

## 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%から80%はラジオ波焼灼療法で治療している。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3 cm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言える。

我々が用いている肝がん治療後の連携パスは、そのレイアウトなど基本的な構造や項目立ては、資料の「肝がんスクリーニング用連携パス」と同様である。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、および肝がん抑止や肝予備能対策にかかわる検査項目や治療項目が明示されている。

## 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

我々は、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。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、これらに準拠してパスを作成した。

パス作成に当たっては、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。

## 地域一体となった医療連携システムの構築

我々の目的は、単にがん診療連携パ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上げることが目的である。そのためには、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つくり上げる必要がある。

我々の地域には、武蔵野市医師会と三鷹市医師会の2つの医師会と、杏林大学医学部付属病院と筆者が勤務する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、杏林大学医学部付属病院と武蔵野赤十字病院を加えた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7疾患について、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何回か開催し、2009年4月より各疾患の連携パスを運用する運びとなった。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であり、全国的にも類を見ない先駆的な取り組みと言える。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。

## 患者が安心して質の高い医療を受けられるために

これまで、肝がん撲滅を目指した医療連携システム構築のための医療連携パスについて、我々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、次の4点が挙げられる。

- 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

我々が連携パ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、連携パ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、地域ごとに運用しやすいパスに織り込んでいく必要がある。

しかし、最も大切なことは、単に医療連携パ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が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。連携パスの作成より、そのシステムづく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。

### 引用・参考文献

- 1) 厚生労働省：科学的根拠に基づく肝臓治療ガイドライン
- 2) 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2005年版、P.8～9、金原出版、2005。

# 診療報酬の枠にとらわれない「発想の転換」トレーニング 看護の力で対価を得る！ 看護部長の経営実践セミナー

【講師】

石田秀朗氏 テキックス21株式会社 人事コンサルタント



1985年株式会社リクルートに入社。新卒採用メディア(就職情報誌)の企画・営業に従事。その間、大手企業を含め約400社を担当。1989年フリーのコンサルタントとなり、2007年より病院を対象に優秀な看護師を採用する支援、看護部の活性化支援、看護師・看護学生のキャリア支援を始め、人気急上昇中。コンサルティングプロセスを通して、看護にイノベーションを起こすさまざまな戦略を研究している。大阪大学大学院人間科学研究科博士前期課程修了(人間科学修士)。隔月刊誌「看護部長通信」(日経研出版)で4月より「看護部長の右腕」講座 採用・定着を促すための組織活性化作戦」が連載中。

**東京** 09年 6/6 (土)  
10:00～16:00  
東京Jホール(廣瀬お茶の水ビル)

**大阪** 09年 7/16 (木)  
10:00～16:00  
田村駒ビル

参加料 本誌購読者 15,000円  
共に税込 一般 18,000円



## 予防サービスを中心に 看護独自の増収が可能な具体策を学ぶ。

プログラム ★11745

### 1. 看護職が経営に参画する意味

- 1) 本当の意味の「経営」とは? 2) 看護の力で対価を得るには?
- 3) 対価を得ることにより、サービスの品質が向上し、患者満足も向上する

### 2. 看護独自のサービスで対価を得る!

- 1) 看護師外来で対価を得ている病院の取り組み  
～糖尿病相談外来、ストーマ相談外来、フットケア外来 ほか
- 2) 看護研究成果をサービスに換えられない病院の実態  
～看護用具の工夫、アロマで痛みの緩和、エンゼルケア ほか

### 3. 周辺業界からヒントを得る!

- 1) 助産院の柔軟な発想! 助産院の取り組み  
～美容業界とコラボレートしてリピーターを確保している事例
- 2) 歯科医院、美容業界の新たな挑戦! ほか

### 4. グループワーク

院内の看護サービスを経営的な視点で再検討

- ① 現在対価を得ずに行っている看護サービスを洗い出そう  
その看護サービスで対価を得る方法はないか?
- ② 発表会、講評
- ③ スタッフが経営的な視点を持つと病院は活きる  
経営的な視点の育て方

## 看護の質と患者満足度の向上で収益を生む!

看護職も病院経営に参画することが求められています。しかし、「経営」という言葉を聞いて、経費削減や増収という断片的なイメージを持つ看護職がまだまだ多く、看護サービスでは対価が得られにくいことに憤りを感じてモチベーションが低下してしまうケースもあるようです。

そこで本セミナーでは、これまで慣習的に無料で行ってきた看護サービスについて、まず「それを対価に換えることはできないのか?」また、「対価を得ることにより、そのサービスの品質が向上して患者満足も向上するのではないか?」という発想の転換を図ります。そして、講義とグループワークを通して、看護職が予防サービスを中心に対価につながるサービスを創造するための具体策を学び、併せてスタッフの経営意識を向上させる指導法も習得します。

B型肝炎

抗ウイルス療法のコツと落とし穴

朝比奈靖浩

武蔵野赤十字病院消化器科/あさひな・やすひろ

はじめに●

B型慢性肝炎の治療目標は、B型肝炎ウイルス(HBV)増殖の持続的な抑制とそれに伴う肝病変の改善であり、肝硬変や肝不全および肝細胞癌の発症予防である。治療効果を判定する指標としては、HBeセロコンバージョン、HBV-DNAの抑制(HBe抗原陽性例では5log/ml未満、HBe抗原陰性例では4log/ml未満)、ALT正常化および肝組織の改善があげられる。

現在わが国で臨床応用されている薬剤は、通常型インターフェロン(IFN)と三つの核酸アナログ、すなわちラミブジン、アデホビルおよびエンテカビルである。これに加え米国ではペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2aとテルビブジンの2種類が承認されており、今後わが国においてもPEG-IFNα-2aや各種核酸アナログが承認されることが期待される。しかし、未だHBVを排除する薬剤はなく、長期の核酸アナログ投与は耐性ウ

イルスの出現頻度が増し、また長期投与の効果と安全性はまだ確立されていない。今後もB型慢性肝炎の治療は進歩すると考えられるが、各種治療法の効果や問題点の理解を深めることは臨床医にとって重要である。

各種抗ウイルス療法の治療効果●

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFN療法と核酸アナログ療法に大別される。核酸アナログ製剤はHBV-DNAの抑制効果は強力であるが、HBe抗原およびHBs抗原の陰性化率はまだ十分とはいえない。一方、IFN製剤の抗ウイルス作用は比較的弱いものの、HBe抗原やHBs抗原の消失率は核酸アナログ治療に比し高率で陰性化の維持効果も高い。核酸アナログ未投与例に対する各治療薬のこれまでの報告における効果を表1にまとめて示す<sup>1)</sup>。

表1 核酸アナログ未治療例における各抗ウイルス薬の効果

	ラミブジン 100mg48~52週	アデホビル 10mg48週	エンテカビル 0.5mg48週	テルビブジン 600mg52週	PEG-IFNα 180μg52週	プラセボ
HBe抗原陽性例						
HBV-DNA消失率	40~44%	21%	67%	60%	25%	0~16%
HBe抗原消失率	17~32%	24%	22%	26%	30%	6~44%
HBeセロコンバージョン	16~21%	12%	21%	22%	27%	4~6%
HBs抗原消失率	<1%	0%	2%	0%	3%	0%
ALT正常化率	41~75%	48%	68%	77%	39%	7~24%
組織学的改善率	49~56%	53%	72%	65%	38%	23~25%
効果持続率	50~80%	~90%	69%	~80%	NA	NA
HBe抗原陰性例						
HBV-DNA消失率	60~73%	51%	90%	88%	63%	0%
ALT正常化率	60~79%	72%	78%	74%	38%	29%
組織学的改善率	60~66%	64%	70%	67%	48%	33%
効果持続率	<10%	~5%	NA	NA	~20%	NA

