

図3 再燃因子を加味したウイルス消失時期別のペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用48週治療における再燃率

## ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用による再治療

わが国では1992年からインターフェロン治療が保険適応となっている。したがって、以前インターフェロン治療を受けたもののSVRが得られなかった症例が、相当数存在する。これらの症例においては、前回治療においてSVRが得られなかった要因を検討し、適応があればペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法による再治療を行うべきと考えられる。

前回インターフェロン単独療法非著効例における、当院でのペグインターフェロン $\alpha 2b$ ・リバビリン併用療法のSVR率は、前回無効例では17%であったが、前回再燃例では53%と初回治療例の48%より良好であった。したがって、前回インターフェロン単独療法でいったんHCV-RNAの陰性化が達成された症例では、ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用による再治療のよい適応と考えられる。また、ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用48週治療の再燃例でも、72週の

ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用の再治療によりSVRが得られることがある。

本年4月から一定の条件を満たせばペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用による再治療がインターフェロン医療費助成の対象となったため、臨床内科医はこれを活用し治療を推進する必要がある。実質的には、前回十分量の薬剤が投与されたペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法によっても48週の治療中にHCV-RNAの陰性化が得られなかったNVR例の症例以外は、ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用の再治療の適応となる。もちろん現行の治療による再治療は、新薬の開発状況をよく考慮して行われるべきであるが、高齢者など新薬開発まで待期できない症例や新薬の副作用等が懸念される症例では、現時点においてペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリンによる再治療を考慮すべきと考える。

## 治療不応例の特徴と対策

当院の成績では、予定投与量の80%以上の薬剤

が投与されたにもかかわらず、48週のパグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法中にHCV-RNAが陰性化しないNVRの症例を13%に認めた(図1)。これらのいわゆる治療不応例では、その背景にある機序を解明し、新薬による治療を含めた新たな対策が必要となる。

当院においてNVRに関与する治療抵抗因子を多変量解析を用いて検討すると、①HCVコア変異、②架橋形成を伴う高度線維化、③血清 $\gamma$ -GTP高値、④血清クレアチニン低値が独立因子として抽出された。特に、HCVコア変異はNVRに強く関与しコア70番・91番両方に変異が認められると、NVRとなるオッズ比は8.0ときわめて高い。

一方最近、宿主の遺伝子多型とパグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法の治療効果との強い関連を指摘する報告が相次ぎ、大きな話題となっている<sup>3,4,5</sup>。すなわち、19番染色体上のIL28B(インターフェロン $\lambda$ )をコードする遺伝子近傍に存在するsingle nucleotide polymorphisms(SNPs)がminor alleleである症例では、パグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用48週治療の治療効果がきわめて悪くNVRとなりやすいことが報告された。当院においてもC型慢性肝炎で通院中の240例においてIL28B近傍のSNPsを検討したところ、minor alleleの症例は全症例の22%に認められ、minor alleleを有する症例ではパグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン併用48週治療においてSVRが得られた症例は1例もなく、NVR率は88%ときわめて高率であった。minor alleleを有する症例の臨床的特徴を解析すると、HCVコア遺伝子変異を有する症例が有意に多く、非常に興味深い結果であった。そこでIL28B近傍のSNPsも因子に加えてNVRに関連する因子を多変量解析を用いて検討すると、SNPsがminor allele以外は性別(女性)のみが独立因子として抽出された。今後、SNPsとインターフェロン $\lambda$ の発現や抗ウイルス効果との関連をはじめ、IL28B近傍のSNPsと治療効果にかかわる機序の解明が期待される。

## ○ 自然免疫系遺伝子の肝内発現プロファイルと抗ウイルス効果

このようにパグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法における種々の難治要因が明らかとなってきたが、宿主自然免疫と治療効果についてはこれまで十分明らかではなかった。われわれはHCVの排除に重要と考えられている宿主の自然免疫機構に注目し、これらの遺伝子発現とパグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法の治療効果との関連について検討した<sup>6</sup>。

HCVが細胞に感染すると、まずHCV由来のRNAが細胞内のウイルスセンサーであるRIG-I(retinoic acid inducible gene I)によって探知され、そのシグナルがアダプター分子であるIPS-1(IFN- $\beta$  promoter stimulator-1:別名MAVS, Cardif, VISA)を介して核に伝達されIFN- $\beta$ が産生される。この自然免疫の作動がHCV感染に際して生体側で起こる最初の防御機構であるとされる(図4)。一方、興味深いことにHCVのNS3/4AセリンプロテアーゼはIPS-1を分解することが示されており、HCVはRIG-I/IPS-1系を標的とすることで巧みに宿主の自然免疫系から逃れている可能性が指摘されている。したがって、RIG-I/IPS-1系は宿主によるHCVの排除およびそれに対するHCVの抵抗性に重要な鍵を握っていることは間違いないと考えられる。

そこでパグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法を施行した1b高ウイルス量のC型慢性肝炎74例を対象として、細胞内ウイルスセンサーであるRIG-Iや修飾・制御系分子およびアダプター分子であるIPS-1のmRNAの治療前肝生検組織における肝内発現量を定量した(図4)。その結果、RIG-Iなどの肝内遺伝子発現は、治療中HCVが減衰しないNVR群でSVR群に比し有意に1.5~4倍高発現していたのに対して、IPS-1の治療前肝内遺伝子発現はNVR群で有意に低値で、RIG-I/IPS-1比はNVRで有意に高かった(NVR:SVR=1.3:0.4)。多変量解析でNVRに関与する因子を検討すると、RIG-I/IPS-1比と血

