし、保存する。同時に印刷し連携医療機関に送る。これを繰り返すことで医療情報の共有を図った。

二〇〇九年二月より患者用クリティカルパスと医療者用クリティカルパスを併せ、ファイルに綴じて「インターフェロン地域連携パスポート」とし、退院時に患者に渡すことにした(図2)。患者はそれを持参して

医療機関を行き来し最新の情報を得ることになり、医療連携機関と患者の三位一体の情報共有ができるようになった。詳細は本誌二〇〇九年五月号に記載されている。

これまで入院診療においてのみチーム医療がなされていたが、地域連携クリティカルパスの運用により外来看護師、外来医療クラーク、さらには院外医療機関および院外調剤薬局スタッフとの多職種連携がなされることになった。また、これを契機

に肝臓病チームは院外医療機関(かかりつけ医)、患者あるいは地域住民に対する啓発活動に目を向けることになった。

かかりつけ医、患者・住民啓発活動

インターフェロン地域連携クリティカルパスを運用するなかで、多数の施設より顔のみえる勉強会の要望があり、二〇〇八年九月に年四回の事例検討会と一回の特別講演会を行う「二の丸肝臓談話会」を発足した。本稿の執筆時点で一七回の定例会と四回の特別講演会が開催されている。

回を重ねるごとに医師のみならず看護師、薬剤師、栄養士および医療ソーシャルワーカー等コメディカルが積極的に参加し、それぞれの視点に立った発表を行い、院外からも多職種の参加者が増えている。これは地域ぐるみのチーム医療の構築に寄与するであろう。

当院では二〇〇三年より肝臓病教室が開催され、翌二〇〇四年に肝臓病栄養療法が導入され、これにより肝臓病患者に対して医師、看護師、薬剤師、検査技師および栄養士による肝臓病チーム医療の基礎が築かれた。これまでお互いがそれぞれの職種の肝臓病における専門的な知識を

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法地域連携クリティカルパス(医療者用)

患者様名		ID番号	導入機関名		ペグインターフェロン					リバビリン					
生年月日		PEG-IFN名	医師名		WBC	半量	1000	中止	Hb	10未満	減量				
セロタイプ		リバビリン名	連携機関名		好中球	750	半量	500	中止	2以上低下	減量				
ウイルス量		初回/再治療	医師名		血小板	18万	半量	15万	中止	8.5未満	中止				
肝生検結果		予定期間	公費助成		*ペグインターフェロンのみ										
A(0・1・2・3) F(0・1・2・3・4)		24週・48週・72週	無・有												
日時	yyyy/mm/dd	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
経過	治療開始時	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	7週後	8週後	9週後	10週後	11週後	12週後	13週後	
達成目標	◆病気に對して理解している ◆治療の理解ができ、同意している ◆重篤な副作用や合併症なく治療が開始できる	◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる	◆定期受診できる ◆重篤な副作用や合併症なく治療が継続できる
医療機関	国立病院機構熊本医療センター	国立病院機構熊本医療センター			国立病院機構熊本医療センター				国立病院機構熊本医療センター				国立病院機構熊本医療センター		
治療	PEG-IFN μg														
リバビリン mg															
PEG-IFN積算量(予定%)					μg	%			μg	%			μg	%	
リバビリン積算量(予定%)					mg	%			mg	%			mg	%	
検査	白血球数 /μl														
好中球数 /μl															
Hb g/dl															
血小板数 x10 ⁴ /μl															
AST IU/L															
ALT IU/L															
Cr mg/dl															
Glu mg/dl															
TG mg/dl															
HCV-RNA量 LogIU/ml															
AFP 定性	+														
AFP ng/ml															
腹部超音波															
眼科					*									*	
観察項目	体重 Kg														
食欲不振															
不眠															
貧血症状															
咳															
発疹															
その他															

*有害事象 これらはおくまで代表例であり、患者様によっては症状や発症時期が異なる場合があります *4週以降の眼科受診日は、眼科医の指示に従ってください

初期症状 ~1w	インフルエンザ様症状 食欲不振、発熱、かゆみ	中期症状 ~12w	倦怠感、口内炎、不眠、悪寒、関節痛 間質性肺炎(乾咳、呼吸困難、労作時息切れ、微熱など) 貧血、不眠、糖尿病悪化	後期症状 脱毛 3ヶ月以降	脱毛 甲狀腺機能異常(動悸、汗かき、むくみ)
----------	---------------------------	-----------	--	------------------	---------------------------