(文献1)より改変引用)

- 35歳未満の HBe 抗原陽性例では IFN 長期療法が基本である。
- HBe 抗原陽性例に対する 24 週の IFN 療法では、約 20% に効果がある。
- HBe 抗原陰性例に対する IFN 療法の効果は短期的には高いが、終了後の再燃が多くより長期の投与が望ましい。

## 1. インターフェロン(IFN)治療

IFN は抗ウイルス作用のみならず免疫賦活作用を併せ持っており、B 型慢性肝炎に対しては古くから使用されている。わが国では HBe 抗原陽性例に対して従来 4 週の短期投与が行われてきた。HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎を対象としたわが国 24 論文の治療成績の集計では、HBe 抗原陰性化率は、1 年 29%、2 年 55% で、HBe セロコンバージョン率は 1 年 12%、2 年 29% と、自然経過におけるそれぞれ年率 10% および 5% よりも高率であり有効性が確認された。しかし、投与終了後 HBe 抗原が再陽性化する症例や肝炎が持続する症例も認められた。一方、IFN 長期投与では投与終了後 6 ヶ月の HBe 抗原陰性化率は 29% で短期投与に比し良好であったと報告されている。

海外における過去 15 の無作為比較臨床試験を対象とした meta-analysis (n = 837) によると、IFN 治療群の HBe 抗原陰性化率は 33%、HBV-DNA 陰性化率は 37% で、対照群のそれぞれ 12%、17% に比して IFN 投与群の有用性が示された。また、HBs 抗原の陰性化も 8% に認められた。治療前効果予測因子としては、① ALT 高値、② HBV-DNA 低値、③ 女性、④ 肝組織の staging・grading 進行例があげられている。より長期的な治療効果を検討した報告では、IFN 治療の短期効果のあった症例の 50% 以上で HBe 抗原の陰性化が持続し、さらに 10% 以上の症例で HBs 抗原の陰性化が得られている。HBe 抗原陰性例における同様の meta-analysis によると IFN 投与群での治療効果は 38~90% の症例で認められたのに対し、対照群では 0~37% であったと報告されている。HBe 抗原陰性例では、治療反応例の約 50% が治療終了後再燃することが問題となっているが、2 年のより長期の治療により良

好な長期成績が得られたとする報告もある。

一方、アジアの報告では長期的に効果が維持される割合は低く、HBs 抗原の陰性化はまれとされる。これには、人種などの宿主側の要因のほかに、ゲノタイプ、感染期間、感染経路などが影響している可能性が指摘されている。ちなみに、わが国における厚生労働省研究班の B 型肝炎治療ガイドラインでは、35 歳未満の HBe 抗原陽性例に対しては、drug free を目指して IFN 長期療法が基本となっている。しかし、genotype A, B はわが国に多い genotype C に比し IFN の効果が高いため、35 歳以上であっても第一選択とされている。したがって、B 型慢性肝炎の治療方針を決定するのに genotype の測定は重要である。

近年特筆すべきことは、ペグインターフェロン (PEG-IFN) の有効性が示されたことである。海外において HBe 抗原陽性例 814 例において PEG-IFN $\alpha$ -2a 投与群、PEG-IFN $\alpha$ -2a + ラミブジン併用群、ラミブジン単独投与群の 3 群比較が行われた(いずれも 48 週投与)。それによると治療終了時の HBe セロコンバージョン率は、それぞれ 27%、24%、20% と各群同等であったが、治療終了後 24 週時では、32%、27%、19% と PEG-IFN $\alpha$ -2a 群で高かった。また、HBe 抗原陰性例においても同様の 3 群比較が行われ、治療終了後 24 週時の ALT 正常化率はそれぞれ 59%、60%、44% で、HBV-DNA 陰性化率も 43%、44%、29% といずれも PEG-IFN $\alpha$ -2a 投与群で高かった。また、長期効果(72 週時の HBV-DNA 陰性かつ ALT 正常)も 15%、16%、6% と PEG-IFN $\alpha$ -2a 投与群で良好であった。さらに同様の成績は PEG-IFN $\alpha$ -2b でも報告されている。これらの臨床試験を踏まえわが国でも臨床試験が進行中である。なお、PEG-IFN $\alpha$  の治療効果予測因子は非修饰型 IFN とほぼ同様で、ゲノタイプ別ではゲノ

- PEG-IFN は B 型慢性肝炎の新たな治療法として有望視されている。
- ラミブジンは強力な抗 HBV 作用を有するが、耐性出現率が高いため、現在は第一選択で用いられることは少ない。
- ラミブジン治療開始後 HBV-DNA やコア関連抗原が低下しない症例では耐性が生じやすい。

タイプ A, B は C, D より良好であった。全体としては PEG-IFN $\alpha$ -2a にラミブジンを併用する相乗または相加効果は認めなかったが、最近ゲノタイプにより併用の効果が異なることが報告されている。

## 2. 核酸アナログ治療

核酸アナログ製剤は、主に HBV の逆転写酵素を阻害することと chain terminator として HBV-DNA の合成阻害をすることで抗 HBV 作用を発揮する。非増殖状態の HBV や核内の cccDNA には効果はなく、ウイルスを生体内から完全に排除することはできない。したがって、核酸アナログ治療の目標は HBV の排除ではなく、HBV の増殖抑制と肝炎の沈静化である。

### a. ラミブジン

ラミブジンはシチジン・ヌクレオシドのアナログで、HBV に対して最初に承認された核酸アナログである。ラミブジン 1 年投与の HBe 抗原陽性例における HBe セロコンバージョン率は 16~18% で、未治療例の 4~6% に比し高率と報告されている。また組織学的改善も 49~56% に認め、5 年間の継続投与で HBe セロコンバージョン率は 50% まで上昇したとされる。HBe セロコンバージョン持続に関連する因子は、e 抗原が陰性化しからの治療期間が長い、若年、治療終了時の HBV-DNA が低値、ゲノタイプ B (C に対して) があげられ、プレコア・コアプロモータ変異も治療効果に関連している<sup>2)</sup>。HBe 抗原陰性例でも有効性が報告されており、48 週投与における HBV-DNA 陰性化率は 60~70% に認めたが、約 90% の症例で治療終了後再燃したとされる。しかし、長期投与による治療効果は、耐性ウイルスの出現のため低下し、HBV-DNA 陰性化率は、48 ヶ月で 84% から 36% に低下したとする報告もある。耐性ウイルスの出現率は 1 年で 14~32%

と報告され、その後も上昇し 5 年で 60~70% と実に高率である。治療前 HBV-DNA 量が多い症例、HBe 抗原持続陽性例などで出現率が高く、特に治療開始後に HBV-DNA やコア関連抗原 (HBVcrAg) が速やかに減少しない症例や HBV-RNA 高値例で出現率が高い。耐性ウイルスが出現するとラミブジン投与中でも HBV-DNA が増加するいわゆる viral breakthrough が認められ、多くの症例では数ヶ月遅れて肝炎が再燃する (breakthrough hepatitis)。この高い耐性出現率のために、現在では核酸アナログ未治療例においてラミブジンが第一選択として用いられることはなくなった。breakthrough hepatitis に対して、わが国ではアデホビルの投与が推奨されている。