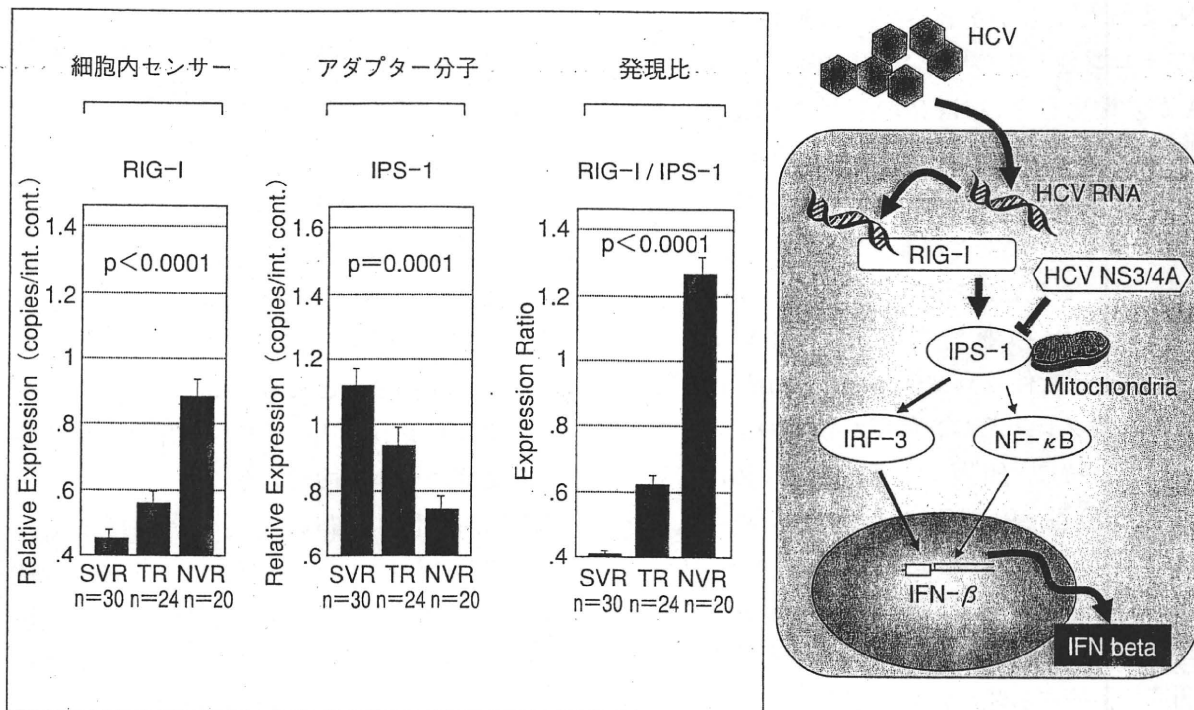


図 4 自然免疫系分子の肝内遺伝子発現とウイルス学的治療効果 (文献 6 を改変)

血小板数が独立因子として有意であり、これらの自然免疫系遺伝子の肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきたペグインターフェロン  $\alpha$ ・リバビリン併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのにきわめて有用と考えられた。さらにわれわれの検討では、IL28B 近傍の SNPs とこれら自然免疫系遺伝子発現は関連があり、今後さらなる解析が期待される。

## 新薬の開発状況

前述のごとく、NVR 例においては現行の治療ではウイルス駆除は困難であり、新薬の開発が待たれるところである。最近の HCV に対する基礎的・臨床的研究の進歩により、HCV そのものを分子標的とした新しい抗ウイルス薬が次々に開発されてきている。HCV 遺伝子にはウイルス粒子の構成蛋白をコードする構造領域とさまざまな機能を有するウイルス蛋白をコードする非構造領域および非翻訳領域が存在する。それぞれの遺伝子領域が治療薬の標的となりうるが、最も開発が進んでいるのが HCV の非構造蛋白 NS3 セリンプロ

テアーゼを標的としたプロテアーゼ阻害薬であり、欧米において現行の標準治療に比し良好な治療成績が報告されている<sup>7,8)</sup>。わが国でもインターフェロン  $\alpha$ ・リバビリンとプロテアーゼ阻害剤の 3 剤を併用した臨床試験が進行中であり、臨床応用が期待される。

また、ポリメラーゼ阻害薬の開発も進んでいる。特に、昨年あたりからインターフェロンを用いないプロテアーゼ阻害剤とポリメラーゼ阻害剤の多剤併用療法にかかわる臨床試験が急増してきており、内服薬のみで効果的かつ副作用の少ない C 型肝炎治療が今後期待される場所である。その他、サイクロフィリンなど宿主蛋白を標的とした治療薬や抗原虫薬の開発が進んでいる。

## C 型肝炎・肝がん診療と医療連携の必要性

これまで述べてきたように C 型肝炎治療は近年専門性が高くなってきているが専門医のみでは肝炎対策は進まず、かかりつけ医との医療連携が重要である。また行政的観点からも、C 型肝炎・肝がん対策はわが国における重要な課題であり、

これらの対策が十分な効果をあげるためには地域医療連携が重要とされる。実際に2010年4月の診療報酬改訂では、肝炎・肝がんの連携パスを想定した医療連携にかかわる診療報酬の算定が新設され、臨床内科医にとって連携パスを活用した医療連携の必要性がますます増加してきた。

われわれの地域では、専門医とかかりつけ医との連携にいち早く取り組み地域医療連携の体制づくりに力を注いできた。その一つとして、平成14年度から武蔵野市医師会・三鷹市医師会のメンバーとともにウイルス肝炎研究会を立ち上げ、肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルス感染者が発見された場合のフォローアップ体制を構築し普及に努めてきた。いわゆる「三鷹・武蔵野方式」と呼ばれるフローチャートを作成し実効性のある肝炎ウイルス検診を推進するための地域医療連携を構築した。

