



Division of Thoracic Surgery  
Tokushima Prefectural Central Hospital  
1-10-3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8559, Japan  
Tel: +81-886-31-7151  
Fax: +81-886-31-7169



## 肺癌術後の経過観察について

### 【患者さんへの説明】

- 1 病理病期別記)についてはお話ししてあります。
- 2 術後はかかりつけ医の先生と一緒に連携して診させて頂き、説明書をお読みください。

連携の仕方

### 【観察時期】

- 1 ほぼ標準的な観察時期を示してありますが、病態によって多少の変更を致します。
- 2 術後1ヶ月頃の再診予約はこちらで取らせて戴きます。
- 3 それ以降の再診予約はご面倒ではございますが、FAXにてのご予約賜いましたら、予約時間帯での診察が最初となり、即日CT検査を済ませてお返事申し上げますので、患者さんの再受診が少なくて済みます。
- 4 観察期間は一応5年を目標と致します。
- 5 再発時などでは病態・治療方法により、直ちに変更致します。
- 6 術後化学療法を行う場合は別に報告申し上げます。

緊急時の対応

### 【緊急時など】

- 1 緊急時・再発時などにはいつでも外来・救命救急センターにて対処致します。ご連絡下さい。

### 【血液検査】

- 1 基本的な血液検査はお願いできましたら幸いです。
- 2 stage II以上ではUFTを服用することがあります。この場合は1-3ヶ月で血液検査(検血・肝機能・腎機能検査など)をお願い致します。
- 3 腫瘍マーカーもお願い出来ましたら幸いです。  
術前陽性のマーカーは報告申し上げます。  
腺癌: CEA, SLX  
扁平上皮癌: CEA, SCC, Cyfra 21-1  
大細胞癌: CEA  
小細胞癌: NSE, pro-GRP, CEA  
を標準とし、陽性なら3-6ヶ月、陰性なら12ヶ月位で検査しています。

依頼する検査

- 4 血液検査も当院で行った方が良い場合はご連絡下さい。

### 【喀痰検査】

- 1 扁平上皮癌(特に肺門部)の患者さんは年1回の喀痰細胞診を提出します。
- 2 高危険群(高度喫煙歴・気管支形成術など)の患者さんは気管支鏡を定期的に予定します。

### 【画像検査予定】

- 1 胸部レントゲン 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目
- 2 胸腹部CT 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目
- 3 脳MRI 6-12, 24, 36ヶ月目頃
- 4 骨シンチ 症状がある場合に施行
- 5 脊椎MRI 症状がある場合に施行
- 6 PET-CT (マーカーを含む)他の検査で異常の場合に施行

予定する間隔

上記に拘わらず、症状がある場合はいつでもご紹介賜いましたら、可及的すみやかに検査を行い報告申し上げます。

徳島県立中央病院  
胸部外科部門: 住友 正幸

図5 連携説明書(医療者用)

術後化学療法、特に点滴による治療を行う場合は、別に化学療法クリティカルパスを上乗せする形で行っている。経口化学療法は基本的に連携医に依頼している。このため、腫瘍マーカーは有意であるものを報告し、血液検査と共に連携医に依頼している。

肺がんの再発は定期検査により発見される場合が多いが、連携医により診断されることも少なくない。これには骨痛、脳症状、胸水貯留（胸部レントゲン）、鎖骨上窩リンパ節転移などがある。そのため、胸膜浸潤例に対する胸水貯留や、N2症例の鎖骨上窩リンパ節腫大のように、症例ごとに個別化した観察も依頼している。

こうして術後5年が経過すると、肺がんは治癒と考えられる。この頃には肺がんを含め検診の受診を勧めている。また、女性に多い野口A・B型を経由したと考えられるC型症例や小さなground glass opacity (GGO) 合併例では、1～3年ごとのCT観察を勧めている。そして、禁煙はもちろん、肺気腫の進展の予防や将来の在宅酸素療法の可能性などについても説明し、残存肺のケアが必要と考えられる症例は1年くらいでの連携を依頼している。

現在まで100例以上にこの肺がん術後地域連携クリティカルパスを使用してきたが、有害事象の発生はなく、認容性は高いと考えている。

#### IV. 肺がん術後再発例の地域連携

再発例に対する地域連携クリティカルパスはまだ用いていない。しかし、連携の形態は図2のように図式化できる。再発が認められると、病態、治療方法などについて説明する。治療は化学療法である場合が多いが、化学療法の初回は入院で行うため、この際に時間をとって連携のあり方と緩和チームについて説明する。必要なら連携室からも地域の病院の状況を説明してもらう。外来はそれまでの診断外来とは別に、治療や説明を中心とした緩和外来で余裕をもって診察を行う。そして、緩和チームの看護師の面接や、薬剤師による麻薬・補助薬の説明も行っている。そして、病態が進行すると、予め相談してあった方針で良いか再確認し、再度連携室の応援を依頼する。

肺がんの病態は様々だと言われるが、再発に対する治療は化学療法が基本にあり、その他の治療を含めてパターン化すれば、クリティカルパス化は可能と考えている(表1)。緩和連携を確立しつつ、それぞれの治療コンポーネントを緩和連携に上乗せするイメージである。これらの治療の内、脳転移を除けば治癒することは少ないため、治療は患者の負担の少ない方法、外来治療が可能な方法を選択している。また、化学療法では奏効率という言葉に治癒を期待して

表1 肺がんの再発部位と治療

|          |              |
|----------|--------------|
| ● 脳転移    | → 定位放射線療法    |
| ● 骨転移    | → 放射線療法      |
| ● 副腎(単独) | → 摘出術など      |
| ● 癌性胸膜炎  | → 胸腔穿刺・胸膜癒着術 |
| ● その他の転移 | → 化学(放射線)療法  |

しまうことも多いため、緩和としての治療の意義を、患者の受容状況に応じて何度かに分けて説明していくことも重要である。

連携の形態は3種類に分かれる。1つは連携先の診療所もしくは在宅で終える場合、もう1つは連携先の診療所から当院に再入院となり終える場合、最後は連携を徐々に別の緩和専門病院に移して終える場合である。当院の場合2番目の連携形態が多い。いずれの連携でも、患者の希望を踏まえて外来診察と双方向性の情報交換を行う。また、「思い」は常に変わりうることを前提に、緊急時などは入院を受けることとしている。緩和における連携は、患者・家族の意志にできるだけ沿った形態であることが望ましい。

## おわりに

地域連携クリティカルパスは、患者が、望む環境の中でできるだけ豊かに生き、そして死んで行けるように、限られたリソースを有効活用するための1つの手段である。「見放さない医療提供」を目的とする地域連携クリティカルパスがその目的を全うするためには、各病院が望む医療と望まれる医療に対する立ち位置を再検討し、地域の中で役割分担が完結しなければなら

ない。地域に住む人々の生活を中心として、医療連携構築をサポートするクリティカルパスであれば素晴らしい。

### ● 本章のポイント ●

1. 肺がん術後地域連携クリティカルパスは約7割に適用可能である。
2. 連携形態は自院—患者—診療所との三角形連携が多いが、自院への紹介病院とかかりつけ診療所を含む四角形連携もあり、後者ではかかりつけ診療所との連携も重要である。
3. 連携するものには「予定」「説明」「思い」があり、これらが確実に連携されることが重要である。
4. 地域連携クリティカルパスの導入には、入院中に患者との連携が確立していることが最も重要である。
5. 肺がん術後地域連携クリティカルパスは10回/5年の連携形態で有害事象の発生はなく、認容性は高いと考えられる。
6. 再発例に対する地域連携クリティカルパスの導入は、再発形式・治療の定式化と、連携形態の定量化から可能である。

## 5. 肝がん

### はじめに

わが国では年間約3万4千人が肝がんで死亡しており、肝がんは悪性新生物による死亡原因として重要な位置を占めている。近年の診断技術や治療法の進歩に伴い、数年前より男性における肝がんの年間死亡者数は増加から横ばい傾向となった。しかし、肝がんの新規発生数はいまだ増加傾向にあり、とくに高危険群患者の高齢化に伴いその発生数は容易に減少しないと考えられる。また、従来肝がんは男性に多いとされてきたが、女性においても加齢とともに肝がんの発生数は増加し、当院の成績でも75歳を超える高齢者では、肝がん患者に占める割合は女性のほうが男性より多い。

したがって、肝がん対策はわが国にとって極めて重要な課題であり、われわれ肝臓専門医は、わが国からの肝がんの撲滅に対し重大な使命を負っていると考えられる。しかし、ひと口に「肝がん撲滅」と言っても、肝臓専門医だけで到底成し遂げられるものではなく、地域における医療連携や行政の関与が極めて重要である。

### 2 わが国における肝がんの特徴

わが国における原発性肝がんの99%は肝細胞がんであるが、この肝細胞がんは、他の臓器のがんと異なる特徴を何点か有する。図1にわが国における肝細胞がんの主な特徴を示すが、この中に肝がん診療の医療連携を構築するうえでの鍵を握る問題点が3点ある。

