

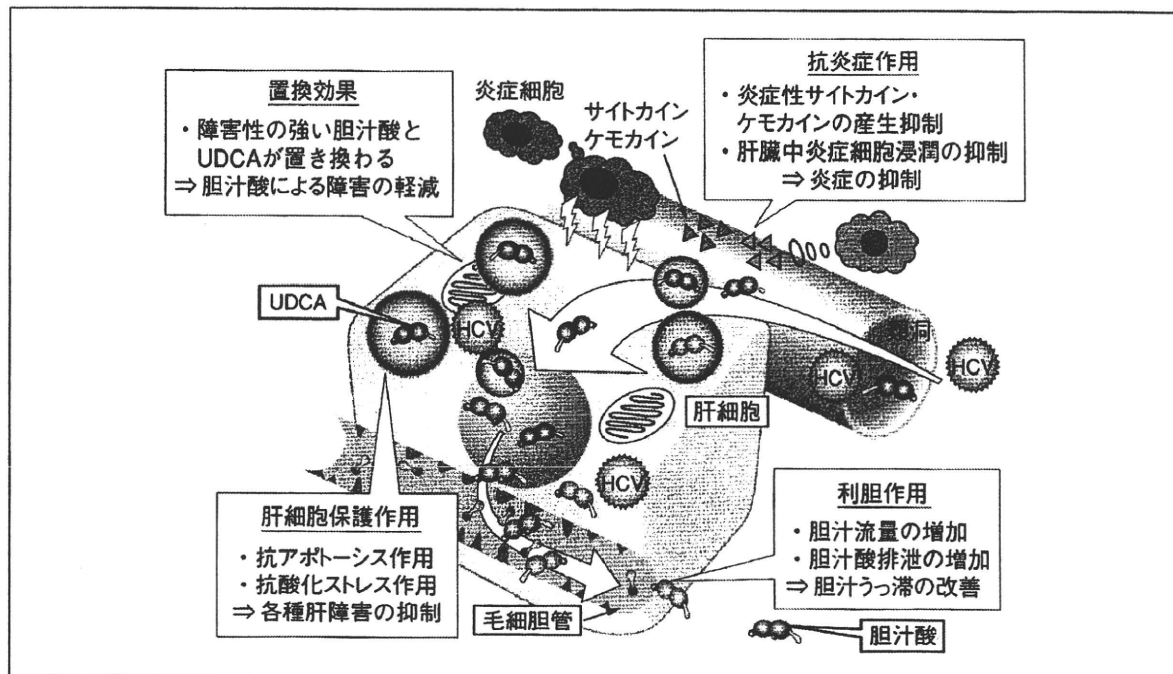


図 1 UDCA の薬理作用 (肝機能改善作用)

硬変) 患者に対してのコントロール試験は, UDCA 150 mg/日を 4 週間投与したところ, UDCA 投与群はプラセボ投与群に比し AST (GOT), ALT (GPT) 値が有意に低下したと, 1976 年に報告されたのが最初である^{1,2)}。1970 年代後半より胆石溶解薬として使用されるようになり, 胆石溶解療法薬として 1978 年に UDCA 600 mg/日投与が保険適応認可となった³⁾。UDCA の原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対する有効性は, 1987 年フランスの Poupon らにより初めて示された⁴⁾。その後, 筆者らも同様に UDCA の PBC に対する有効性を報告した^{5,6)}。われわれの成績でも PBC に UDCA 600 mg/日投与開始 1 か月後より, γ -GTP, Al-p, AST, ALT それぞれ開始前に比し有意に低下し, 2 年後においても同様に有意に低下をする⁵⁾。またさらに, われわれは慢性肝炎に対して UDCA 300 mg/日を投与し, 投与前に比べ AST, ALT が有意に改善することも見いだした⁶⁾。わが国において全国試験が施行され, PBC に対して 1999 年に 600~900 mg/日が保険適応となった。二重盲検試験により有効性が確認され認可された科学的な根拠に基づく治療法である⁷⁾。これら PBC や慢性肝炎に対する UDCA の有効性の成績は, 二重盲検法によりわが国を含め世界から報告された^{7~9)}。さらに PBC の長期投与成績は, PBC 患者

に UDCA 600 mg/日を 48~132 週間投与し肝機能改善効果を検討したところ, 改善以上の改善率は 81.8% (27/33 例) であった⁸⁾。以上より PBC における長期投与成果も認められるところである¹⁰⁾。

作用機序については, われわれは臨床例からの検討で PBC 患者に UDCA を投与したときの血清胆汁酸分画の検討より, 体内胆汁酸プールの変換の重要性を考えている^{5,6)}。UDCA の肝細胞保護作用に関しては, さまざまな角度より検討されている。しかし, いまだ UDCA 作用発現機序にはナゾの部分が多く存在しているのも実状である。図 1 に示すごとく, 以下に現在考えられている作用機序をまとめてみる。UDCA の投与により, 上記のごとく細胞障害性の胆汁酸が UDCA に置き換わり肝細胞膜が保護されると考えられている。また, UDCA には抗酸化ストレス作用, 免疫調整作用, 抗アポトーシス作用もあり, 肝細胞の保護に働いているとも報告されている。これら複合的な機序により, PBC ばかりでなく, C 型慢性肝炎に対しても UDCA は肝機能の改善効果を発揮するものとされる。

2007 年 3 月に UDCA は C 型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前から UDCA は 150 mg/日の使用が可能であったが, 今回二重盲検法であるコントロール試験を国内 63 施設において実施