国立病院機構熊本医療センター 消化器内科 2008年12月改訂

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法地域連携クリティカルパス (医療者用)

知る機会に乏しかったが、肝臓病教室で一堂に会して講義を聴講することによりお互いの知識を共有し、他職種との役割に目を向けることになり、なによりお互いの顔を知るきっかけになった。肝臓病教室は月に一回、入院あるいは外来患者を対象に開催されているが、二〇〇八年より年に一回患者のみならずその家族や知人あるいは一般市民を対象に公開肝臓病教室が開催されている(図3)。

これはいわゆる市民公開講座を模したもので、一般講演の後に医療・健康相談を行うものである。医師、看護師、薬剤師、栄養士に加え、検査技師および医療ソーシャルワーカーがそれぞれの専門性を活かして対応している。開催のきっかけは、二〇〇八年に国の肝炎総合対策事業として肝疾患拠点病院を中心とした肝疾患診療ネットワークの整備が進められ、当院が熊本県央ブロックの地域中核病院として、かかりつけ医との医療連携を緊密にするとともに地域住民の啓発活動を行う役割を担うことになったことによる。

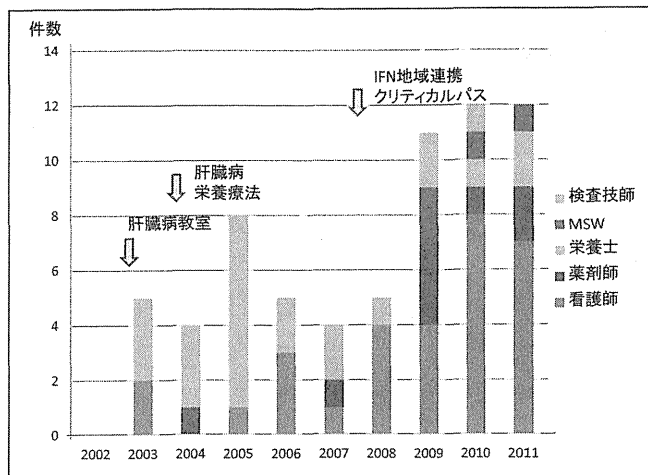
すでに地域連携クリティカルパスを運用し、かかりつけ医との顔のみえる勉強会を立ち上げていたので、肝臓病チームとしての運営は円滑に行われた。開催当初は医師主導で企

画されたが、回を重ねるごとに関係職種での話し合いのもと内容の見直しが行われ、現在では栄養士が中心となって運営されている。

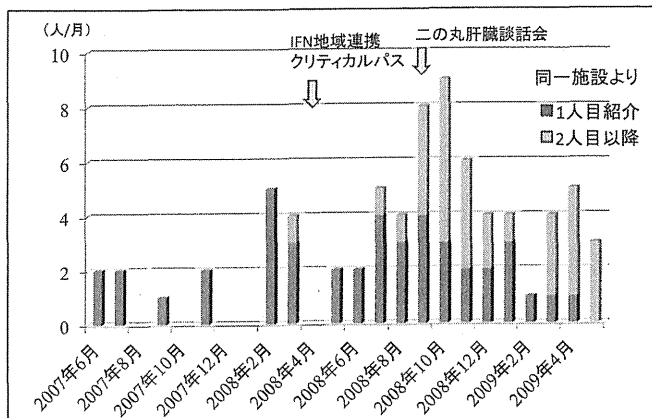
世界保健機関(WHO)は、二〇一〇年に世界的レベルでのウイルス性肝炎のまん延防止と患者・感染者に対する差別・偏見の解消や感染予防の推進を図ることを目的として、七月二十八日を「World Hepatitis Day」(世界肝炎デー)と定め、肝炎に関する啓発活動等の実施を提唱した。二〇一一年が第一回世界肝炎デーとなったが、同年国は毎年七月二十八日を日本肝炎デーと定め、二〇一二年七月二十八日第一回日本肝炎デーを迎えた。当院ではそれに合わせて、肝臓病患者や肝臓病に関心のあ一般住民を対象に交流と情報交換の場を提供するというコンセプトで「二の丸かんかんカフェ」を開催した(図4)。肝臓病のトピックスの講演の後に、一グループ六〜八人に分かれ、それぞれの体験や疑問を紹介し、助言あるいは解決法を話し合い、最後に全体で質疑応答を行う内容である。国が肝炎対策推進事業として全国に開催を呼びかけている肝炎患者サロンに沿ったもので、肝臓病チームの運営により毎年開催したいと考えている。



