

特集 心臓弁膜症

- 展 望 これからの心臓弁膜症……………中谷 敏 (大阪大学)
- 解 説 僧帽弁疾患の病因と病態……………柴山謙太郎 (榊原記念H)
 大動脈弁疾患の病因と病態……………山田 聡 (北海道大)
 三尖弁疾患・肺動脈弁疾患の病因・病態・診断……………三神 大世 (北海道大)
 全身疾患と弁膜症……………木原 康樹 (広島大学)
- トピックス 動脈硬化と大動脈弁石灰化—その類似点、相違点……………山本 一博 (大阪大学)
 薬剤性弁膜症……………伊藤 早希 (島根大学)
 カテーテルを用いた弁膜症治療……………池野文昭 (スタンフォード大)
- 診断と治療 身体所見で診断と重症度評価にどこまで迫れるか……………室生 卓 (大阪市大)
 心エコー図による僧帽弁疾患の診断と重症度評価……………榎 健之 (大阪市大)
 心エコー図による大動脈弁疾患の診断と重症度評価……………村田 和也 (山口大学)
 弁膜症診療におけるCT, MRIの役割……………田中 良一 (岩手医大)
 弁膜症における内科的治療とその意義……………岩永 史郎 (慶應大学)
 感染性心内膜炎の診断と治療……………赤石 誠 (北里研H)
 僧帽弁疾患の手術適応と最近の進歩……………種本 和雄 (川崎医大)
 大動脈弁疾患の手術適応と最近の進歩……………南 一司 (神戸大学)
 弁膜症手術後症例の診療の実際……………石塚 尚子 (東女医大)
 人工弁機能不全の診断と治療……………三宅誠 (天理よろづH)

今月の論壇／診断の指針・治療の指針／グラフ

●定期ご購読は

ご希望の月より受付けてお
 ります。
 最寄りの書店または小社へ
 直接お申し込みください。
 下記のホームページから
 お申し込みができます。

年間割引価格 39,000円
 (税込/増刊号1冊合)

●Back Number

2010年

- 1月号 高血圧診療-新ガイドラインでどう変わる
 2月号 痛風・高尿酸血症をめぐって
 3月号 感染症制御のための公衆衛生の役割
 4月号 すべての医師のための骨粗鬆症診療ガイド2010
 増刊号 日常診療に使えるガイドライン特集—より良い診療を目指して
 5月号 うつを診る
 6月号 腎不全を診る
 7月号 メンズヘルス
 8月号 心筋症・心筋炎—基礎と臨床の最前線 2010
 9月号 肥満症 update
 10月号 肺炎 2010
 11月号 心身医学の挑戦—心療内科からすべての診療科へ
 12月号 パーキンソン病

- 定価 2,625円 (税込)
 定価 2,625円 (税込)
 定価 2,625円 (税込)
 定価 2,625円 (税込)
 定価 8,610円 (税込)
 定価 2,625円 (税込)

KAN・TAN・SUI
(Japan)

肝胆脾 2010 11

特集●肝疾患の地域連携医療 —肝疾患診療連携拠点病院、 公費助成制度、治療計画の運用—

〔巻頭言〕肝疾患の地域連携医療—肝疾患診療連携拠点病院、
公費助成制度、治療計画の運用—

拠点病院

- 肝疾患診療連携体制の整備
- 肝炎情報センターの役割
- 県行政からの視点
- 拠点病院からの視点
- 開業医からの視点—肝疾患の地域連携医療—

各地域の取り組み

- 石川県の取り組み
- 山梨県における肝炎対策
- 広島県におけるC型肝炎の診療体制作り
- 埼玉県の取り組み
- 長野県の取り組み

医療連携パス

- HBV治療と医療連携パス
- C型肝炎インターフェロン治療地域連携クリティカルパス
- 長崎県での医療連携—IFN手帳とあじさいネット
- NAFLD/NASH診療の医療連携パス
- 肝細胞癌治療と医療連携パス

公費助成制度と障害者認定の詳細とそのポイント

- 肝疾患の地域連携計画
- B型肝炎とC型肝炎治療薬
- 肝移植と免疫抑制剤
- 非代償性肝硬変

〔座談会〕肝疾患の地域連携医療—肝疾患診療連携拠点病院、
公費助成制度、治療計画の運用—

(司会) 市田隆文 / 清上雅史 / 吉澤 要 / 山田剛太郎

Vol.61 No.5 Nov. 2010 アークメディア

❖特集 “肝疾患の地域連携医療

—肝疾患診療連携拠点病院，公費助成制度，治療計画の運用—”

[巻頭言] 肝疾患の地域連携医療—肝疾患診療連携拠点病院，公費助成制度，
治療計画の運用—…………… 国立国際医療研究センター 溝上 雅史…709

拠点病院

肝疾患診療連携体制の整備…………… 厚生労働省健康局 丸本 芳雄，他…711

肝炎情報センターの役割…………… 国立国際医療研究センター 正木 尚彦…721

県行政からの視点…………… 静岡県健康福祉部医療健康局 竹内 浩視…731

拠点病院からの視点…………… 順天堂大学医学部附属静岡病院 玄田 拓哉，他…737

開業医からの視点

肝疾患の地域連携医療…………… 宜保消化器科内科クリニック 宜保 行雄…743

各地域の取り組み

石川県の取り組み…………… 金沢大学 酒井 明人，他…753

山梨県における肝炎対策…………… 山梨大学 坂本 穰，他…763

広島県におけるC型肝炎の診療体制作り…………… 広島大学 高橋 祥一，他…773

埼玉県の取り組み…………… 埼玉医科大学 持田 智，他…781

長野県の取り組み…………… 信州大学 吉澤 要，他…791

医療連携パス

HBV治療と医療連携パス…………… 千葉大学 横須賀 収，他…799

C型慢性肝炎インターフェロン療法地域連携クリティカルパス
…………… 国立病院機構熊本医療センター 杉 和洋，他…807

長崎県での医療連携—IFN手帳とあじさいネット
…………… 国立病院機構長崎医療センター 八橋 弘，他…819

「投稿論文」募集のご案内

本誌では肝・胆・膵疾患の基礎と臨床に関する新知見のある論文の
投稿を歓迎いたします。巻末の投稿規定をご覧ください。
下記宛に書留郵便でお送りください。

株式会社 アークメディア 【肝胆膵】編集部 〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1

NAFLD/NASH 診療の医療連携パス…………… 大阪府済生会吹田病院 水野 雅之, 他…829

肝細胞癌治療と医療連携パス…………… 東京医科大学茨城医療センター 池上 正, 他…837

公費助成制度と障害者認定の詳細とそのポイント

肝疾患の地域連携計画…………… 武蔵野赤十字病院 泉 並 木…847

B型肝炎とC型肝炎治療薬…………… 川崎医科大学 富山 恭行, 他…853

肝移植と免疫抑制剤…………… 福岡大学 竹山 康章, 他…861

非代償性肝硬変…………… 奈良県立医科大学 福 井 博…871

❖座談会 “肝疾患の地域連携医療－肝疾患診療連携拠点病院、
公費助成制度、治療計画の運用－”

