

# パス最前線

医療連携とパス 2010年 秋号

C O N T E N T S

---

## 3 巻頭言

岡田 晋吾 (北美原クリニック理事長 函館五稜郭病院客員診療部長)

---

## 4 特集

# 加速する病診連携パス

プロローグ

菅原 重生 (東北厚生年金病院 循環器科部長)

**事例1** 大津市医師会／大津市版脳卒中地域連携パス

**事例2** 済生会横浜市東部病院／胃・大腸がん術後地域連携クリニカルパス

**事例3** 武蔵野赤十字病院／C型慢性肝炎・肝硬変連携パス

---

## 18 患者さんにやさしい連携ツール

5大がん共通の書式で化学療法から緩和ケアまでカバー

熊本県における5大がん地域連携パス「私のカルテ」

---

## 22 薬ネットワーク

在宅医療における薬・薬連携と多職種連携

串田 一樹 (昭和薬科大学 医薬情報評価教育串田研究室 講師)

---

## 26 付録

---

## 34 編集後記

PEG (胃瘻) の講演をしていると、PEGの適応について聞かれることが多くなってきた。テレビでもNHKのETV特集で取り上げられたり、『「平穩死」のすすめ』という本が売れていたりしている。社会の高齢化を背景にPEG造設件数が年間20万件といわれているなかで、あらためてPEGの適応について疑問が投げかけられている状況である。ここでPEGの功罪について詳しく書くことはできないが、在宅や介護施設を回ってみると確かに安易にPEGを造設し、患者さん自身だけでなく介護するご家族、介護スタッフにも負担をかけていると思われる症例も見られる。PEGという手技はとてもすばらしいテクニックには違いない、しかしそれをどう使うかは医療者の考え方に負うところがとても大きい。単に食

事が摂れない=PEGという考えではこれからも増え続けるであろう。

実際に各地を回っていると、PEG造設に対する考え方が病院によってあるいは地域によって違ってきていると感じることも多い。在宅医療が進んでいる地域では年齢的な要因や進行性の病気で食事ができなくなってきた場合、自然の経過に任せてPEG造設を行わない選択を示す割合が増えている。また摂食嚥下リハに熱心なスタッフのおられるところでは、たとえ一時的にPEGになっても少しでも口から摂れるように積極的なリハビリを行っている。函館でも摂食嚥下リハに積極的なところに入院すれば食事ができるが、全くそのような考えのないところではPEGが造設されて退院してくるようになってきている。しかし、そのような患者さ

## 運任せの医療にしないために

北美原クリニック理事長  
函館五稜郭病院客員診療部長

岡田 晋吾

んでも在宅での嚥下評価や訓練に熱心な在宅歯科医に頼むことを知っていれば、自宅でお楽しみ程度に経口摂取できるようになれる方もおられる。

つまり患者さんや介護者の負担やQOLは、たまたま入院した病院や在宅にかかわる医療・介護スタッフの考え方、知識、技術に左右されていることが多い。しかし、地域でいろいろな情報を共有することができ、お互いの顔や能力を知っていれば、そのような運に左右されることなくより質の良い医療を提供できるようになるわけである。がんに関しても同じであり、PETを持っている病院、放射線治療が可能な病院、看取りまでできる在宅医など患者さんの病状に応じて地域で提供できる施設、技術などを示すことができれば安心して地域でがん医療を受ける

ことができるだろう。もはや地域連携は単に病院生き残りのための合言葉ではなく、地域の医療者、福祉関係者の心意気を示すものだと感じている。

われわれは政治家のように「老後も明るくて住みやすい町をつくります」と菌の浮くようなことは簡単に言えないし、言うだけで何もしないということもできない。でも、地域の仲間とうまく連携することで目の前の患者さんやご家族に安心を与えることはできるのではないかと思っている。PEG造設の問題だけでなく、臓器移植法改正で国民も死に方や死に場所について考える機会が最近増えてきている。とても良いことだと思っているが、それに応えるわれわれも今まで以上に地域の仲間と一緒に考え、多くの選択肢を提供できる環境を整える必要があるだろう。

## 全国初の肝炎連携パス開発から3年 課題はあるものの着実に地域に浸透

肝炎の高度専門治療を行う、武蔵野赤十字病院（東京都武蔵野市）では、2002年から地域の医師会のメンバーと連携し、C型肝炎と診断された患者さんのフォローアップ体制の普及に取り組んできた。07年にはC型肝炎・肝硬変の連携パスを作成。当時、小誌でも紹介したが、経過観察に加え、インターフェロン（IFN）療法の病診連携に乗り出した。その後、約3年間で、運用件数は100件ほどに上る。課題はまだ残されているものの、同院を中心とした肝炎ネットワークは着実に広がりを見せ、患者さんの通院負担など肝炎治療の問題点は解消に向かいつつある。



武蔵野赤十字病院

### 成功へのStep

#### Step 1 背景

肝細胞がんの約90%がウイルス肝炎に起因することから、早期発見や適切な治療によるがんへの進行防止が喫緊の課題とされている。2002年からの国の肝炎ウイルス検診実施に合わせ、武蔵野赤十字病院の副院長・消化器科部長の泉並木氏は、東京都武蔵野市、三鷹市の2医師会と一緒に研究会を立ち上げ、検診後のC型肝炎のフォローアップ体制「三鷹・武蔵野方式」を提案。専門医療機関と、非専門医を含めたかかりつけ医との病診連携の普及に努めてきた。

#### Step 2 課題／問題点

取り組みを開始して5年後、調査を実施すると、C型肝炎と診断された人のうち、IFN療法を受けている患者さんは2割程度であることが明らかになった。泉氏は「システムに乗って連携するという意識付けが必要」と連携パスに着目し、07年にC型肝炎についての長期フォローアップと、IFN療法の連携パスを、全国で初めて開発。主に武蔵野市、三鷹市医師会のメンバーとの間で運用を開始した。

#### Step 3 打開策＝今回の取り組み

IFN療法は副作用が多く、対応の煩わしさなどが、非専門医にとって連携の受け入れを敬遠する大きな理由となる。そこで、連携パスの運用においては、かかりつけ医の負担感を減らすことを重視した。IFN療法では、薬剤の減量・中止基準が厳密で検査項目も多いため、本来ならば連携パスも複雑になりがちだが、必要な情報に絞って見やすい書式とした。また、副作用発生時には同院で夜間も含め対応することを保証したり、ウイルス肝炎の勉強会や症例検討会を開催するなど、かかりつけ医のサポートにも力を入れている。

#### Step 4 成果

これまでC型肝炎の連携パス全体の適用は計100件ほど。研究会への参加施設も50施設を数えるまでに増えてきた。これまで、IFN療法の副作用のために減量や中止に至った症例は全体の2割だが、連携パスにより専門医へのコンサルテーションや紹介も円滑に行われており、かかりつけ医の連携に伴う不安や不満も少ない。また、通院負担が減るなど患者さんのメリットも大きいという。同院では、今年度の診療報酬改定で設けられた「肝炎インターフェロン治療計画料」も、すでに30件算定している。今後も、専門医とかかりつけ医の間でのコミュニケーションを重視しつつ、連携を拡大していく考えだ。