### b. アデホビル

アデホビルは、アデニン・ヌクレオチドのアナログであるがラミブジンとの交差耐性がないため、HBV 野生株のみならずラミブジン耐性株にも抗ウイルス作用を発揮し、わが国では breakthrough hepatitis の治療薬として保険適応がまず認められた。HBe 抗原陽性例におけるアデホビル単独療法の HBe 抗原陰性化率は 1 年で 12%、2 年で 29%、3 年で 43% と良好である。HBe 抗原陰性例では、48 週時点の HBV-DNA 陰性化率は 51% で、継続投与 96 週で 71% に上昇するが、治療を中止すると大半が再燃する。

ラミブジン耐性ウイルス出現例を対象とした臨床試験では、48 週終了時の HBV-DNA 陰性化率は 35% で、ALT 正常化率 53% と有効性が確認された。一方、アデホビル耐性変異としては N236T, A181V/T 変異が報告されているが、アデホビル単独投与の耐性ウイルス出現率は 1 年 0%、2 年 3%、3 年 5.9% とラミブジンに比べ低率で、4 年でも 15% と報告されている。しかし、高感度の検出法を用いると 2 年で 20% を超える

- 35 歳以上では核酸アナログが基本であり、エンテカビルが第一選択である。
- ラミブジン耐性株による breakthrough hepatitis に対しては、アデホビルの追加投与が基本である。
- この場合 breakthrough hepatitis による肝不全兆候が現れる前に、アデホビルを投与すべきで、特に肝硬変例ではより早期の投与が必要である。

とされ、核酸アナログ未治療例においてアデホビルが第一選択薬として用いられることは少ない。一方、ラミブジンとの交差耐性がないことなどから、アデホビルはラミブジン耐性株による breakthrough hepatitis に対しては第一選択として用いられる。ラミブジン耐性例において、ラミブジンを中止しアデホビル投与に切り替えると、アデホビル耐性ウイルスの出現頻度がアデホビルを追加併用投与した場合より明らかに高くなる。したがって、ラミブジン耐性例におけるアデホビルを用いたレスキュー治療では、ラミブジンを継続したままアデホビルの追加投与が推奨される。アデホビルの副作用としては、腎障害があげられ血清クレアチニンが上昇する症例では、投与量を減量する必要がある。重要な点として、breakthrough hepatitis に対してはアデホビル追加の効果が出始めるまでに場合によっては数週間かかるため、肝不全兆候が現れる前に(例えばビリルビン 2.5 mg/dl 以下など)、時期を逸することなくアデホビル投与を行わなければならない。特に、肝硬変例におけるラミブジン耐性株出現例ではより早期のアデホビル投与が必要である。

#### c. エンテカビル

エンテカビルはグアニン・ヌクレオシドのアナログで、*in vitro* の実験ではラミブジンやアデホビルより強力な HBV 増殖抑制作用を有し、ラミブジン耐性ウイルスにも効果がある。しかし、野生株に比しその効果は劣る。海外第 III 相臨床試験では、核酸アナログ未治療例の HBe 抗原陽性例において、48 週の HBV-DNA 陰性化率、ALT 正常化率および HBe セロコンバージョン率は、エンテカビル 0.5 mg 投与群でそれぞれ 69%、68%、21% で、ラミブジン 100 mg 投与群のそれぞれ 38%、60%、18% に比し良好で、重篤な副作用も認めなかった<sup>3)</sup>。また、HBe 抗原陰性例で

も HBV-DNA 陰性化率、ALT 正常化率は、エンテカビル 0.5 mg の投与群で 91%、78% と、ラミブジン 100 mg 投与群の 73%、71% に比し良好であった<sup>4)</sup>。エンテカビル耐性ウイルス出現率は、核酸アナログ未治療例では 96 週で 1% 以下とわめて低率である。したがって、その効果と低い耐性出現率から、現在のところ 35 歳以上の核酸アナログ未治療例では、エンテカビルが第一選択となっている。しかし、ラミブジン耐性例ではエンテカビル耐性の出現率は 2 年で 9%、3 年で 17% と上昇する。これは、ラミブジン耐性変異に rtT184G、rtS202I、rtM250V のいずれかの変異が加わると、ラミブジンとエンテカビルの二重耐性となるためである。したがって、ラミブジン耐性例では二重耐性の問題からエンテカビルの使用は限定的で、ラミブジン耐性株による breakthrough hepatitis に対してはアデホビルを選択すべきである。

一方、すでにラミブジンが投与されている症例において、エンテカビルに投与を切り替えるか否かについては議論が多い。これまで述べてきたようにラミブジン耐性株がすでに出現している症例では、エンテカビルへの切り替えは推奨されず breakthrough hepatitis 例ではアデホビルの追加投与が奨められる。反対に、耐性株非出現例では耐性株が出現する前にエンテカビルへの変更が奨められる。しかし、ラミブジン耐性の測定には保険適応がなく、実地臨床では耐性株の判定が困難である。そこで、エンテカビルへの切り替えの可否については、厚生労働省研究班のガイドラインを参考にすると良い。すなわち、ラミブジン投与開始から 3 年以上経過している症例では、すでに耐性株が出現している可能性が高いため、エンテカビルへの切り替えは推奨されない。しかし 3 年未満で特に HBV-DNA 量が 1.8 log copies/ml 未

- アデホビルの副作用として、腎機能障害に注意する。
- ラミブジン耐性株非出現例では、ラミブジンからエンテカビルへの切り替えが可能である。実地臨床では厚生労働省のガイドラインを参考に判断すると良い。
- 核酸アナログの投与により、肝不全の進行や肝発癌の抑止効果が期待できる。
- 肝硬変や肝癌の治療後であっても核酸アナログによる治療が推奨される。

満に抑制されている症例ではエンテカビルへの切り替えが可能である。また  $1.8 \log \text{ copies/ml}$  以上の症例では viral breakthrough がなければ切り替えが可能とされている。

### 耐性ウイルスの問題●

核酸アナログ長期投与で最も問題となることは、耐性ウイルスの出現である。耐性ウイルスの出現頻度は、治療前の HBV-DNA 量、治療中の抑制効果、核酸アナログ治療歴、核酸アナログの抗ウイルス効果、genetic barrier などに影響される。これまで報告されている各薬剤の耐性出現率を表 2 に示す<sup>1)</sup>。耐性ウイルスが出現し breakthrough hepatitis を起こしている症例ではレスキュー治療を検討すべきで、この場合交差耐性に注意し、耐性プロファイルの異なる薬剤を選択すべきである。なお、レスキュー治療の基本は、耐性を引き起こした薬剤を継続したまま新たな核酸アナログ製剤を追加投与するのが基本であり、薬剤をスイッチする切り替え投与は多剤耐性を引き起こすため推奨されない。

### 治療が予後に与える影響●

IFN 治療を受けた症例の予後調査により生存や肝不全防止に寄与することが示され、肝発癌も抑止したとの報告がある。また、ラミブジン長期投与により耐性ウイルスによる肝炎の再燃を認めずウイルスの抑制が続いていれば組織学的改善が認められる。ラミブジンの長期予後については Liaw, Y.F. らの無作為二重盲検試験が有名で、肝硬変など高度線維化症例で肝不全進行率や肝発癌率がラミブジン投与群で低かったことを報告した。また、わが国からも発癌抑止効果を示した case-control study が報告されている。このように核酸アナログ治療は肝機能改善効果および発癌

表 2 各抗ウイルス薬の耐性出現率

治療薬	耐性出現率
核酸アナログ未治療例	
ラミブジン	1年：15～30%，5年：～70%
アデホビル	1年：0%，5年：～30%
エンテカビル	1年：0%，2年：～1%
テルビブジン	1年：5～11%
ラミブジン耐性例	
アデホビル	2年：～20%
エンテカビル	1年：1%，2年：9%， 3年：～17%

(文献1)より改変引用)