(司会) 市田 隆文 溝上 雅史
 (順天堂大学静岡病院) (独立行政法人)
 (消化器内科) (国立国際医療研究センター)

吉澤 要 山田 剛太郎 …………… 879
 (信州大学) (川崎病院) (発言順)
 (消化器内科) (肝臓消化器病センター)

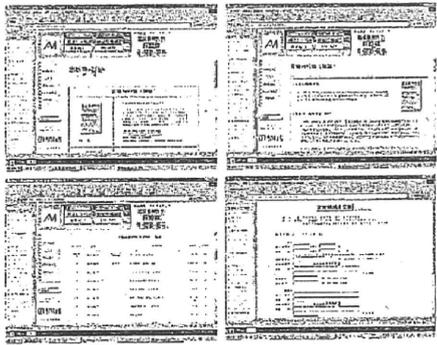
❖海外学術集会紀行

EASL Volcano 顛末記…………… 国立国際医療研究センター 溝上 雅史…893

バックナンバー案内・広告掲載一覧…………… 898 投稿規定…………… 899

次号予告・編集後記(市田 隆文)…………… 900

**アークメディア
ホームページ開設!** <http://www.arcmedium.co.jp>



- ▽What's New
新刊書籍のご案内や新企画などをお知らせするコーナーです。
- ▽出版物紹介
弊社発行の月刊誌「肝胆膵」「骨・関節・靭帯」「臨床精神医学」の過去5年間の特集一覧を掲載しています。また今後の特集予定、最新号の編集後記を紹介し、わかりやすく表示しています。
- ▽ご注文
- ▽関連LINK
- ▽雑誌投稿規定
月刊誌「肝胆膵」「骨・関節・靭帯」「臨床精神医学」の投稿規定です。ふるってご投稿ください。
- ▽事業紹介

わかりやすい 疾患と処方薬の解説 2010

本書は、前年度版を小改訂し、よりわかりやすい書籍を目指して企画されました。最新の薬学教育6年制モデルコアカリキュラムに基づいて構成され、4年次から6年次にかけての薬物治療学、処方学（処方解析学）の基礎から臨床応用までを十分にカバーし、さらに薬剤師免許取得後も臨床現場の実践で活用できるよう工夫されています。

●監修

齋藤 康
(千葉大学学長)

●編集委員

市田隆文
(順天堂大学静岡病院教授)

伊藤芳久
(日本大学教授)

小野真一
(日本大学准教授)

小野寺憲治
(横浜薬科大学教授)

小佐野博史
(帝京大学教授)

鈴木 孝
(日本大学教授)

西野秀夫
(岩手医科大学教授)

吉川敏一
(京都府立医科大学教授)

若林広行
(新潟薬科大学教授)

B5判 並製本
2色刷
定価 6,300円
(本体 6,000円)

本書の目次

- 第1章 総論
 - 薬物療法とは
 - 医療における薬剤師の役割
 - 時間治療
 - 医薬品の適正使用と医薬品情報
 - 臨床試験の倫理性と科学性
 - 薬剤疫学と市販後調査
- 第2章 脳神経疾患
 - 脳内出血
 - 脳梗塞
 - くも膜下出血
 - 一過性脳虚血性発作
 - パーキンソン病
 - 重症筋無力症
 - 片頭痛
 - 脳炎・髄膜炎
- 第3章 精神疾患
 - てんかん
 - 統合失調症
 - 認知症
 - 躁うつ病（気分障害）
 - 神経症（神経症性障害）
 - 心身症
 - アルコール依存症
 - 薬物性依存症
- 第4章 循環器疾患
 - 心不全
 - 不整脈
 - 狭心症
 - 心筋梗塞
 - 高血圧症
 - 閉塞性動脈硬化症
- 第5章 呼吸器疾患
 - 気管支炎
 - 肺炎
 - 気管支喘息
 - 慢性閉塞性肺疾患（肺気腫）
 - 肺結核
 - インフルエンザ
 - かぜ症候群
- 第6章 消化器疾患
 - 消化性潰瘍
 - 肝炎・肝硬変
 - 膵炎
 - 過敏性腸症候群
 - クローン病
 - 潰瘍性大腸炎
 - 胆石症
 - 虫垂炎
- 第7章 腎臓・泌尿器疾患
 - 糸球体腎炎
 - 腎不全
 - ネフローゼ症候群
 - 糖尿病性腎症
 - 前立腺肥大症
 - 尿路結石
 - 薬剤性腎障害
 - 尿路感染症
 - 輸液療法
- 第8章 骨・関節疾患
 - 骨粗鬆症
 - 変形性関節症
 - 骨軟化症
- 第9章 内分泌・代謝疾患
 - 糖尿病
 - 脂質異常症（高脂血症）
 - 高尿酸血症・痛風
 - 甲状腺機能異常症
 - クッシング症候群
 - 尿崩症
 - その他の内分泌疾患
 - 上皮下小体機能異常症
 - 原発性アルドステロン症
 - アジソン病
- 第10章 免疫疾患
 - アナフィラキシーショック
 - 後天性免疫不全症、HIV感染症
 - 自己免疫疾患
 - 全身性エリテマトーデス
 - 関節リウマチ
 - シェーグレン症候群
 - ベーチェット病
- 第11章 血液・造血器疾患
 - 鉄欠乏性貧血
 - 再生不良性貧血
 - 腎性貧血
 - 播種性血管内凝固症候群（DIC）
 - 血友病
 - 静脈血栓・塞栓症
 - 紫斑病
 - 汎血球減少症
- 第12章 産科・婦人科疾患
 - 更年期障害
 - 子宮内腺症
 - 異常妊娠・異常分娩
 - 不妊症
 - 妊娠と薬剤
- 第13章 皮膚疾患
 - 蕁麻疹
 - 光線過敏症
 - アトピー性皮膚炎
 - 接触皮膚炎
 - 帯状疱疹
 - 皮膚真菌症
 - 薬疹
 - 乾癬
- 第14章 眼科疾患
 - 緑内障
 - 白内障
 - 結膜炎
 - 糖尿病網膜症
- 第15章 耳鼻咽喉科疾患
 - メニエール病
 - アレルギー性鼻炎
 - 花粉症
 - 副鼻腔炎
 - 中耳炎
- 第16章 悪性腫瘍
 - 脳腫瘍
 - 肺癌
 - 食道癌
 - 胃癌
 - 肝細胞癌
 - 大腸癌
 - 前立腺癌
 - 白血病
 - 悪性リンパ腫
 - 乳癌
 - 卵巣癌
 - 子宮頸癌・子宮体癌
 - 皮膚悪性腫瘍
 - 咽頭・喉頭癌
- 第17章 緩和医療
 - がん疼痛治療
 - 抗悪性腫瘍薬
- 第18章 移植医療の現状と薬物治療
 - 腎臓移植の現状と薬物治療
 - 肝臓移植の現状と薬物治療
- 第19章 症候
 - 発熱・頭痛/感覚障害（痛み・しびれ）/運動麻痺/けいれん/めまい/発疹/黄疸/チアノーゼ/脱水/浮腫/悪心・嘔吐/腰痛/下痢・便秘/腹部膨満/貧血/出血傾向/胸痛/呼吸困難/咳/口渇/月経異常/血尿/排尿障害/視覚障害/聴力障害/嚔下障害/意識障害/ショック/心悸亢進・どうき/低血圧