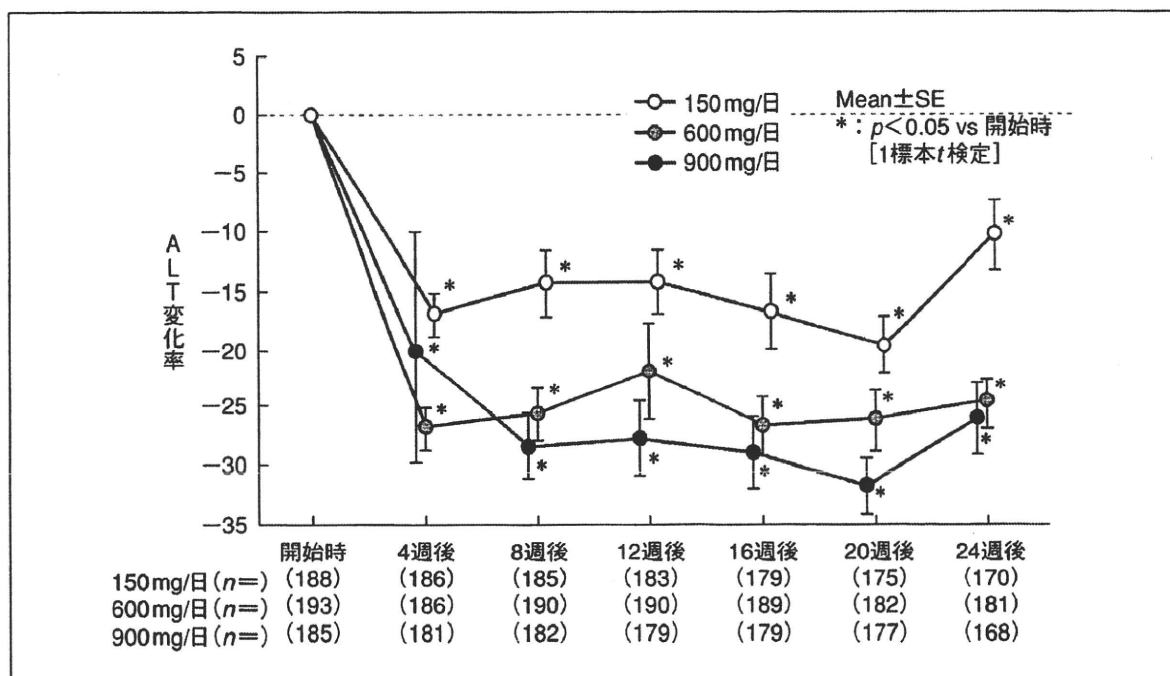


図 2 UDCA 検証的試験の結果
ALT (GPT) 変化率の推移

した。その結果、UDCA 150 mg/日投与群に比べ 600 mg/日および 900 mg/日投与群での投与開始 4~24 週後における AST, ALT および γ -GTP 値の改善が有意の差をもって認められた (図 2)。このような有効性が確認され、併せて安全性に問題ないことが確認され¹¹⁾、承認に至った。現在、C 型慢性肝疾患に対する効果的な UDCA 投与量は 600~900 mg/日である。副作用については、胃不快感、下痢、便秘などの消化器症状がときにみられるが、その程度は軽微なものである。

C 型慢性肝炎における長期投与の成績は、C 型慢性肝炎患者に UDCA 600 mg/日 (必要に応じ 900 mg/日へ増量) を 1 年以上投与したところ、ALT (GPT) の変化率 (中央値) は -43.4% (257 例) と有意な低下を認め、効果の持続が確認されている¹²⁾。

同剤の慢性 C 型肝炎患者に対する発がん予防効果については、前向き研究はないものの、Tarao らは UDCA 投与を受けた群 (17.9%) では、受けない群 (39.1%) に比べて 5 年以上の観察期間中での肝細胞癌の発生が有意に低かった、との後ろ向き研究の結果を発表している¹³⁾。興味深いのは、彼らは ALT が 80 以下になるように UDCA だけでなく、他の肝底護薬を加えているが、UDCA 投与群と非投与群で ALT の値自体には有意な差がみられなかった

としている点で、ALT 改善とは別の発がん予防効果を推測している。

現在では、UDCA は C 型慢性肝炎における効果と、大腸癌、肝癌の発がん予防という新しい利用法が模索されている。今後の臨床成績の蓄積により、さらに興味ある知見が得られるものと考えられる。

強力ネオミノファーゲンシー (SNMC)

甘草中の成分であるグリチルリチンが主成分であり、わが国では古くから肝障害や蕁麻疹の治療のため用いられてきた。作用機序の本体はグリチルリチンのもつ弱ステロイド作用とされ、抗炎症効果により ALT の改善をみると考えられている

強力ネオミノファーゲンシー (SNMC) は、国内 36 施設における慢性肝炎 133 症例を対象に、1 日 40 mL, 1 か月間連日投与の二重盲検比較試験が行われた。その結果、本剤投与群 67 例中の有効率は、68.7%、プラセボ群 27.3% に比し、明らかな有意の差をもって有効であること、肝機能検査項目別では、AST, ALT および γ -GTP 値の改善が有意の差をもって認められた。これにより、1979 年「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」が追加承認された¹⁴⁾。

SNMC 100 mL を 8 週間投与して治療前後の肝組織を採取した。肝生検標本は投与前後をブラインド

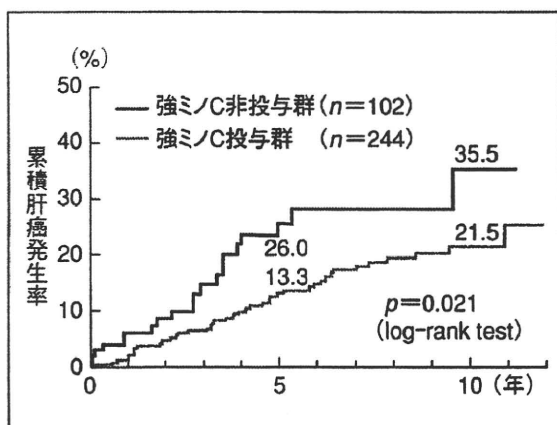


図 3 ALT 値高値例における SNMC 投与有無別にみた累積肝癌発生率
(文献 17 より引用)

化。その判定の結果は、投与後の肝組織は明らかに改善していた。これによって、トランスアミナーゼ値の改善された症例は、組織像も良くなっていることが証明された¹⁵⁾。

さらに 1 日投与量 40 mL では効果の不十分な症例もあることから、国内 11 施設における慢性肝炎、肝硬変 178 症例を対象に、1 日 40 mL、3 週間連日静注投与を行い、2 週目の ALT 値が正常値上限値の 1.5 倍以上に改善しなかった症例 93 例を対象に、40 mL 継続投与群と 100 mL 増量投与群との用量別比較試験が行われた。その結果、100 mL 増量投与群が 40 mL 継続投与群に比し、有意に ALT 値を改善することが認められ、40 mL で ALT 値改善不十分な症例に 100 mL 増量投与は有用であることが認められた。これにより、1994 年、慢性肝疾患の用法・用量に関する承認事項の一部変更が承認され、1 日 100 mL を限度とした大量投与が可能となった¹⁶⁾。

SNMC の肝発がん予防については、やはりわが国における後ろ向き研究であるが、投与群が非投与群に比べ有意に肝発がん率が低下したとする報告がある¹⁷⁾(図 3)。SNMC 投与継続群 84 例、非投与群 109 例をレトロスペクティブに 15 年間追跡した。その結果、SNMC 継続投与によりほぼ半数に発がん率の低下がみられ、ALT 値が正常値の 2 倍以下に下降した症例では、明らかな発がん抑制がみられた。この報告から C 型慢性肝炎後の発がん予防には、ウイルスの排除が第一であるが、炎症を抑制してトランスアミナーゼ値を落ち着かせておくことも重要との認識が得られた。ただし、この報告では長期予後の違

いについては言及されていない。

C 型慢性肝炎に対しての肝炎沈静効果を実験として、SNMC 100 mL/日×3/週と SNMC 100 mL/日×3/週に UDCA 600 mg/日連日服用群の 2 群で比較した報告がある。その結果、併用群が SNMC 100 mL/日に比し ALT 改善率は有意に良好であることが報告されている¹⁸⁾。SNMC と UDCA の併用が炎症の沈静化に有効であると考えられる。このような肝底護薬の使用方法もあり、UDCA の投与タイミングを工夫することで、より炎症の沈静化を図る努力をする必要があろう。

UDCA、SNMC 投与のタイミング： ALT 値から

C 型慢性肝炎における UDCA の使用現況は、肝炎等克服緊急対策研究事業の平成 13 年度～15 年度報告書によると¹⁹⁾、IFN 無効・非適応例に対する UDCA 単独治療成績は、ALT 値正常化が 37%、正常値の 1.5 倍以下まで改善が 30%で、目標値までの改善は計 67%とされている。現在ではガイドライン上でも、C 型慢性肝炎の患者の ALT 値を基準値 (30 IU/L) 以下にすることが推奨されている。よって、基準値 30 IU/L を超え、さらに ALT 値が 70 IU/L 以下くらいの比較的低値の患者が、UDCA 投与で ALT 値正常化が得られやすいとされている。つまり ALT 値が 30 IU/L を超えたら、UDCA を開始したほうがよいということになるであろう。