## ウイルス肝炎に起因する 肝がん防止のための対策が進行

日本では、肝細胞がんの約20%がB型肝炎ウイルス（HBV）、そして約75%がC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染に起因している。特にHCVに感染すると、60～80%が慢性肝炎に移行し、そのまま治療をしなければ、肝硬変、肝がんに進行する確率が高い。現在、HCV感染者数は約150万～200万人と推計されているが、感染の自覚がなかったり適切な治療を受けていない人も多く考えられている。

現状を重くみた厚生労働省も、2002～06年度まで肝炎ウイルス検診を実施し、08年度からは「肝炎治療7カ年計画」を施行するなど、感染者の早期発見・治療による肝硬変、肝がんの進行抑制に乗り出している。そうしたなかで対策の柱となっているのが、患者さんへのインターフェロン（IFN）治療の医療費助成や、各都道府県での診断・治療・情報提供などの拠点となる肝疾患診療

連携拠点病院の整備、肝炎診療ネットワークづくりである。

医療費助成については、受療率をさらに向上させようと、10年度からは患者さんの自己負担限度額を原則月額1万円（上位所得階層は2万円）に引き下げるとともに、2回目のIFN治療やHBVの核酸アナログ製剤治療も助成対象に含めた。一方、診療体制に関しては10年度診療報酬改定で、肝疾患の専門医療機関での診断、治療計画などを評価する「肝炎インターフェロン治療計画料（700点）」を新設。その計画に基づいてIFN外来治療を行う医療機関に対しても、専門医療機関への紹介時の診療情報提供料250点に、50点の加算が付けられた。

こうした動きを踏まえ、武蔵野赤十字病院（東京都武蔵野市）の副院長・消化器科部長の泉並木氏は、「国を挙げてウイルス肝炎対策に取り組んでいるなかで、専門病院とかかりつけ医の地域医療連携も進められています。これまで連携をためらって

いたかかりつけ医の後押しになれば」と期待をかける。

同院は611床を有し、地域医療支援病院や、地域がん診療連携拠点病院の指定を受ける地域有数の中核病院だ。肝疾患治療についても、C型慢性肝炎に対するIFN治療はこれまでに2,000例以上、04年に初めて認可された、ペグIFNとリバビリンの併用療法についても400例以上実施している。肝がんのラジオ波焼灼術の実績も1,800例近くに達し、全国のトップ10に位置している。こうした肝疾患の高度専門医療を提供する一方で、同院では早くから慢性肝炎の病診連携を重視してきた。

## 「三鷹・武蔵野方式」土台に 連携バス導入でシステム確立

泉氏は02年に、厚労省が全国展開した肝炎ウイルス検診に先立ち、主に武蔵野市、三鷹市の両医師会のメンバー約20名と、ウイルス肝炎の研究會を立ち上げた。検診でHCV感染が判明しても、患者さんが専門医

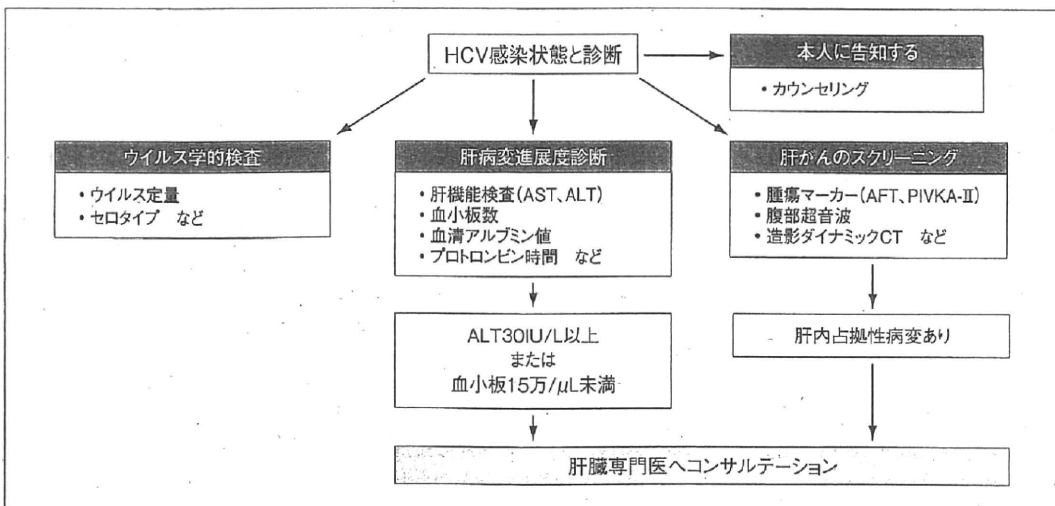


図1 HCV感染状態と診断後のフローチャート（三鷹・武蔵野方式）

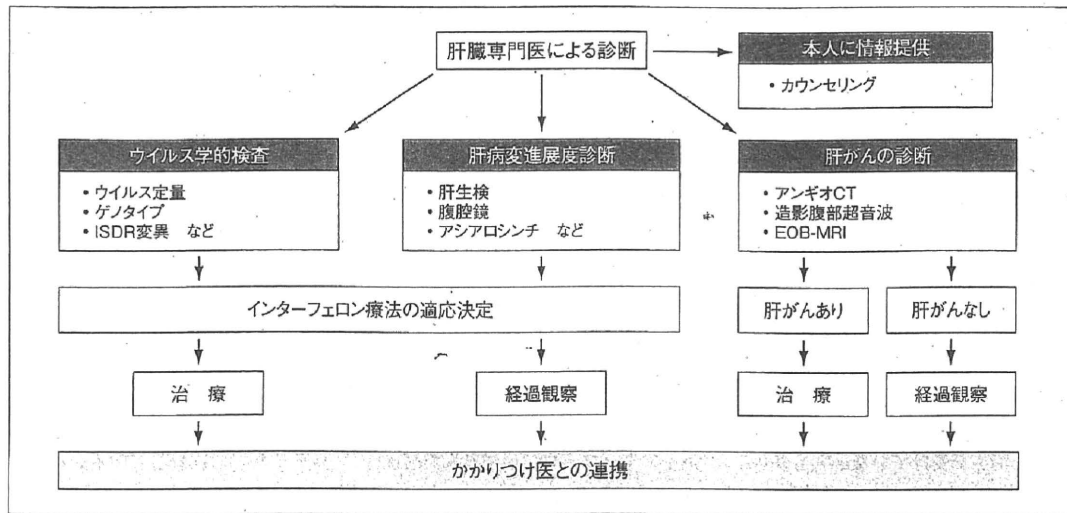


図2 肝臓専門医による診断と診断後のフローチャート

療機関を受診しなかったり、適切なフォローアップがなされていない現状に対して、肝炎治療を専門としないかかりつけ医も含めて広く連携体制を構築することにより、改善しようと考えたのである。