A (株)アークメディア

〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1 朝日三番町プラザ406号
TEL 03-5210-0821/FAX 03-5210-0824/振替00160-5-129545

肝疾患の地域連携計画

泉 並 木*

索引用語：連携パス、B型肝炎、C型肝炎、公費助成

1 はじめに

平成21年に肝炎対策基本法が制定されたことに伴い、さまざまな国をあげての取り組みが行われている。とくに公費助成の拡充や身体障害者認定などが中心となっているが、「インターフェロン(IFN)を含む抗ウイルス療法が行いやすくする」ための地域での取り組みを推進するような医療費改訂での支援が行われている。この制度を理解し、地域で積極的に活用するような医療連携計画の策定が重要である。

2 C型肝炎を取り巻く環境の変化

肝炎対策基本法の制定に伴い、国をあげて継続的に肝炎対策が講じられることになった。患者さんの対策として3つが行われている。

1. 肝炎医療費助成の変更

①自己負担額の引き下げ

高額所得者を除いて、原則月1万円に引き下げられた。

②助成対象の拡大

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤も医療費助成の対象となった。

③制度利用回数の制限緩和

これまで1回であったIFNの医療費助成が、条件があれば2回目も認められるようになった。

2. 身体障害者福祉法における肝機能障害の追加

進行した肝硬変に対し障害者手帳が交付されるようになった。また、肝臓移植術・肝臓移植後の抗免疫療法に伴う医療費が助成されるようになった。

3. 診療報酬改定

①肝炎IFN治療計画料の新設

②肝炎IFN治療連携加算の新設

3 中医協での肝炎治療の推進の基本的考え方

平成20年度よりB型およびC型肝炎のインターフェロン治療に対する医療費助成が開始されたが、副作用に対する不安や多忙であ

Namiki IZUMI: Regional cooperative care system for the patients with liver disease

*武蔵野赤十字病院消化器科 [〒180-8601 東京都武蔵野市境南町 1-26-1]

表1 肝炎IFN治療計画料の算定要件

1. IFN治療を受ける肝炎患者に対して治療計画に沿って治療を行うことについて患者の同意を得た上で、治療計画を作成し、副作用などを含めて患者に説明し、文書により提供するとともに、地域で連携して当該IFN治療を行う保険医療機関に当該患者に係る治療計画および診療情報を文書により提供した場合に、1人につき1回限り算定する。患者に交付した治療計画の写しを診療録に貼付すること。
2. 治療計画の策定にあたっては、患者の求めに応じて夜間や休日に診療を行っている医療機関を紹介するなど、当該患者が長期の治療を継続できるように配慮を行うこと。
3. 入院の患者については、退院時に算定すること。

ることを理由にIFN治療を断念する患者がみられていることが問題点として指摘された。

患者のアンケート調査でIFNを受けなかった理由として、多忙であるためIFNが受けられないことが1位であり、副作用に対する不安が2位であった。そこで、これに対する対策として診療報酬の面からの配慮が行われている。肝炎のIFN治療について、副作用の不安を解消するための詳細な説明や、長期間の通院が必要な患者の利便性に配慮した専門医とかかりつけ医の連携により治療を継続しやすくする取り組みについて評価を行うことが話し合われ、診療報酬に反映させることとなった。

4 平成22年度の診療報酬改訂の 肝炎対策の要点

肝炎対策基本法の制定に伴い、C型肝炎を取り巻く環境が大きく変化している。特に診療報酬改定に伴って、肝炎IFN治療計画料700点が新設された。これは、肝炎治療の専門医療機関において、肝炎患者にIFN治療計画を策定し、副作用を含めた詳細な説明を行うことを評価するために新設されたものである。この計画料を申請するための施設基準が定められており、平成22年3月の厚生労働省保険局医療課からの平成22年度診療報酬改

定関係資料によると、

(1) 専門的な知識を持つ医師による診断および治療方針の決定が行われていること。

(2) IFNなどの抗ウイルス療法を適切に実施できる体制を有していること。

(3) 肝がんの高危険群の同定と早期診断を適切に実施できる体制を有していることがあげられている。

さらにその算定要件として、表1にあげる内容が記載されている。すなわち、専門医が在籍し治療効果や副作用の詳細な内容を患者に文書で説明し、地域で連携してIFN治療にあたる必要がある。また、夜間や休日に副作用が発現した場合には診療を行っている適切な医療機関を紹介し、患者が副作用に対する不安を抱かないようにすることが必要である。入院してIFNを導入した患者については、包括化支払請求を行っている病院が多いことから、退院時に算定することと定められている。