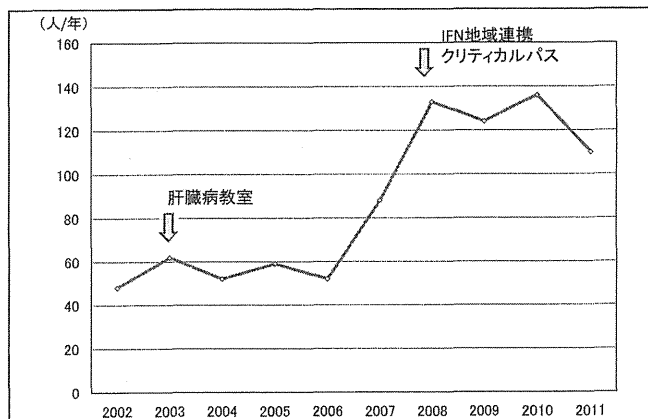
<図4>



<図5> コメディカルによる学会・講演会発表件数の変化 (肝臓病関連)



<図6> C型慢性肝炎紹介患者の推移



<図7> C型慢性肝炎入院患者数

肝臓病チーム医療のアウトカム

はじめに述べた院内クリティカルパス研究会は一年に五回開催され、毎回四〜五例の一般演題と一題の教育講演がある。消化器内科関連の発表は、二〇〇八年を契機にそれまでの年間約一件から約四件へと飛躍的に増加した。また、肝臓病に関する医師を除くコメディカルの学会や講演会発表数も二〇〇九年よりそれまでの年間五件から一〜二件に増加した(図5)。これは肝臓病地域連携クリティカルパスの作成・運用、肝臓病に関する啓発活動への取り組みにより関係職種がそれぞれのモチベーションを高めるとともに専門性を深め、その成果を外に向かって発信する、すなわち肝臓病チーム医療の職員教育に関する成果である。C型慢性肝炎紹介患者数が増加し(図6)、入院患者数も増加する(図7)ことで診療実績が向上したことも啓発活動の成果と考えられる。

終わりに

クリティカルパスを用いた肝臓病チーム医療を実践してきてきたことは、

1. 地域連携クリティカルパスを作成・運用する過程で、各職種の役割が明確になり、情報共有がなされている。
 2. 診療における病院実績の向上のみならず、患者および一般住民への啓発活動を活性化させ、かかりつけ医との連携を深める機会ができた。
 3. 医師以外の医療職種におけるモチベーション向上の成果として、学会・講演会への発表数が増加し、教育的効果がみられた。
 4. クリティカルパスは単なる診療計画としての役割以上に、活用することで医療チームとしての一体化、さらには各職種のモチベーションの向上につながり、チーム医療の向上に貢献していると考えられる。
- 以上、当院におけるクリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践と現時点でのアウトカムについて紹介した。目指すところは病院機能の向上はもとより、地域の肝臓病診療レベルの向上および患者をはじめ地域住民の生活の質の向上である。肝臓病はウイルス肝炎、肝硬変、さらには肝がんを包括しており、がん対策を含めた総合的なチーム医療の実践が望まれる。そして、ここに示されたごとく、クリティカルパスはそのツールとなり得る。

Original Article

Prevalence of restless legs syndrome in Japanese patients with chronic liver disease

Toshihisa Matsuzaki,¹ Tatsuki Ichikawa,¹ Hideaki Kondo,² Naota Taura,¹ Hisamitsu Miyaaki,¹ Hajime Isomoto,¹ Fuminao Takeshima¹ and Kazuhiko Nakao¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, and ²Center for Sleep Medicine, Saiseikai Nagasaki Hospital, Nagasaki, Japan

Aim: Sleep disturbance is a major complication in patients with chronic liver disease, but causes are unclear. The aim of this study was to clarify the prevalence of restless legs syndrome (RLS) in Japanese chronic liver disease patients and investigate the influence on sleep and quality of life.