研究会では、「三鷹・武蔵野方式」と呼ばれるフォローアップ体制を考案。検診で見つかったHCV陽性者に対して、かかりつけ医が行う肝病変の進展度診断や、肝がんのスクリーニングなどの検査内容を示すとともに、「ALT30IU/L以上または血小板15万/ $\mu$ L未満」という肝臓専門医への紹介基準を示した（図1）。また、肝臓専門医による診断の流れや、その後の治療におけるかかりつけ医との連携についてもチャート化（図2）し、連携体制の普及に努めた。

しかし5年後に、検診後の状況を調査すると、検診で感染がわかった人のほとんどが専門医療機関を受診するという成果が得られた半面、C型慢性肝炎と診断された人のうち、IFN療法の導入に至った症例は19%

にとどまることが判明したという。

「肝臓を専門としないかかりつけ医のなかには、患者さんの経済的負担への懸念や、副作用対応への不安などから、IFN治療はできれば病院で行ってほしいと考えている人もいます。専門病院と一緒に患者さんを診ていくという意識が十分に浸透しなかったといえます。システムに乗って治療まで連携するという意識付けが必要と考えたのが、連携バス作成の動機になりました」と、泉氏は振り返る。

患者さん自身がIFN療法を望まない主な理由としては、「通院が難しい」「仕事との両立が大変」「副作用が心配」といった理由が挙げられた。これらの問題も、連携バスを介したかかりつけ医とのより緊密な連携で打開できると考えたという。

07年3月に、泉氏は同科部長の朝比奈靖浩氏とともに、全国初といわれるC型慢性肝炎・肝硬変の連携バスを開発、研究会を母体に病診間で運用をスタートさせた。

### かかりつけ医との副作用チェック体制を重視

C型慢性肝炎・肝硬変の連携バスは、長期フォロー（経過観察）バス（付録③、P29）と、IFN治療用バスの2種類に大別される（付録④、P29）。長期フォローバスは、IFN治療が適応されなかった症例が対象としたバスと、厚労省研究班の診療ガイドラインを踏まえて、ALT持続正常のHCVキャリアを対象としたバスの2つだ。肝不全や肝がんなど合併症の早期診断や、IFN治療の再検討を経時的に行うことが狙いである。

一方、IFN治療用の連携バスは、ゲノタイプやウイルス量により推奨される治療法も異なることから、IFNの単独療法と、高ウイルス量の症例に適応されるベグIFNとリバビリンの併用療法について、製剤別に数種類のバスが作成された。また、IFN単独のIFN $\beta$ 療法は、IFN $\beta$ の代償性肝硬変への保険適用が認めら

れていることから、肝硬変の患者さんも対象にしている。

いずれにしても、IFN療法は副作用が少なくなく、減量・中止基準も厳密で検査項目も多い。一方で、IFN療法での効果を上げるには、副作用をきちんとコントロールして長期間に及ぶ治療を完遂することが重要となる。「したがってIFN治療の連携パスは、患者さんの通院負担をできるだけ軽減するとともに、かかりつけ医が簡単に副作用をチェックできるという点に重点を置いて作成・運用されています」と、泉氏はパスの狙いを説明する。

例えば、IFN治療連携パスの上・下段には、患者さんの疾患基本情報、合併症のほか、治療の禁忌や慎重投与例、ゴール設定、薬剤の投与量や減量・中止基準、起こりうる副作用など、かかりつけ医に共有してほしい情報がコンパクトに掲載されている。また、運用基本ルールを明示して、タスクの記載欄に○印や×印で記入することにより、副作用の状況等が一目瞭然となるように工夫されているのも特徴といえる。

なお、C型慢性肝炎・肝硬変のほかに、現在ではB型慢性肝炎の核酸アナログ療法パス、肝がんスクリーニングパスや、ラジオ波焼灼術などによる肝がん根治後の再発早期発見・防止を目的とした連携パスも作成し、肝疾患治療全体に連携の輪を広げつつある（付録⑤、P30）。肝がんの2種のパスについては08年秋に、前出の2医師会、近隣のがん拠点病院である杏林大学付属病院と地域医療連携会議を立ち上げ、他のがんの連携パスと一緒に、地域共通パスとして運用している。

### 運用件数は約100件 研究会への参加施設も増加

これらのC型慢性肝炎・肝硬変連携パスの運用は軌道に乗り始めており、パスの適用件数は、これまで約100件に上る。研究会への参加施設も50施設に増加するなど、肝炎治療連携のネットワークは広がりをを見せている。「副作用時にはどのように対処し、どのタイミングで専門病院に紹介すればよいかを明確にしたことで、かかりつけ医の副作用管理への不安も軽減できたと思います」と泉氏はその成果を語る。これまでに副作用のために減量や中止に至った症例は全体の2割だが、病院専門医へのコンサルテーションや紹介が円滑に行われるようになったという。また、患者さんの受け入れについては、緊急時の夜間も含めていつでも同院で対応する体制を敷いている。IFN治療は、肝臓を専門としなにかかりつけ医にとってハードルが高いと考えられていたが、負担感の軽減に努めたことにより、かかりつけ医も治療に積極的にかかわれることが証明できたといえる。

一方、連携パスは「長期の通院が困難」といった患者さんのIFN治療への不安や懸念の解消にも役立っている。「IFNのなかには、INFβ療法のように週3回の点滴が必要な薬剤もあるが、近くの診療所で治療を受けられることで通院の負担を大幅に削減できる。患者さんのメリットは大きい」と泉氏は強調する。連携パスの運用は、医療者用と患者用の区別なくそれぞれが保持し、患者さんは受診先で携帯したパスに記入してもらう方式であるが、専門医やかかりつけ医と情報を共有し合うこと