第1点は、肝細胞がんはその原因がはっきりとしているということである。図2に当院における肝細胞がん

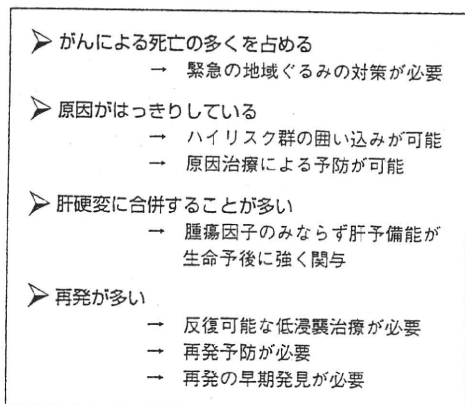


図1 わが国の肝細胞がんの特徴

の原因の内訳を示すが、肝細胞がんの90%はB型やC型の肝炎ウイルス感染が原因であり、ウイルス性肝炎患者を背景としない肝細胞がんは稀である。とくに、C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝細胞がんの原因の75%を占め、HCV感染者は肝細胞がん発症の高危険群である。したがって、わが国における肝がんの撲滅にはC型肝炎対策が必要かつ効果的である。

肝細胞がんの原因がはっきりしているということは、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、スクリーニング対象者を高危険群の集団とすることで極めて効率的となる。さらに、B型やC型肝炎に対する治療法は近年飛躍的に進歩し、原因に対する適切な治療介入により、肝がんのリスクを低下させることが可能となった。発がん予防対策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点といえる。したがって、スクリーニングと肝がんの予防という観点で、B型やC型肝炎の日常診療は極めて重要であり、とくに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点として、肝がんはB型やC型慢性肝炎や肝硬変が基礎に存在している場合が多いため、肝予備能低下例が多いという点である。すなわち、肝細胞がん治療後の症例やまだ肝がんを発症していない高危険群の症例においても、日常診療における肝予備能対策やその治療が必要である。したがって、肝がんの医療連携を考えた場合、日常診療を担うかかりつけ医の役割は大きいといえる。

第3点は、肝がんは再発が多いという点である。すな

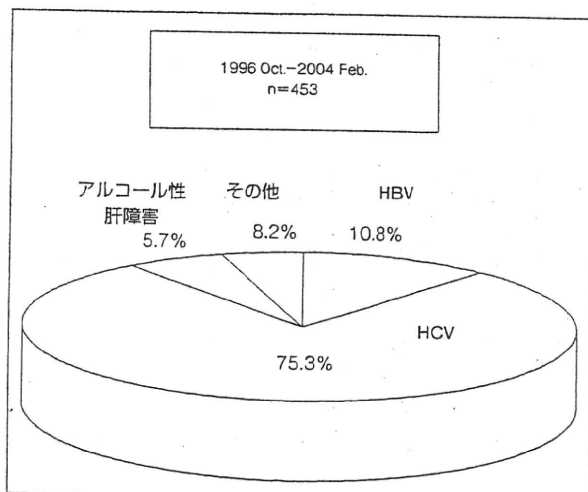


図2 肝細胞がんの原因(武蔵野赤十字病院におけるデータ)



表1 明らかとなった肝炎ウイルス検診の問題点

- |   |
|---|
| ①検診受診率が低い<br>②検診陽性者の2次医療機関受診率が低い<br>③2次医療機関を受診しても適切な医療が提供されていない |
|---|

わち、肝細胞がんを手術やラジオ波焼灼療法などによって根治できても、B型やC型肝炎ウイルス感染が持続しているため、根治後残肝に肝細胞がんが再発する頻度が高い。C型肝炎から肝細胞がんが発生した場合、肝がんが根治できても残肝再発率は、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肝がん根治後であっても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、これら肝細胞がんの特徴からいえることは、地域医療連携の重要性と有用性である。すなわち、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社会的意義は極めて大きいといえる。

### 3 肝炎ウイルス検診と医療連携

肝臓がんの医療連携を構築するうえで、その原因となるウイルス肝炎への対策を切り離して考えることはできない。

C型およびB型のウイルスキャリアはわが国にそれぞれ150万人とも200万人とも存在すると推定されており、現在「ウイルス肝炎対策」が国家的な緊急の課題となっている。肝炎ウイルスキャリアの多くは無症状であり、感染に気づいていない者が多い。わが国では肝炎ウイルス感染者の掘り起こしと、早期発見・早期治療による肝がん撲滅を目的として、平成14年(2002)度より平成18年(2006)度までの5年間、老人健康法に基づく保険事業である肝炎ウイルス検診(節目検診、節目外検診)が施行された。しかし、この5年間に数多くの肝炎ウイルス感染者が発見されたものの、受診率の低さやその後のフォローアップ体制の不備など種々の問題点が浮き彫りとなった(表1)。

とくに、肝炎ウイルス感染状態と診断された受診者が2次医療機関、とくに肝臓専門医を受診した割合は満足できる状況ではなく、治療方針の決定が的確に行われていたかが問題となった。また、2次医療機関を受診して

もインターフェロン治療など抗ウイルス療法導入までこぎつけられた症例は多いとはいえ、必ずしも適切な医療が提供されていたかどうかには疑問が残った。

肝炎ウイルス検診は自治体単位で行われ、主にかかりつけ医で実施されるため、専門病院とかかりつけ医および自治体との「医療連携」を通じて初めて効果をあげられるといっても過言ではない。肝がん撲滅を共通の目標として掲げ、地域に根ざした医療連携体制を構築することによりその目的を果たす必要性がある。

実際、最近厚生労働省は「検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」を取りまとめ、地域に肝疾患診療拠点病院を設け専門医療機関やかかりつけ医と連携して診療する体制を整備することを求めている。

### 4 肝臓病診療における医療連携パスの必要性

筆者らは、地域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作りを力を注いできた。その1つとして、平成14年(2002)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に関する研究会を立ち上げ、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。

具体的にC型肝炎に関しては、肝炎ウイルス検診でC型肝炎ウイルスに感染していると診断された者に対して、定期的な血液検査と画像診断を診診連携・病診連携を活用することにより施行し、肝機能異常や血小板数の低下あるいは肝占拠性病変が認められた場合には専門医療機関での精密検査を推奨することを取り決めた(図3)。そしてそれに引き続いて専門医療機関では、インターフェロン治療の適応決定や、肝がんに対する詳しい検査・診断を行い、専門的治療を行う。そして、その後の治療やフォローアップはかかりつけ医と連携して行うとした(図4)。

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、当地域における肝炎ウイルス検診は一定の効果があつた。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の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肝要であり、肝炎ウイルス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

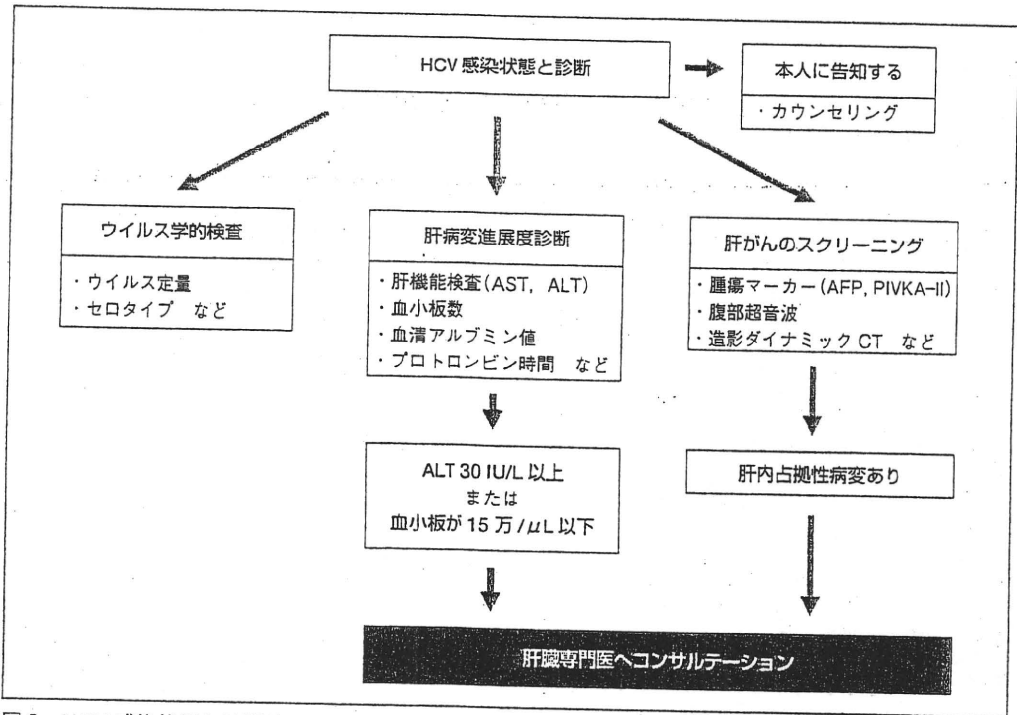


図3 HCV 感染状態と診断後のフローチャート(三鷹・武蔵野方式)