SNMC は UDCA にてトランスアミナーゼの改善が図れない場合や、AST、ALT 値が 100 を超えるような場合に使用したほうがよい。これは経験的なものであり科学的根拠はない。

ま と め

前述したように、ALT 値が低ければ低いほど、肝発がん率は低率であるという臨床データが蓄積されてきた。ALT 値を極力低値に改善し、その状態を維持することが必要である。よって、日常診療上、軽度の肝機能数値の異常がみられても、積極的に正常値以下に UDCA や SNMC などの肝底護療法を利用し改善させることが、肝がん撲滅の道へつながる。また、健康診断などで肝機能異常 (ALT, AST, γ-GTP) を指摘された場合に、判断が難しい場合は肝臓専門医に一度相談されることを勧める。治療の必要性の可否を仰ぐことも必要であろう。これは重要な

病診連携である。肝疾患診療におけるネットワークを構築することが今や重要な課題となる。

文献

- 1) 戸田安士, 早川哲夫, 野田愛司ほか. Ursodeoxycholic acid に関する基礎的, 臨床的検討. 基礎と臨床 1976; 10 (1): 103-19.
- 2) 宮地一馬, 秋山俊夫, 伊藤正毅ほか. 慢性肝疾患の肝機能に及ぼす Ursodeoxychol 酸の影響. 臨床と研究 1976; 53 (5): 1395-403.
- 3) Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. Gastroenterology 1980; 78: 542-8.
- 4) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987; i: 834-6.
- 5) Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1990; 85: 15-23.
- 6) Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y, et al. Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 1989; 34 (Suppl 12): 49-51.
- 7) Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Gastroenterol Jpn 1990; 25: 774-80.
- 8) Poupon RE, Balkou B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1991; 324: 1548-54.
- 9) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis: a multicenter, dose-finding trial. Curr Ther Res 1994; 55: 16-21.
- 10) 戸田剛太郎, 田中直見, 池田有成ほか. 原発性胆汁性肝硬変患者に対するウルソデオキシコール酸 (UR-PBC) の長期投与の試験. 医学と薬学 1999; 41 (4): 609-33.
- 11) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut 2007; 56 (12): 1747-53.
- 12) 田辺三菱製薬. MT-711 (ウルソデオキシコール酸) の C 型慢性肝炎に対する長期投与試験 (社内資料).
- 13) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14 (1): 164-9.
- 14) 鈴木宏, 太田康幸, 滝野辰郎ほか. 強力ネオミノファーゲン C の慢性肝炎に対する治療効果について——二重盲検法による検討——. 医学のあゆみ 1977; 102 (8): 562.
- 15) 日野邦彦, 宮川浩, 高橋淳ほか. 慢性活動性肝炎の肝組織像に及ぼす強力ネオミノファーゲンシー (SNMC) 大量療法の効果. 肝胆膵 1986; 13: 797-807.
- 16) Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatol Res 2001; 19 (1): 31-40.
- 17) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig Dis Sci 2006; 51 (3): 603-9.
- 18) Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1077-83.
- 19) 熊田博光. 「C 型肝炎ウィルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」肝炎等克服緊急対策研究事業. 平成 13 年度～15 年度 総合研究報告書. 2004.

<短 報>

肝炎検診の今後のあり方 —茨城県 C 型肝炎検査の住民基本健診と職域健診の比較より—

宮崎 照雄¹⁾²⁾ 本多 彰¹⁾²⁾ 池上 正³⁾
 伊藤 真典³⁾ 齋藤 吉史³⁾ 松崎 靖司^{1)3)*}

はじめに：現在、本邦には 100～200 万人が C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染していると推測される。C 型肝炎は、抗ウイルス治療が奏効すれば、肝硬変や肝がんへの進行を防ぐことが可能である。そのため、早期発見・早期治療が肝がん撲滅の観点から非常に重要である。平成 20 年度より厚生労働省と都道府県による肝炎ウイルス治療費助成制度が実施され、インターフェロン治療の自己負担額が軽減された。さらに、本年より施行された肝炎対策基本法により、月自己負担額が原則 1 万円に引き下げられ、助成を受けられる回数も治療結果に応じて 2 回までに増やされ、早期治療の環境が整ってきている。それに対し、HCV 感染の判定には HCV 抗体・RNA 検査が必要であるが、通常健康診断では必須ではないため、感染が見つかりにくく、早期発見システムが十分に機能していない。

平成 14～18 年度に 40～70 歳の 0.5 歳時を対象に 5 年間かけ肝炎節目検診が実施された。集計の結果、節目検診ならびに節目外検診共に、年齢増加と共に HCV 感染率が高く、高齢者に多くの HCV 感染者が存在することが明らかとなっている¹⁾。しかし、この肝炎節目検診事業の対象者は、老人保健法基本健康診査に併せて受診した者であり、さらに、対象年齢が 40 歳からであることを踏まえると、受診者には年齢層や対象者に偏りがあり、節目検診対象者以外での実態は不明である。そこで、節目検診の対象であった住民基本健診受診者と節目検診の対象ではなかった職域健診受診者間での HCV 抗体検査状況を比較した。

対象と方法：平成 14～18 年度、茨城県において住民

基本健診にて実施した肝炎節目検診の受診者、ならびに肝機能異常者や希望者を対象とした肝炎節目外検診の受診者、さらに、平成 19 年度に茨城県衛生研究所にて行った肝炎検査の受診者を含めた、159,707 人を「住民基本健診受診者」とし（Table）、（財）茨城県総合健診協会、茨城県衛生研究所での匿名化した検査結果を用い解析した。また、平成 16～20 年度に霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて職場健診（人間ドックを含む）として定期健診を受診した 30,850 人を「職域健診受診者」とした（Table）。職域健診では HCV 抗体検査のみを実施しているため、本研究では、両健診における HCV 抗体検査の比較を行った。HCV 抗体検査は、CLEIA 法（Lumipulse[®]）にて行い、COI 値 1 以上を HCV 抗体陽性とした。また、受診者を血清 AST、ALT 値ともに 30 IU 以下に該当する者を「肝機能値正常者」、それ以外を「肝機能値異常者」に分けた²⁾³⁾。

結果：住民基本健診では、肝炎節目検診期間中の集計のため、99.9% と高い HCV 抗体検査受診率であった（Table）。一方、職域健診の HCV 抗体検査受診率は 27.2% と有意に低かった。住民基本健診での HCV 抗体検査受診者は、40 歳未満は節目検診対象外だったため、40 歳以上が全体の 98.0% を占めた（Fig.）。HCV 抗体検査受診者全体に占める 30～59 歳の割合は、男性 39.4%、女性 54.0% であり、また、検査受診者数の男女比は 1：2.6 であった。また、70 歳以上が占める割合は、男性 20.8%、女性 13.4%、男女比は 1：1.2 であった。男性の HCV 抗体検査受診者数は年齢が高くなるに従い増加し、65～69 歳域が最も多かった。職域健診での HCV 抗体検査受診者数は、正規分布様の年齢分布を示し、30～59 歳が占める割合は、男性 76.4%、女性 72.6% で、検査受診者数の男女比は 1：0.8 であった。また、70 歳以上が占める割合は、男性 4.2%、女性 2.8% で、男女比は 1：0.5 であった。