武蔵野赤十字病院  
副院長・消化器科部長  
泉 並木氏

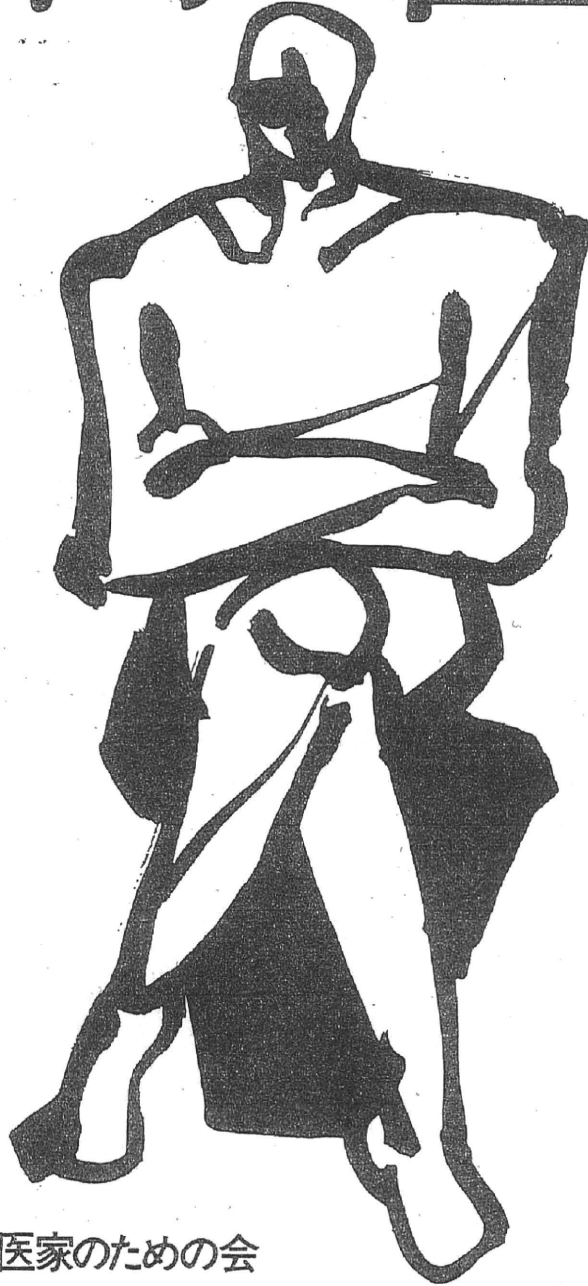
で、患者さんに安心感をもたらすといった効果もあるようだ。

このようにパスを介した連携は、肝炎治療の質や患者満足度を高める有用なツールになっているが、むろん課題もある。例えば、連携パスの件数は伸びているものの、一部のかかりつけ医に集中しがちであり、全体的な広がりはまだ不十分だという。「数多くのかかりつけ医に1例でも受けてもらい裾野を広げていく方針」（泉氏）掲げることから、年2回のウイルス肝炎の研究会に加え、症例検討会も積極的に開催し、連携のさらなる普及に努めている。また、「バリエーション等の分析による連携による治療の評価、システムのIT化なども取り組んでいくつもりです」と泉氏は今後の抱負を語る。

同院では今年度の診療報酬改定で設けられた「肝炎インターフェロン治療計画料」を、すでに30件算定した。IFN治療の医療費助成額の引き上げなどに加え、診療所の診療情報提供料への新たな加算等により、肝炎連携の推進に追い風が吹いているといえよう。

平成22年7月26日発行 ISSN 0385 924X

# 人間の医学



 実地医家のための会

2010.7

---

240

---

Vol.45 No. 2

---

目 次

---

●私の意見.....	高藤 早苗.....1
代表世話人挨拶.....	石橋 幸滋.....2
△第513回「実地医家のための会」10月例会	
第5回日本プライマリ・ケア学会 秋季実践セミナー	
第5回日本プライマリ・ケア学会 秋季実践セミナー印象記.....外山 学.....7	
△第514回「実地医家のための会」11月例会	
日本プライマリ・ケア学会 第10回関東地方会	
日本プライマリ・ケア学会 第10回関東地方会印象記.....高玉 真光.....12	
△第515回「実地医家のための会」12月例会	
肝疾患	
慢性肝疾患の最新治療について.....	泉 並木.....16
みんなで語ろうインフルエンザ.....	参加者全員.....22
追加発言「みんなで語ろうインフルエンザ」.....	向平 淳.....25
自由交見.....	.....29
△第516回「実地医家のための会」1月例会	
高血圧	
JSH2009を踏まえた新しい高血圧治療.....	中村 哲也.....32
EBMを活用した高血圧ガイドラインの活用法.....	名郷 直樹.....35
大動脈脈圧の新しい算出法.....	向平 淳.....40
自由交見.....	.....46

## 肝疾患

慢性肝疾患の最新治療について……………泉 並木  
みんなで語ろうインフルエンザ……………参加者全員  
追加発言「みんなで語ろうインフルエンザ」……………向平 淳  
自由交見

日 時：平成21年12月13日（日）午後2時～5時  
場 所：東京医科歯科大学 B棟5階 症例検討室  
テーマ：肝疾患  
司 会：松村 真司  
記 録：松村 真司  
共 催：エーザイ株式会社



い入  
いー

のよ  
類だ  
守に  
きな  
きう  
いる  
とい

あつ  
時先  
た。  
い、  
の誌

長の  
ま、  
牛

学



## 慢性肝疾患の最新治療について

泉 並木

本日は肝疾患の最近の話題と新たな治療戦略についてお話いたします。慢性肝疾患で最も多いのはB型・C型慢性肝炎です。

B型肝炎もC型肝炎も感染してからの進行の仕方は基本的に同じです。腹腔鏡で肝臓を観察してみると、感染初期には肝臓は比較的平滑であり、この時期には自覚症状はありませんし、ASTやALTなどの肝機能も正常のことがしばしばあります。しかし肝炎ウイルスが自然に排除されることは少なく、徐々に線維化が進行して行き25～30年の経過を経て肝硬変に至ります。腹腔鏡では肝臓全体が結節で覆われています。さらに慢性肝炎の進行した状態や肝硬変から肝臓が発生することがいちばんの問題点です（図1）。現在わが国では、毎年3万人以上の方が肝臓で死亡しており、これはあらゆる悪性腫瘍の中で第4位の死亡原因となっています。

肝細胞癌で受診された患者さんの原因を調べてみました。B型肝炎ウイルスが原因だった人が10.8%、C型肝炎ウイルスが原因だった人は75.3%に達し、肝細胞癌は85%以上がウイルス肝炎を伴っていることがわかります。したがって、肝細胞癌を発症する人は、ある程度予知することが可能ですし、予防も可能と言えます。他の癌と大きく異なる点です。（図2）C型肝炎ウイルス感染が原因で肝細

いずみ なみき  
日本赤十字社 武蔵野赤十字病院 副院長

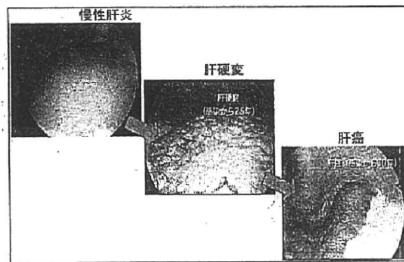


図1 慢性肝炎の自然経過

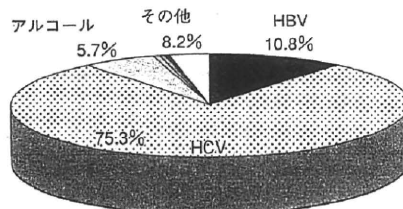


図2 肝細胞癌患者の基礎肝病変

胞癌になった人は、65歳から70歳が最も多く、70歳以上の高齢者が多数みられます。しかし、B型肝炎ウイルス感染に由来する肝細胞癌は、30歳代からみられ60歳から65歳がもっとも多いのが特徴です。すなわちB型肝炎ではC型肝炎よりも若いうちに肝細胞癌を発症することが問題です（図3）。B型肝炎では若くて、肝機能がよいのに肝臓を発症することが問題です。いかに肝臓を発症する可能性のある人