このような地域医療連携のためのフローチャートの作成により、当地域におけるウイルス肝炎検診は一定の効果があった。しかし、さらに一歩進んで重要なことは肝炎ウイルス検診陽性者の「その後」であり、検診陽性者が専門医療機関を受診して、効果的な治療に結びついたか否かである。そのためには、地域におけるかかりつけ医と専門医療期間とのさらなる密なやりとりが大切で、明確な医療連携のシステムづくりが重要と考えられる。ウイルス肝炎検診で発見された陽性者を専門医とかかりつけ医が連携して治療にあたり、さらに長期的にフォローアップできるC型肝炎から肝がん診療に至るまでの総合的な「仕組み」を構築する必要があると考えた。その「仕組み」を構築するうえで有用と考えられるものが、専門医とかかりつけ医が連携して治療を行っていく工程を明確化した「地域連携パス」である。

## ○ 地域一体となった医療連携システムの構築

われわれの地域には、武蔵野市医師会と三鷹市医師会の両医師会と、杏林大学付属病院、武蔵野赤十字病院の2つの専門病院が近接して存在する全国的にも特殊な地域である。当地域に在住する

患者さんが、どの医療機関を受診しても同じような質の高い医療を受けられるように、この4者が協力して医療の均てん化と連携を図る必要性がある。

そこで、2008年度より武蔵野市・三鷹市両医師会が主導となり、杏林大学付属病院と武蔵野赤十字病院の4者会議が立ち上げられた。ここでは、ウイルス肝炎といわゆる5大がんと前立腺がんおよび脳卒中について、共通の連携パスを整備し運用する具体的な作業が行われている。各疾患のグループ・ワークとそれを統括する全体会議を数回開催し連携パスが作成され運用が開始されている。この4者会議の特色は、医師会が主導となった点と、2つの専門病院が手を取り合った点があげられ、全国的にも類をみない先駆的な取り組みといえる。この4者共通の連携パスの運用はその端緒に着いたばかりであるが、全国のモデルになるべく地域一体となって連携が推し進められている。

## ○ C型肝炎・肝がん診療における医療連携のポイント

C型肝炎を背景とする肝細胞がんには、他の臓器のがんと異なる特徴を何点か有し、このなかに肝がん診療の連携パスを作成し医療連携を構築するうえで鍵を握る問題点が3点ある。

第1点は、肝細胞がんはその原因の多くがC型肝炎ということである。すなわち、肝がんを早期発見するためのスクリーニングの対象者を囲い込むことが可能であることを意味し、かかりつけ医による疾患拾い上げが可能である。そしてC型肝炎に対するインターフェロン治療などの治療介入により、発がん予防が可能であるという点も他の臓器のがんと大きく異なる。したがって、スクリーニングと肝がんの予防治療という観点で、かかりつけ医と専門医との密な医療連携が必要である。

第2点は、肝がんはC型慢性肝炎や肝硬変が基礎に存在していることが多いため、肝予備能低下例が多いという点である。これは、日常診療を担うかかりつけ医が行う肝予備能対策やその治療の役割が大きいことを意味する。

第3点は、肝がんは再発が多いという点である。



C型肝炎の場合、肝がん局所根治後の残肝再発率は、年率20%と高頻度である。したがって、日常診療において、切れ目ない医療連携により再発の早期発見のための検査を定期的に行い、さらには再発抑止策を講じていく必要がある。

このように、地域医療連携により、肝がん早期発見のプログラムを構築し、また根治後においては肝がん再発の早期発見やその抑止対策および肝予備能を温存する対策などの対処を効果的に行うことが重要であり、疾病罹患率の低下や生命予後改善などに資する連携パスを用いた医療連携の役割はきわめて大きい。

## ○ C型肝炎・肝がん医療連携パスの実際

C型肝炎治療については、厚生労働省研究班により治療ガイドラインが作成されており、当地域ではこれらに準拠して各種インターフェロン療法連携パスを作成した(図5)。パス作成にあたっては、①副作用をコントロールし良好なコンプライアンスを保ち、②副作用出現時には適切に対応することにより、③インターフェロン治療を安全に完遂することを目標とした。われわれの医療連携パスでは、横長に時系列をおき、副作用や効果のチェックにもれが生じないように診療スケジュールがひと目でわかるようになっており、検査項目については必要条件是満たすが、なるべく少なくするように努めた。さらに、このパスの特徴的かつ重要な点は、それぞれに専門医に紹介する基準が明示され、基準を逸脱したか否かが単純な記号で記入されることで視覚的に患者さんの状況と対策がわかる点といえる。かかりつけ医は、定期の診療においてかかりつけ医に割り当てられた項目のデータをチェックし、それが基準を逸脱していないかのみをチェックし、その結果をこの時系列シートの欄に▲印や×印といった記号で記載すればよいというフォーマットにした。

がん診療連携パスにおいては、肝細胞がんの高危険群であるC型慢性肝炎のがんサーベイランスパスと、ラジオ波焼灼療法などで肝がんを治療

したあとのパスを作成した。肝がんのサーベイランスについては、厚生労働省の「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班」によって、サーベイランスのアルゴリズムが作成されているので<sup>9)</sup>、これを参考にして作成した。肝がん早期発見のためには肝画像診断と腫瘍マーカー検査を定期的に行うことがポイントであるため、この医療連携パスでは、①どの項目を、②どれくらいの頻度で、③どちらの医療機関でチェックすべきかという点が簡単にわかるように作成した。肝がん治療後のパスにおいては、再発の早期発見と肝予備能温存の観点に重点をおき作成し、基本的なレイアウトは他のパスと共通とした。