一方、連携をうける診療所については肝炎IFN治療連携加算50点(月1回まで)が新設された。これは肝炎治療の専門医療機関と連携して、肝炎IFN治療を行う地域の医療機関に対して新たに評価を行うというものである。厚生労働省保険局医療課からの平成22年度診療報酬改定関係資料によると、この算定要

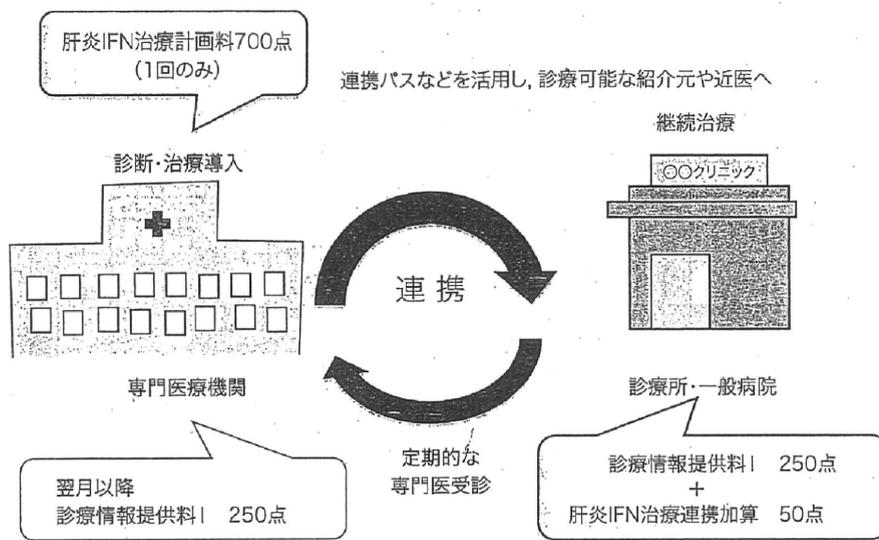


図1 C型肝炎に対してインターフェロン治療を行った場合の、診療報酬の改訂の要点

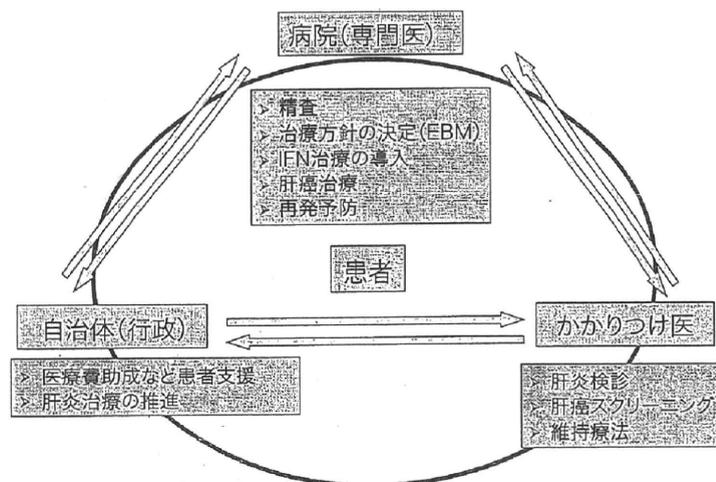


図2 肝炎に対する地域医療連携

患者を中心に、専門医とかかりつけ医、さらに自治体(行政)が入って地域で肝癌撲滅運動を展開することが重要である。

件は、肝炎IFN治療計画料を算定する専門医療機関において作成された治療計画書に基づいて行った診療の状況を示す文書を添えて、当該専門医療機関に対して当該患者の紹介を行った場合に算定すると記載されている。

すなわち、診療報酬によって医療連携を推

進する策が取られていることが明白になった(図1)。

5 地域連携計画の実際

肝炎対策を遂行するにあたって、地域連携が重要であることは上述したとおりである。

は医師会が望ましいが、保健所や市町村などの行政が担っている地域もある。病院の専門医のみでは、なかなか地域全体の協力を得ることが困難である。

連携懇話会の事務局は医師会内あるいは専門病院のいずれに設置しても差し支えない。事務局では、がんや肝炎などそれぞれの疾患で、何例連携パスで運用されているのかを把握し、可能であればコンピュータで入力して実績を把握しておくことが望ましい。

3. 症例懇話会の実際

連携パスをスムーズに運用するためには、症例懇話会を定期的で開催することが重要である。C型慢性肝炎に対するIFN治療を例にあげると、かかりつけ医が発見したC型肝炎キャリアを専門医に紹介し、専門医は入院して肝生検を施行する。ペグIFNとリバビリン内服併用療法が必要であると判断した場合には、入院のまま導入する。10日間程度の入院で、肝生検に続いてペグIFNを週1回注射し、2回目の注射を終えた時点で退院してかかりつけ医でペグIFNの注射を行ってもらうように依頼する。連携パスを添えて、注射の時期や量、内服併用薬、必要な採血検査項目、副作用などを連携パスに盛り込んでおくと、退院後のかかりつけ医での治療が適切に行える。

このような症例の途中経過を、症例懇話会で話し合うのである。専門医とかかりつけ医がそれぞれ同じ症例を異なる立場から報告しあうことによって、疾患の理解が深まる。さらに連携パスの問題点の把握が行えるため、改訂に結び付けることができる。

IFNやB型肝炎に対する核酸アナログ内服など、公費助成が受けられる場合には、治療

導入前に申請する。地域によっては助成申請が行える医師を限定しているところもあるため、医療費助成を行う医師を決めておいた方がよい。

6 地域連携の今後の課題

肝疾患では、肝癌の生命予後が改善されてきたため再発して治療を受ける患者が増加すると考えられる。多くの場合には肝硬変を合併し、糖尿病を併発している場合が多い。そこで、肝癌症例について、専門医とかかりつけ医の役割を決めてそれぞれ分担していくことが望ましい。専門医では、手術、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓術、分子標的治療薬内服などの専門的治療を行う。併存する肝硬変に対する栄養補充療法や肝庇護療法、さらに糖尿病などはかかりつけ医が行うことが望ましい。

癌を併発した場合には、専門医とかかりつけ医の連携を強固にしていく必要がある。情報交換を密に行い、共通のとぎれない治療計画をたてていく必要がある。肝癌の連携パスの1例を図4に示した。肝癌の再発の早期発見と、その防止が重要なポイントである。