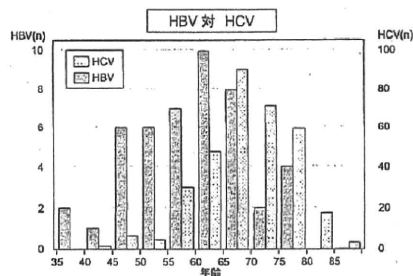


図3 肝細胞癌患者の年齢分布:B型とC型肝炎の比較

の特徴を把握していくことが重要です。これまでB型肝炎キャリアはHBe抗原陽性からHBe抗体陽性にセロコンバージョンし、これとともにHBVDNA量が減少することは判明していました。85~90%の人は無症候性キャリアとして一生過ごせるが、10~15%の人は慢性肝炎を発症し、肝硬変や肝癌に至ることがあります。

現在B型肝炎ウイルスには8種類のゲノタイプ(遺伝子型)が存在することが明らかになっています。日本をはじめとするアジアではゲノタイプBとCが多いのに対して、欧米ではゲノタイプAとDが多く、ゲノタイプAは成人で感染してキャリアとなったり慢性肝炎になるのが特徴です。ここがアジアのゲノタイプBとCでは母児感染が主体となって感染する点と大きく異なります。わが国ではゲノタイプBの感染は東北と沖縄県のみに見られ、それ以外の地域ではゲノタイプCの感染が大多数です。ゲノタイプBの場合には、肝硬変や肝癌を発症する人が少なく、発症するとしても60歳以降の高齢となってからです。したがって、ゲノタイプBは“たちのよい”タイプと言われ、一方ゲノタイプCでは30歳や40歳で肝硬変や肝癌を合併することがあり、注意を要します。保険適応になっていませんが、ゲノタイプを測定することは重要です。

表1 B型肝炎キャリアで専門医へ紹介した方がよい基準

HBVDNA量が $10^4$ copies/ml(4 log/ml)以上
年齢40歳以上
血小板数 $17$ 万/ $\text{mm}^3$ 以下

B型肝炎から肝癌を発症した場合には、背景の肝病変が肝硬変に至っていない場合がしばしばあり、B型肝炎陽性者で肝癌になる可能性がある患者をピックアップする必要があります。そこでわれわれの病院でB型慢性肝炎患者549人を経過観察し、55人が肝癌を発症したため、そのリスクを解析するためデータマイニング解析を行いました。肝癌発症予測に最も重要であったのは年齢が40歳以上でした。40歳以下で肝癌を発症した人ではHBVDNA量が $6.1$  log/ml以上でありウイルス量が多いことがリスク要因でした。40歳以上の人では核酸アナログ内服治療を受けていない人からの肝癌が多く、核酸アナログ内服を受けていても肝癌がみられた人は経過中のHBVDNA量が低下していないことが重要でした。この549例について多変量解析を行うと肝発症と関連していたのは年齢が40歳以上であること、HBVDNA量が $5.0$  log/ml以上と多いこと、血小板数 $17$ 万/ $\text{mm}^3$ 未満と少ないことと核酸アナログ内服治療を受けていないことがあげられました。したがって、B型肝炎で専門医を紹介し抗ウイルス療法を受けることを進めることが必要な患者は、HBVDNA量が $4$  log copies/ml以上と多いこと、年齢40歳以上と血小板数 $17$ 万/ $\text{mm}^3$ 以下であることです。これに該当する場合には専門医を紹介し受診をすすめた方がよいと思います(表1)。

核酸アナログはHBVDNAの逆転写を阻害

多く、  
かし、  
毒は、  
も多  
:C型  
るこ  
くて、  
問題  
る人

学

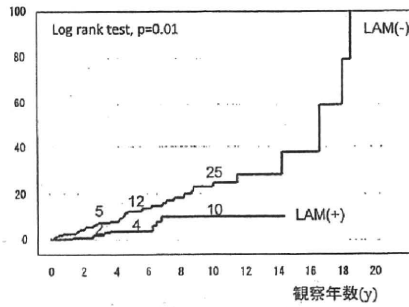


図4 B型慢性肝炎に対して核酸アナログであるラミブジン内服による肝発癌の低下

しウイルス増殖を抑えますが、ウイルスを死滅させる作用はありません。内服を中止すると再び逆転写が始まりウイルスが増殖します。したがって内服中止の時期を決めるのが難しいのが問題です。われわれの病院でB型慢性肝炎の患者に、核酸アナログの代表のラミブジンを内服した人としなかった人の、その後の肝発癌率を観察すると、ラミブジン内服群で肝癌が少ないことが認められました。したがって核酸アナログによって肝癌にならないように治療することが大切です。

厚生労働省研究班ではB型慢性肝炎に対する治療ガイドラインを作成しており、35歳未

満の若い人ではALTが30以上でHBVDNA量が4 log copies /ml 以上の場合に治療適応としています。HBe抗原陽性者ではまずインターフェロンを優先して治療することが骨子です。一方、35歳以上のB型慢性肝炎では核酸アナログの代表であるエンテカビルが、薬剤耐性が少なく第一選択薬として用いることが推奨されています。核酸アナログを内服することによって、肝癌を発症するリスクが低下しています(図4)。

次にC型肝炎について最近の話題を中心に話しを進めます。インターフェロンによってウイルスが排除されたか否かによって、肝発

癌率  
65未  
てウ  
1/10  
以上  
ロン  
5年  
あり  
発癌  
認識  
われ  
型か  
に、  
内服  
80%  
60%  
た。  
むと  
性で  
除率  
に週