## ○ おわりに

ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法が臨床応用され広く施行されるようになり、その難治要因も次第に明らかとなってきた。したがって、今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し的確な治療効果予測を行い、これに対してより有効な対策を講じることで、治療成績の向上をはかる必要がある。われわれ臨床内科医にとって、最新の研究動向にも注目し、日々の診療にあたるのが重要である。また、わが国における肝炎・肝がん対策をより実効性のあるものにするために、各地域において医療連携を構築し推進していくことが求められる。

## 文 献

- 1) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest*, 96 : 224-230, 1995
- 2) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med*, 334 : 77-81, 1996
- 3) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al : Genome-

C型肝炎肝炎 併用療法 連携クリニック・バス(1)

様 年 月 日 生 男・女

ID: 武蔵野赤十字病院消化器科  
かかりつけ医:

基本情報  
年齢 身長 体重 BMI  
性別 年齢 身長 体重 BMI

検査項目

検査項目  
 ALT持続陽性HCvキャリア  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
白付																									
白付																									
白付																									
白付																									
白付																									

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

検査項目  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性  
 ALT持続陽性

図 5 C 型肝炎肝炎 ペグインターフェロンα・リビリン併用療法の連携バス (武蔵野・三鷹地区)

wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet, 10 : 1105-1109, 2009

- 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) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al : Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature, 461 : 798-801, 2009
- 6) 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

- 7) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al : Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med, 360 : 1839-1850, 2009
- 8) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med, 360 : 1827-1838, 2009
- 9) 科学的根拠に基づく肝臓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臓診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2005, pp8-9

### 📁 セルフアセスメントテスト

【第1問】 以下について、間違っているものをひとつ選びなさい。

- a. C型慢性肝炎難治例である genotype 1b に対する標準治療はペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン 48 週治療である。
- b. HCV genotype 1b に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法中の HCV-RNA 消失時期が 13~36 週の症例では 72 週の延長投与が推奨される。
- c. 50 歳以上の女性において、HCV genotype 1b に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法中の HCV-RNA 消失時期が 9~12 週以内であれば 72 週の延長投与は推奨されない。
- d. 前回インターフェロン単独療法の再燃例では、ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法の治療効果は、前治療歴のない初回治療例よりよい。
- e. ペグインターフェロン・リバビリン併用療法

の治療効果を規定する因子として、HCV 変異、宿主 IL28B 近傍の遺伝子多型、自然免疫系遺伝子発現があげられる。

【第2問】 以下について、間違っているものをひとつ選びなさい。

- a. わが国における肝がん死亡者数は他の先進国に比し少ない。
- b. わが国における肝細胞がんの主要原因は C 型ウイルス感染である。
- c. 肝細胞がんの予防には、インターフェロンを基本とした抗ウイルス療法による C 型肝炎の駆除が最も有効である。
- d. 肝細胞がん局所根治術後の他部位再発率は年率約 20% である。
- e. 肝細胞がん診療の医療連携において、肝がんのサーベイランスのみならず背景肝疾患の治療が重要である。

この総説は“日臨内認定医及び専門医制度単位取得企画”です。設問の解答を会誌の前方に綴じ込まれている履修単位取得用郵便振込用紙のオモテ面に記入し、ご提出ください。正解の場合は履修単位を取得できます。詳細につきましては郵便振込用紙のページをご覧ください。なお、正解は次号の編集後記の頁に掲載されます。

## 前立腺がん地域連携クリティカルパス

浜野 公明\*<sup>1,2</sup> 植田 健\*<sup>1</sup> 丹内 智美\*<sup>2</sup> 梶本 伸一\*<sup>3</sup>

\*1 千葉県がんセンター泌尿器科 \*2 同地域医療連携室 \*3 津田沼病院

**要旨:** 千葉県がんセンターでは前立腺がん地域連携クリティカルパス (以下, 地域連携パス) を2007年11月から使用している。連携ネットワークは千葉泌尿器科連携協議会を発足して構築し, 千葉県がんセンター地域医療連携室が連携システムをマネジメントしている。地域連携パスを連携診療の質と安心を患者に保証するツールとするためには, バリエーション分析結果や最新の知見をもとに地域連携パスを改良していく必要がある。

**key words** 前立腺がん, 地域医療連携, 地域連携クリティカルパス

### はじめに

前立腺がん診療の地域連携において, 千葉県がんセンターでは2007年11月から地域連携クリティカルパス (以下, 地域連携パス) を活用している<sup>1)</sup>。地域連携パスを使用する目的は, 連携診療における質と安心を患者に提供することにある。地域連携パスの作成と運用においては, 地域の医療機関との協体制度を構築し, そのネットワーク全体を統括する仕組みが必要となる。われわれは泌尿器科医を核とした研究会を立ち上げ, 地域連携パスを運用しながらネットワークを拡大してきたので, その経験を紹介する。

### I 前立腺がん地域連携パスの開発・運用の経緯

地域連携パスの開発は2007年4月に千葉県が

#### Regional Cooperation Critical Pathway for Prostate Cancer

Masaaki Hamano\*<sup>1,2</sup>, Takeshi Ueda\*<sup>1</sup>, Tomomi Tannai\*<sup>2</sup> and Shinichi Kajimoto\*<sup>3</sup>

Division of Urology, Chiba Cancer Center\*<sup>1</sup>; Division of Regional Medical Cooperation, Chiba Cancer Center\*<sup>2</sup>; Tsudanuma Hospital\*<sup>3</sup>