Methods: The study included 149 consecutive outpatients with chronic liver disease at Nagasaki University Hospital between September 2008 and March 2010. The presence of RLS was evaluated by a written survey using the questionnaire for the epidemiological surveillance of the international RLS research group in 2003. In addition, 89 cases, including all RLS patients, were evaluated for sleep quality and health-related quality of life. Sleep quality was evaluated by using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and health-related quality of life was evaluated by the Japanese SF-36 Health Survey.

Result: Twenty-five of the 149 patients (16.8%) fulfilled the diagnostic criteria for RLS. The median global PSQI score of the RLS group was significantly higher than the non-RLS group (9 vs 5, $P < 0.01$). The number of poor sleepers (global PSQI score, >5) in the RLS group was significantly higher than in the non-RLS group ($P < 0.05$). In SF-36, the mental component summary score of the RLS group was 43.8 ± 10.8 , which was significantly lower than the non-RLS group (49.8 ± 10.5 ; $P < 0.05$).

Conclusion: This is the first report that clarifies the prevalence of RLS in Japanese chronic liver disease patients. RLS worsens quality of sleep and life in chronic liver disease patients.

Key words: chronic liver disease, quality of life, restless legs syndrome, sleep disturbance

Correspondence: Dr Toshihisa Matsuzaki, Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan. Email: tmatsuzaki6@gmail.com

Conflict of interest: none.

Author contribution: T. M.: acquisition of data, study concept and design, statistical analysis and writing of manuscript; T. I.: acquisition of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content; H. K.: study concept and design, statistical analysis and critical revision of the manuscript for important intellectual content; N. T.: acquisition of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content; H. M.: critical revision of the manuscript for important intellectual content; H. I.: critical revision of the manuscript for important intellectual content; F. T.: critical revision of the manuscript for important intellectual content; K. N.: study supervision and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Received 25 October 2011; revision 17 April 2012; accepted 23 April 2012.

INTRODUCTION

RESTLESS LEGS SYNDROME (RLS) is a disease characterized by an urge to move the extremities, and paresthesias such as a burning, “creepy-crawly” sensation.¹ The symptoms worsen during periods of rest or inactivity such as lying or sitting. The prevalence of RLS in North America and Europe among the general adult population is reported to be 4.1–11.5%.^{2–6} In contrast, the prevalence of RLS in Asian nations, including Japan, is reported to be 0.6–1.8%, which is lower than that in Europe and the USA.^{7–9}

The symptoms of RLS worsen in the evening or night, especially during sleep. Therefore, patients with RLS often complain of sleep disturbance.¹ By polysomnography (PSG), the impaired sleep quality in RLS patients was revealed objectively.^{10,11} Periodic leg movements (PLM) are observed during sleep in more than 80% of patients with RLS.¹ It is known that PLM makes the sympathetic nervous system and arousal system active

on electroencephalograms.^{12–15} In addition, it is reported that daytime drowsiness and anxiety are observed at a high frequency among RLS patients, and it impairs their quality of life.^{5,7}

Restless legs syndrome has been reported to be a frequent complication of physical disorders. RLS is especially prevalent in patients with end-stage renal disease, with North America and European patients having an estimated prevalence of 21.5–68%.^{16,17} However, the reported prevalence in Asian nations, including Japan, is much lower at 6.6–12.2%.^{18,19} In collagen disease,²⁰ diabetes²¹ and inflammatory bowel disease,²² the prevalence of RLS is also more frequent than that in the general population.

It was reported for the first time in 2008 that the prevalence of RLS symptoms in patients with chronic liver disease (CLD) was 62%.²³ Moreover, the complaint of insomnia, such as the difficulties in falling asleep and nocturnal awakening, is reported to be high in cirrhosis,²⁴ and this might be related to RLS. However, these studies were of patients in Europe and the USA. Considering the differences in the populations of patients with CLD and RLS, these reports cannot be applied to our country.^{1,7,25} The aim of the present study was to clarify the prevalence and the clinical features of RLS in CLD patients of Japan. In addition, we wanted to clarify the influence on the patient's quality of life and sleep due to RLS.