HCV 抗体陽性率は、住民基本健診 1.90%（男性 2.74%、

1) 東京医科大学地域医療振興学寄附講座

2) 東京医科大学茨城医療センター共同研究センター

3) 東京医科大学茨城医療センター消化器内科

*Corresponding author: ymatsuzaki-gi@umin.ac.jp

<受付日2010年4月16日><採択日2010年7月8日>

Table Comparison of HCV test between public and occupational health examinations

	Collected period	Subjects participated in health examination	Subjects participated in HCV-Ab test	HCV-Ab test rate (screening rate)	HCV-Ab positive rate	HCV infection rate	Normal aminotransferases rate in HCV-Ab positive
Public health examination	2002-2007	159,707	159,499	99.9%	1.90%	0.94%	55.8%
(Male)		(55,280)	(55,200)	(99.9%)	(2.74%)	(1.41%)	(45.6%)
(Female)		(104,427)	(104,299)	(99.9%)	(1.45%)	(0.70%)	(65.8%)
		(M:F=35%:65%)	(M:F=35%:65%)				
Occupational health examination	2004-2008	30,850	8,393	27.2% ‡	1.61% ‡		63.7%
(Male)		(18,620)	(4,616)	(24.8%)	(1.93%)		(60.0%)
(Female)		(12,230)	(3,732)	(30.5%)	(1.21%)		(71.1%)
		(M:F=60%:40%)	(M:F=55%:45%)				

HCV titer 1 and over (Lumipulse®) were determined as HCV-antibody (Ab) positive. Particularly in public health examination, HCV infection rate was also detected by step-by-step diagnosis using HCV-Ab, HCV core protein-antigen, and RNA tests. Normal aminotransferase rate in HCV-Ab positive shows that the rate of HCV-Ab positive less than 30 IU of both ALT and AST levels in all HCV-Ab positive. M:F means male:female. ‡ $P < 0.0001$ compared to that in Public health examination by χ^2 analysis.

女性 1.45%), 職域健診 1.61% (男性 1.93%, 女性 1.21%) であった (Table)。また, HCV 抗体陽性者で 30~59 歳の占める割合は, 住民基本健診 31.8% (男性 29.5%, 女性 34.0%), 職域健診 63.7% (男性 62.2%, 女性 66.7%) であった。HCV 抗体陽性率は, 住民基本健診の 35~59 歳の各年齢域で男性が有意に高値であったが, 職域健診では 45~49 歳域を除いて, 性差は認められなかった (Fig.)。

また, HCV 抗体陽性者の内, 肝機能値正常者の割合は, 住民基本健診 55.8% (男性 45.6%, 女性 65.8%), 職域健診 63.7% (男性 60.0%, 女性 71.1%) であった (Table)。

考察: 今回, 住民基本健診と職域健診における HCV 抗体検査受診率と陽性率を比較した。HCV 抗体検査受診率は, 住民基本健診と比較して職域健診で有意に低く, わずか 27.2% であった。つまり, 30~59 歳の就労年齢層が多くを占める職域健診での C 型肝炎早期発見のシステムが整っていないことを示している。また, HCV 抗体陽性率は, 住民基本健診の方が有意に高かったが, HCV 抗体陽性者内で就労年齢層が占める割合は, 職域健診の方が高かった。すなわち, HCV 抗体陽性者の年齢分布は, 住民健診では高齢層に, 職域健診では就労年齢層に多いことを示している。また, 住民基本

健診では男性の抗体陽性率が高い年齢層が多かったのに対し, 職域健診において性差が認められる年齢層は少なかった。本研究では, 両健診間を比較するため, 抗体検査のみの陽性者を算出した。HCV 抗体-コア抗原-RNA 検査による段階的判別²⁾を行った住民基本健診の結果, HCV 抗体陽性の約半数がウイルス陽性となった (Table)。これに当てはめると, 職域健診では 1% 弱が該当すると推測される。また, HCV 抗体陽性のうち肝機能正常者の割合は, 住民基本健診で約 5 割, 職域健診で約 6 割を占め, さらに, 両健診とも女性での割合が高かった。肝機能値は, 年齢を重ねるに従って高くなることや女性では変化しづらい傾向を考慮すると⁴⁾, 健診の段階で, 特に就労者の職域健診では, 多くの陽性者が見落とされている可能性が考えられる。職種上, 感染の危険性がない限りは, 職域健診に肝炎検査を取り入れている事業所は少ない。費用の面などを考慮すると, 全ての職域健診に肝炎検査を取り入れるのには多くの問題がある。肝炎ウイルス感染の早期発見の重要性を考えると, 医療費助成制度に加え, 国による肝炎検査補助制度等の整備が望まれる。

結論: 職域健診における HCV 抗体検査の受診者や陽性率において, 就労年齢層が占める割合が住民基本健診に比べ高い反面, HCV 抗体検査受診率は 3 割以下と

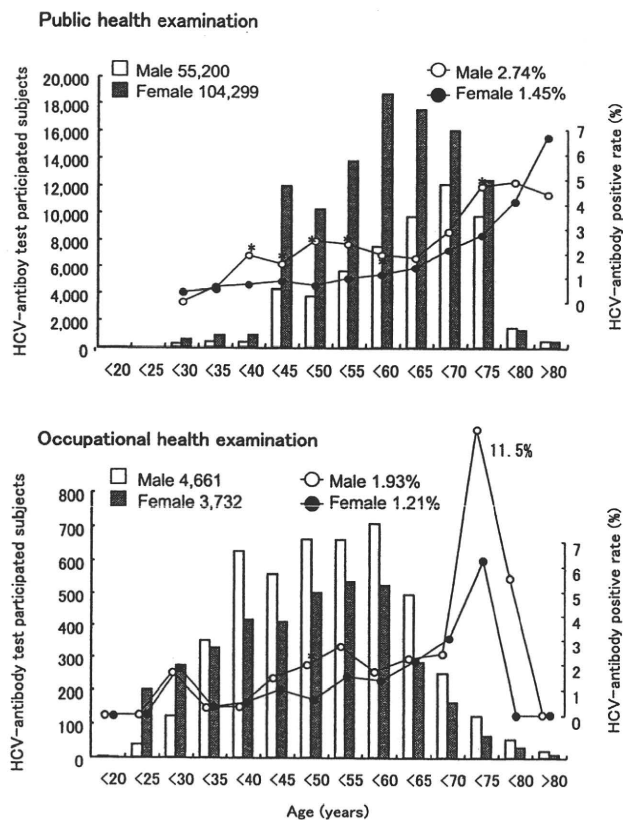


Fig. The number of subjects participated in HCV-antibody test (column graph) and the HCV-antibody positive ratio (line graph) in public and occupational health examinations in Ibaraki Prefecture. The age ranges were divided into 5-year increments in each gender. Symbol on the male (open circle) in line graph shows the significant difference ($P < 0.05$) in the HCV-antibody positive ratio compared to that in female using χ^2 analyses.