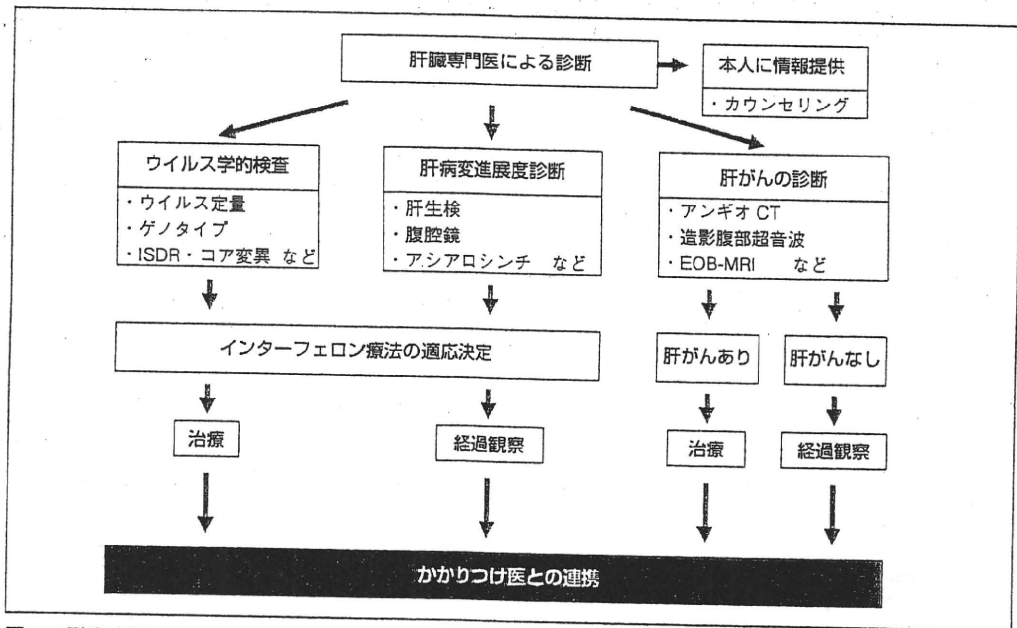


図4 肝臓専門医による診断と診断後のフローチャート

療にあたり、さらに長期的にフォローアップできる「仕組み」そのもの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「地域医療連携パス」である。

## 5 肝がんにおける医療連携パスの実際

筆者らが、「肝がんの撲滅」を当地域における統一の診療目標に掲げ、以前から地域の各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てそのネットワーク作りに力を注いできたことはすでに述べたが、連携パスを用いたさらなるネットワークの構築のために、近年こ

表2 肝がん撲滅をめざしたC型肝炎地域医療連携パス  
(武蔵野赤十字病院で作成されているもの)

|  |
|--|
| <p>I. C型肝炎・肝硬変診療連携パス</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>C型肝炎・肝硬変フォローアップパス                     <ol style="list-style-type: none"> <li>C型肝炎と診断された症例の長期フォロー連携パス</li> <li>ALT正常無症候性キャリアの長期フォロー連携パス</li> </ol> </li> <li>C型肝炎・肝硬変インターフェロン治療パス                     <ol style="list-style-type: none"> <li>ペグインターフェロンα2a+リバビリン併用療法用パス</li> <li>ペグインターフェロンα2b+リバビリン併用療法用パス</li> <li>ペグインターフェロンα2a単独療法パス</li> <li>C型肝炎・肝硬変に対するインターフェロンβ単独療法パス</li> </ol> </li> </ol> <p>II. 肝がん診療連携パス</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>肝細胞がんスクリーニング用パス(画像診断間隔3M/6M用・4M用)</li> <li>肝細胞がん治療後パス</li> </ol> |
|--|

の組織を各医師会と当院、そして地域におけるもうひとつの専門病院である杏林大学付属病院を含め、武蔵野消化器・臓器医療連携懇話会として一層発展させてきた。そして、筆者らの目標を達成するために、まず肝がんの75%を占めるC型肝炎診療に関わる医療連携パスを整備した。しかし、C型肝炎と一口にいってもALT正常無症候性キャリアから活動性の慢性肝炎、さらに肝硬変・肝がんに至るまでさまざまな病期・病態がある。したがって、それらひとつひとつの病態と治療に応じた連携パスが必要になり、現在のところ表2に示すパスを整備した。

当地域ではまず、肝細胞がんの高危険群であるC型慢性肝炎のフォローアップパスと各種インターフェロン療法を安全かつ確実にを行うパスを作成し運用したが、その実績を元に平成18(2006)年より肝がん診療連携パスを作成し運用を開始した。これらのがん診療連携パスは、大きく肝がん早期発見のためのパスと肝がん治療後のパスの2種類に分かれる。以下にそれらの実際について述べる。

### 1) 肝がん早期発見のための医療連携パス

当地域における肝がん連携パスが、他の臓器のがん診療連携パスにはない特徴としては、がん予防および早期発見のためのパスが整備されていることである。これは先に説明したように、肝細胞がんはその原因がはっきりしているため、その予防や早期発見が可能であることによる。肝がん撲滅には高危険群における肝がんのサーベイランスが極めて重要で、さらに言えばこれを行わなければ肝がん撲滅をめざしたがん診療は全く不完全なもの

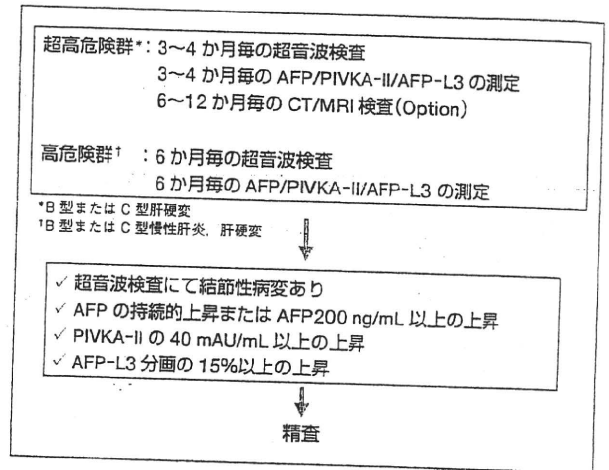


図5 肝細胞がんサーベイランスのアルゴリズム

となる。

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癌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(図5)<sup>1)</sup>。そこで、筆者らは当地域における肝がん早期発見のためのスクリーニングパスを、この「科学的根拠に基づくアルゴリズム」を参考にして作成した。

筆者らが作成した「肝がんスクリーニング用連携クリニックパス」の概略を図6に示す。このパスは、A3判横置きで、患者はこれを2つ折りにしてA4のファイルに入れて持ち歩く。各医療機関受診時には担当医にパスを提出し、担当医は必要事項を記載するとともに必要があればカルテにコピーを保存し、原本は患者に返却するといった具合に運用している。この運用に当たっては、かかりつけ医と患者双方に説明書を作成し活用した(図7, 8)。

厚生労働省研究班の「科学的根拠に基づくアルゴリズム」では、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とされている。さらに基礎疾患の種類により、肝がん発症のリスクを「超高危険群」と「高危険群」に分け、それぞれに定期的検査の推奨される間隔が決められている。したがって、症例毎に肝がん発症のリスクは異なるため、筆者らの肝がん早期発見のためのスクリーニングパスには、画像診断の間隔が3または6か月毎のもの(図6)、4か月毎のもの2種類を作成した。どちらのパスを使用するか、すなわちどの間隔で画像診断や検査を施行するかは、連携開始時に、肝臓専門医が患者の発がんリスクを総合的に評価して判断する。検査項目やその実施頻度は保険診療との整合性を考慮し、とくにかかりつけ医での検査実施頻度についてはある程度の許容範囲をもたせた(図6-①)。

肝臓がんスクリーニング用 連携クリニカルパス (画像3・6M版)

ID: 4

性別: 男・女  
年齢: 歳  
身長: cm  
体重: kg  
BMI: BMI

肝組織: A F ( )  
AFP: AFP L3  
PIVKA II: PIVKA II

インターフェロン治療歴: 3  
ALT/AST以上、血小板15万以下はインターフェロンの適応

武蔵野赤十字病院消化器科: かかりつけ医

9: 疾患

C型慢性肝炎  
ALT持続的性HCVキャリア  
代償性肝硬変  
非代償性肝硬変  
HCC  
CCC

10: 検査

血液検査  
WBC  
Hb  
血小板  
肝機能検査  
Albumin  
AST  
ALT  
T-Bil  
プロトロンビン時間  
ヘパラスチン  
HCVコア蛋白  
HCV-RNA 変異  
AFP  
PIVKA-II  
肝臓画像診断  
超音波  
ダイナミックCT  
ダイナミックMRI

11: 治療

肝硬変薬  
BCAA製剤  
強ミノC  
IFN

12: 経過

基本情報  
年齢: 歳  
身長: cm  
体重: kg  
BMI: BMI

診察日時

基本ルール  
網球は武蔵野赤十字病院で検査  
白球はかかりつけ医で検査  
検査・診療を要請し問題なければ○をつける  
▲記号がつかない5要注  
難しい場合は×