抑止効果を有すると考えられているため、わが国の厚生労働省研究班のガイドラインでは、肝硬変や肝癌の治療後であっても核酸アナログによる治療が推奨されている。

### 特殊状態における治療●

#### 1. HIVとの重複感染例における治療

HBV/HIV 重複感染例では IFN $\alpha$  の治療成績は HBV 単独感染例に比べて効果が不良である。ラミブジン、エムトリシタビン、テノホビルは HBV と HIV 双方に抗ウイルス活性を持つが、ラミブジンの HBV/HIV 重複感染例における耐性出現率は4年で90%と高い。一方、テノホビルはラミブジン耐性 HBV にも効果的であり、ラミブジン耐性 HBV 出現率も低下させる。アデホビルは HIV には効果がなく、小規模の研究であるが144週の投与では HIV 耐性は確認されていない。最近、エンテカビルにも抗 HIV 作用があることが示され、HAART を行っていない HBV/HIV 重複感染例において、エンテカビル投与により HIV 耐性ウイルス (M184V) が出現したとの報告がなされたことから、エンテカビルは HBV/

- HIV 合併症例では、エンテカビル投与により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があり、エンテカビルは使用できない。
- 免疫抑制療法や化学療法を行う際には、HBs 抗原陰性例でも *de novo* の HBV 再活性化が起こり得るため、その予防と対策がきわめて重要である。

HIV 重複感染には推奨されない。また、テルビブジンも YMDD 変異のリスクがあるため用いるべきでないといわれる。したがって、B 型慢性肝炎に対して核酸アナログ治療を開始する前には、HIV の共感染がないか測定することが望ましい。

以上より、HIV との重複感染例における B 型慢性肝炎の治療は以下のように推奨されている。すなわち、HIV に対し HAART 療法が必要でない症例では、IFN $\alpha$  やアデホビルなどの抗 HIV 作用のない薬剤を用いるべきである。一方、HBV と HIV 双方の治療を要する症例では、テノホビルにラミブジンまたはエムトリシタピンを併用した HAART が推奨される。すでに抗 HBV 薬を含まない HAART 療法が HIV に対して効果的に施行されている症例では、抗 HIV 作用のない PEG-IFN $\alpha$  またはアデホビルが推奨される。ラミブジン耐性症例では、テノホビルまたはアデホビルを追加投与すべきとされる。その他、HAART レジメンを変更しなければならないときは、HBV に効果的な薬剤は HBe 抗原が十分セロコンバージョンしていない限り中止すべきではないとされている。

## 2. 免疫抑制薬または化学療法施行例における治療

HBV キャリアの 20~50% で HBV の再活性化が起こり、しばしば致死的である。HBV の再活性化はステロイドを含むレジメンや、リンパ腫に対するリツキシマブや慢性関節リウマチや炎症性腸疾患に対するインフリキシマブやその他の抗

TNF $\alpha$  治療薬で起こり得る。また、HBs 抗原陰性例でも *de novo* の HBV 再活性化が報告されており、現在そのスクリーニングや対策が議論されている。これら *de novo* B 型肝炎の予防や対策については、臨床医にとり必ず知っておくべききわめて重要な問題であるため、他稿に詳述されているので参考にされたい。

おわりに●

B 型肝炎の研究は、ゲノタイプや遺伝子変異をはじめとするウイルス学的要因と病態との関連が次々と明らかとなるなど、まさに日進月歩である。また、新しい治療薬も次々と開発されて来っており、B 型肝炎の診療は、今後も大きく変化すると考えられる。今後も最新の研究動向や治療成績に注目していく必要がある。

## 文 献

- 1) Lok, A.S. : Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology* 132 : 1586-1594, 2007
- 2) Asahina, Y. et al. : Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J Hepatol* 39 : 1063-1069, 2003
- 3) Chang, T.T. et al. : A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354 : 1001-1010, 2006
- 4) Lai, C.L. et al. : Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354 : 1011-1020, 2006





厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

全国のがん診療連携拠点病院において活用が可能な  
地域連携クリティカルパスモデルの開発に関する研究

平成 20～22 年度 総合研究報告書

(4/4 冊)

研究代表者 谷 水 正 人

平成 23 (2011) 年 3 月

# ウイルス肝炎の实地診療のポイント

## ●出席者

司会

和田 攻

中村 郁夫

荒瀬 康司

朝比奈靖浩

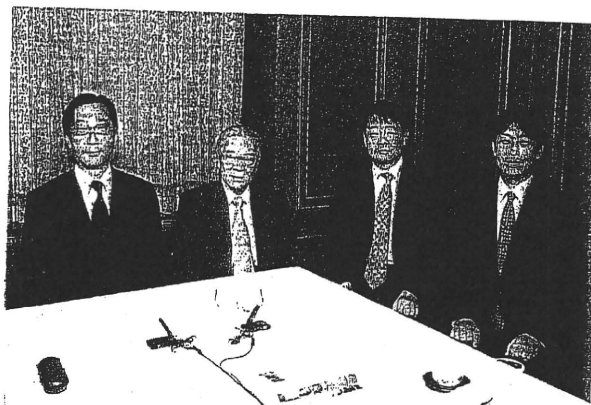
(発言順)

産業医科大学：学長

東京医科大学消化器内科：准教授

虎の門病院健康管理センター・画像センター：統括所長・肝臓科兼任

武蔵野赤十字病院消化器科：部長



写真左より中村、和田、荒瀬、朝比奈の各先生

## プロローグ

和田 肝炎ウイルスが発見されて、すでに20年ないし40年たちました。この間、多くの関係者のご尽力で、ウイルス肝炎の診療も大きな成果をおさめつつあり、これからの究極の目的は肝臓の撲滅に移りつつあります。

本日は、このような現状のもと、实地医家の先生方がどのように肝炎、ひいては肝臓の撲滅に力を発揮すべきかということを中心に、ご専門の先生方にお話を伺うことにいたしました。先生方、どうぞよろしくお願ひします。

### 慢性ウイルス肝炎は治る病気か

和田 肝炎ウイルスの治療法は日進月歩で、著しく進歩していると聞いています。早速ですが中村先生、突破口として大きな質問になるかもしれませんが、肝臓発生の最大の原因である慢性ウイルス肝炎というのは、すでに治る病気になったと考えていいかどうかということで、中村先生のお考え、その根拠、実態をお伺ひできればと思ひま

す。

中村 治ると言葉の定義によると思ひます。治るという用語を、肝細胞に感染した肝炎ウイルスを体内から完全に排除する、言い換えるとゼロにするという意味であると定義すると、答えはノーです。

和田 まだできないということですね。

中村 ええ。ただ、C型とB型では大きく違っていて、C型の場合はゼロに近い状態に持つていくことが可能ですが、B型の場合には体内から完全に排除することはできません。昔は臨床上問題ないと考えられていた、例えばHBs抗体陽性の患者さんやHBs抗原・HBs抗体陰性で、HBc抗体のみ陽性の患者さんからでも、ある状況においては重症型のB型肝炎を起こすことがわかっています。

一方、ウイルス肝炎の二つの重要な病態であるgrading, stagingという概念があります。gradingは肝炎の強さですし、stagingは線維化の進行度です。gradingは抗ウイルス療法やその他の治療によって抑えることができますし、その結果



和田 攻氏

●わだ・おさむ 1960年東大医学部卒，1965年東大臨床系(内科学)大学院博士課程修了，1967年東大講師(衛生学)，1973年助教授，1977年群大教授，1983年東大教授，1995年東大名誉教授・埼玉医大教授，2008年現職。