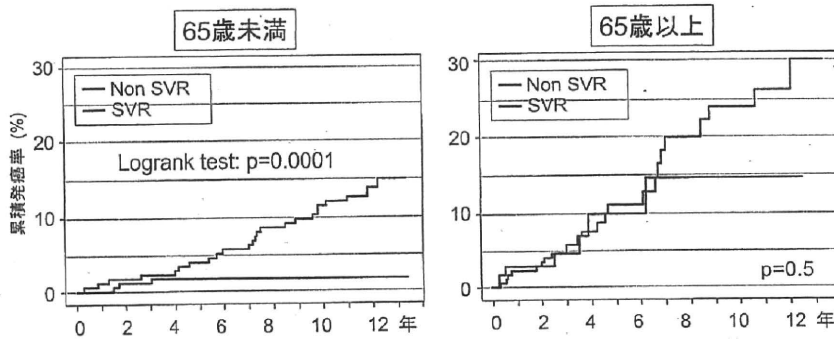


図5 インターフェロン投与による肝発癌率の低下：高齢者と若年者の比較

、DNA  
 素適応  
 まずイ  
 とが骨  
 炎では  
 ルが、  
 いるこ  
 を内服  
 スクが

中心に  
 よって  
 肝発

5  
 年

医学

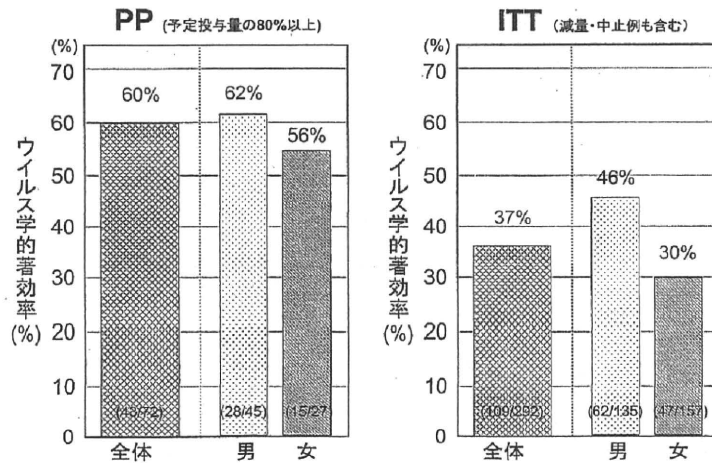


図6 ベグインターフェロン $\alpha$ 2bとリバビリン内服併用の効果：両剤80%以上投与例と全症例の比較

癌率がどのように変化したかを検討しました。65未満の若年者ではインターフェロンによってウイルスが排除されると、肝癌の発生率は1/10以下に低下していました。しかし、65歳以上の高齢者C型慢性肝炎ではインターフェロンによってウイルスが排除されても最初の5年間は肝癌発生はウイルス非駆除例と差がありません。高齢者ではウイルス排除による発癌率の低下は若年者ほど顕著でないことを認識しておく必要があります(図5)。われわれの病院で、難治と言われるゲノタイプ1b型かつ高HCVRNA量のC型慢性肝炎292人に、ベグインターフェロン $\alpha$ 2bとリバビリン内服併用治療を行ったところ、予定投与量の80%以上を投与できた例ではウイルス排除は60%に得られ、男女差は顕著ありませんでした。しかし、予定投与量の80%以下の人を含むとウイルス排除率は37%であり、とくに女性での効果が低かった(図6)。ウイルス排除率は、治療開始後のHCVRNAの消失時期に連動しています。従来用いられていたアンプ

表2 ベグインターフェロンとリバビリン併用による72週間の医療費助成が受けられる条件

治療開始12週間目のHCVRNA量が前値の1/100に低下していること。
12週間目のHCVRNAが陽性
36週間目のHCVRNAが陰性

リコア法に比較して、real-time PCR法ではより正確に血中ウイルス消失を測定できますが、12週間目までにHCVRNA消失が得られた場合にはウイルス排除は90%以上です。治療中にウイルスが消えていたが、終了後に再び陽性となる再燃にかかわる因子を解析したところ、年齢とC型肝炎ウイルスのNS5A領域遺伝子変異が関与していました。そこで再燃を抑えるために72週間の長期治療を行った47例を解析すると、女性の割合が多く、平

表3 ALT基準値内のC型肝炎患者のインターフェロン治療をすすめる基準（厚生労働省研究班のガイドライン）

	血小板 $\geq 15$ 万 $\mu$ /mL	血小板 $< 15$ 万 $\mu$ /mL
ALT $\leq 30$ IU/L	2~4M毎にALTの測定。ALT異常値の時点で、完治の可能性・発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在することから、可能なら肝生検を施行し、F2A2以上は抗ウイルス療法を考慮。肝生検未施行例は、2~4M毎にALTを測定し、異常値を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮。
31 $\leq$ ALT $\leq 40$ IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の適応。	慢性肝炎治療に準じる。

以上が40歳未満の患者で、血小板が正常範囲にあり、ALTが30 IU/L以下、F2A2以上は抗ウイルス療法を考慮。肝生検未施行例は、2~4M毎にALTを測定し、異常値を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮。

均61歳と高齢でした。72週間治療を行った例ではreal-time PCR法で36週間目までにHCVRNAが陰性化していた例でウイルス排除がみられC型肝炎が治癒していました。厚生労働省ではインターフェロン医療費助成を一定の条件下で72週間を認める方針を打ち出しています。その条件とは、治療開始12週間目のHCVRNA量が治療前の1/100以下に低下しているが、HCVRNAが陽性で、36週間目までにHCVRNAが陰性になっていることを挙げています（表2）。

ペグインターフェロンとリバビリン併用にはウイルス側や宿主側両者の因子が関与しています。そこで治療戦略を考えるうえでデータマイニング解析を行ってみました。一般検査による予測モデルでは、血小板数が最も重要でした。そのほか年齢、性、 $\alpha$ フェトプロテイン値、 $\gamma$ GTP値が関与しており、73%が治癒する集団と17%しか治癒しない集団を治療前に選び出すことができました。血小板数とウイルス排除率の関係を示す。血小板数が

低下するにしたがってウイルス排除率が低下しているのが観察されました。血清AFP値とウイルス排除率の関連も明白であり、AFP値が4や8を超えるとウイルス排除率が低下していました。血中LDLコレステロール値もウイルス排除率に関連し、線維化を同じレベルでそろえても、LDLコレステロール値が高いほどウイルス排除率が高いことが認められました。

C型肝炎から肝癌が発症する場合、男性では65歳から70歳がもっとも頻度が高いのに対し、女性では70~75歳が最も好発年齢で、全体でも男性より5~10歳程度高齢になってから肝癌が認められていました。ALTが正常値でもインターフェロン治療を行うように進める基準が厚生労働省の研究班の報告でだされています。ALT値が31以上または血小板数が15万/mm<sup>3</sup>未満の場合にはインターフェロン治療の適応を考慮すべきとしたものです（表3）。そこでこれを検証するために、ALT値別に肝発癌率を検討しました。ALTが80

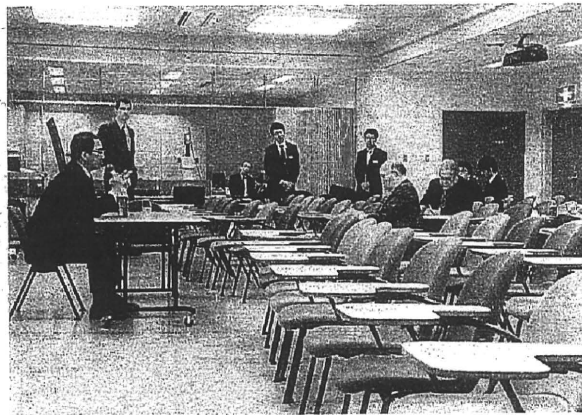
以上の例が最も肝発癌が多かったが、ALTが40~80や30~40でも肝発癌が多く、インターフェロン治療を勧めるべきと考えられました。肝発癌はALTが30未満の場合に低値でした。ALTが30未満の場合の肝発癌率を血小板数15万未満と15万以上の例で比較すると、血小板数15万/mm<sup>3</sup>未満では肝発癌がみられ、インターフェロン治療を考慮すべきと考えられました。