13: 検査結果

正常値は○  
変化ありは▲または×  
血小板15以下は要注

正常値は○  
変化ありは▲または×  
異常値は要注

正常値は○  
低下は▲または×  
いずれか1項目を検査

正常値は○  
上昇は▲または×

14: 治療

投与は○

投与は○

| 項目    | 1点   | 2点      | 3点      |
|-------|------|---------|---------|
| T.Bil | <2   | 2~3     | >3      |
| Alb   | >3.5 | 3.5~2.8 | <2.8    |
| PT%   | >80  | 50~80   | <50     |
| 腹水    | なし   | 制御可能    | 制御不可    |
| 肝性脳症  | なし   | I~II度   | III~IV度 |

| Class   | スコア    |
|---------|--------|
| Class A | 5~6点   |
| Class B | 7~9点   |
| Class C | 10~15点 |

| 検査項目     | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 | 64 | 68 | 72 | 76 | 80 | 84 | 88 | 92 | 96 |
|----------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| この間に1回検査 | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |
| この間に1回検査 | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |
| この間に1回検査 | ○ | ○ | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |

① 胆管がん ② 胆嚢がん ③ 膵臓がん ④ 胃がん ⑤ 大腸がん ⑥ 肺癌 ⑦ 乳がん ⑧ 子宮がん ⑨ 卵巣がん ⑩ 甲状腺がん ⑪ 骨髄がん ⑫ 白血病 ⑬ 造血系疾患 ⑭ 膠原病 ⑮ 免疫疾患 ⑯ 内分泌疾患 ⑰ 神経疾患 ⑱ 精神疾患 ⑲ 感染症 ⑳ 自己免疫疾患

図6 肝がん早期発見のためのスクリーニングパス (武蔵野市医師会・三鷹市医師会・杏林大学付属病院・武蔵野赤十字病院の4者会議で運用しているもの)

## C型慢性肝炎・肝硬変または肝がん治療後のフォローアップを お願いする先生方へ

武蔵野赤十字病院 消化器科

### 1. わが国の肝がんの主な原因はC型肝炎ウイルスの感染です

現在わが国では、毎年3万人以上の方が肝がんで亡くなっています。肝がんのほとんどはC型肝炎ウイルスの感染が原因で、約75%を占めます。C型肝炎から発がんは、F1(軽度線維化)例からは年率0.5%、F2(中等度線維化)からは1.5%、F3(前硬変)からは3-4%と線維化が進行するにつれ増加し、C型肝炎(F4)からの発がんは年率6-8%と高率です。最近、ALTが基準値以下でも線維化進行例では発がんすることが明らかとなり、特に血小板数が15万未満またはALTが31以上の人は要注意です。

肝がんの特徴のひとつに、高い再発率が挙げられます。肝がんをラジオ波療法などで完全に治癒せしめても、年率約20%の割合で他の部位に再発します。肝がんの発生およびその治療後再発を早期に見つけることが、この連携バスの最大の目的です。

### 2. C型肝炎・肝硬変・肝がんの一般的な症状

一般的には、無症状です。肝不全兆候としては、腹水、浮腫、黄疸、肝性脳症などが挙げられ、消化管出血も合併することがあります。肝不全などの合併症を早期に発見しコントロールすることも、この連携バスのもうひとつの目的です。このような症状が疑われるときは、直ちにご紹介ください。

### 3. C型肝炎・肝硬変・肝がん治療後のフォローアップ

肝がんの発見は、おもに画像診断でおこなわれ、3~6か月毎に行います。画像診断には、超音波検査、造影超音波検査、造影CT(MDCT)検査、造影MRI(Gd-EOB, SPIO)検査があります。もうひとつの柱が、腫瘍マーカーでAFP、AFPL3分画、PIVKAIIがあります。1~3か月毎に測定します。F1~F4などの線維化の程度により、また初回肝がんの発生状況により、発がんの危険が異なるため、検査間隔やどれをどう組み合わせるかが症例ごとに若干異なります。連携開始時に先生方とご相談して診療計画を立てさせていただきます。

### 4. 連携バスの運用方法

この連携バスは、3部作成することとし、1部は当院保管用、1部は貴院保管用、そして残りの1部が患者さん持参用で実際の連携はこの持参用を通じて行います。診断名や肝予備能・肝がん肉眼的進行度、合併症などの症例の基本的な情報は上段に記載されます。下段の診療スケジュールにしたがい、診察・検査・投薬を行っていただければと思います。異状や検査値の異常等変化があれば、該当する欄に記号を付し患者さんに持参していただき当院を受診させていただきます。当院の診療で異状を認めた場合も同様にこのバスに記載し、先生のとこに持参していただきます。

### 付)日常生活指導上の要点

規則正しく食事をして適度なタンパクとカロリーを摂る様に指導します。インスタント食品やスナック菓子、鉄分の多い食品はひかえたほうがよく、アルコールは原則禁止です。肝不全兆候のある非代償期を除いて特別な運動制限はなく、むしろ適度な運動が必要です。生活習慣病への配慮も重要です。

以上、何かご不明な点がありましたら、当院にご連絡いただくが、ご紹介いただければ幸いです。

連絡先

武蔵野赤十字病院 消化器科

TEL: 〇〇〇〇〇〇〇〇 FAX: 〇〇〇〇〇〇〇〇

改訂 2009年2月

図7 かかりつけ医への説明用紙

(武蔵野市医師会・三鷹市医師会・杏林大学付属病院・武蔵野赤十字病院の4者会議で運用しているもの)

筆者らのバスでは、とくに簡便性を重視し、検査項目などは肝がんを見逃さないための必要最低限のものにした。最上段にはバスの名称とともに、患者の基本情報を記載することとした(図6-②)。特に、肝臓の線維化の程度と肝発がんリスクは密接に関連しているため、肝生検所見あるは血小板数を基本情報に記載することとした。また、インターフェロン治療歴も患者をフォローするうえで有用な情報となるため、記載することとした。また、インターフェロン未治療例のインターフェロン導

入を促す目的で、インターフェロン療法の適応基準が印刷されている(図6-③)。

次の段にはC型肝炎における診断名、例えば慢性肝炎なのか肝硬変なのかなどがチェックされる。これは診断名を明確にする目的のみならず、経過観察時のポイントを明らかにする目的もある。なぜなら、C型肝炎はその病期の違いにより発がん率や症状の出現率が異なるためである(図6-④)。その横には、合併症の欄を設けた(図6-⑤)。わが国のC型肝炎患者は高齢化しており、

## C型慢性肝炎・肝硬変または肝がん治療後の患者さんへ

武蔵野赤十字病院 消化器科

### 1. わが国の肝がんの主な原因はC型肝炎ウイルスの感染です

現在わが国では、毎年3万人以上の方が肝がんで亡くなっています。肝がんのほとんどはC型肝炎ウイルスの感染が原因で、約75%を占めます。C型肝炎から肝がんは、肝臓の線維化が進行するにつれ増加し、C型肝炎硬変(F4)からの発がんは年率6-8%と高率です。最近、肝機能検査(ALT)が基準値以下でも肝臓の線維化が進んでいる方は発がんすることが明らかとなり、特に血小板数が15万未満またはALTが31以上の人は要注意です。

肝がんの特徴のひとつに、高い再発率が挙げられます。肝がんをラジオ波療法などで完全に治療しても、年率約20%の割合で他の部位に再発します。肝がんの発生および治療後の再発を早期に見つけることが、この連携バスの最大の目的です。

### 2. C型肝炎・肝硬変・肝がんの一般的な症状

一般的には、無症状です。肝不全(肝臓の機能が働かなくなること)の症状としては、腹水、浮腫(むくみ)、黄疸、肝性脳症などが挙げられ、消化管出血も合併することがあります。肝不全などの合併症を早期に見出しコントロールすることも、この連携バスのもうひとつの目的です。このような症状が疑われるときは、直ちに担当医を受診してください。

### 3. C型肝炎・肝硬変・肝がん治療後の経過観察

肝がんの発見は、おもに画像診断でおこなわれ、3-6か月毎に行うことが多いです。画像診断には、超音波検査、造影超音波検査、造影CT(MDCT)検査、造影MRI検査などがあります。もうひとつの柱が、腫瘍マーカーでAFPやPIVKAIIがあり、1-3か月毎に測定することが多いです。検査間隔やどれをどう組み合わせるは、患者さん毎に異なりますので、この連携バスを用いて専門病院とかかりつけ医が連携して計画を立てて経過を観察していきます。

### 4. 連携バスの運用方法

この連携バスは、患者さんご自身が保管し、専門病院とかかりつけ医を受診する際には担当医に提出してください。担当医は必要事項を記入し診察終了後にまたご返却しますので、次の来院まで保管しておいてください。担当医が必要な場合にはコピーを作成しカルテに保管いたします。連携バスに記載されているスケジュールは、あくまでも「めやす」でありますので、病状や患者さんにより異なることと、実際と多少異なることが生じることをご了承ください。

### 付)日常生活指導上の要点

規則正しく食事をして適度なタンパクとカロリーを摂る様にします。インスタント食品やスナック菓子、鉄分の多い食品はひかえたいほうがよく、アルコールは原則禁止です。腹水や黄疸のある場合を除いて特別な運動制限はなく、むしろ適度な運動が必要です。生活習慣病への配慮も重要です。