さらに電子カルテを共有できるシステムを導入している地域がある。1人の患者に対して共通のカルテを用い、お互いに記入して診療にあたるシステムである。コストがかかる点と、個人情報保護に十分配慮することなど克服すべき課題が多いが、地域連携の点からは理想的なシステムとなる。とくに患者への説明について2人の主治医が情報共有できるという利点が多い。説明が食い違わないように、説明できる点が大きな利点といえる。

B型肝炎とC型肝炎治療薬

富山 恭行* 日野 啓輔*

索引用語：インターフェロン，核酸アナログ，B型肝炎，C型肝炎，公費助成制度

1 はじめに

本邦では平成20年度から肝炎総合対策として「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめ、肝炎研究の方向性やその実現に向けた対策が示された。それに伴いインターフェロン(IFN)療法の促進のための環境整備が図られ、都道府県との連携のもと平成20年4月よりB型肝炎、C型肝炎に対するIFN医療費助成制度が開始された。平成21年11月には肝炎対策基本法が成立し、肝炎治療戦略会議でまとめられた最新の知見を踏まえて、平成22年4月1日から肝炎医療費助成制度の拡充が行われた。現在B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法としてはIFNの他に、ラミブジン(LMV)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)といった核酸アナログが主体となり、C型慢性肝炎ではペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法が標準治療となっている。本稿では平成22年度からの肝炎医療費助成制度の変更点を中心に概説し、ウイルス性慢性肝疾患に対するIFN製剤や核酸ア

ナログ製剤などについて述べる。

2 肝炎医療費助成制度の変更点

厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室(平成21年10月14日)によると、平成20年度における治療受給者証の交付件数は全国で44,731件であり、当初の予想よりも低水準に留まっていることが明らかになった。そのため平成21年度から助成制度の一部が変更され、さらに肝炎治療をより一層促進するため平成22年4月に肝炎治療特別促進事業に関する基準(表1, 表2)が公表された。平成22年度からの変更点は3つであり、そのポイントを表3に示す。第一に、変更前の医療費助成制度においては、所得に応じてそれぞれ月額1, 3, 5万円の自己負担限度額が設定されていたが、変更後は原則として月額1万円、上位所得階層については月額2万円の自己負担限度額となった。第二に、B型肝炎とC型肝炎の根治目的で行うIFN治療に加え、B型肝炎に対する核酸アナログ製剤による治療についても助成対象医療が拡大された。第三

Yasuyuki TOMIYAMA et al: Treatment for chronic hepatitis B and chronic hepatitis C

*川崎医科大学肝胆膵内科学 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島, 577]

〈編集顧問〉

(敬称略, 五十音順)

奥平雅彦	織田敏次
志方俊夫	菅原克彦
鈴木宏	谷川久一

〈編集委員〉

有井滋樹	市田隆文
大槻眞	岡上武勝
小俣政男	小泉勝勝
中沼安二	宮崎勝
山田剛太郎	

〈編集協力者〉

上野義之	坂本直哉
全陽	多田稔

編集後記

薬害肝炎訴訟(フィブリノゲンによるC型肝炎ウイルス, 予防接種によるB型肝炎ウイルス感染)などで国の責任を認める判決が相次いでいることを背景に, 厚生労働省は平成19年度から総合的な肝炎対策を推進, 強化し地域ごとにばらつきが指摘される治療水準を均一化するために, 治療拠点となる肝炎診療連携拠点病院を選定することとなった。その謳い文句として, ①肝炎にかかると一般的な医療情報提供, ②県内の肝炎に関する専門医療機関などに関する情報収集, ③医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講習会の開催や肝炎に関する相談支援, ならびに, ④肝炎に関する専門医療機関と協議の場の設定などをあげられている。そして, その要件として高度専門的・集学的医療提供が義務づけられ, 専門的な知識を持つ医師による治療方針の決定, インターフェロンなどの抗ウイルス療法, 肝がんの高危険群の同定と早期診断などがその具体的な内容とされている。

さらに, 公費助成としてHCVだけでなくHBVに対する核酸アナログ製剤にもその適用が拡大され, また非代償性肝硬変や肝移植後の免疫抑制剤投与中のレシピエントにも障害者認定が認められ, 肝炎に対する医療助成が本格化しつつあるように感じることができる。そこで, 肝炎の地域連携医療に密接に関係する医療従事者の現場の意見をくみあげ, この医療制度をしっかりと把握しここにまとめることは公費助成実施施設や肝炎拠点病院, 保健所など関係者の福音になると考えこの特集を企画した。厚生労働省や肝炎情報センター, さらには実地医療を推進中の方々に執筆を賜り, 立派なガイドブックが完成したと自負している。前例のないこの医療体制を推進している訳であるから, 今後はさまざまな問題点が出てくると思われる。この書をじっくり読んで頂き, 時に立ち止まって考えることが重要だし, また走りながら患者を救う医療の推進も必要である。

この特集を活用して頂くことにより, 実地医療でのますますの発展が叶えば特集を組んだ意義が高まる。そして, この医療の完結を願う次第である。

(市田 隆文)

「肝胆膵」次号予告(61巻6号2010年12月号)(予定)
特集/肝胆膵薬物治療学の進歩—この30年—

〔巻頭言〕/肝臓分野/I. インターフェロン製剤/1. インターフェロン α /2. インターフェロン β /3. ペグインターフェロン/4. インターフェロン製剤(開発中)/II. C型肝炎治療薬/III. B型肝炎治療薬/IV. 肝機能改善薬/V. 肝不全治療薬/1. グルタミン酸アルギニン/2. 分岐鎖アミノ酸製剤/3. ラクツロース製剤/VI. ワクチン/1. B型肝炎ワクチン/2. A型肝炎ワクチン/VII. NASH-AIH-PBC/VIII. 肝臓治療薬/IX. 肝移植/X. 漢方薬/胆膵分野/I. COMT阻害剤/II. 蛋白分解酵素阻害薬/III. 慢性膵炎の疼痛緩和薬/IV. 自己免疫性膵炎治療薬/V. 化膿性胆管炎に対する抗菌療法/VI. 重症膵炎に対する抗菌療法/VII. 重症急性膵炎に対する経腸栄養剤/VIII. 経口胆石溶解剤/IX. 膵・胆道癌抗がん剤/1. 膵・胆道癌の抗がん剤/2. 膵・胆道癌の抗がん剤(現在未承認中)/3. 貼付麻酔薬(フェンタニル)/4. 経口モルヒネ製剤/5. 5-HT₃受容体拮抗薬