これらを考慮して、現在地域医療連携の重要性が指摘されています。専門医、かかりつけ医と行政が入って地域で肝癌撲滅運動を行うことが重要です。それぞれ役割分担して、

共同で取り組む必要があります。そのためにわれわれは地域連携バスを作成して、切れ目のない医療を患者に提供できる体制を作成しています。5種類の肝疾患地域医療連携バスを作成し、連携を強化しています。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法を行うための地域医療連携バスでは、専門医が施行するところは、網掛けにして、かかりつけ医が行うところを白で示してあります。1枚の紙で、2人の主治医が情報を共有しながら治療にあたるため、患者の信頼度が高くなります。これを用いた地域医療連携が、ますます重要と思われれます。

が低下  
AFP値  
AFP  
が低下  
アルブミン値  
γ-GTP値が  
認めら

男性で  
りに対し  
、全  
てか  
正常  
に進  
んだ  
血小板  
フェ  
イ  
ALT  
が80



## 自由交見

### 第515回 自由交見

鈴木：かつてインターフェロンは副作用が多く、特に精神症状の出現が大変で、大学病院等をお願いしてきました。今後は、大病院の消化器科と地域の実地医家とが協力連携した病診パスが必要だと思えます。ぜひ東京都内でモデル事業として始めていただきたいと思えます。

泉：今、医療連携パスを保険で認めようと統一されています。慢性肝炎は、医療連携パスが向いている疾患で、インターフェロンの治療の副作用のケアと治療効果のモニターなどを、専門医とかかりつけ医が連携して行うことが大事だと思えます。簡便性、利便性も図って将来に続けたいと思えます。厚労省でも、医療費の助成を受けてウイルスを駆除して治す患者さんを増やしたいと、医療連携を進めています。東京都ではモデル事業として、がんの連携パスを行っています。

田所：ペグインターフェロンのペグ(PEG)は、体内でどのように代謝されるのですか。

泉：ペグであるポリエチレングリコールは、分解されてほとんど腎排泄で流れてしまいますので、体には無害です。ペグ自身が有害事象を起こすことはありません。

田所：血小板減少の機序を教えてください。

泉：インターフェロンで血小板が減るのは、骨髓での血小板の産生が抑制されるということもありますが、実際には血小板の分布が変わり、血小板が脾臓へ蓄積されることが多いのです。インターフェロンで血小板が5万以下に減る場合は、出血のリスクもあるので、インターフェロンの量を減らします。ただし、血小板の減少で多量出血するのは極めてまれです。定期的に血小板を測って副作用をモニ

ターすることが必要だと思えます。

向平：インターフェロンとリバビリンを併用による効果のメカニズムを教えてください。

泉：リバビリンは、毎年、世界で150は論文が出ていますが、なぜC型肝炎ウイルスに対してインターフェロンの効果を強くするのはわかっていません。ウイルスに変異を起こさせて、効きやすいウイルスになってしまうという説が一番有力です。もう1つは、元来リバビリンが持つ免疫を賦活する作用により、インターフェロンの治療効果が高まるともいわれています。

天野：B型肝炎も、C型肝炎と同じ慢性肝炎、肝硬変、肝がんという経過なのですか。

泉：基本的には同じですが、C型は規則正しい進み方に対し、B型は、キャリアから突然肝がんが出現することがあります。がんになる時期が予測できないので、治療対象の絞り込みが難しいのが問題です。

天野：昔は、肝硬変はインターフェロンの適応ではありませんでしたが、今は肝硬変でインターフェロンを勧めてもいいのですか。肝硬変の人は血小板が少なく貧血も強いので、勧めるのに抵抗があります。

泉：代償期の肝硬変であればインターフェロンが保険で通っています。腹水や黄疸があると適応されません。もともと血小板が少ないので、ペグインターフェロンやリバビリンまでできない場合がありますが、脾臓をとったり小さくして血小板を増やして治療を行う場合などもあります。ペグインターフェロンやリバビリンまでできなくても、α型のスミフェロンとベーター型のフェロンが肝硬変でも適応が通っています。週3回なので、副作用の血小板の減少も強くありません。肝硬変でもお勧めしていただき、ただし十分に注意

来事で  
に鉛じ

勲

母親  
つな  
しの  
ージ  
かい、  
い思  
在宅  
場作  
ント

賞

S等  
科に  
一  
か  
の  
日本

医学

しながら治療を進めていくことです。

松村：鉄制限食を具体的に教えてください。

泉：本当に鉄制限食でC型肝炎を改善しようと思ったら、かなり極端に鉄成分の制限を行うことになります。そこで、造血療法と鉄制限食の併用が結構行われています。これは、インターフェロンが効かなかった場合に限られます。貝類はできるだけ減らしてくださいという食事指導に変わってきています。

松坂：ALT値を安定化させるために強力ネオミノファーゲンやウルソ製剤を使いますが、インターフェロンの自己注射による単独療法を行うこともあると聞いたことがあります。

泉：ペグインターフェロンやリバビリンが効かない、適応じゃない患者さんに、インターフェロンの自己注射が保険で適応されています。キットもあり、週3回、300万単位の量を、自分で皮下注射します。基本的には肝硬変や肝臓がんを防ぐ、肝機能改善を図るための治療で、ウイルスは排除できません。一番効果があるのは肝機能（ALT）の改善です。肝臓がんにならないために、アルファ-フェトプロテイン（AFP）を下げましょうという話をしましたが、ALT、AFPが下がれば、結果的に肝臓がんが減ると考えられます。効果が出れば少量を長く、2年くらいの自己投与が必要だと思います。寝る前に注射をすれば、副作用が少なくてすみます。

松坂：糖尿病や高脂血症のある方へのインターフェロン、リバビリン療法が、副作用で困難だったり、不可能だった症例はどのくらいありますか。

泉：糖尿病を長く患っている血糖コントロールの悪い方は、脳梗塞、脳出血のリスクは高くなりますので注意は必要ですが、そのほかの合併症では、重度でなければだいたい心配ないようです。あとは間質性肺炎ですね。

矢吹：肝臓がんのラジオ波焼灼療法について、

内科と外科治療の適応は固まっていますか。

泉：がんの場合、2cm以上ですと、小さい衛星結節がある場合が多いので、外科的切除で根治したほうが良いと思います。2cm以下は、いずれの治療も適応です。私どもの施設では2cm以下でしたら、ラジオ波で根治できます。外科では肝機能が良いなどの条件が必要ですので、外科と内科で相談して決めます。最近では高齢者が多くなっていますので、全身麻酔の厳しい方が多く、ラジオ波が多いのが現状です。2cm以下は、生命予後に変化はありません。患者さんもラジオ波を選ぶ人が多いです。ただし、ある程度以上の「スキル」を持った医師や施設を選ぶ必要があります。年間50例以上行っているところだと技術力もあって合併症を防げる対策が取れています。全国に100くらい施設があります。