以上、何かご不明な点がありましたら、専門病院またはかかりつけ医にご相談ください。

### 連絡先

専門病院：武蔵野赤十字病院 消化器科 TEL:〇〇〇〇〇〇  
かかりつけ医：

改訂 2009年2月

図8 患者への説明用紙

(武蔵野市医師会・三鷹市医師会・杏林大学付属病院・武蔵野赤十字病院の4者会議で運用しているもの)

何らかの合併症を有する症例が多い。したがって、それらも含めた全般的な診療がかかりつけ医にとって重要となるからである。合併症の横にはゴール設定を明示することとした(図6-6)。このゴールは極めて単純化されている。

この連携クリニカルバスのひとつの特徴は、このバスを運用する際の基本的なルールを記載した点である(図6-7)。バス作成にあたり、最も多かったかかりつけ医からの要望は、フォロー中の患者がどのような状態あるいはデータになったら専門医に紹介すべきか、明確かつ簡単にわかるようにして欲しいというものであった。これはかかりつけ医と顔をつき合わせて意見を交換してい

くうちに明らかとなったことである。そこで、専門医に紹介する基準を項目ごとに具体的に設定し(図6-8)、それぞれの基準を逸脱したら×印をつけるなど一目で分かるようにし、その×印がひとつでもついたら専門医に紹介するといった単純明快なルールをあえて批判を恐れずに採用した。

その下段の横長の時系列表がこのバスの主要部分である。ここにはタスクに関する項目を(図6-9)時系列で記載できるようにした。院内のクリニカルバスでは、アウトカムが上段に記載されていたが、時系列がわかりにくくなるとの意見が多かったため、アウトカムとタスクは上下逆転して記載することとなった。この時系列で



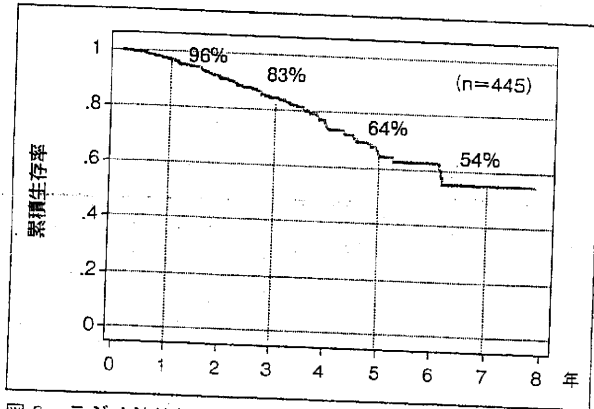


図9 ラジオ波焼灼療法後の累積生存率  
(武蔵野赤十字病院 消化器科)

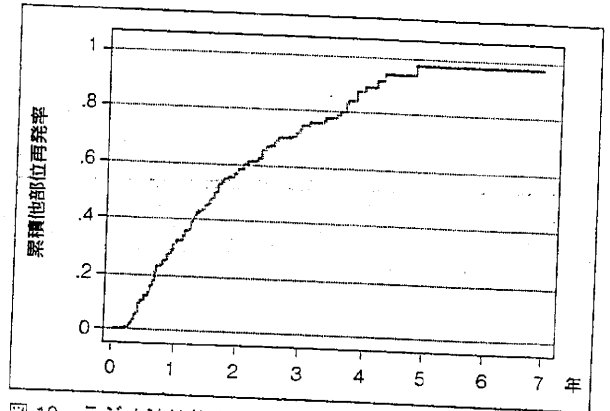


図10 ラジオ波焼灼療法後の累積他部位再発率

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されている。検査項目についてはなるべく少なくするように努め、肝がんスクリーニングのための腫瘍マーカーおよび画像診断と、背景肝病態の経過観察のための血算および肝機能検査に限られている。さらに、前述したよう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、視覚的に一目で患者の状況と対策がわかる点といえる(図6-⑧)。したがって、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のみをチェックし、その結果をこの時系列シートのカラムに▲印や×印といった記号で記載すればよいことになる。

さらにこの時系列シートには内服・注射などの投薬状況が記載されるため、かかりつけ医と専門医双方が一目で治療内容を把握することができる(図6-⑩)。頻用されるウルソデオキシコール酸やグリチルリチン製剤のみならず、とくに肝がん抑止効果が期待できるインターフェロンや分岐鎖アミノ酸製剤も日常診療上重要であるためそれらの項目も記載することとした。また下段には単純化されたアウトカムと起こりうる合併症の項目が記載されチェックしやすいようになっている(図6-⑪)。

## 2) 肝がん治療後の医療連携パス

当科では年間約200例の初発肝細胞がんの治療を行っているが、その70~80%はラジオ波焼灼療法で治療しており、残りの15~20%に肝動脈塞栓術を行っている。したがって、「肝がん治療後の連携パス」は、主にラジオ波焼灼療法後を想定して作成した。ラジオ波焼灼療法の適応は、一般的に腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以内で肝予備能は肝障害度AまたはBとされる。したがっ

て、肝がん治療後の連携パスの対象症例は、主に肝細胞がん Stage 2 以下で肝機能が比較的良好な症例が多い集団といえる。

これら肝細胞がん初発例に対して、初回ラジオ波焼灼療法を施行した症例の当院における累積生存率を図9に示すが、7年生存率は54%と良好である。しかし、累積残肝他部位再発率は年率20%以上と、初回ラジオ波治療によって肝細胞がんを根治せしめても、高い再発率を認める(図10)。先にも述べたが、この再発が高頻度であることが、他の臓器のがんと全く異なる点で、治療後の日常診療においては、この再発をいかに早期発見するかが重要なポイントとなる。

筆者らの用いている肝がん治療後の連携パスを図11に示すが、肝細胞がん再発を早期発見するために必要な画像診断と腫瘍マーカーの測定時期が明示されている。また、前項の肝がんスクリーニングパスと同様、肝がん抑止や肝予備能対策に係る検査項目や治療項目も明示した。

図11を見てわかるように、そのレイアウトなど基本的な構造や項目立ては図6の「肝がんスクリーニングパス」と同様である。これは、肝臓以外のあらゆる疾患の連携パスを取り扱うかかりつけ医の意見を加味し、多様なパスで複雑とならないよう、なるべく統一したフォーマットを採用すべきと考えたからである。当地域では、肝がんも含めて5大がん+前立腺がんの連携パスを整備したが、今後は臓器横断的になるべく共通したフォーマットにするよう改良を重ねる予定である。

## 3) C型慢性肝炎フォローアップおよびインターフェロン治療連携パス

肝細胞がんの原因ははっきりとしているため、その原因疾患を治療することでその予防が可能であり、この点は他の臓器のがんにない特徴であることは先に述べた。



すなわち、肝細胞がんの75%はC型肝炎が原因であり、HCVをインターフェロン療法により駆除することが、肝がん予防に最も効果的である。したがって、肝がん撲滅のためには、C型肝炎に対するインターフェロン療法を積極的に行う必要がある。しかし、筆者らは当地域における肝炎検診の経験から、それを達成するためには地域医療連携が極めて重要であることを学んだ。そこで、がん診療連携パスを作成する以前より、各種インターフェロン療法連携パスを整備し、その運用に努めてきた。

#### (1) ガイドラインに準拠した連携パスの整備

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いる。また、従来治療の必要性が乏しいとされてきたALT持続正常のいわゆる無症候性C型肝炎ウイルスキャリアに対しても、治療適応やフォローアップのガイドラインが明確に示されている。筆者らは、これらのガイドラインに準拠して各種C型肝炎連携パスを整備した。

#### (2) 副作用のコントロールと完遂率向上を目標に設定

そして筆者ら専門医でインターフェロン治療適応と診断された場合は、C型肝炎治療用の連携パスを使用しかかりつけ医と連携して治療することとしている。インターフェロン療法は48週以上の長期に及ぶことが多く、また多様な副作用が出現する。インターフェロン療法の効果を上げるためには副作用をコントロールして治療を完遂することが極めて重要とされている。したがって、インターフェロン療法における医療連携の主な目的は、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である。

#### (3) 各種インターフェロン療法に対応

一口にインターフェロン療法といっても、厚生労働省のガイドラインにも示されているとおり、ウイルス学的因子などの違いにより種々のインターフェロン療法が選択される。ちなみに、ペグインターフェロン+リビリン併用療法は低ウイルス量・初回治療例以外の大部分に第一選択とされているが、同併用療法は、血球系の減少をはじめとした副作用が出現しやすく、治療を安全に遂行するための、減量・中止基準が添付文書に明示されている。したがって、治療を行う際にはその基準を遵守する必要がある。しかし、この治療に使用可能なペグインターフェロンにはペグインターフェロン $\alpha 2a$ とペグインターフェロン $\alpha 2b$ の2種類の製剤があり、この減量・中止基準はそれぞれの使用する製剤の種類により異な

り、フォローアップの方法がかなりの点で違う。

また、インターフェロン単独療法においても、肝硬変にまで適応のあるインターフェロン $\beta$ 製剤や、ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 製剤、通常型インターフェロンの自己注射などさまざまである。さらに同じペグインターフェロン $\alpha 2a$ でもリビリンを併用する場合と単独で使用する場合は、その減量・中止基準が異なる。