〔座談会〕

「肝臓分野に関する薬物治療学の進歩」

有井滋樹/岡上 武/小俣政男

山田剛太郎/坂本直哉/上野義之/市田隆文

「胆膵分野に関する薬物治療学の進歩」

大槻 眞/中沼安二

宮崎 勝/多田 稔/小泉 勝

編集「肝胆膵」編集委員会

発行所 株式会社 アークメディア

〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1

朝日三番町プラザ406号

電話 (03) 5210-0821

販売・編集部直通 TEL (03) 5210-0871

ファクシミリ (03) 5210-0874

E-mail: arc21@arcmedium.co.jp

振替口座 00160-5-129545

肝胆膵(かん・たん・すい)(第61巻第5号)

2010年(平成22年)11月28日発行(毎月1回28日発行)

定価2,940円(本体2,800円)(送料150円)

年間(2010年)予約購読料39,270円(特大号1冊含む)(送料弊社負担)

年間予約購読料は前金にて書店あるいは弊社までお申し込み下さい。

本誌に掲載された内容の一部または全部を無断で複写・複製・転載すると, 著作権および出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。

2011年・年間定期購読のご案内

KAN・TAN・SUI (Japan) (かん・たん・すい)

肝胆脾

学術月刊誌 肝胆脾疾患の実地診療にすぐ役立つ

学術月刊誌「肝胆脾」は、日々の進歩、トピックスを鋭い先見性と豊かな情報の収集により、実施診療に直結した“特集”として企画され、毎月その特集を理解しやすいように座談会を行い編集しております。2011年度も、さらに一段と多彩で有益、充実した内容を企画してまいります。

どうぞ、2011年も本誌を是非ご愛読下さいませようご案内申し上げます。

〔編集委員〕有井滋樹／市田隆文／大槻 眞／岡上 武／小俣政男

小泉 勝／中沼安二／宮崎 勝／山田剛太郎

〔編集協力〕上野義之／坂本直哉／全 陽／多田 稔

====<年間定期ご購読申し込み受付中!>====

体裁●B5判

価格●2011年度 1部定価2,940円(本体2,800円)(送料150円)

通常号11冊

特大号1冊 特価6,930円(本体6,600円)(送料200円)

●年間予約購読料39,270円(特大号1冊分含む・送料弊社負担)

◇入手が確実な年間定期購読をおすすめいたします。

◇年間購読を前金にて予約された場合の送料は弊社の負担となります。

◇お申し込みは、郵便振替口座をご利用ください。

00160-5-129545にお振込みいただければ、毎号直送いたします。

発行所 株式会社 **アークメディア**

〒102-0075東京都千代田区三番町7-1朝日三番町プラザ406

電話 03-5210-0821/FAX 03-5210-0824

URL <http://www.arcmedium.co.jp/>

C型肝炎の治療ガイドと医療連携

武蔵野赤十字病院消化器科 泉 並 木

京都消化器医学会会報第26号
(平成22年10月 発行 別刷)

特別寄稿論文

C型肝炎の治療ガイドと医療連携

武蔵野赤十字病院消化器科 泉 並 木

1. わが国におけるC型肝炎からの肝発がんの実態

(1) 男女差

厚生労働省人口動態統計によると、わが国の悪性腫瘍による死亡者数のなかで、肝癌は肺癌、胃癌、結腸癌に次いで第4位である。肝癌は、主として進行した慢性肝炎や肝硬変が発生母地となっている(図1)。肝癌による死亡者数は先進諸国の中で極めて高い。男女別に肝癌の死亡者数の推移を比較すると、男性ではここ数年は肝癌による死亡は横ばいで増加はみられなくなっている。逆に、女性ではここ10年間で肝癌による死亡が増加傾向である(図2)。女性での肝癌死亡はアルコールやB型肝炎ウイルスによるものは少ないため、死亡者数の増加は主としてC型肝炎ウイルス感染が成因である。



図1. C型肝炎硬変から肝癌を発症した症例の腹腔鏡写真

C型肝炎ウイルス感染による肝細胞癌患者の発症年齢を男女で比較すると、男性では65歳から70歳がもっとも症例数が多かったが、女性では70歳から75歳が最も多く次いで75歳から80歳であった(図3)。したがってC型肝炎患者の肝発癌は女性では男性よりも、5歳から10歳高齢である。すなわち女性では男性よりも感染期間や罹病

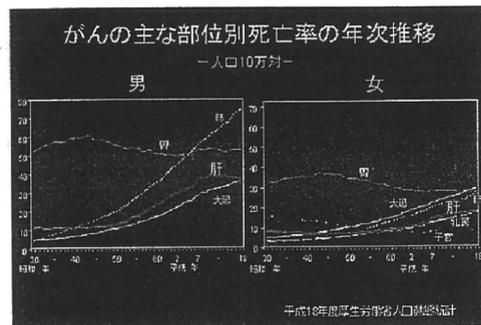


図2. わが国における各種悪性腫瘍での男女別年次死亡者数の推移

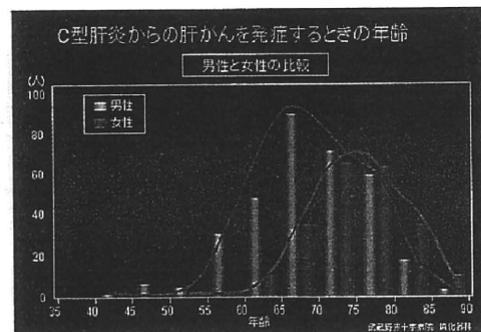


図3. C型肝炎から肝癌を発症する場合の男女の年齢別分布

期間が長い期間を経て肝細胞癌を発症するものと考えられる。

女性では何故高齢になってから肝機能の悪化がみられるのか、肝細胞癌の発症がより高齢者から発生するのかについては十分な証明はなされていない。女性ホルモンの影響を指摘する考えがあるが、肝内鉄沈着の影響を示唆する考えも示さねている。閉経後は女性では肝に鉄が沈着するが、これが酸化ストレスを誘発して肝癌の発症を生じさせるというものである。今後、瀉血など除鉄療法を行うことによって、女性での肝細胞癌の発症を低減できるか否かを解析していく必要がある。