フロア：30歳前後のB型肝炎のキャリアで、経過観察のみの患者さんの対応はどうしたらよいですか。

泉：これが一番の問題です。B型肝炎からがんになる人の数値は、日本で全く変化していません。B型肝炎への有効な治療が出ていない、がんは減っていないということです。私は、HBV-DNAが105以上ある人はウイルスを抑えていく必要があると思います。ALTが31以上あって、HBV-DNAが105以上あり、40歳以上なら治療を始めたほうが良いと思います。1月から医療費の補助が出ます。

高玉：C型肝炎患者に緊急手術を行う場合、ことに脳卒中の方に対する脳神経外科の手術は、術中術後の出血対策や肝硬変の悪化等に注意することはありますか。

泉：C型肝炎は急激に肝機能が悪化することはめったにありませんので、手術前に血小板が5万以下に減少している、プロトロンビン時間が2秒以上になっているなどがなければ、通常通りの手術でよいと思います。

編 集 後 記

◆最近、「人間の医学」が「ための会」らしい雑誌になってきたと思っています。既刊号を見直すと前回の239号といい、今回の第240号も素晴らしい内容と体裁になりました。

一時、プライマリ・ケア学会が開催される月に「実地医家のための会」の例会が振替になって、皆さんとお会いする機会が減ったり、原稿が入らなくなったりして、編集委員が頭を抱えることがありました。季刊の発行が出来なくなり、ついには年2回の発行を余儀なくされる状態になりました。しかし、最近の「人間の医学」は素晴らしい内容を備えてきたと思っています。これも「ための会」会員の意気込みであるように感じています。

第515回 日本プライマリ・ケア学会が前橋の群馬メディカルセンターで開催され、前夜に伊香保温泉ホテル木暮に宿泊した時、「昔、ここに来た」ことを思い出しました。そんなこんなで、

名古屋例会にも出席しました。アスベストを原因とする肺癌や中皮腫の貴重な症例を沢山見せて貰い、やはり名古屋まで来てよかったと思った次第です。

向平淳先生のライフワークである中心動脈圧からみた高血圧治療の在り方は圧倒的な説得力があり、先生のご努力に感服しています。また、頸部超音波検査を用いたブラークの測定は驚きをもって拝聴したものです。

実地医家のための会の会員で一般向けの著書を作ろうという機運が盛り上がっています。地域に密着し地域の住民に貢献する医療が今日ほど待ち望まれている時期はありません。会員の先生方の長い間に培われた臨床経験や研究、患者さんとの対応などをまとめておく大切な時だと思います。どうか先生方の貴重な体験やご意見を頂いて世に問いたいと思います。是非、多くの会員諸先生からのご執筆を望みます。

(神保勝一)

人間の医学 Vol.45 No.2 (通巻 240号)

2010年7月26日 発行

発行人 石橋 幸滋  
編集人 矢吹 清人

〒320-0046 宇都宮市西一の沢町 2-10  
☎ (028) 648-5588 ☎ (028) 648-6446

事務局・制作 〒105-0004 東京都港区新橋2-20 新橋駅前ビル1号館  
株式会社協和企画内「実地医家のための会」

☎ (03) 3575-0181 ☎ (03) 3575-4748  
<http://jicchi-ika.jp/>

印刷 共立印刷株式会社 ☎ (03) 3382-1211(代) ☎ (03) 3380-6591  
e-mail: h\_mizunuma@kk-kyowa.co.jp  
e-mail: jichiika@kyoritsu-print.co.jp

本会へ入会希望の方は

上記事務局へお申し込み下さい。会費は、本誌(年3冊発行)のほかに各種プリント代、その他も含めまして、年額15,000円です。

本誌へ広告掲載ご希望の方は事務局へご連絡ください。

実地  
医家  
の  
た  
め  
の  
会

発行  
編集  
制作  
印刷

■ 推 薦



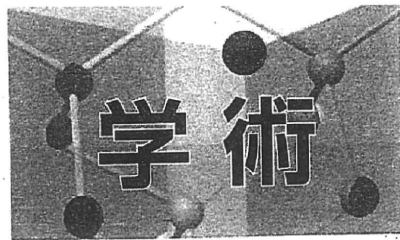
この  
雑誌  
は  
実  
地  
医  
家  
の  
た  
め  
の  
会  
の  
会  
員  
の  
た  
ま  
に  
作  
ら  
れ  
て  
い  
ま  
す

<http://>

「日本医事新報」別刷 第四五〇〇号（二〇一〇年七月二十四日発行）

ウイルス性慢性肝炎の最近の治療

武蔵野赤十字病院消化器科  
部長 泉 並木



# ウイルス性慢性肝炎の最近の治療

武蔵野赤十字病院消化器科部長

泉 並木 (いずみなみき)

- ◆キーワード
- B型肝炎
  - C型肝炎
  - 核酸アナログ
  - インターフェロン
  - 肝発癌

## 【要旨】

肝炎対策基本法が制定され、様々な肝疾患に対する医療費助成や身体障害者認定、健康保険での医療連携の推進などの対策が講じられている。B型・C型肝炎ウイルス肝炎に対して、治療法が進歩したため、治療対象を的確に把握し、専門医と一緒に肝癌にならないための治療を行うことが重要である。

### 1. ウイルス肝炎に対する対策の現状

我が国では肝臓死亡者数が全悪性腫瘍の中で4位を占めており、先進諸国の中できわめて多い。B型・C型肝炎ウイルス感染がその原因の85〜90%を占めている。肝発癌を予知し、適切な防止対策を講じることが重要である。

2002〜2007年の5年間、ウイルス肝炎検診が行われたが、検診受診者が地域によっては十分でなく、さらにウイルス肝炎陽性と診断された患者が専門的治療を受けていないなどの問題点が指摘された。そして2009年に肝炎対策基本法が制定され、国を挙げてウイルス肝炎への対策を行っている。患者にはインターフェロ

ン(IFN)やB型肝炎に対する核酸アナログ内服を助成するなど、治療を受けやすい環境が整備されている。また保険診療の面では、C型肝炎に対するIFN治療の開始に当たって十分な説明を行うことに対して評価がなされ、かかりつけ医が専門医と連携して治療に当たることについても毎月の評価が新設された。また、重篤な肝疾患に対して身体障害者の認定が開示された。こうした流れの中、これらの制度を理解・周知し、肝炎ウイルス陽性者に対する適切な治療を専門医との連携で行うことが重要である。

### 2. B型慢性肝炎に対する治療の進歩

(1) B型肝炎ウイルスキャリアはどのような症例を治療対象とするか

B型肝炎(HB)ウイルスキャリア(以下HBキャリア)は、多くは母子感染によってキャリア化しており、我が国では肝炎ウイルス検診によって約1・4%のHBキャリアが存在することが明らかとなっている。1990年代から開始された母子感染防止対策が奏功し、20歳以下の若年者ではHBキャリアがほとんどいないくらい