したがって、非専門医であるかかりつけ医の一部や医師以外の医療スタッフの間では混乱を生じることが容易に予想される。これらの治療をそれぞれの減量・中止基準などをきちんと遵守して連携医療を確実に進めるためにはそれなりの工夫が必要である。その切り札が医療連携パスである。筆者らは、地域肝炎研究会において知識の普及に努めるとともに、それぞれの治療に対する連携パスを各々作成し混乱を生じないように努めている(表2)。

#### (4) インターフェロン治療連携パスの実際

筆者らの使用している各種インターフェロン療法に対する連携パスは表2に示されている。これら各種インターフェロン療法用のパスは武蔵野赤十字病院で運用している院内のクリニカルパスを土台に、連携用に改変しなるべく簡略化するかたちで作成した。ここでは「C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha 2a$ +リビリン併用療法の連携パス」の概略を紹介する(図12)。

「肝がん連携パス」と同様、治療効果に最も関連するゲノタイプやウイルス量などのウイルス学的所見や腹腔鏡肝生検所見などの重要な患者疾患基本情報は連携パスシートの上段に記すこととした(図12-①)。次の段にも同様に診断名、治療効果や副作用に関連する合併症の有無が記載される。しかし、「インターフェロン治療連携パス」では、治療の禁忌や慎重投与を明らかとすることが大切と考えられるため、その次に明記することとし、治療中に禁忌薬が投与されないように、また慎重投与例ではその旨を具体的に分かるようにした(図12-②)。各種インターフェロン治療では、添付文書で治療薬の減量基準や中止基準が明記されており、安全かつ確実に治療するためにはそれを遵守して治療する必要がある。その基準は主に血球減少の副作用に対する基準であるが、使用薬剤やリビリンの併用の有無、心疾患の有無などで異なり複雑である。したがって、減量・中止基準がひと目で分かるように、パス上段に記載することとした(図12-③)。その次の段には、治療中のゴールをウイルス学的治療効果も含めてわかるように記載した(図12-④)。

そして、本「インターフェロン治療連携パス」においても、運用の基本的ルールを明示し、どんな異常が認めら

肝臓がん治療後 連携クリニック( ) 様 年 月 日 生 男・女

4 ID: \_\_\_\_\_

5 年齢 \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_ 身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg AFP \_\_\_\_\_ AFP タイプ \_\_\_\_\_ 型 AFP L3 \_\_\_\_\_ PIVKA II \_\_\_\_\_

6 肝組織: A F ( \_\_\_\_\_ 年 月 日) インターフェロン治療歴 \_\_\_\_\_ 3

7 前回治療 \_\_\_\_\_

8 Child-Pugh \_\_\_\_\_

9 肉眼的 Stage \_\_\_\_\_

10 基本情報: 年齢 \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_ 身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg AFP \_\_\_\_\_ AFP タイプ \_\_\_\_\_ 型 AFP L3 \_\_\_\_\_ PIVKA II \_\_\_\_\_

11 既往歴:  C型慢性肝炎  ALT持続性HCVキャリア  胆道静脈腫瘍  糖尿病  高血圧  高脂血症  HCC  CCC

12 合併症:  食道静脈腫瘍 LFC RCLB  胆道静脈腫瘍  ALT正常化  肝臓がん  肝不全がない

13 基準値・記号など: ① ALT正常化  肝臓がん  肝不全がない

14 検査結果:

|                |  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------|--|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 9) 日付          | 0  | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 | 64 | 68 | 72 | 76 | 80 | 84 | 88 | 92 | 96 |  |
| 武蔵野赤十字病院で診察・検査 | /  | / | / | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  |  |
| 連携かかりつけ医で診察・検査 | /  | / | / | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  |  |
| 検査項目           | ① ALT正常化 <input type="checkbox"/> 肝臓がん <input type="checkbox"/> 肝不全がない |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 血算             | ② Hb _____ ③ WBC _____ ④ Hb _____ ⑤ WBC _____                          |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 肝機能検査          | ⑥ ALT _____ ⑦ AST _____ ⑧ ALT _____ ⑨ T.Bil _____                      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| プロトロンビン時間      | ⑩ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| ヘパラスチン         | ⑪ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| HCVコア蛋白        | ⑫ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| HCV RNA 定量     | ⑬ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| AFP            | ⑭ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| PIVKA-II       | ⑮ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 肝画像診断          | ⑯ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 超音波            | ⑰ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| ダイナミックCT       | ⑱ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| ダイナミックMRI      | ⑲ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 下層浮腫           | ⑳ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 腹水             | ㉑ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 黄疸             | ㉒ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 肝性脳症           | ㉓ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 便秘             | ㉔ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 内服             | ㉕ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 注射・点滴          | ㉖ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 備考             | ㉗ _____  |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Child-Pughスコア(参考)

|           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|
| 1点        | 2点        | 3点        |
| T.Bil < 2 | 2 ~ 3     | > 3       |
| Alb > 3.5 | 3.5 ~ 2.8 | < 2.8     |
| PT% > 80  | 50 ~ 80   | < 50      |
| 腹水 なし     | 制御可能      | 制御不可      |
| 肝性脳症 なし   | I ~ II度   | III ~ IV度 |

Class A : 5 ~ 6点  
Class B : 7 ~ 9点  
Class C : 10 ~ 15点

15 患者状態 \_\_\_\_\_

16 知識・教育 \_\_\_\_\_

17 合併症 \_\_\_\_\_

18 アウトカム \_\_\_\_\_

19 肝不全と肝臓再発がない

20 肝臓癌の病態を理解し通院することができる

21 合併症と再発のリスクを理解している

22 日常生活の注意点が理解できている

23 ①肝不全

24 ②腹水

25 ③黄疸

26 ④肝性脳症

27 ⑤痔瘻腫瘍

28 ⑥ \_\_\_\_\_

図 11 肝がん治療後のスクリーニングパス (武蔵野市医師会・三鷹市医師会・杏林大学付属病院・武蔵野赤十字病院の4者会議で運用しているもの)



れたら専門医にコンサルテーションすべきかわかりやすいように基準を示し、それを▲印や×印などで表記することで視覚的に分かりやすくした(図12-45)。タスクの経時的記載欄では、どの検査をどのタイミングで、どちらの医療機関で実施するかを添付文書に準拠し記載した。また、見逃しやすい甲状腺機能の定期的チェックや、肝がんのスクリーニングも盛り込んである。また、投与薬の内容や量なども双方にわかりやすいように経時的に記載することとした。

アウトカムは下段に記すこととしたが、「インターフェロン治療連携バス」では、インターフェロン療法に伴う起こりうる副作用がこのシートをみれば一目でわかるように記載されている。これも「インターフェロン治療連携バス」のひとつの特徴である(図12-47)。

## 6 地域一体となった医療連携システムの構築

筆者らの目的は、単にがん診療連携バスを作成し整備することではない。それを実際に運用し、実効性のある肝がん撲滅医療を展開し実質的な成果をあげることが目的である。そのためには、先にも述べた通り、医療連携のシステム構築が重要であり、地域が一体となった、顔と顔が見える地域連携を作り上げる必要がある。

筆者らの地域には、武蔵野市医師会と三鷹市医師会の2つの医師会と、杏林大学付属病院と武蔵野赤十字病院の2つのがん診療連携拠点病院が、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・三鷹市両医師会が中心となり、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、いわゆる5大がんと前立腺がんおよび脳卒中の6疾患について、共通の連携バ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何回か開催し、2009年4月より各疾患の連携バスを運用する運びとなった。肝がんおよび肝炎診療については、筆者らが以前から取り組んできた各種連携バスを用いた連携システム構築の取り組みが、そのまま踏襲される形で整備された。この4者会議の特色は、医師会が主導となった点と、2つのがん診療拠点病院が手を取り

合った点があげられ、全国的にも類を見ない先駆的な取り組みといえる。この4者共通の連携バ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。

## 7 おわりに

これまで、肝がん撲滅をめざした医療連携システム構築のための、医療連携バスについて、筆者らの取り組みを中心にその実際を述べた。医療連携のポイントは、①エビデンスに基づく質の高いプロトコルを地域のコンセンサスとして共有すること、②患者の視点に立つこと、③患者および連携医療機関の利便性を重視すること、④専門医療機関とかかりつけ医が同じ目線でディスカッションできることなどがあげられる。肝がん診療には、専門医からかかりつけ医への一方的な治療方針の提示ではなく、専門医もかかりつけ医も、同じ目線で治療にのぞみ、地域全体でレベルアップを図っていく姿勢が欠かせない。

筆者らが連携バスを作成した当時は、全国的に見ても前例に乏しく、まさに手探りの状態で作成した。しかし今後は、5大がんを中心にその雛形が公開されるなど、連携バスそのものの作成は、比較的容易になると考えられる。各地域においては、共通のフォーマットは維持しつつも、各地域における特性を鑑みて、地域毎に運用しやすいバスに練りこんでいく必要がある。今後は職種別チーム連携やIT連携をも含めた多面的・多重的ネットワークの構築が期待され、21世紀型医療が展開されるうえでもこれらを支える「地域医療連携バス」は重要な存在になると思われる。