METHODS

OUR STUDY INCLUDED 149 consecutive outpatients with CLD at the Nagasaki University Hospital recruited from September 2008 to March 2010. The protocol for this study was approved by the Nagasaki University Ethics Committee (approval no. 09112732). All participating subjects provided their informed consent. The study was conducted according to the 2008 version of the Declaration of Helsinki. The characteristics of the patients with CLD are shown in Table 1. The mean age was 62.0 ± 11.5 years, and 70 (47%) patients were male and 79 (53%) were female. The etiology of the liver disease was determined by use of clinical, laboratory, radiological and histological variables. The underlying liver disease of 46 (30.9%) patients was chronic hepatitis C, liver cirrhosis (LC) in 25 (16.8%) and chronic hepatitis B in 20 (13.4%).

Blood biochemical tests were performed in all patients, and liver function was evaluated. The severity of the liver dysfunction was assessed using Pugh's modification of Child's scoring system.²⁶ The patients with

Table 1 Underlying liver disease (*n* = 149)

CH	93 (62.4%)
HCV	46 (30.9%)
HBV	20 (13.4%)
NASH	13 (8.7%)
AIH	11 (7.4%)
Primary biliary cirrhosis	3 (2.0%)
LC	46 (30.9%)
HCV	25 (16.8%)
HBV	10 (6.7%)
Alcohol	4 (2.7%)
Primary sclerosing cholangitis	2 (1.3%)
NBNC	5 (3.4%)
Others	10 (2.7%)

AIH, autoimmune hepatitis; CH, chronic hepatitis; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; NBNC, non-B non-C. Others includes two Wilson's disease, two congestive hepatopathy, two alcoholic liver disease, two Caroli's disease, one glycogen storage disease type III and one portal vein anomaly.

severe anemia (hemoglobin, <7.0 g/dL; reference interval, 11.3–15.2)²⁷ and those with renal dysfunction (creatinine, >2.0 mg/dL; reference interval, 0.40–1.10) were excluded from the study. Serum ferritin levels (ng/mL; reference interval, 6–138) were measured by latex agglutination test for the evaluation of iron metabolism. Blood ammonia was measured by a colorimetric method ($\mu\text{g/dL}$; reference interval, 0–75), and the molar ratio of total branched-chain amino acids to tyrosine (BTR) was measured by an enzyme assay ($\mu\text{mol/L}$; reference interval, 4.41–10.05).

All subjects were evaluated for the presence of RLS by a written survey using the questionnaire for the epidemiological surveillance of the international restless legs syndrome research group in 2003.¹ In this study, patients who gave positive answers to all four criteria and had symptoms of RLS that occurred at least twice per week were diagnosed as RLS.

In addition, 89 cases, including all RLS patients, agreed with further examinations of sleep quality and health-related quality of life. Sleep quality was evaluated by using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).^{28,29} Questionnaire responses are used to generate seven components, each of which is scored 0–3, where 3 represents the extreme negative and over 1 is abnormal. The component scores are added to provide the global PSQI score (range, 0–21); scores of over 5 identify "poor" sleepers. Health-related quality of life was evaluated by the Japanese SF-36v2 Health Survey (Medical Outcomes Trust, Health Assessment

Lab, QualityMetric and Shunichi Fukuhara).^{30,31} One item is designed to assess the perceived change in health status, and the remaining 35 items are used to generate eight subscales (0–100 scale): physical functioning (PF); role limitations due to poor physical health (RP); bodily pain (BP); general health perception (GH); vitality (VT); social functioning (SF); role limitations due to poor emotional health (RE); and role limitations due to mental health (MH). The subscale scores were standardized by using the general Japanese population to generate a corresponding z-score. Aggregate physical and mental component summary scores of the SF-36 (PCS and MCS, respectively) were obtained by multiplying each z-score by its respective physical and mental factor score coefficient and summing these eight products. Finally, each aggregate component score was transformed to a norm-based score with a Japanese population mean of 50 and standard deviation (SD) of 10.