**key words:** prostate cancer, regional medical cooperation, regional cooperation critical pathway

\*1 千葉市中央区仁戸名町666-2(043-264-5431)〒260-8717

んセンターの中で着手し, 泌尿器科と地域医療連携室が協働して素案の作成を行った。当時はがんの地域連携パスの先行事例はほとんどなく, 大腿骨頸部骨折の事例を参考にしながらの作業となった。その後, 地域の病院・診療所で前立腺がん診療を行っている泌尿器科医と意見交換を行い, 地域連携パスの原案を作成した。

2007年9月, 地域連携パスの運用母体として「千葉泌尿器科地域連携協議会」(代表世話人: 梶本伸一, 事務局: 千葉県がんセンター地域医療連携室)を発足した。千葉市を中心とした病院3施設, 診療所9施設から泌尿器科医が参加し, 「PSA経過観察」, 「前立腺全摘後経過観察」, 「内分泌療法」の3種類の地域連携パスを開発した。

地域連携パスの運用は2007年11月に開始し, 2008年12月には「放射線治療後経過観察」地域連携パスを追加した。適用件数は2009年末時点で総計702件となった(表1)。連携医療機関は2010年3月現在で41施設となり, その所在地は千葉県ほぼ全域にわたっている(図1)。

### II 前立腺がん地域連携パスの作成

地域連携パスの作成においては, ガイドラインやエビデンスに基づくと同時に, 連携する泌尿器科医とのコンセンサスを重視した。医療の質を患者に保証するためには, 連携診療においてもガイ



表1 前立腺がん地域連携クリティカルパスの適用状況

バス名称	運用開始時期	適用件数			登録総数
		2007年	2008年	2009年	
PSA 経過観察	2007年11月	15	114	124	253
前立腺全摘後経過観察	2007年11月	9	61	94	164
内分泌療法	2007年11月	5	69	89	163
放射線治療後経過観察	2008年12月	—	4	118	122
前立腺がん地域連携バス総計		29	248	425	702

(2009年12月31日現在)



図1 前立腺がん地域連携クリティカルパスの連携施設所在地 (2010年3月31日現在)

ドラインに準拠する必要がある。さらに、個別に診療を行ってきた多施設の医師間で共同の診療計

画について合意を得るためには、ガイドラインが拠り所となると考えた。また、診療計画の詳細部

表2 前立腺がん地域連携クリティカルパスの基本設計

名称	対象患者	適用開始条件	アウトカムの設定	連携施設要件
PSA 経過観察	PSA 高値 生検陰性	PSA 値：4.0ng/ml 以上 前立腺生検：陰性	PSA 値：生検時の 1.4 倍未満を 確認 診療計画に沿った検査の継続	PSA 検査の実施と 結果の判断が行える
前立腺全摘後経過観察	限局性前立腺がん 前立腺全摘除術後	PSA 値：0.2ng/ml 未満 尿失禁の改善	PSA 値：0.2ng/ml 未満を確認 診療計画に沿った検査の継続	PSA 検査の実施と 結果の判断が行える
内分泌療法	前立腺がん 内分泌療法導入後	PSA 値：4.0ng/ml* <sup>1</sup> 未満	PSA 値：2.0ng/ml* <sup>2</sup> 未満を確認 内分泌療法の継続 診療計画に沿った検査の継続	PSA 検査の実施と 結果の判断が行える 内分泌療法が行える
放射線治療後経過観察	限局性前立腺がん 放射線治療後	PSA 値：2.0ng/ml 未満	PSA 値：2.0ng/ml 未満を確認 診療計画に沿った検査の継続	PSA 検査の実施と 結果の判断が行える

\* 1, \* 2 1.0ng/ml に改定 (2010年5月)

前立腺がん地域連携クリティカルパス・千葉泌尿器科地域連携協議会版 【前立腺がん/前立腺全摘術後経過観察】 2009.10.21		施設 A (専門施設) 連絡先 施設 B (連携医療機関) 連絡先							
患者氏名		生年 T S 月日 H	年 月 日 特記事項						
治療時情報	手術日	平成 年 月 日	パス関連情報 目標 PSA 値 0.2ng/ml 未満 診療計画に沿って、定期的な検査が行える 対象患者 <input type="checkbox"/> 前立腺全摘除術後 適用開始条件 <input type="checkbox"/> PSA 0.2ng/ml 未満 <input type="checkbox"/> 尿失禁の改善 (パッド 1 日 1 枚程度) パス開始日 平成 年 月 日 パスの説明と同意日 平成 年 月 日 バリエーション: PSA 値 0.2ng/ml 以上を越えて上昇						
	術後病期	T ( ) N ( ) M ( )							
	グリソンスコア								
	術前 PSA 値	ng/ml (検査日) 年 月 日							
	パス開始前 PSA 値	ng/ml (検査日) 年 月 日							
* 施設 B : 3 ヶ月毎に PSA 測定									
施設 A	検査	1 回目 年 月 日	2 回目 年 月 日						
施設 B	PSA 値	○	○	○	○	○	○	○	以後も 3 ヶ月毎に継続
	検査 血液検査 PSA0.2	○	○	○	○	○	○	○	→
	尿検査 ng/ml 未満	○	○	○	○	○	○	○	→
	臨床 全身症状 (PS) である	○	○	○	○	○	○	○	→
症状 新たな症状の出現	○	○	○	○	○	○	○	○	→
備考	バリエーション発生時は連携医療機関より千葉県がんセンター地域連携連携室へ直接連絡。直通：043-264-5633 * 診療経過の共有は診療情報提供書を用いる。								

図2 前立腺がん/前立腺全摘術後地域連携クリティカルパス (医療機関用)