しかし、最も大切なことは単に医療連携バスの作成や運用ではなく、患者自身がどこでも安心して質の高い医療を受けられるように、医療連携システムを構築していくことである。連携バスの作成より、そのシステム作りが最も労力を要する重要なことであり、その労を惜しまないことが実効性のある医療連携には肝要である。

### ■ 文献

- 1) 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, 金原出版, p8-9, 2005

(朝比奈靖浩)



## 特別講演 1

# C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果

朝比奈 靖浩\*

### はじめに

わが国において年間約3万4千人が肝臓癌で死亡しており、肝臓癌は死亡原因として重要な位置を占めている。肝細胞癌の75%はC型肝炎が原因であり、わが国における肝細胞癌の撲滅にはC型肝炎ウイルス(HCV)の駆除が極めて重要である。HCVの駆除にはインターフェロン(IFN)治療が最も基本的であるが、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占めるHCV genotype 1bはIFNに抵抗性を示すことが知られ、特に高ウイルス量症例やIFN感受性決定領域(Interferon sensitivity determining region; ISDR)にアミノ酸変異がない症例では、IFN単独24週の治療ではウイルス学的著効(sustained viral response; SVR)が得られる率はこれまで10%以下であった。

近年、genotype 1b型かつ高ウイルス症例のいわゆる難治性C型慢性肝炎に対して、ペグインターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン(RBV)併用療法が導入され、約50%の症例でSVRが得られるようになった。しかし、約15%は治療中HCV dynamicsの第2相以降のウイルス減少を認めないいわゆるnull responderで治療抵抗性である<sup>1)</sup>。これらnull responderに対しては、治療抵抗性の機序を解明し、プロテアーゼ阻害薬などの新薬による治療も視野に入れた対策が必要である。しかし、これら難治例の治療抵抗性の機序は不明であり、またPEG-IFN/RBV併用

療法の治療前にnull responseを予測することは困難である。今回、筆者らは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PEG-IFN/RBV併用療法の治療効果との関連について検討したので概説する<sup>2)</sup>。

### PEG-IFN/RBV併用療法の治療効果に関する要因

PEG-IFN/RBV併用療法は、承認以来すでに5年近くが経過し、実地臨床における治療成績の実態を多数例で解析することが可能になってきた。そこで、まず当院においてPEG-IFN $\alpha$ -2b/RBV併用療法を施行した561例のうちgenotype 1b型かつ高ウイルス量の473例を対象とし、難治要因に関わる因子を検討した。すでに最終治療効果を判定し得た症例について検討すると、予定投与量の80%以上を投与できた症例におけるSVR率(PP解析)は61%であったが、減量・中止例を含めたITT解析では37%となった。SVRに関与する治療前因子を単変量解析で検討すると、年齢、性別のほか、過去のIFN治療効果、血小板数、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清 $\gamma$ -GTP値、肝線維化が有意な因子として挙げられ、さらに体重、LDLコレステロール値、血糖値、肝脂肪化といった代謝に関連する因子に有意差があった。ウイルス学的には、ウイルス量は有意ではなかったが、ISDR変異とHCV

\*武蔵野赤十字病院 消化器科(〒180-8610 東京都武蔵野市境南町1-26-1)

コア70番・91番変異が有意であった。これらについて非SVRに寄与する独立因子を多変量解析を用いて検討すると、①高齢、②女性、③架橋形成を伴う高度線維化、④ISDR野生型、⑤HCVコア変異型の5因子が難治要因として抽出された。

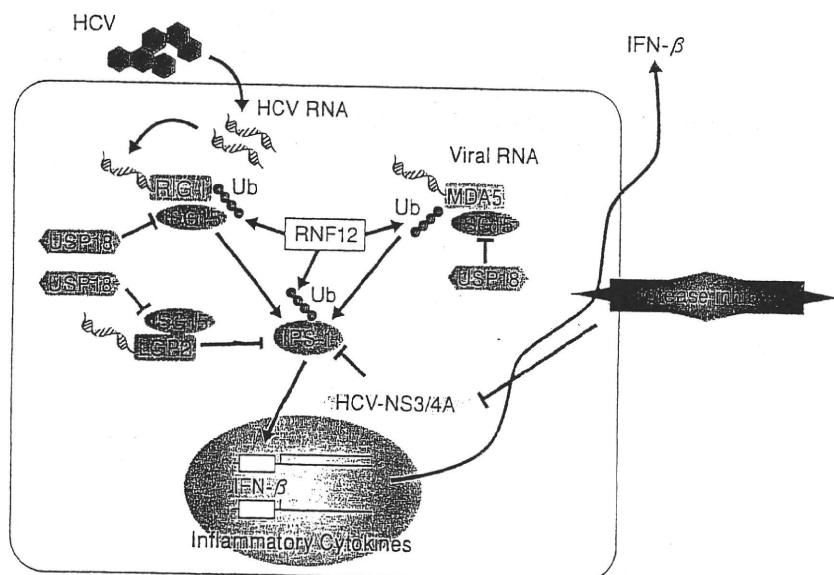
一方、予定投与量の80%以上が投与できているにも関わらず、治療中HCVが陰性化しない nonvirological response (NVR) の症例は、13%に認められた。NVRに関与する治療抵抗因子としては、①HCVコア変異、②架橋形成を伴う高度線維化、③血清 $\gamma$ -GTP高値、④血清クレアチニン低値が多変量解析により抽出された。したがって、これらの臨床的検討から治療抵抗性に関わる因子としては、ウイルス因子の他に何らかの宿主因子が関与している可能性が考えられた。しかし、その機序の詳細は未だ十分に明らかではなく、宿主因子とウイルス因子の相互の関わり合いについても不明である。

### C型肝炎ウイルスと自然免疫

そこで、筆者らは、IFN不応性に関わる宿主側要因として宿主自然免疫系に注目した。すなわち、近年の *in vitro* の研究によるとHCVに対する生体防御には宿主自然免疫が重要とされるが<sup>3)</sup>、この自然免疫系にはIFN系が深く関わっていることから、IFN治療抵抗性には宿主自然免疫が何らかの影響を及ぼしていると考えた。

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1)。

図1 HCV感染と宿主自然免疫



RIG-Iは細胞質に存在するヘリカーゼであり、ウイルス由来の5'の三リン酸構造や3'のポリU配列を認識し、形質細胞様樹状細胞以外のほとんどの細胞においてウイルス感染センサーとして必須の役割を担っている<sup>4)</sup>。RIG-Iと構造上非常に類似したファミリー分子であるMDA5も同様の機能を有するウイルスセンサー分子であることが示されているが、ピコルナウイルスなどRIG-Iとは違ったウイルス種を認識しているとされる<sup>5)</sup>。RIG-IまたはMDA5がウイルス由来RNAを感知するとその三次構造が変化し、下流で機能するアダプター分子であるIPS-1と会合する。IPS-1はミトコンドリアにアンカリングしている蛋白であり、RIG-IやMDA5が感知したウイルス感染シグナルを核に伝えるのに必須である<sup>6)~9)</sup>。

これらRIG-I/IPS-1系は、いろいろな宿主分子により制御を受けている可能性が示されている。たとえば、RIG-Iと同様の分子構造をもつRIG-Iファミリー分子のLGP2はIPS-1との結合に必要なCARDドメインを欠くため、シグナルを核に伝達することができずRIG-I/IPS-1系の制御に関与すると報告されている<sup>5)</sup>。また、ユビキチン様蛋白であるISG15は、STAT1やJak1と結合しIFNシグナル伝達を修飾する一方、RIG-IやIPS-1などと結合することにより(ISGylation)その機能を修飾していると考えられている<sup>10)</sup>。そして、ISG15とその結合蛋白とを解離させる特異的プロテアーゼであるUSP18はISGylationに対して抑制的に働くことが報告されている<sup>11)~12)</sup>。さらに、最近このRIG-I/IPS-1系の特異的ユビキチンE3リガーゼであるRNF125が同定され、ubiquitin-proteasome pathwayによりRIG-I、MDA5およびIPS-1を分解し抑制的に調節していることが示されている<sup>13)</sup>。

一方、非常に興味深いことにHCVのNS3/4AセリンプロテアーゼはIPS-1をミトコンドリアとアン

カリングしている部分で切断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示唆されている(図1)<sup>6)~14)</sup>。したがって、これまでの*in vitro*の研究から、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。しかし、RIG-I/IPS-1系の状態と実際の抗ウイルス療法の治療効果との関連は不明で、ヒトにおける臨床的意義はほとんど解明されていない。そこで筆者らは、臨床検体を用いてこれら自然免疫系分子の遺伝子発現プロファイルとPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果との関連を検討した。

#### 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

PEG-IFN/RBV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、治療直前に肝生検を施行し、総RNAを抽出後リアルタイムPCR法を用いて細胞内ウイルスセンサーであるRIG-I、MDA5や修飾・制御系分子であるLGP2、ISG15、USP18、RNF125およびアダプター分子であるIPS-1のmRNAの肝内発現を定量した(図2)<sup>2)</sup>。また、原発性胆汁性肝硬変などの非ウイルス性肝疾患を対照としてその肝内遺伝子発現プロファイルを比較した。