臨床医学と予防医学の融合，臨床から産業医学振興と産業医育成の一次・二次・三次予防医学の連携と実践に取り組んでいる。

医師は，まず病気を治すことを修学し，ついで病人を癒しケアすることを学び，最終的には健康の保持増進に務め，国手として地域医療や国の施策を推進すべきと考えている。

として発癌抑制が可能です。また，stagingに関しても，例えばC型慢性肝炎でウイルスを排除すると，5年に約1段階というスピードで，線維化を改善させることができます。grading, stagingという観点からは肝炎は治るといってもよいかと思えます。

和田 お話がありました，B型肝炎の治療の目的は，e抗原を陰性化して，あとはウイルスのDNAとか，ALTを低く抑えることであると習ったのですが，B型に関して現状は少し変わってきたということですか。

荒瀬 そうですね。B型肝炎の場合は，中村先生がおっしゃったように，HBs抗原が消えても，肝組織を調べると，HBウイルスが残っていることが多くみられます。しかしながら，ウイルスを抑え込むことが，肝臓の炎症の進展とか，あるいは肝癌発生の抑制に寄与します。したがって，現時点では，目標としてはHBウイルス量を $10^4$ な

いし $10^5$  copy/ml以下に抑え込むことが発癌抑制に効果的です。

一方，C型肝炎の場合には，抗ウイルス薬などによりウイルスが排除できますから，排除するのが一番いいと考えます。

和田 全体の目標からいって，かなり達しているが，完全ではないという状態なのですか。

荒瀬 そうですね。

和田 少しは取り残しがあって，どうしても肝癌に移行するのが出るということですか。

荒瀬 現在，B型肝炎では核酸アナログにより，80～90%の方でHBウイルス量を $10^4$ ないし $10^5$  copy/ml以下に抑え込めます。また，C型肝炎でも70%強の患者さんが抗ウイルス薬によりウイルス陰性化が可能となってきました。しかしながら，治療効果不良の場合もあり，このような場合には肝癌への移行が起りやすいと考えられます。肝硬変までいって治療を始めると，少し手後れという症例があります。

和田 全国民に対して肝炎ウイルスの検査をしようということやってきて，まだ未受診者がかなり多いとされていますが，去年ぐらいから7～8年かけて肝炎を全面的に撲滅しようというキャンペーンを始めていると聞いたのですが，実際は進んでいるのでしょうか。

荒瀬 実際には節目健診ということで，拾い上げを40歳過ぎたような方を対象としてやっているわけです。しかし，二つの問題点があります。第1は，皆さんがしっかり健診を受けてくれるかどうかということであり，第2はウイルスが陽性の場合に，その陽性の方が医療機関を実際に受診してくれるかどうかということです。

和田 朝比奈先生のお考えはどうですか。

朝比奈 まず慢性肝炎が治るかどうかというのは，中村先生の意見とほぼ一緒です。慢性ウイルス性感染ということで考えますと，この中にはAIDSをはじめたくさんの病気があるわけですが，中でもC型肝炎に関しては，ウイルスを駆除することができる唯一の病気といってもいいのではないかと思います。ほかのウイルスの慢性感

染は、AIDSにしても、ウイルスを体から排除することは非常に困難ですが、C型肝炎だけはそれが可能になっているということで、感染症としては治癒し得る珍しい病気と考えていいのではないかと思います。

### 肝癌は予防できるか

和田 日本人の肝癌死亡率は、癌の中の第4位とされて、年間3~4万人が亡くなると聞いております。しかも、現状ではC型肝炎の約半分は肝癌になっていくのではないかと、あるいはB型では1/10ぐらいが肝癌になるのではないかと聞いております。現状において、このようにある程度原因が明確であり、しかも現在の慢性肝炎の治療などから、予防もかなり進んできていることになりますと、肝癌は慢性肝炎と同じように、かなり治る病気になってきたと考えていいのでしょうか。荒瀬先生、どうですか。

荒瀬 おっしゃるとおりで、慢性肝炎、肝硬変の最終的な行き着く先は肝癌であり、その予防ができるかどうかが問題となります。日常臨床の現場では、表1に記した疫学的事項を念頭に入れ、診療にあたっております。治療介入しますと、C型肝炎に関してはウイルスが駆除により、慢性肝炎の段階では肝癌発生率が約1/10になります。肝硬変まで進行していても、肝癌発生率も約1/3まで低下します。

B型肝炎の場合は、HBs抗原が消失した400例で検討しますと、HBs抗原消失時慢性肝炎では、その後、発癌例はみられておりません。ところが、HBs抗原消失時肝硬変まで進展していきますと、年0.5%程度で肝発癌がみられました。以上より、HBs抗原が消失すれば予後は改善に向かうと考えられます。

和田 朝比奈先生のご意見はどうですか。

朝比奈 C型肝炎は、確かに荒瀬先生がおっしゃるように、ウイルスを駆除すると発癌率は減ると思います。当院の成績ですと、ウイルスが駆除できなかった症例の15年の発癌率は20%ぐらいありますが、ウイルスが駆除できると4%ぐら

中村 郁夫氏



●なかむら・いくお 1983年東京大学医学部を卒業し、東大病院内科にて研修。1985年虎の門病院消化器科医員、1987年東大病院第3内科医員、1988年癌研遺伝子研究施設部研究員。1991年東大病院第3内科医員、1993年同助手。1995年Georgetown大学研究員、1998年虎の門病院消化器科医員。1999年自治医大大宮医療センター(現:さいたま医療センター)消化器科助手、2001年同講師。2006年より東京医科大学消化器内科准教授、自治医科大学非常勤講師。専門分野は「ウイルス性肝炎の基礎(病態に関する分子免疫学的研究)および臨床」。

表1 日本人肝癌の疫学的事項

- ・肝癌死亡例:年間約3万5千人である
- ・肝癌の原因:約75%はHCVの持続感染,約20%はHBVの持続感染に起因する
- ・肝発癌危険因子:肝硬変,HCV,高齢,男性,アルコール多飲,血小板低値,AFP高値
- ・肝硬変からの肝癌発症率:HCVでは年5~8%,HBVでは年2~3.5%

い、1/5まで減ります。ただ、ゼロではないということがありますので、ウイルスが駆除できているとしても、高齢者とか、男性、線維化の進行している症例では、ウイルスが駆除できた後も数年間あるいは10年間ぐらいは、肝癌のスクリーニング、サーベイランスをしていかなければいけないと考えています。

和田 一次予防といえますか、輸血血液のチェックとか、あるいはB型肝炎では母子感染



荒瀬 康司氏

●あらせ・やすじ 1976年東大工学部修士終了, 1983年日大医学部終了, 1983年虎の門病院内科レジデント, 1988年同消化器科医員, 2000年同消化器科医長, 2008年より現職。

内科・消化器・肝臓学会の専門医・指導医・評議員等。虎の門病院の基本理念の第1は医学への精進と貢献であり, この理念実現のために上司より, 次の3点の力をつけるよう教育されてまいりました。① 模倣力: 先輩の診療技術を上手にまね, 技術の向上に努めること, ② 企画力: 例えば originality のある研究論文を英文で発表するよう企画力をつけること(指導のお陰で査読のある英文原著は252編, うち top name で50編となりました), ③ 質問力: 後輩の医師に建設的な質問を繰り返し, 千変万化の動きに対応でき, 向上心・研究心旺盛な医師に育て上げていくこと。私もこの3点を念頭に医学の世界に少しでも貢献できればと思っております。

の予防などがかなり進んで, 入口でかなり抑えることができるようになってきましたね。

その後, 慢性肝炎とか, 肝硬変が治療によってある程度抑えられてくると, 将来的には, かなり時間がかかるかもしれませんが, 肝臓はほとんど減ってくると考えていいのですか。