The analysis was performed using JMP ver. 8.0 statistical discovery software from SAS. Differences between normally distributed variables were examined by Student's *t*-test. Differences between non-normally distributed variables were examined by Mann-Whitney *U*-test. Categorized indices were compared with Pearson's χ^2 -test and Fisher's exact test. Data are expressed as frequency (percentage), mean \pm SD and median (interquartile range). All *P*-values are two tailed and less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

TWENTY-FIVE OF THE 149 patients (16.8%) fulfilled the diagnostic criteria for RLS (Table 2). This result showed a much higher frequency than the prevalence of RLS in the general population of Japanese adults.^{7,9} As shown in Table 2, there were no differences between patients with and without RLS in terms of age, sex and the presence of cirrhosis, overt hepatic encephalopathy (HE), Child-Pugh classification, hemoglobin, creatinine, ferritin, ammonia and BTR. There were also no differences in the morbidity rate of diabetes, collagen disease and Parkinson's disease between the two groups. The frequency of hepatitis C virus (HCV) infection and the interferon treatment (assumed to be a cause of RLS)³² were also not significantly different between the two groups. The prevalence rates of RLS in chronic hepatitis and LC were 17.2% (16/93) and 17.4% (8/46), respectively.

Table 3 shows the results of the PSQI. In the global score, the mean of all patients was 6.31. A total of 48% (43/89) of cases had a sleep disturbance (poor sleeper;

Table 2 Demographics and clinical characteristics of the study population

	RLS (n = 25)	Non-RLS (n = 124)
Age	59.6 (12.5)	62.5 (11.3)
Male : female	15:10	55:69
Cirrhosis	8 (32.0%)	38 (30.6%)
HCV-related	13 (52.0%)	58 (46.8%)
IFN therapy	6 (24.0%)	26 (21.0%)
NASH	2 (8.0%)	11 (8.9%)
AIH	1 (4.0%)	10 (8.1%)
Overt HE	2 (8.0%)	7 (5.6%)
Diabetes	7 (28.0%)	27 (21.8%)
Collagen disease	0 (0.0%)	2 (1.6%)
Parkinson's disease	1 (4.0%)	2 (1.6%)
BMI (kg/m ²)	22.8 (3.6)	23.6 (4.2)
Child-Pugh classification (A/B/C)	2/3/20	3/17/104
Hemoglobin (g/dL)	12.1 (2.5)	12.8 (2.0)
Creatinine (mg/dL)	0.76 (0.18)	0.80 (0.27)
Ferritin (ng/mL)†	141 (64–267)	121 (40–230)
NH ₃ (μg/dL)†	36 (34–65)	39 (21–84.5)
BTR	4.38 (2.02)	4.83 (1.71)

No data were significantly different between RLS and non-RLS groups. Student's *t*-test for normally distributed variables, expressed as mean (standard deviation).

†Mann-Whitney *U*-test for non-normally distributed variables, expressed as median (25–75 percentile). Pearson's χ^2 -test or Fisher's exact test for categorical variables.

AIH, autoimmune hepatitis; BMI, body mass index; BTR, the molar ratio of total branched-chain amino acids to tyrosine; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; IFN, interferon; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; RLS, restless legs syndrome.

global PSQI score, >5). RLS was present in 48% of the poor sleepers (18 cases of RLS, 43 cases of poor sleeper). In the component of subjective sleep quality and sleep latency, the number of patients with abnormal subscore (≥ 2) was significantly higher in the RLS group. The median global PSQI score of the RLS group was significantly higher than the non-RLS group (median [interquartile range]: RLS group, 9 (5.75–11.25); non-RLS group, 5 [3.0–8.0]; *P* < 0.01). Additionally, the number of poor sleepers (global PSQI score) of the RLS group was significantly higher than the non-RLS group (*P* < 0.05).