分においてはガイドラインに記述がないので独自に検討する必要があり、連携に参加する泌尿器科医の間で合意形成が必要であった。

具体的な作業は、千葉県がんセンターの前立腺がん診療プロトコールと前立腺がん診療ガイドライン<sup>2)</sup>を基に地域連携パスの素案を作成することから始めた。その際に、地域連携パスの運用が初めてであることを考慮し、単純な診療計画とするために前立腺特異抗原 (PSA) 値を主たる判断基準とした。従前から患者の紹介関係にあった地域の泌尿器科医と意見交換しながら検査の間隔や紹介・逆紹介のタイミング等について検討し、地域連携パスの原案を作成した。千葉泌尿器科地域連携協議会の世話人会において、地域連携パスの原案について最終的な検討と承認を行った。運用

が承認された地域連携パスのおのおのにおいて、名称、対象患者、適用開始条件、診療計画、アウトカムの設定等の基本設計 (表 2) を決定した。この合意された基本設計に基づき、千葉県がんセンターで医療機関用パス (図 2)、患者用パスの書式を作成した。

地域連携パスの診療計画は、連携に係わる医療機関の診療役割分担を明確にする必要がある。われわれが運用している前立腺がん地域連携パスは、連携開始後の全ての診療を連携先施設で行い、手術等を施行した病院は受診しない一方型の設計になっている。もし、再発・再燃またはその疑いが発生した場合は、バリエーション発生として地域連携パス適用開始施設を再受診し、精査・治療を行う。前立腺がんの再発・再燃についての判断を

表3 前立腺がん地域連携クリティカルパスの連携施設数

パス名称	連携医療機関数		
	泌尿器科	泌尿器科以外	総計
PSA 経過観察	32	9	41
前立腺全摘後経過観察	32	8	40
内分泌療法	31	4	35
放射線治療後経過観察	32	9	41
全前立腺がん地域連携パス	32	9	41

(2010年3月31日現在)

連携先施設に委ねることになるため、その判断基準は明確かつ慎重なものとした。さらに、泌尿器科を専門としない医師の地域連携パスへの参加を想定し、参加のための施設要件を明記した。

### III 前立腺がん診療連携ネットワークの構築

地域連携パスを使用した前立腺がん診療の連携ネットワークは、千葉泌尿器科地域連携協議会の活動を通じて構築した。泌尿器科領域の地域連携に関する講演会や検討会を年2回、開催し、地域連携パスの啓発を行うと同時に、地域で連携診療を行う医師の間で率直な意見交換を行った。この活動の中で、地域連携パスを使用した前立腺がんの連携診療への参加を募った。

参加を希望した医療機関に対しては、地域連携パスの設計や運用方法について個別に説明し、同意後に連携施設として登録した。説明は千葉県がんセンター地域医療連携室所属の看護師が協議会の事務局として各施設に出向いて行った。参加施設要件(表2)への合致については自己判断とし、4種類の地域連携パスおのおのについて参加同意の可否を確認した。

連携登録施設は2010年3月現在、41施設である(表3)。運用開始時には泌尿器科標榜医のみであったが、現在は泌尿器科を標榜しない9施設とも連携している。その多くは内科医であるため、内分泌療法を行う地域連携パスへの参加は4施設のみとなっている。かかりつけ医との連携については、千葉市および千葉市医師会と協働して「千葉市共用前立腺がん地域連携パス」を別途、作成した。千葉市内の前立腺がん個別検診施設と精密検査医療機関との間で2009年11月から運用を開始している。

### IV 地域連携のマネジメント

前立腺がん地域連携パスを使用した連携システムのマネジメントは千葉県がんセンター地域医療連携室が行っている<sup>3)</sup>。地域連携パスの設計・作成、運用の管理、連携ネットワークの構築と管理、バリエーション分析<sup>4)</sup>や調査<sup>5)</sup>・研究などである。同室では前立腺がんの他に、膀胱がん、胃がん、大腸がん、乳がん<sup>6)</sup>、子宮がん、在宅緩和ケアの地域連携パスについてもマネジメントを行っており、地域連携パスが患者に連携診療の質と安心を保証するツールとなることを目指している。

連携ネットワークの構築においては同地域医療連携室所属の看護師が地域の医療機関を個別訪問し、地域連携パスや運用方法について説明している。この方法は非効率にみえるが、連携診療についての相互理解を深めやすく、確実に合意形成を図れる利点がある。一人のがん患者を地域の医療機関が協力して診るといふ、いわば「地域チーム医療」という概念を共有しやすいからである。

われわれは、がん診療の質と安心を患者に保証し、患者中心の地域医療連携を実現するためのツールとして地域連携パスを位置づけている。その実現のために、今後はバリエーション分析結果や最新の知見をもとに地域連携パスを改良していく必要がある。さらに、連携診療における医療の質や患者満足について検証を行う予定である。

### 文 献

- 1) 植田 健, 浜野公明, 佐塚智和, 他: 泌尿器科がんの地域連携クリティカルパス. 日本医療マネジメント学会雑誌 10: 420-425, 2009
- 2) 前立腺癌診療ガイドライン2006年版, 日本泌尿器科学会編, 金原出版, 2006
- 3) 丹内智美, 浜野公明, 高瀬峰子: 地域連携パスの開発.