低かった。さらに、職域健診では HCV 抗体陽性率に性差が少なく、HCV 抗体陽性ながら肝機能値が正常である者の割合も両健診ともに多くみられた。今後、職域健診を含め、広く肝炎検査の実施が必要と考えられる。

謝辞：本検査結果は、(財)茨城県総合健診協会と茨城県衛生研究所、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターによるものであり、両施設には多大な協力を頂いた。また、本研究は、厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班の一環として行った。

索引用語：肝炎検査、健康診断、
早期発見・早期治療

文献：1) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班、平成 19 年度総括・分担研究報告書」. 2008 2) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, et al. *Hepatol Res* 2009; 39: 664—674 3) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 27—36 4) Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. *J Hepatol* 2002; 37: 117—123

英文要旨

Comparative study between public and occupational health examinations in Ibaraki Prefecture

Teruo Miyazaki, Akira Honda,
Tadashi Ikegami, Masanori Ito,
Yoshifumi Saito, Yasushi Matsuzaki*

We compared the positive- and the screening-rates in HCV-antibody test between public and occupational health examinations in 159,707 and 30,850 individuals, respectively. In the public and occupational examinations, the positive rates were 1.90% and 1.61%, and the relative rates in the under 60-year of age to all positives were 31.8% and 63.7%, while the screening rates were 99.9% and 27.2%, respectively. The positive rate was higher in older and in male in the public examination, while there was no marked difference between genders and between age-ranges in the occupational examination. Establishment of HCV-testing system in all of health examination is desirable for early detection and treatment of HCV infection.

Key words: HCV test, health examination,

early detection and early treatment

Kanzo 2010; 51: 528—530

Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

*Corresponding author: ymatsuzaki-gi@umin.ac.jp

肝細胞癌治療と医療連携パス

池 上 正* 伊 藤 真 典* 松 崎 靖 司*

索引用語：肝細胞癌，医療連携パス，地域がん診療連携拠点病院

はじめに

慢性肝疾患は本邦においては、頻度的には common diseases の範疇に含まれる疾患であり、治療しないまま放置すると肝硬変という代謝性疾患と、肝細胞がんという悪性腫瘍を発生させることになり、切れ目のないフォローアップ体制の確立が不可欠な疾患群と位置づけられる。また、抗ウイルス療法の恩恵に預かれない患者群や、抗ウイルス療法が終了し、SVRに至ったが高齢、繊維化の進行があり肝発癌リスクが少なからず存在するという患者群があり、これらの患者に対する早期肝癌発見のためのサーベイランスを均てん化する必要がある。さらに、一度治療が終了した患者に関しても、肝細胞癌の高い再発率を考慮すると、再発予防のための投薬、再発病変発見のためのサーベイランスを継続する必要がある。非代償性肝硬変を除いては、これらの患者の全身状態は安定していることが多く、日常的な診療を専門病院で行うことは専門医の負担を増すばかりであり、また外来を

受診する患者にとっても、長い待ち時間の後の3分診療，ということにつながりかねず不満や不安が増加する。したがって、サーベイランスにおける画像診断などは専門病院の役割だとしても、その他の日常診療や投薬をかかりつけ医で分担することは、患者，かかりつけ医，専門病院のいずれにとってもメリットが高いものと思われる。現在社会問題化している病院勤務医の負担増加の要因の一つに、患者の専門医，大病院志向があることは否定のできない事実であるが、医療的な必要度に応じて専門医，病院を受診する，という流れを作ることは、すでに崩壊の途上にあるわが国の病院診療の体制維持にとっては不可欠であり、このためのツールとしても医療連携パスが作成され試みられている。

本稿では肝細胞癌治療に関する医療連携クリニカルパス(CP)の現況と問題点について述べ、今後の方向性について考察してみたい。

Tadashi Ikegami et al : Clinical pathways in referral system for HCC treatment

*東京医科大学茨城医療センター消化器内科 [〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1]

肝がん治療の特性とがん診療地域連携クリティカルパス

がん対策基本法に基づくがん対策推進計画ならびに厚生労働省の定めた「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針(平成20年3月1日厚生労働省健康局長通知)」において、地域がん診療連携拠点病院の指定要件として、わが国に多いがん(肺がん、胃がん、大腸がん、肝がん、乳がん)について、地域連携CPを整備することが定められた。地域連携CPの定義としては、「がん診療連携拠点病院と地域の医療機関などが作成する診療役割分担表、共同診療計画表及び患者用診療計画表から構成されるがん患者に対する診療の全体像を体系化した表」としている。この指針に基づき、現在多くの地域がん診療連携拠点病院で肝がん診療のための地域連携CPが作成され、試用、あるいは実際に運用されている。東京女子医大病院地域連携室の下村らが全国の地域がん診療連携拠点病院に対して行ったアンケートの回答によれば¹⁾、肝がんについては、2008年12月末当時の調査では6つのパスが作成されており、当時の段階でパス適応となって運用されている患者は11人にすぎなかった。同様の調査を2009年12月に行ったところ、17のパスが作成されており、しかし実際に運用されている患者は40名であった。年ごとにその数は増加傾向にあるが、同時期の調査による胃がんの43パス777名、大腸がんの35パス427名という数字に比較すると、この領域においては肝がんは遅れを取っているといわざるを得ない。

これにはいくつかの理由が考えられる。緒言でも述べたように、肝がんはウイルス性肝炎をはじめとする慢性肝疾患患者に発生する癌であり、これらの慢性肝疾患の診療と、肝

がんの診療が常に並行して行われている。いったん発癌した後だと、たとえ根治的治療(肝切除、ラジオ波)が行われた後でも肝がんの再発率は年間20%以上と高く、ほかのがん診療パスの運用患者の多くがいわゆるローリスクの根治症例であることを考えると、専門医としても、かかりつけ医に紹介しにくい＝連携パスが使いづらいということは考えられる。一方、地域差が大きいと思われるが、連携側の診療所では、がん患者＝ハイリスクという意識がいまだ根強く、容易に日常診療の中に受け入れがたいという考えの医師も多数存在する。なかでもとくに肝疾患を合併する肝細胞癌に関しては処方や生活指導についてわからない点が多く、非専門医の中には可能であれば診療したくないという考えもある。これらのファクターのために肝癌連携パスはその普及において他のがんに後塵を拝しているといつてよい。

しかし一方で、肝癌診療を病診連携するメリットも存在する。それは、冒頭でも触れたように、肝癌は、高リスク患者群を絞り込むことによって、早期発見のための効率的なサーベイランスが可能であることで、ここが癌が発生して治療を行った後に病診連携が生まれる他のがん診療と異なる。また、いったん癌が発生したのちは、再発の早期発見のために3カ月ごとに病院にて画像検査などが繰り返されるのが通常だが、この間、再発抑制について、現在では肝底護剤の使用(ウルソデオキシコール酸の内服やグリチルリチン製剤の静注)によりALT値の低下を目指すこと²⁾、分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤の内服により栄養状態を改善させ、食道静脈瘤破裂や肝発癌、腹水などのイベント発生を抑制する^{3,4)}、といった治療が標準化されてきている。これらは全身状態の安定した代償性肝硬