荒瀬 減ってくると思います。

和田 統計によると, 肝臓の発生が頭打ちになったということを聞きますが, かなり減ってくるということですか。

荒瀬 2000年ごろは年間4万人が肝臓に罹患していましたが, 現在は3万5,000人程度にまで減少していると思います。減ってきた理由としては, 注射器・針の使い捨てによる血液感染機会の

減少, ウイルス性肝炎に対する抗ウイルス薬の普及などが考えられます。

和田 肝臓の専門医は職を失ってしまうことになってきますね。

荒瀬 肝炎ウイルスに関しては減ってくることは喜ばしいですね。

朝比奈 ただ, 肝臓の発生様式もだいぶ変わってきてまして, 従来, 肝臓は男性に多いといわれていたと思います。確かに当院の成績でもそうですが, それを年齢別に詳しくみると, 最近はある特徴があることに気づきました。それは高齢者になると女性の方が多いいということ。確かにウイルス肝炎を撲滅するというので, 減る分はあるのですが, 今, 国民の高齢化がだいぶ進んできていますので, 肝臓癌の発生はまだまだ起こってくるのではないかと考えています。

和田 当分は手を抜くことはできないということですね。

荒瀬 ウイルスのほうは減るとは思いますが, 最近ではメタボリック関係で, 脂肪性肝障害の増加がみられております。

和田 そちらのほうからの肝臓の疾病があるということですね。

荒瀬 メタボリックシンドロームに関してですが, 当院の検診センターですと, 年1万3,000人くらい人間ドック受診者がおられますが, 1/3近くが脂肪肝です。脂肪肝のうち悪い脂肪肝, NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)というのがあるって, このNASHからの肝硬変進展・肝臓発生が問題となってきております。さらに, 脂肪肝ですと, 糖尿病, 高血圧, 慢性腎障害(CKD)などの肝外病変の合併もみられます(表2)。したがって, 今後の肝臓学者は肝以外に代謝・循環器, その他幅広い臨床経験が必要となります。

和田 そっちもやらなければいけなくなってくるということになりますね。

慢性ウイルス肝炎診療の病診連携  
——治療は専門医がすべきか——

和田 このような状況のもとで, 実地医家の先

表2 非アルコール性脂肪性肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH)について

概念	肝細胞の脂肪化(30%以上)と小葉内の炎症に加え、肝細胞の風船様腫大、類洞内線維化、Mallory小体のうちいずれかが伴うもの
発症機序	肥満、高脂血症、耐糖能異常などのインスリン抵抗性を主要因とするメタボリックシンドロームとの関連で肝への脂肪沈着が起こる。次いで、酸化ストレス、鉄過剰、エンドトキシンおよび各種アディポサイトカインが関与して炎症を有したNASHに至る
頻度	NASHと単純性脂肪肝をあわせ非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)としている。人間ドック受診者の約30%が腹部超音波検査にて脂肪肝と診断される。脂肪肝の30~40%がNAFLDであり、さらにNAFLDの約1/10がNASHである
NASH 絞込みの目安	① 1日あたりの飲酒量がエタノール換算で20g以下であることが前提となる。② 肝炎ウイルス・自己抗体が陰性、③ 血清フェリチン値高値、④ ヒアルロン酸などの肝線維化マーカー高値などを目安とする
予後	一部の症例は肝硬変にまで進行し、ときに肝癌発症をみる。また、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病(CKD)などの合併症も多い

生方に求められている診療、特に病診連携が非常に重要になってくるとされていますが、朝比奈先生、治療は初めはやはり専門医がすべきものと考えていいのですか。

朝比奈 はい。C型肝炎にしても、B型肝炎にしても、治療適応の決定には専門性を要します。厚生労働省もガイドラインをつくっているのですが、毎年改訂されています。実地医家の先生方は、ほかの病気もご覧になっているわけで、すべてのガイドラインを毎年アップデートしていくのはなかなか大変なご苦労かと思えます。また、ガイドラインはあくまでも一般的なガイドラインですので、治療適応においては、患者さん個々において決める必要があります。それには専門性が求められますので、最初の時点では専門医で、と考えています。

朝比奈靖浩氏



●あさひな・やすひろ 1988年滋賀医科大学医学部卒業。1988年東京医科歯科大学医学部第二内科入局。1996年米国コネチカット大学医学部消化器科留学。1998年武蔵野赤十字病院消化器科副部長。2009年より同部長。武蔵野赤十字病院医療連携センター副センター長併任。東京医科歯科大学医学部臨床准教授併任。専門研究分野は肝炎・肝癌の診断・治療・病態解明、特に基礎的知見を生かした臨床研究。

ただ、インターフェロン治療にしても、核酸アナログ治療にしても、長く続く治療ですので、その治療経過においては、診療所の先生と専門医が連携してやっていくことが重要だと思います。

和田 しかし、実際に肝臓の専門家は、そんなに多くないですね。数千人ですか。キャリアは200万人ぐらいいらっしゃるわけで、専門家が全部面倒をみられますか。

荒瀬 専門家がすべて行うわけではありません。紹介患者さんの場合、治療方針まではこちらが決めますが、その後の治療などは実地医家の先生方の協力を得て行っております。

和田 方針は専門家がやって、その後は実地医家の先生に助けを求めて、一緒にやらなければいけないということでしょうかね。

荒瀬 治療方針決定は専門家のコンサルトを得たほうがよいと思います。すなわち、① 治療するのかしないのか、② 治療を行うとすれば、ウイルスを撲滅する治療を行うのか、あるいはウイルスから肝臓を守るほうの肝庇護的な治療を行う



のかという2点は、専門家と相談して決められたほうがよいのではないかと思います。

和田 中村先生は、その辺はどうでしょうか。

中村 お二人の意見と同じで、その患者さんの診断・治療において重要な場面では、専門医が積極的に関与したほうがよいと思います。ただし、クリニックを開いている先生の中でも、肝臓病の診療経験の差は非常に大きく、大学病院や市中病院で、多くの肝疾患の症例を経験されたうえで開業された先生方もおられますので、その点も考慮して、よりよいネットワークをつくっていくことが大事であると思います。

和田 実際に専門家が必要というのは、治療法が日進月歩で進んでいるとか、あるいはテーラーメイド的な治療をきちんとやらなければいけないということが理由になっているのでしょうか。

荒瀬 そういうことです。

— どの時点で専門医に紹介するか —

和田 どの時点で専門家に紹介するかということですが、荒瀬先生はどのようにされておられますか。

荒瀬 専門医相談のタイミングとしては、①肝機能異常の診断が不明瞭のとき、②治療をすべきか否か迷うとき、③治療法の選択に迷うとき、④肝癌発症リスクが高いとき、などがあります(表3)。特にウイルス性肝障害の場合には、ウイルス陽性であったことが確認できた時点で、治療方針決定のために、一遍は専門家に相談されるのがよろしいのではないかと思います。

和田 それはB型でもC型でも同じ考えていいのですか。

荒瀬 同じ考えでよいと思います。治療によりトランスアミナーゼ低値安定化、AFP正常化、さらにB型ではHBV-DNAが $10^4$  copy/ml以下となった場合には安定化していると思われれます。

和田 しかし、その間、間隔を置いてきちんとチェックしなければいけないということですね。それが実地医家の役目になるということですね。

いずれにしても、肝炎ウイルスがどの程度存在しているかというのは重要な因子になりますね。したがって、実地医家の先生が、例えばHBs(+)の場合とか、HCV(+)の場合は、ウイルス検査をとりあえず実地医家がやって判断して、専門家に送るということになるのですか。