運用における看護師のマネジャーとしての役割。

日本クリニカルパス学会誌 11: 391, 2009

- 4) 丹内智美, 浜野公明, 高瀬峰子, 他: 泌尿器科領域がんの地域連携クリティカルパスにおけるバリエーションの分析. 日本医療マネジメント学会雑誌 10: 144, 2009
- 5) 浜野公明, 丹内智美, 植田 健, 他: 医療機関意識

調査による地域連携クリティカルパスの効果につ

いての検証. 日本医療マネジメント学会雑誌 10:

137, 2009

- 6) 山本尚人, 西 弘美, 丹内智美, 他: 乳がん術後再発リスク別地域連携クリティカルパスの開発による地域連携の構築. 日本医療マネジメント学会雑誌 10: 143, 2009



## 地域連携パスの開発・運用における 看護師のマネジャーとしての役割

丹内智美 浜野公明 高瀬峰子

〒260-8717 千葉県千葉市中央区仁戸名町 666-2  
千葉県がんセンター

### The Role of Nurse as Manager in Developing and Managing Regional Medical Cooperation Clinical Pathways

Tomomi Tannai, Masaaki Hamano, Mineko Takase

Chiba Cancer Center

#### 要旨

地域連携パス（以下、パス）の運用において看護師は連携コーディネータとしての役割を期待されている。その役割は、患者への直接的な支援と連携ネットワーク構築の二つに大別される。千葉県がんセンターでは前者を外来看護師、後者を地域医療連携室看護師が担っている。地域医療連携室の看護師の具体的な役割は、連携ネットワーク構築やパスの基本設計作成など地域連携パスに係わるマネジメントである。「地域連携マネジャー」の役割を診療等で多忙な医師に代わって専任の看護師が担うことにより、複数の医療機関による地域医療チームの円滑な構築や、医療の質を保証した共同診療計画作成に寄与している。専任の看護師が「地域連携マネジャー」を担うことのメリットとして、1. 医学的な知識がある、2. コミュニケーション能力が高い、3. 時間の自由度が高くフットワークがよいなどがあげられる。特に地域医療チームの構築は、医療機関同士（対象は医師）を有機的に結ぶ必要があり、医学的な知識は必須であると考えられる。当センターでは現在、胃がん、大腸がん、乳がん、泌尿器科がん、婦人科がんについて5つの連携ネットワークをすでに構築し、約1,000人の患者にパスを適用した。その経験にもとづき、がん地域連携の質向上に向けて地域医療連携室の看護師が果たしてきた役割について報告する。

#### キーワード

\*地域連携パス \*連携コーディネータ \*地域連携マネジャー

#### Key words

\* regional medical cooperation clinical pathway \* referral coordinator \* regional medical cooperation manager

#### はじめに

千葉県がんセンターでは、がん診療の質と安心を患者に保証できる、患者中心の地域医療連携を目指しており、それを実現するためのツールとして地域連携クリニカルパス（以下パス）を位置づけている。一人のがん患者を「地域の医療チーム」で診ることで、患者は地域内のど

この医療機関でがん診療を受けても同じ診療の質を保証され、安心して診療が受けられると考えている。この「地域チーム医療」を実現するために、パスの開発と運用を推進している<sup>1)</sup>。

地域連携パスの運用において、看護師は連携コーディネータとしての役割を期待されている。その役割は、患

者への直接的な支援と連携ネットワーク構築の二つに大別されると考える。当センターでは前者を外来看護師、後者を地域医療連携室看護師が担っており、今回は、この二者が行っているそれぞれの具体的な役割について、報告する。

当センターにおける地域連携バスの現状

当センターでは、2007年から地域連携バスの開発に取り組み始め、現在は前立腺がん<sup>2,3)</sup>、乳がん<sup>4)</sup>・膀胱がん、胃がん、大腸がんの5疾患について15種類のバスを開発・運用している(表1)。2009年11月末日時点で1,176人の患者にバスを使用した地域医療連携を行っており、がん種別のバス適用状況は、前立腺がんバス

649件、乳がんバス425件、胃がんバス69件、膀胱がんバス32件、大腸がんバス3件である(図1)。

地域連携バスにおける外来看護師の役割

外来の看護師は、バス開始時に、患者がバスについて理解・納得したうえで連携に同意が得られるよう直接的な支援を行っている。具体的には、バスに基づいた共同診療計画の説明や連携先医療機関選定の助言、不安や疑問への対応などを行う。その際、他院へ連携後も計画に基づいた診療が行われること、再発時は迅速に当センターへ逆紹介されることについて、患者用バスを用いて可視化しながら説明することによって、患者は連携診療の全体像を理解しやすくなり、安心感へつながると考える。

表1 地域連携バスの種類と開始

地域連携バスの名称	開始日	
前立腺がん	PSA経過観察	2007年11月
	前立腺全摘後経過観察	2007年11月
	放射線治療後経過観察	2008年12月
	内分泌療法	2007年11月
膀胱がん	TUR-Bt後経過観察	2008年7月
	BCG注入療法	2008年7月
乳がん	高リスク・内分泌療法あり	2008年7月
	高リスク・内分泌療法なし	2008年7月
	中リスク・内分泌療法あり	2008年7月
	中リスク・内分泌療法なし	2008年7月
	低リスク・内分泌療法あり	2008年7月
	低リスク・内分泌療法なし	2008年7月
胃がん	胃がんESD後経過観察	2008年11月
	胃腺腫ESD後経過観察	2008年11月
大腸がん	結腸がん Stage I・II 術後経過観察	2009年10月