変であれば、かかりつけ医での施行が十分可能である。むしろ、頻回の注射に伴う患者の時間的負担を軽減することや、3カ月に1回という長期処方になるとともすればアドヒアランスの低下しがちなBCAA製剤の内服などについてきめ細やかなフォローを行うことがかかりつけ医では可能であり、ここに病診連携のメリットが存在する。これらの診療を標準化し、専門医・かかりつけ医・患者の3者で情報を共有するためのツールとして、連携パスが有用となるものと思われる。

肝癌診療連携パスの実際

前述したように、肝癌診療に関しては、①慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)患者の肝癌サーベイランス、発癌予防のための連携パス、②肝癌治療後のフォローアップ、再発予防、再発早期発見のための連携パスの二通りのパス構築が考えられる。実際の診療は、肝癌診療ガイドラインのサーベイランスアルゴリズムに沿った方法がとられることが多く、高リスク群であれば6カ月ごとの画像診断、腫瘍マーカーのチェック、超高リスク群であれば3~4カ月ごとの画像診断、腫瘍マーカーチェックが行われる。超音波検査を含めた画像診断は専門病院で行われることが多く、したがってこの間の日常診療を病診連携にてかかりつけ医に依頼することになる。これは根治的治療が行われた後の肝癌患者についても同様であり、がん発生後は通常3カ月程度の間隔で画像診断が行われ、腫瘍マーカーの上昇があればその間隔を狭める、というのが最も一般的な診療パターンであると思われる。

われわれの地域で現在普及を進めようとしている診療パスの一部を図1に示す。当院がある茨城県は医療機関の偏在が著しく、肝臓病専門医は日立、水戸、つくばなどの中核

自治体には多いが、肝臓病専門医のいない自治体も数多く存在する。また、つくばなどの都市部では比較的経済的に余力のある患者層が多く、この患者群は便利になった交通網を利用して医療圏を移動する。一方、当院のある地域はつくば市の近隣ではあるが、その背後には長年専門医療機関へのアクセスが困難であった地域が広がっており、いまだに全くフォローされていなかった慢性肝炎患者からの進行肝癌発症などの紹介例があとをたたない。したがって当院のカバーする医療圏で現在必要とされる病診連携は、いかに高リスク群にいる患者を拾い上げ、きちんと肝がんサーベイランスを行うかであって、治療が終わった患者の病診連携をシステムとして構築するところまではまだ成熟していない。現在運用を開始しているシステムは、済生会吹田病院の連携パスを模倣して作成したものであり、①肝疾患患者をいったん当院に紹介し、診断、治療方針決定の後、可能なものは連携パスにのせてかかりつけ医に逆紹介するパス、②①の過程を経てインターフェロン療法の適応とされ、治療導入の後注射、投薬をかかりつけ医と連携するためのパス、③抗ウイルス療法の適応外とされた慢性肝炎患者の病態進展予防、早期肝癌発見のためのパス、④代償性肝硬変患者に対する病態進展予防、合併症早期発見、早期肝癌発見のためのパスから構成される。現在のところ対象としているのは主としてC型肝炎であり、B型肝炎や脂肪性肝疾患については今後開発予定である。実際に治療が開始されてからの患者を病診連携するためのパスは今後作成予定であるが、治療後の肝機能もさまざまであり、なおかつ再発頻度が非常に高い肝細胞がん患者に対する細やかな配慮が可能な非専門医はそうは多くないであろうと思われ、こちらに関しては

A 肝疾患連携バス用紙

① 病院の治療方針に従って診療および検査を行い以下の項目を目標とする。 ② 腫瘍マーカーの増加がない ③ 肝細胞がんがない ④ 肝機能の悪化がない ⑤ 自然覚症状の観察 ⑥ (倦怠感、便の正常、体重の変動など) ⑦ 検査データの確認 ⑧ 肝機能検査 (AST, ALT, gamma-GTP, Alb, T-bil) ⑨ 血液一般 (WBC, RBC, Hb, Plt) ⑩ 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) ☐ 注射薬: 強力ミノファージェン C ☐ 内服薬: ウルソ リーバクト製剤		⑪ 腫瘍マーカーの増加がない ⑫ 肝細胞がんがない ⑬ 肝機能の悪化がない ⑭ 合併症がない ⑮ 自然覚症状の観察 ⑯ (倦怠感、便の正常、体重の変動など) ⑰ 検査データの確認 ⑱ 必要に応じて検査を実施 ⑲ 腹部超音波検査 (原則3カ月以内に1回) ⑳ CTまたはMRI (造影) (原則6カ月または年に1回) ㉑ 上部消化管内視鏡検査 (原則年1回) ㉒ 食事指導 ㉓ 生活指導 ㉔ 運動指導 ㉕ 紹介状などの確認 ㉖ 3カ月後または6カ月後の予約
---	--	---

肝硬変→肝がん
(前駆病変予防)

肝疾患連携バス

☐ 対象症例
肝硬変で分子標的薬/腫瘍治療にてフォローする患者

☐ バスの目的

- 1) 病態の進展予防
- 2) 肝癌の予防および早期発見・治療
- 3) 合併症の把握と治療

☐ 基本原則

- 1) 病院への通院は、3カ月または6カ月毎とする。
- 2) 快体検査について、原則として病院診療部院内で月1回かかりつけ医で実施する。
- 3) 超音波検査について、原則として3カ月毎病院で実施する。
- 4) CTまたはMRIについて、原則として6カ月または年1回病院で実施する。
- 5) 薬物投与について、かかりつけ医が行うが、年末年始や連休などは、病院も適宜行う。
- 6) 他の合併症も含めた日常の管理は、かかりつけ医が行う。

検査の役割分担は、病院、かかりつけ医との相談で決めることもある。

平成 年 月 日
東京医科大学茨城医療センター消化器内科

この連携バス (診療計画表) は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。

B 肝疾患連携バス用紙

① あなたの病状をかかりつけ医の先生にも連絡し、病院主治医とかかりつけ医があなたの治療方針を共有して治療していきます。 ② 現在の状態を知るために以下の検査を行います ③ 血液一般検査 ④ 肝機能検査 ⑤ 腫瘍マーカー ☐ 注射薬: 強力ミノファージェンC ☐ 内服薬: ウルソ、リーバクト ☐ 食べ過ぎに注意し、肥満は避けましょう ☐ C型肝炎の薬は、飲みの取り過ぎを避けましょう ☐ 薬物投与のため、H1N1ワクチン、インフルエンザの予防接種は避けましょう ☐ アルコールは控えましょう ☐ 睡眠はしっかりとしましょう ☐ 入浴は、ぬるめにして、長時間はよくないでやめましょう ☐ 病状が悪化したとき		⑥ 東京医大の外米にて現在の状態を確認するため、診療を行います。 ⑦ 担当医師から血液検査や画像診断の結果に説明があります。 ⑧ 以下の検査を必要に応じて行います ⑨ 血液検査 血液一般検査、肝機能検査、腫瘍マーカー など ⑩ 画像診断 腹部超音波、CT検査、MRI検査 ⑪ その他 上部消化管内視鏡検査 ⑫ お薬や食事についてお聞きになりたいことがありましたら当院の担当医師にご相談ください。 ⑬ 再来受付欄を通し、窓口へ ⑭ 次回外来の予約票を受け取る
---	--	---