荒瀬 治療方針を専門家と相談なさるのがよい

表3 実地医家が専門医に紹介・相談するとき

専門医相談のタイミング	具体内容
1. 診断が不明瞭のとき	肝障害の原因が通常の血液・尿検査などにて不明のとき
2. 治療をすべきか否か迷うとき	60あるいは70歳以上でトランスアミナーゼが比較的低めの場合などで治療したほうが良いのかどうか迷うとき
3. 治療法の選択に迷うとき	治療したほうがよさそうだが、IFNを使用すべきなのかIFN以外の治療法を行うのか迷うとき
4. 肝癌の発症リスクが高い症例	肝硬変、HCV陽性、高齢、男性、血小板低下、AFP高値などの因子を多く有した例
5. その他	治療難治例など



と思います。

—— 病診連携の実際 ——

和田 病診連携の実際についてお話を伺いたいと思います。中村先生、具体的に実地医家はどのような考えを持っていけばいいか教えていただけますか。

中村 今までもお話があったとおり、肝炎の病態に関する知識や治療方針は、先ほど朝比奈先生からガイドラインが毎年リバイスされるという話がありましたように、日進月歩です。ですから、その点からも専門医とクリニックの先生方との間の連携は、今まで以上に強くしていくべきだろうと思います。

例えば、診断という面でいいますと、先ほどのウイルスマーカー陽性という場面もありますが、そのほかに、健康診断や内科以外の科の診療で肝機能障害を指摘され、その病態を解明するという目的でクリニックを受診されることがあります。その時点で、臨床医家の先生にB型、C型の肝炎ウイルスマーカーのチェックや、その他自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変などのルールアウトをしていただければとは思いますが、もしなかなか難しければその病態の精査という意味でも(表4)……。

和田 専門家にお願いしていいということですね。

中村 はい、いいと思います。また、大きな器械を必要とするような画像診断、CTやMRI、造影超音波検査の目的でのご紹介も積極的に行っていただきたいと思います。

また、今は以前と違い、保険診療上、インターフェロン治療のための肝生検は必要ありませんが、入院の必要な検査、例えば肝生検などに関しても積極的に専門医に依頼していただければと思います。

和田 実際に実地医家の立場になりますと、専門医を知っている先生方は、そこでネットワークができてお願いできると思いますが、そのような先生を知らない場合は、県にある拠点病院に相談

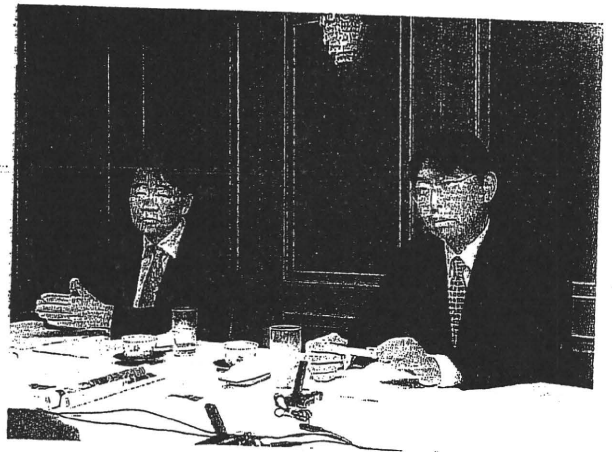


表4 専門医への紹介前の検査項目

<b>血算・凝固</b>
血小板数, 白血球数(分画を含む), 赤血球数, Hb, プロトロンビン時間(PT)
<b>生化学</b>
AST, ALT, $\gamma$ -GTP, LDH, TP, Alb, 蛋白分画, T.bil, D.bil, TG, TC, ChE, (IgG, IgM)
<b>ウイルスマーカー</b>
HCVに関して: HCV抗体, HCV-RNA定量(Real Time PCR: TaqMan法), HCV-RNAジェノタイプ*(1a, 1b, 2a, 2b)またはHCVグルーピング(1型, 2型)
HBVに関して: HBs抗原, HBs抗体, e抗原, e抗体, HBc抗体, HBV-DNA定量(Real Time PCR: TaqMan法), HBV-DNAジェノタイプ*(A, B, C, D, E, F, G, H), (HBVコア関連抗原)
<b>自己抗体</b>
抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体(M2抗体), (抗平滑筋抗体, P-ANCA)
<b>その他の血液検査</b>
線維化マーカー(ヒアルロン酸, P IIIp, IV型コラーゲン) 腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, (AFP L3分画)) 甲状腺機能(FT <sub>3</sub> , FT <sub>4</sub> , TSH) FBS, HBA <sub>1c</sub> 肝炎ウイルス以外のウイルスマーカー フェリチン
<b>腹部超音波検査</b>

注: \*は保険適応外の検査。

表5 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 5.0 log IU/ml 300 fmol/l 1 Meq/ml 以上	Peg-IFN $\alpha$ -2b + ribavirin (48~72 週間)	Peg-IFN $\alpha$ -2b + ribavirin (24 週間)
低ウイルス量 5.0 log IU/ml 300 fmol/l 1 Meq/ml 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN $\alpha$ -2a (24~48 週間)	IFN (8~24 週間) Peg-IFN $\alpha$ -2a (24~48 週間)

(平成20年度厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班」による)

するという形になるのでしょうか。

荒瀬 そういことです。

和田 それが一番手っ取り早いということで、そして紹介してもらおうという形をとるといことですね。

肝臓学会で各支部にそのような拠点があるという話を聞いていますが。

荒瀬 区にもあります。

和田 区にもありますか。肝臓学会もつくっているのですか。

荒瀬 はい。例えば中野区だったら二つぐらい、肝臓病拠点病院があります。

和田 あるということですか。そういうところへお願いしてもいいということになるわけですね。

平成19年度に厚生労働省が肝疾患診療体制のガイドラインを出したと聞いていますが、それにもそういうことがきちんと書いてあるのでしょうか。

荒瀬 と思います。

朝比奈 最初にもお話があったように、国は肝癌を撲滅するため、ウイルス肝炎検診を平成14年度から5年間やりました。平成19年に終わって、よく調べてみると、いろいろな問題点が浮き彫りとなってきました。すなわち、受診率が低いとか、あるいは受診して陽性だとわかっても、専

門医を受診していないとか、さらに専門医を受診しても、インターフェロン治療や適切な治療に結びついていないことがわかりました。国のほうもこれではいけないということで、肝炎対策に非常に力を入れていて、医療費助成制度もすでに始まっています。

C型慢性肝炎の治療方針ということになりますと、厚生労働省研究班のガイドラインが参考になると思います。これによると、ウイルスゲノタイプとウイルス量により、それぞれ初回治療において推奨される治療が示されています(表5)。C型慢性肝炎の約70%を占める、ゲノタイプ1型かつ高ウイルス量の症例、すなわち難治例ではペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を48週ないし72週施行することが勧められています。これにより、インターフェロン単独24週治療では10%足らずの著効率であったこれらの症例でも、約50%の症例にウイルス学的著効が得られるようになってきました。48週で良いのか72週に延長投与したほうが良いのかは、後で述べますように、主に治療中の抗ウイルス効果を参考に決めていきます。

また、比較的治りやすいゲノタイプ2型についても、高ウイルス量症例では初回投与でもペグインターフェロンとリバビリンの併用療法の24週投与が推奨されています。

一方、低ウイルス量症例では、ゲノタイプ1型でも2型でもリバビリンを併用しなくても効果が十分であることから、(ペグ)インターフェロンの単独療法が推奨されています。

さらに、このガイドラインでは過去にインターフェロン療法をすでにお受けになった人に対する、再治療の指針も示されています。それによると、再治療に際しては、前回治療が効かなかった要因をよく検討して、ウイルス駆除を目指した治療なのか、肝炎進展予防を目指した治療、すなわちALTやAFPの安定化を目指した治療なのかを、選択すべきとされています。前者の場合にはやはりインターフェロンとリバビリン併用療法が基本になりますし、後者の場合でもインターフェ