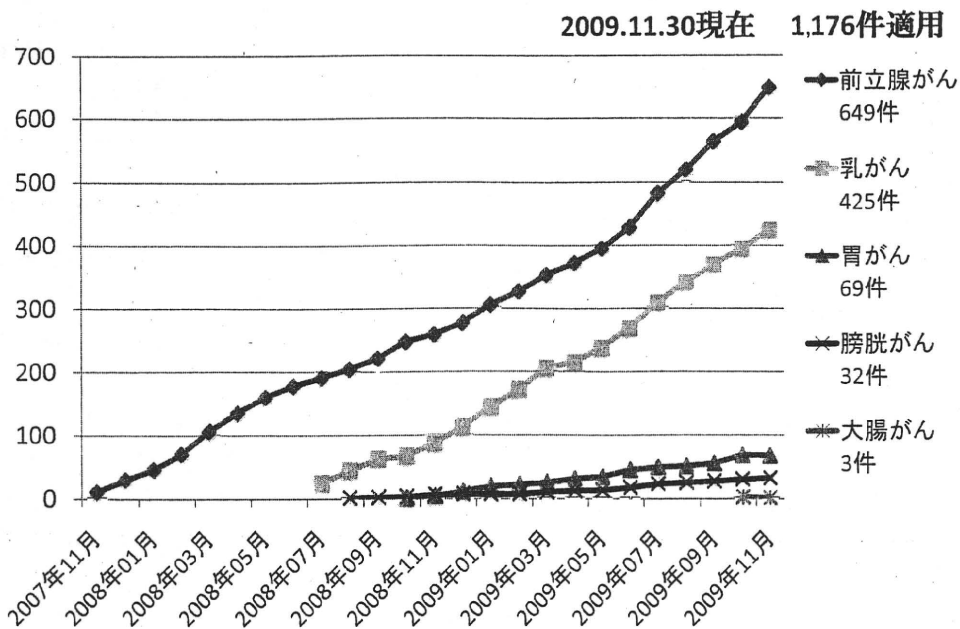


図1 地域連携バス適用件数の推移

表2 地域連携バスに係わるマネジメント

内 容	
地域連携バスの開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>●個々の医療施設を訪問し、共同診療計画の合意形成に向けた準備</li> <li>●地域連携バス書類の原案作成</li> <li>●開発メンバーで検討後、地域連携バス書類の完成</li> </ul>
地域連携バスの運用	<ul style="list-style-type: none"> <li>●バスに基づく診療役割を分担できそうな医療機関を調査</li> <li>●対面でバスの概念および設計・運用を説明し、参加の意思を確認 →ネットワークの拡大</li> <li>●院内医師に対してもバスの運用の推進</li> </ul>
地域連携バスのバリエーション分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>●バリエーション分析や運用状況を定期的に行う</li> <li>●改善策を検討・提案 →連携診療の質の向上</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>●3カ月毎に会報を発行(運用状況、新規参加施設の紹介など)</li> <li>●バスの改定は新規バス開発時、関連書類の作成、連携施設へ連絡</li> </ul>

### 地域連携バスにおける地域医療連携室看護師の役割

地域医療連携室の看護師は、連携ネットワーク構築やバスの基本設計作成など地域連携バスに関わるマネジメントを行っている。

バス開発時に地域内の個々の医療機関の意見を事前聴取して、共同診療計画の合意形成に向けた準備を行い、バス書類の原案を作成している。原案を基に協議会のバス開発メンバーで検討を行い、決定した内容について書類を完成させる。

バスの運用においては、バスに基づく診療役割が分担できそうな地域内の医療機関を調査し、個々の医療機関へ地域連携バスの概念および設計・運用等を説明したうえで参加意志の確認を行い、連携ネットワークの拡大を図っている。院内でも、バスの開発に携わっていない医師に対し、バスの目的や運用方法について説明し、バスの運用を推進する活動を行う。

またバスのバリエーション分析や運用状況分析を定期的に行い、改善策を検討・提案することにより、連携医療の質の向上につなげている<sup>5)</sup>。その他には、各協議会の会報を3カ月毎に発行し、バス適用状況の報告や新規参加施設の紹介、次回の協議会・研究会の広報等を行っている。また、バスの改定や新規バス開発があった際には、関連書類を作成し、連携施設へ連絡をしている(表2)。

### 地域連携バスにおける看護師による地域連携マネージャー

当センターでは、地域連携バスに係わるマネジメントを地域医療連携室の看護師が担っている。この役割を診療等で多忙な医師に代わって専任の看護師が担うことにより、複数の医療機関による地域医療チームの円滑な構築や、医療の質を保証した共同診療計画作成に寄与している。専任の看護師が「地域連携マネージャー」を担うことのメリットとして、1. 医学的な知識がある、2. コミュ

ニケーション能力が高い、3. 時間の自由度が高くネットワークがよいなどがあげられる。特に地域医療チームの構築は、医療機関同士(対象は医師)を有機的に結ぶ必要があり、医学的な知識は必須であると考えられる。

### まとめ

千葉県がんセンターでは、連携ネットワークの構築やバスの基本設計作成に関わるマネジメントを地域医療連携室看護師が担っている。地域医療チームの構築は、医療機関同士(対象は医師)を有機的に結ぶ必要があり、看護師のもつ医学的な知識が必須である。がん地域連携の質の向上を推進するうえで、地域連携マネージャーとしての看護師の役割は重要と考える。

### 引用文献

- 1) 浜野公明, 丹内智美, 植田 健, 他: 医療機関意識調査による地域連携クリティカルバスの効果についての検証. 医療マネジメント会誌 10: 137, 2009
- 2) 丹内智美, 竹中敦子, 益満陽子, 他: 前立腺がん地域連携バス導入の取り組み. 医療マネジメント会誌 9: 135, 2008
- 3) 植田 健, 浜野公明, 佐塚智和, 他: 泌尿器科がんの地域連携クリティカルバス. 医療マネジメント会誌 10: 420-425, 2009
- 4) 山本尚人, 西 弘美, 丹内智美, 他: 乳がん術後再発リスク別地域連携クリティカルバスの開発による地域連携の構築. 医療マネジメント会誌 10: 143, 2009
- 5) 丹内智美, 浜野公明, 高瀬峰子, 他: 泌尿器科領域がんの地域連携クリティカルバスにおけるバリエーションの分析. 医療マネジメント会誌 10: 144, 2009