肝硬変→肝がん
(前駆病変予防)

肝疾患連携バス

☐ 通院
定期受診はかかりつけ医で、病院には3カ月または6カ月毎の受診です。

☐ 薬剤
内服薬・注射薬はかかりつけ医で行います。

☐ 快体検査
血液検査・肝機能検査・腫瘍マーカーは、かかりつけ医で行い、病院は必要に応じて検査を実施します。

☐ 画像診断
画像診断は、原則として病院で行います。
超音波検査: 3カ月に1回
CTまたはMRI (造影): 6カ月または1年に1回
上部消化管内視鏡: 6カ月に1回

☐ 食事
1日3食、生活のリズムにあわせて規則的にとりましょう。また、タンパク質、炭水化物、脂肪をバランスよくとることが大切です。

☐ 生活
アルコールは原則禁止です
睡眠はなるべく1日7時間以上

その他、かかりつけ医や担当医師の指示にしたがってください。
病状に変化があった場合はかかりつけ医に相談してください。

平成 年 月 日
東京医科大学茨城医療センター消化器内科

この連携バス (診療計画表) は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。

図1 代償性肝硬変患者のための病診連携バス

～肝ガン撲滅を目指して～

イニシャル

M-F

鳳南・保田肝臓病研究会 発行

この情報は、慢性肝疾患のフォローアップに当たり、特にC型肝炎インターフェロン治療などの最新療法や院内感染を最小限に抑えるため、さらに肝臓疾患の予後並びに早期発見をはかるため、医師同士が情報を共有したものである。当院の病棟を受診した際には必ず医師に送ってください。個人は特定できないように処理してありますので、あなたの特長についての情報が送達されておりますので、送らないように十分にご留意してください。

MEMO

医家称谓名

郵送する場合は、主治医の先生と必ずご相談してください。

[illegible]

普及までに小グループでの勉強会などを繰り返し開催するなどし、病診連携について賛同してくれるかかりつけ医を増やすことが必要であると考えている。

パスの形式に関しては、あまりに細かく整備されたものでは普及までのハードルが高いと考え、より簡単な形式のものを目指した。もともと、当院のある県南部、県西部の医療機関、とくにつくば市を中心とした医療ネットワークの創造を理念として、松崎は「慢性肝疾患フォローアップ手帳」という冊子を作

成し、これを病院、かかりつけ医で共有するというシステム作りを進めてきた(図2)。しかし、この方式は現在まであまり浸透したとはいえず、この手帳をもって受診する患者は少ない。病院や診療所での電子カルテやオーダーリングシステムの普及により、検査データはプリントアウトされて患者に渡されることが多い昨今では、手帳にわざわざデータを記入するということが医療者側からすれば大きな負担になっている。また、かかりつけ医との約束事として分担する業務などについての

单位名称:	联系电话:	海通支 TEL:
海通支账号:	联系人:	海通支 TEL:

[illegible]

円角のない限り、下記スケジュールを参照します。

通期後	通期後 1ヶ月 月 日	通期後 2ヶ月 月 日	通期後 3ヶ月 月 日	通期後 4ヶ月 月 日	通期後 5ヶ月 月 日	通期後 6ヶ月 月 日
受発月日	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ
収 入						
費 用	□役員	□役員		□役員	□役員	
注釈(点検)	□注釈(点検)	□注釈(点検)		□注釈(点検)	□注釈(点検)	
得意	□得意	□得意		□得意	□得意	

通期後	通期後 7ヶ月 月 日	通期後 8ヶ月 月 日	通期後 9ヶ月 月 日	通期後 10ヶ月 月 日	通期後 11ヶ月 月 日	通期後 12ヶ月 月 日
受発月日	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ
収 入						
費 用	□役員	□役員		□役員	□役員	
注釈(点検)	□注釈(点検)	□注釈(点検)		□注釈(点検)	□注釈(点検)	
得意	□得意	□得意		□得意	□得意	

通期後	通期後 1年1ヶ月 1年1ヶ月 月 日	通期後 1年2ヶ月 1年2ヶ月 月 日	通期後 1年3ヶ月 1年3ヶ月 月 日	通期後 1年4ヶ月 1年4ヶ月 月 日	通期後 1年5ヶ月 1年5ヶ月 月 日	通期後 1年6ヶ月 1年6ヶ月 月 日
受発月日	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ
収 入						
費 用	□役員	□役員		□役員	□役員	
注釈(点検)	□注釈(点検)	□注釈(点検)		□注釈(点検)	□注釈(点検)	
得意	□得意	□得意		□得意	□得意	

通期後	通期後 1年7ヶ月 1年7ヶ月 月 日	通期後 1年8ヶ月 1年8ヶ月 月 日	通期後 1年9ヶ月 1年9ヶ月 月 日	通期後 1年10ヶ月 1年10ヶ月 月 日	通期後 1年11ヶ月 1年11ヶ月 月 日	通期後 1年12ヶ月 1年12ヶ月 月 日
受発月日	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ	□会費・折衝他 □AFP-PMVA-Ⅱ
収 入						
費 用	□役員	□役員		□役員	□役員	
注釈(点検)	□注釈(点検)	□注釈(点検)		□注釈(点検)	□注釈(点検)	
得意	□得意	□得意		□得意	□得意	

図3 高知県の肝がん地域連携パス

具体的な表示がなく、データと情報提供書を見れば把握ができる専門医間は別としても、非専門医とのやりとりには適していない。また、患者にとっても、次の受診予定などが明らかでないこと、自分の受けている診療内容について医師同士のやりとりが明らかになっていないなどの問題点がある。そこで、これらの反省点を踏まえて作成した連携パスは、①データ記入は行わないこと、②かかりつけ医、病院の役割を明確にすること、③診療スケジュールを明確にすること、を主眼としている。現在この連携パスはパイロットとして限定された医療機関と当院の間で運用中であり、改良を重ねて徐々に運用件数を増加させていきたいと考えている。

他地域で開発され、実際に使用されている

連携パスを示す。図3は高知県で使用されているものである⁵⁾。肝がん術後患者用のバージョンを取り上げてあるが、基本的には治療終了後3カ月に1回は病院で画像検査を加え、その他の月はいかりつけ医で投薬、注射、体重チェックなどをうける、という流れはわれわれのものとはほとんど同様である。形式として異なるのは、治療終了後から2年までを1枚にまとめていることである。連携パスが病院内で使用するパスと異なる点は、非常に長期にわたって使用されるケースが多いことが予想されることだが、長期にわたるそれぞれの診療スケジュールを患者に示しておくことにより安心感を持つものも多いかもいずれ、繰り返し診療の要点を提示するのみでなく、今後の長期的な流れを理解してもらうことは

肝がん連携パス(医療者向け)

医療機関名 大阪府立成人病センター

(診療時間 月 日)

カルテ番号
患者氏名
生年月日 年 月 日
性別 男・女
病歴

【通院時の状態】 (通院日 年 月 日)

今日の肝がんの状態
検査項目
検査結果
検査機関
検査日

今日の肝がんの治療
治療内容
治療機関
治療日

検査項目
ALT
AST
T-BIL
PT
INR
AFP
AFP-L3
PIVKA-II
HbA1c
HbC
HbC-E

治療
治療内容
治療機関
治療日

治療
治療内容
治療機関
治療日

備考

通院日	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター
1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月
検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目
検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関
検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日