表6 肝機能異常者の検査の流れ

検査の順	具体内容
1. 肝機能異常が真に肝臓由来か否かを検査	全身の循環不全、胆石などによる閉塞性黄疸、筋障害、敗血症などでも見掛け上の肝機能障害がみられる。そこで、原因病巣・主病巣が肝臓なのかそれ以外なのかを検査する
2. 緊急の対応が必要か否かの検査	劇症肝炎、重症型肝炎などで生命の危機がみられ、強力な治療が直ちに必要か否かを判定する
3. 原因精査のための検査	ウイルス性、自己免疫性、アルコール性、代謝性、薬剤性など肝機能異常の原因を決める検査を行う
4. 肝障害病期の進展度を調べる検査	慢性肝炎・肝硬変などの程度進展しているかを調べる検査を行う
5. 合併症の有無・程度を調べる検査	肝癌・食道胃静脈瘤・肝性脳症に加え、腎・甲状腺・肺・心・唾液腺・糖尿病などの肝外病変などを検査する

ロン単独療法をまず検討すべきと思います。

和田 実際には実施されていると考えていいわけですね。

朝比奈 そうです。

和田 実地医家はそういうものを知って、それに組み込んでいくということですね。それと受診しない患者さんなどに、実地医家の先生が意識的に「受診しなさい」ということをやるのが、実地医家の役目にもなりますね。

健診結果異常者の実地医家の対応のしかた  
—— 肝機能異常者の検査手順と治療適応 ——

和田 現在、健診では、必ず肝機能検査を行い、あるいは内視鏡をやる場合とか、手術の場合、必ずウイルスチェックをやりますね。そういったことで、かなり患者さんの発見がされていると聞いております。実際に肝機能異常者が発見されたときに、必ず実地医家に相談に来るだろうと思います。そういった場合、実地医家は何をやればいいのかということに多分なるだろうと思いますが、最近、ALTの正常値が問題になっているということですが、そういったことを含めて、荒瀬先生からお話いただけますか。

荒瀬 まず肝機能障害が認められた場合は、第1に肝機能異常値が真に肝臓由来か否かを調べます。肝由来の障害であれば、緊急の対応が必要か、原因、肝障害病期の検査、合併症などの順で検査します(表6)。肝炎ウイルス陽性の場合には、ウ

イルスのタイプとウイルス量が重要となります。

和田 実地医家としては、そういったことをある程度検査して、ある程度予測を立てながら専門医と相談していくという形になるわけですね。

荒瀬 そういうことになります。

—— 肝炎ウイルスマーカー陽性者の  
検査手順と治療適応 ——

和田 今、ウイルスマーカーを健診でもしばしば測りますが、ウイルスマーカーで陽性であった場合、中村先生、どのような検査手順になるのでしょうか。

中村 荒瀬先生の話と重複しますが、例えばHCV抗体が陽性の場合には、まずHCV-RNA<sup>+</sup>の評価をする。今、HCVの定量には、TaqMan法というリアルタイムPCRによる方法が用いられていて、その感度は $10^{1.2}$  IU/mlです。さらに遺伝子型も調べていただきたいのですが、厳密な意味でいうと、今、1a・1b、2a・2bというゲノタイプの検査には保険が通っていません。セロタイプ、すなわちグループ1かグループ2の検査までは保険が通っているので、グループ1、2のほうはチェックして、ゲノタイプは専門医のほうに任せるといっていいと思います。

続いて、肝機能、すなわち生化学検査、血算、合成能をみるプロトロンビン時間などをみたくうえで、可能であればヒアルロン酸などの線維化マーカーをみていただく。さらに腫瘍マーカーの

AFP と PIVKA-II を採血でチェックしていただくということだと思います。

次に、可能であれば腹部の超音波検査も行っていただきたいと思います。ただし、最初にお話ししましたが、エコーに関して、どのぐらいの肝疾患症例、慢性肝炎、肝硬変の腹部エコー検査を経験しているかによって、エコー検査で得られる結果、評価は、かなり差があります。ですから、エコー検査を実地医家の先生自身で行うか、あるいは専門医に依頼するかはその先生の症例経験によって決めていただければいいと思います。

C型のウイルスマーカーの落とし穴について補足します。ときどきあることですが、HCV抗体の値(カットオフインデックス)が1.0に近い場合です。昔はグレーゾーンとして(±)があったのですが、最近は(+)か(-)かに決めてしまいます。例えば1.1とか、1.2の場合には、再検すると0.9になるようなこともあります。これがfalse positiveなのか、あるいは既感染なのかという鑑別は、なかなか判断するのは難しいですが、そういう場合があることを念頭に入れておいていただければと思います。

検査結果を評価した後に治療方針を決めます。治療法の適応を決める基準としてガイドラインがあり、その治療方針は、遺伝子型、ウイルス量、ALT値、血小板などによって決まってきます。

一方、B型に関しても同様の手順を進めます。例えば、HBs抗原陽性であれば、HBV-DNAを評価して、肝機能、腫瘍マーカーをみたうえで、腹部エコーを行い、それらの結果を評価します。その評価により、ガイドラインに基づいて治療方針を決めていきます。

ただ、ガイドラインも毎年リバイスされるのですが、ガイドラインの背景を理解することや、ガイドラインの実際の使いかたに関しては、経験の少ない先生には厳しい面もあるので、そこは専門医に相談していただければと思います。

和田 実際にマーカーの使いかたなどで注意しなければいけないような点はありますか。HCVの陰性の読みかたとか、そのような点はどうで

しょうか。

中村 一つは、先ほど朝比奈先生からも話がありました。人間の体にウイルスが感染した場合に、ウイルスが体内から完全に排除されてゼロになることはあり得ません。したがって、どんなにウイルスの定量法の感度が良くなっても、血液中のC型肝炎あるいはB型肝炎の肝炎ウイルスの量が感度以下になることと、体内からウイルスが完全に排除されることの意味合いは違います。

最近はありませんが、以前は研究会で、「インターフェロン、リバビリンの治療を行ったときに、治療の途中でHCV-RNAが陰性になった段階で、治療をやめていいのでしょうか」という質問が出たこともあります。ウイルスの血中の濃度は、検査で感度以下であることとゼロであることとは違うという点を再認識していただきたいと思っています。

#### ウイルス肝炎診療のポイント

——慢性肝炎における staging と

grading のすすめかたと評価のしかた——

和田 ウイルス肝炎の実際の診療のポイントとコツについてお話し願えればと思います。荒瀬先生、先ほどもちょっと staging とか grading の話が出ましたが、一番初め、ウイルスが(+)の場合には、急性か慢性かはきちんと見分けなければいけないということですか。

荒瀬 はい、そうです。急性肝炎ですと、3ヵ月とか、6ヵ月とかみている間にウイルスは減少していきませんが、キャリア状態ですとなかなかウイルスが減っていきません。慢性肝障害では病期の進展度を調べるのが、将来、あるいは治療を選択するうえで非常に重要なことだと思います。staging, grading を調べる検査は、血液・画像、そして病理学的検査があります(表7)。

当院でインターフェロンを6,000例程度やっているのですが、以前は全例腹腔鏡ないし肝生検で grading, staging を決めて行っていました。最近では年齢がご高齢の方には腹腔鏡を避けるようになってきましたが、初回は、staging, grading の