(2) 年齢

わが国では1992年よりC型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)治療が行われるようになった。IFN単独治療を受けた患者の約3割でウイルスが排除され、C型慢性肝炎が治癒した。しかしIFN治療を受けてもウイルスが消失せず、肝硬変や肝細胞癌を発症する患者が多い。とくにわが国ではIFNが効きにくいゲノタイプ1b型の患者が7割を占めているため肝発癌率の低下が顕著でなかった。IFN治療を受けた後に、肝細胞癌を発症するリスクが高い患者の特徴を解析すると、高齢者、男性、IFNで治癒しなかったこと、治療前の肝組織線維が進展していることがあげられている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。この中で最近加齢の影響が注目され、高齢のC型慢性肝炎患者が増加しており、これらの人の肝発癌リスクを知っておく必要がある⁴⁾。

IFN治療を受けたC型慢性肝炎患者について当院で治療終了後の経過観察を行ったところ、10年後に11.7%の患者で肝発癌

が認められた。年齢別に検討すると、65歳未満の患者では10年肝発癌率は8.6%であったのに対して、65歳以上の高齢者では23.0%であり約3倍の差が認められた(図4)。しかし、高齢者では肝線維化が進行しているため、肝発癌率が高い可能性がある。そこで肝線維化のステージをIFN治療前にそろえて年齢の影響を検討した。線維化ステージをF1、F2およびF3の各段階に分けて解析すると、それぞれ65歳未満の患者よりも65歳以上の高齢者での肝発癌率が高いことが確認された(図5)。線維化の因子をそろえても高齢化が肝発癌に寄与する因子であることが認められたため、現在の

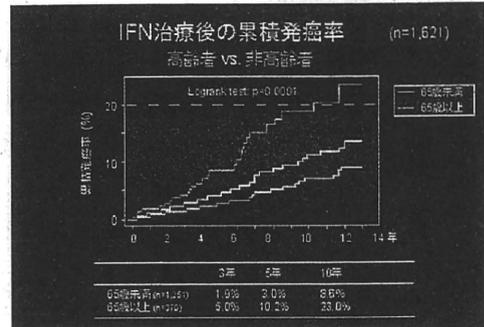


図4. C型慢性肝炎からの経時的肝発癌率の年齢別比較 (65歳以上では、65歳未満の例に対して3倍肝発癌が多い)

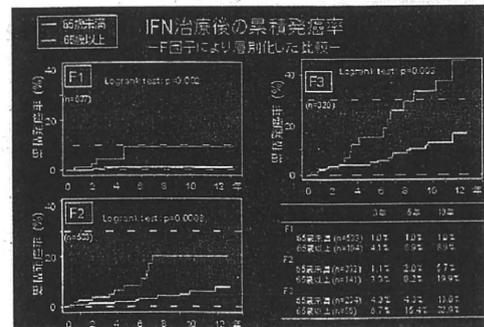


図5. 治療前の肝線維化をそろえた肝発癌率の年齢別比較 いずれの線維化ステージでも65歳以上の高齢者では肝発癌率が高い

わが国の問題点である高齢者C型肝炎は、肝発癌リスクが高い集団であると認識される。

高齢者でなぜ肝細胞癌発症のリスクが上昇するかについては十分解明されていない。一般にC型肝炎ウイルスは感染する年齢が高いほど肝線維化の進展する速度が速いことが知られている。このことが肝細胞癌の発症を高くしている可能性がある。また、高齢者では免疫能が低下しているため、小さな腫瘍組織が排除されにくいことも考えられる。

しかし、65歳未満ではIFNによってウイルスが排除された場合には、その後の肝発癌が著明に低下するが、65歳以上の高齢者ではウイルスが排除された場合でも5年間は肝発癌がみられるため、定期的な腹部超音波をはじめとする画像検査が大切である(図6)。

2. C型肝炎慢性肝炎の治療適応と方針

(1) C型肝炎ウイルスの型・量と治療効果

①ウイルス型

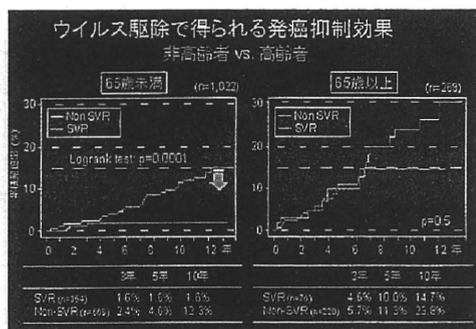


図6. IFNによるC型肝炎排除の有無と年齢による肝発癌率の比較 65歳以下ではウイルス排除によって肝発癌が低下するが、65歳以上の高齢者では5年間の肝発癌は低下しない。

C型肝炎ウイルス(HCV)は遺伝子型によって1~4型に分類され、さらに1b, 2a, 2bなどの亜型に分けられる。遺伝子型によってインターフェロン(IFN)などの抗ウイルス剤の効果が異なる。遺伝子型は健康保険適応になっていないため、実際にはセロタイプによって1型か2型のいずれに感染しているのかが判定される。わが国ではセロタイプ1型のHCVに感染している人が7割を占めている。さらに、セロタイプ1型の中でも、わが国では大多数が遺伝子型は1b型であるため、セロタイプ1型と判定された場合には遺伝子型1b型に感染していると考えてよい。残り3割はセロタイプ2型であるが、遺伝子型では2a型のHCVに感染している患者が2割、2b型が1割である。IFN単独治療では2a型の方がIFNに対する反応性がよく、治癒しやすい。

②HCVRNA量

ウイルス量を直接測定することができないため、HCVRNA量を定量する。現在はreal-time PCR法が用いられ、1.2 log copies/mlの極めて微量から10⁸ log copies/mlの非常に多い量まで1本の採血で定量できる。従来用いられていたアンプリコア定性法よりも感度が優れており、血中に微量のHCVRNAが存在する場合でも検出できる。Real-time PCR法によって血中のHCVRNAが感度以下であった場合には、検出せずと標記される。HCVRNA 1.2 log copies/ml未満と標記されている場合には、血中に微量のHCVRNAが存在することを意味する。Real-time PCR法はlog標記となっているため、数値が1.0低下することは、HCVRNA量が10分の1

に減少したことを意味する。この real-time PCR 法によって 10^8 copies/ml まで HCVRNA 量が定量できるようになったため、治療前の効果予測や治療中の反応性が適切にモニターできるようになった。