Next, the SF-36 was used to examine whether RLS influenced the patient quality of life. In the RLS group, there was a significantly lower physical functioning score, higher body pain, and lower vitality and mental health. There was no significant differences in the physi-

Table 3 Results of the questionnaire for sleep quality (PSQI)

	RLS (<i>n</i> = 25)	Non-RLS (<i>n</i> = 64)	<i>P</i> -value
Subjective sleep quality (≥ 2)	15 (60.0%)	17 (26.5%)	<0.01
Sleep latency (≥ 2)	16 (64.0%)	16 (25.0%)	<0.01
Sleep duration (≥ 2)	8 (32.0%)	11 (17.2%)	NS
Habitual sleep efficiency (≥ 2)	5 (20.0%)	8 (32.0%)	NS
Sleep disturbance (≥ 2)	6 (24.0%)	9 (14.1%)	NS
Use of sleep medication (≥ 2)	10 (40.0%)	15 (23.4%)	NS
Daytime dysfunction (≥ 2)	7 (28.0%)	6 (9.4%)	NS
Global PSQI Score (≥ 6)	18 (72.0%)	25 (39.1%)	<0.01

NS, not significant; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; RLS, restless legs syndrome.

cal component summary, but the mental component summary of the RLS group was 43.8 ± 10.8 , which was significantly lower than the 49.8 ± 10.5 of the non-RLS group ($P = 0.026$) (Fig. 1).

DISCUSSION

IN THIS STUDY, we determined the prevalence of RLS in Japanese patients with CLD, and reported that the prevalence of RLS was 16.8%, which was more frequent than that of the general Japanese population.^{7,9} This is the first report that clarifies the prevalence of RLS in Japanese CLD patients. In addition, it clarifies that RLS worsens quality of sleep and life in CLD patients.

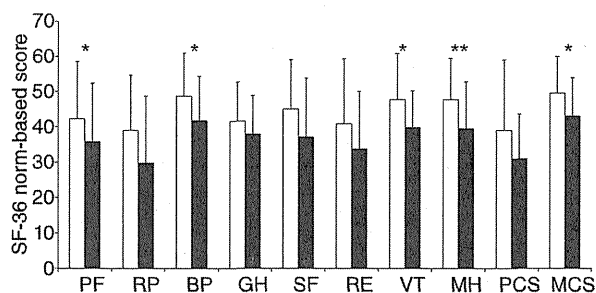


Figure 1 SF-36 scores of the patients with and without restless leg syndrome (RLS). Scores are calculated by norm-based algorithms. The white box and black box represent the mean value of the non-RLS groups and RLS, respectively. The bars represent the standard deviation. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ indicate the significant differences between the RLS groups and non-RLS. BP, bodily pain; GH, general health perception; MCS, mental component summary scores; MH, role limitations due to mental health; PCS, physical component summary scores; PF, physical functioning; RE, role limitations due to poor emotional health; RP, role limitations due to poor physical health; SF, social functioning; VT, vitality.

It was previously reported in the USA that 88 of 141 CLD patients (62%) were judged by a questionnaire to have RLS.²³ However, it has been reported that racial differences exist in not only idiopathic RLS, but also secondary RLS.^{16,33,34} In this study, the RLS complication rate of 16.8% was considerably lower compared with the previous Western population report. However, this lower level is still higher than the general level in Japan, and given the racial differences between Japan and the USA, does not contradict the findings of the previous study.⁷⁻⁹

Cordoba *et al.* reported that sleep disturbance was seen in 47.7% of cirrhotic patients.²⁴ Sleep disturbance is a major complication in CLD patients. Although the cause of sleep disturbance in CLD patients is still unclear, RLS should be considered as one of the causes of sleep disturbance in these patients. In this study, RLS was diagnosed in 48% of the patients in the poor sleeper group. However, it is known that there are many cases of obstructive sleep apnea syndrome in CLD patients.³⁵ Moreover, hepatic encephalopathy causes sleep disturbance and daytime drowsiness,²⁴ thus RLS alone may not explain the poor sleep experienced by CLD patients. Nevertheless, in our study, the rate of RLS in Japanese CLD patients is still several-fold more than the general population, and we observed some patients with RLS with highly decreased sleep efficiency because of over 100 PLM/h, extended sleep latency and arousal during sleep (data not shown). Therefore, it will be necessary to examine by PSG whether RLS contributes to the insomnia of CLD patients.

Restless legs syndrome has been reported to be associated with impaired dopaminergic neurotransmission,³⁶ and the utility of dopamine agonists has been established.^{37,38} It was also reported that the existence of impaired dopaminergic neurotransmission in CLD patients might cause Parkinsonism.^{39,40} These studies