#### 1. C型慢性肝炎と非ウイルス性肝疾患との比較 (図3)

まず、これら自然免疫系分子の肝内遺伝子発現プロファイルをC慢性肝炎患者と非ウイルス性肝疾患患者で比較した。その結果、C型慢性肝炎患者におけるRIG-I、MDA5、LGP2、ISG15、USP18、RNF125の肝内遺伝子発現は非ウイルス



性肝疾患患者に比し有意に高いことが分かり、これらの分子はHCV感染による内因性IFNにより肝内に発現誘導されていることが示唆され

た。それに対して、IPS-1は両者の間で肝内発現量に有意差はなく、比較的constitutiveに発現していると考えられた。

図2 治療プロトコール(上段)と研究方法(下段)

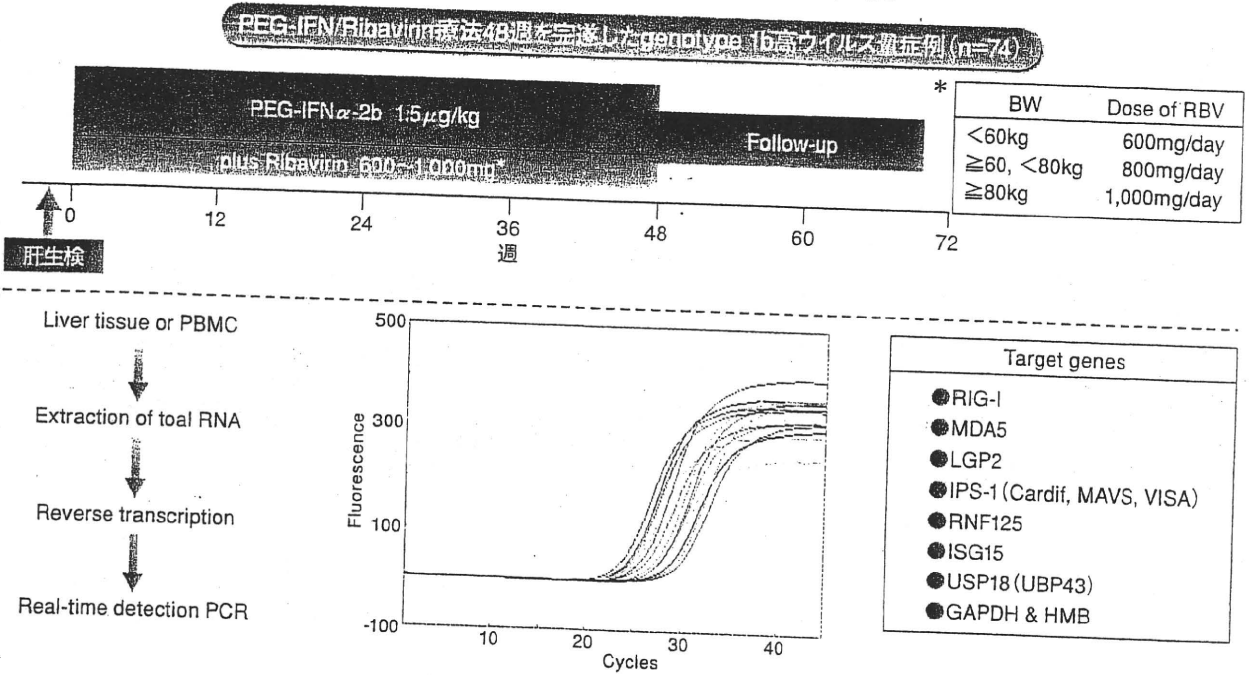
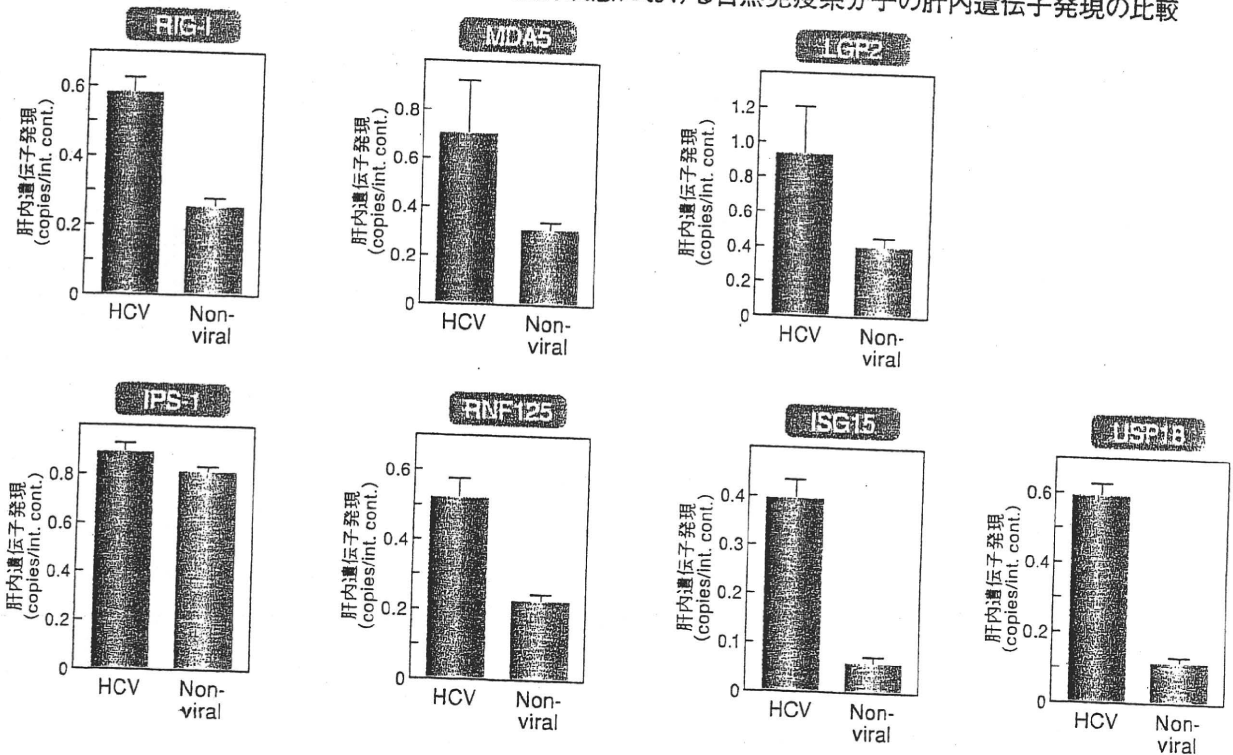


図3 C型慢性肝炎および非ウイルス性肝疾患における自然免疫系分子の肝内遺伝子発現の比較



2. 治療前肝内遺伝子発現プロファイルとPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果(図4)

次に、PEG-IFN/RBV併用療法を施行した症例を最終的なウイルス学的治療効果により、著効(SVR:n=30)、再燃(TR:n=24)および治療中HCVが全く消失しない無効(NVR:n=20)に分類し、これらの治療効果と治療前における肝内遺伝子発現との関連を解析した。その結果、RIG-I, MDA5, LGP-2, ISG15およびUSP18の肝内遺伝子発現は、治療中HCVが減衰しないNVR群でSVR群に比し有意に1.5~4倍高発現していた。それに対して、IPS-1とRNF125の治療前肝内遺伝子発現はNVR群で有意に低値で、RIG-I/IPS-1比またはRNF125比はNVRで有意に高かった(NVR:SVR=1.3:0.4, 2.3:0.8)。このNVR例におけるIPS-1の発現低下は、ウエスタン・ブロットにより蛋白レベルでも確認された(図5)。しかし、筆者らの検討では、HCVのプロテアーゼにより切断されたと考えられるIPS-1の切断体はウエスタン・ブロットでは検出されなかった。その

原因として、IPS-1の切断体は生体内での安定性が低いため、ウエスタン・ブロットのバンドとして検出されなかった可能性がある。

多変量解析でNVRに関与する因子を検討すると、ISG15またはUSP18発現およびRIG-I/IPS-1比と血小板数が独立因子として有意であった。ROC解析ではISG15, USP18発現およびRIG-I/IPS-1比のarea under the curveは0.9以上で、これらの遺伝子の治療前における肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきたPEG-IFN/RBV併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのに極めて有用と考えられた(図6)。一方、最近PEG-IFN/RBV併用療法のNVRに関与するHCV遺伝子変異としてコア70番および91番変異が報告されているが<sup>15)</sup>、筆者らの症例ではNVR例ではコア変異の有無に関係なくRIG-I/IPS-1比は高値であり、反対にSVR例では低値であった。多変量解析で検討すると、RIG-I/IPS-1比はこれらHCVコア遺伝子変異とは独立してNVRに関与している可能性が示唆された(表1)。

図4 PEG-IFN/RBV併用療法の最終ウイルス学的治療効果と自然免疫系分子の肝内遺伝子発現