(3) ペグ IFN とリバビリン併用療法

ペグ IFN とは、IFN にポリエチレングリコール(PEG)という重分子物質を結合させ、血中半減期を延長させ作用時間を長くしたものである。これによって IFN の作用が増強するほか、IFN の血中濃度の上下動が軽減することによる自覚的副作用が低下した。現在は、PEG IFN $\alpha 2a$ と PEG IFN $\alpha 2b$ が用いられている。

さらにリバビリンという内服抗ウイルス薬を併用することによって治療効果の改善が得られた。リバビリンはもともと抗ウイルス薬として開発され、種々の RNA ウィルスに対して効果がある。しかし HCV に対しては単独での抗ウイルス効果は乏しかった。1998年欧米でリバビリン内服と IFN を併用することによって HCV に対する抗ウイルス作用が増強することが報告され、現在では難治性 C 型慢性肝炎に対する第一選択薬となっている。

2 種類の薬剤を併用することによってセログループ 1 型かつ高 HCVRNA 量の難治性 C 型慢性肝炎患者の SVR 率が向上した。従来 of IFN 単独治療では、この群の SVR 率は 3~5%であったのに対し、リバビリンと IFN 併用 24 週間の治療で 20%、PEGIFN 単独 48 週間の治療で 17% に上昇していたが、さらにリバビリン内服と PEG IFN 併用治療では 50% 近くまで改善した。

リバビリン内服 PEG IFN 併用治療に対

して治癒率が高い例と反応性が乏しい症例の特徴が解析され、年齢が高くなるほど SVR 率が低下する、女性での SVR 率が低い、肝線維化進展例、脂肪肝を合併する例で SVR 率が低い。さらに HCV 遺伝子変異との関連を調べると ISDR が wild(野生)型と 1 箇所変異の例で SVR 率が低く再燃が多いこと、コア aa70 と aa91 変異を有する例で治療中に HCVRNA が陰性化しにくいことが判明した。

治癒効果を改善させるために、PEG IFN とリバビリンの量薬剤の投与量 (adherence) が重要である。PEG IFN 投与量は、治療開始 12 週間目までの早期抗ウイルス効果に関連し、十分な投与が行われた場合には 12 週の HCVRNA 陰性化 (early virological response; EVR) がよい。リバビリンは主として再燃に関与し、十分なリバビリンが投与された場合にはそうでない症例に比較して再燃率が低いことが判明した。リバビリンによって貧血を合併するため投与量はヘモグロビン値をモニターしながら行われる。ヘモグロビンが 10g/dl 以下の場合にはリバビリンを 200mg/日減量し、ヘモグロビンが 8.5g/dl 以下になったら一旦中止するようにすすめられている。そこでリバビリンの投与量が十分確保できない場合には投与期間を延長することによって対応することが望ましい。

最近、治療期間を 72 週間に延長することによって SVR 率が改善する例がみられることが判明した⁵⁾⁶⁾⁷⁾。とくに治療開始 12 週目以降で 24 週目までに HCVRNA が陰性となった late virological response (LVR) 症例では 48 週間と 72 週間治療の差が顕著であった。わが国では、HCVRNA の測定が

real-time 法で行われるようになったため厚生労働省研究班会議のガイドラインで、治療開始12週目の HCVRNA 量が治療前の100分の1以下に低下するが陽性であり、36週目までに HCVRNA が陰性化した症例においては72週間の延長治療を行うことによって治癒率が改善するため、医療費の助成が受けられるようになった。

(4) IFN 単独治療

セロタイプ1型かつ HCVRNA 量が高値の場合には、IFN 単独治療での SVR 率は3～5%と低い。わが国では、この患者群が最も多数である。リバビリンが適応でない場合や、ペグ IFN とリバビリン併用療法で SVR が得られなかった場合には、肝硬変への進展抑止や肝発癌防止のために IFN 単独の少量長期療法が行われる。ALT 値が低下した場合には肝発癌率が低下するが、最近 α フェトプロテイン(AFP)値を低下させた方が肝発癌率が少ないことが示された。

(5) 医療連携による C 型肝炎の治療

武蔵野赤十字病院では以前より地域における肝炎対策の重要性を認識し、積極的に取り組んできた。それらの取り組みを基礎にして、今回当地域において肝炎診療における「地域医療連携パス」を導入した。

当地域における C 型肝炎ウイルス検診陽性者を対象とした地域医療連携パスには、①C 型慢性肝炎と診断された症例の長期フォロー連携パス、②ALT 正常無症候性キャリアの長期フォロー連携パス、そして③インターフェロン療法が導入された患者における治療連携パスが含まれる。

具体的には、検診で C 型肝炎ウイルス感染が発見された段階では、これまでの三

鷹・武蔵野方式をそのまま踏襲し、肝機能検査、血小板数、その他の生化学的検査、および超音波検査などの画像診断と腫瘍マーカーを組み合わせた肝癌スクリーニングを行うこととし、専門医に紹介する基準は、ALT 30 IU/mL 以上、血小板 15 万/mL 以下、あるいは肝腫瘍性病変を認める場合とした。専門医レベルでは、ウイルス学的検査や画像診断による精査を行い、インターフェロン療法の適応の有無を評価し、適応があれば治療導入、なければ経過観察とした。

肝炎経過観察用のパスでは、①通常の C 型慢性肝炎患者用のパスと、②ALT 持続正常 HCV キャリアに対する連携パスも作成した。とくに、ALT 持続正常 HCV キャリアに対する診療ガイドラインは厚生労働省の研究班で明示されているためこれを厳密に遵守する必要がある。具体的には、ALT 31 IU/mL 以上は基本的には慢性 C 型肝炎に準じて治療をすることとし、ALT 30 IU/mL 以下でも血小板が 15 万/ μ L 以下であれば、専門医による精査が必要であり線維化が F2 以上であれば治療が必要である。また、線維化が軽度であったり、血小板が 15 万/ μ L 以上であっても放置は不可で 2 から 4 ヶ月毎のフォローアップが必要であり、経過観察により治療適応の有無を再検討したり、肝癌の早期発見を行う必要がある。

これらを盛り込んで連携パスを作成することによって地域での C 型肝炎診療の質向上や医療レベルの向上がはかれると考えられる。難治例に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法に対して、かかりつけ医と専門医が連携してパスを用いて