通院日	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター
7ヶ月	8ヶ月	9ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	12ヶ月	13ヶ月
検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目
検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関
検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日

通院日	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター
1年1ヶ月	1年2ヶ月	1年3ヶ月	1年4ヶ月	1年5ヶ月	1年6ヶ月	1年7ヶ月
検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目
検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関
検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日

通院日	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター	かかりつけ医	かかりつけ医	成人病センター
1年8ヶ月	1年9ヶ月	1年10ヶ月	1年11ヶ月	1年12ヶ月	2年1ヶ月	2年2ヶ月
検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目	検査項目
検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果	検査結果
検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関	検査機関
検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日	検査日

※ 再発のない限り、上記スケジュールを継続します。
検査は必要時に実施をお願いします

図4 肝がん地域連携パス(大阪がん診療地域連携パス)

必要かもしれない。

図4は大阪がん診療地域連携パスのなかの肝がん地域連携パスである⁶⁾。大阪府では、大阪府のがん診療連携拠点病院および14の地域連携拠点病院、大学付属病院、大阪府健康福祉部により協議会を構成し、5大がんについての連携パスについて、それぞれのがん別に検討班を立ち上げている。特記すべきは、バリエーションと対処法についての記載があることであり、肝がんについては、脳症、吐血・下血などの場合は救急病院へ紹介となっており、基本的には肝不全や肝硬変の合併症に関しては地域の病院に依頼するというスタンスをとっている(表1)。このパスは16病院が使用することになっているが、これらの病院にその他の大小の病院から紹介がなされ、治療が終わった患者はいったん紹介先に戻る、と

いった病病連携の構造のうえに成り立っており、肝硬変合併症などに対応できる救急病院などが多数ある大都市ならではの考え方でもある。このように多数の専門病院が軒を並べる大都市圏では、各専門病院が別々のパスを開発し、連携先に送付するということになると混乱を生じることになり、実際に現場で数多く使用されているインターフェロン投与のための病診連携パスでは、そのような現場の混乱もみられているようである。したがって、専門病院からは統一されたパスが提供された方がよいということになるが、その場合は拠点病院を中心とした、行政も巻き込んだ形でのシステム作りが必要になる。

まとめ

がん診療連携は、患者に対してより質の高

表1 「肝がん連携パス」について

1. 対象患者について

肝がん連携パスの対象患者さんは、原則として以下のすべてを満たす方としています。

- ・肝がん治療後
- ・肝機能不良例(Child C)を除く
- ・告知済み
- ・初発・再発は問いません。

2. 診療していただく時期

退院後、できるだけ早い時期に。

(退院後、数日から2週間以内)

3. かかりつけ医の先生の診療時

初回診療時には、患者さんに以下のものを持参していただきます。

- ・肝がん連携パス(医療者向け)・診療情報提供書・その他の資料

診療時には血液検査(月に1回以上)と投薬、また必要な場合は注射もお願いします。

血液検査の項目は連携パスに記載の項目を含むようにお願いいたします。

なお、患者さんには「肝がん連携パス」(患者用手帳)を渡しております。心配なことがあれば、かかりつけ医の先生に相談するように伝えておりますので、よろしくお願い申し上げます。

4. 専門病院受診の前に

可能でしたら、成人病センター定期受診(3カ月ごと)の前の診療時に診療情報提供書を記載していただき、患者さんに渡してください。

5. バリエーションと対処法

バリエーション	対処法
再発が疑われるとき (腫瘍マーカーの持続的上昇)	2週間をめどに成人病センターを受診
腹水のコントロール不良	利尿剤の増量でもコントロール困難な場合はかかりつけ医を受診
肝性脳症	かかりつけ医である救急病院か、かかりつけ医から救急へ紹介してもらってください。
吐血・下血	かかりつけ医である救急病院か、かかりつけ医から救急へ紹介してもらってください。

6. その他

- ・投薬につきましては、基本的にかかりつけ医の先生にお願いしています。

い適切な医療をきめ細かく提供することを目的に行政が後押しする形で推進されてきた。2010年からの診療報酬改定では、がん診療連携パスに関する「がん治療連携計画策定料」(がん診療連携拠点病院など)と「がん治療連携指導料」(診療所)が新たに評価されたことから、連携パスの整備に取り組む施設が増加するものと思われる。しかし、ひとことでが

ん診療といっても、さまざまな状態の患者が存在し、どのレベルまでその地域で病院とかかりつけ医が役割分担できるのかは、やはり地域としてがん患者を診療するという機運が高いかどうかということで大きく変わってくる。かかりつけ医が気軽に専門医に問い合わせたり相談できたりする関係を構築することが重要であり、専門医とかかりつけ医の連絡

会を定期的を開催する、また、2者の関係を調整するコーディネーターのような職種が存在することが必要になる。

根治性の高い他の癌と異なり、再発、肝機能の低下などのリスクが高い肝細胞癌の診療においては、いったん治療が開始されると専門医の診療が主体になるケースが通常であるが、ハイリスク群の早期発見のサーベイランス、発癌、再発予防のための診療に病診連携が有用であり、とくに専門医の少ない地域において非専門医の介入を促す必要があり、連携パスはその質を担保するためのツールとして積極的に利用する意義がある。また、都市部など医療機関が豊富な地域では、専門病院への患者集中を避けながら、患者が安心してかかりつけ医に通院できるようなシステム構築のツールとして連携パスを利用する意義がある。いずれにしても、各地域の実態や病診連携の成熟度に応じてパスが構築されるべきである。

文 献

- 1) 下村 裕：がん診療連携拠点病院の連携体制

と連携パス現状アンケート.2010 http://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/open_conf20100214.html

- 2) Tarao K, Takemiya S, Tamai S et al : Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* 79 : 688-694, 1997
- 3) Marchesini G, Bianchi G, Merli M et al : Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124 : 1792-1801, 2003
- 4) Muto Y, Sato S, Watanabe A et al : Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 35 : 204-214, 2006
- 5) 高知県がん診療連携パス作成ワーキング. 肝がん地域連携パス (肝切除後), 2009. <http://www.kochi-ms.ac.jp/~hsptl/gan/clinicalpath1-2.htm>
- 6) 大阪府がん診療連携協議会. 肝がん地域連携パス. 2009 <http://osaka-gan-joho.jp/content/pdfdata/kan-gan-200907.pdf>

* * *



HCV infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state -an epidemiological survey of a large Japanese cohort-

Journal:	Hepatology Research
Manuscript ID:	HEPRES-11-0020.R2
mstype:	Original Article
Category:	7. Viral hepatitis

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title Page**Manuscript Category:**

Original Manuscript

Title:

HCV infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state -an epidemiological survey of a large Japanese cohort-

Author's Name:

Teruo Miyazaki ^{1,2}, Akira Honda ^{1,2}, Tadashi Ikegami ³, Yoshifumi Saitoh³, Takeshi Hirayama ³, Takashi Hara ⁴, Mikio Doy⁵, Yasushi Matsuzaki ^{1,3}

Affiliations:

1. Department of Development for Community Medicine, Tokyo Medical University, Ami, Japan.
2. Center for Collaborative Research, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ami, Japan.
3. Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ami, Japan.
4. Ibaraki Prefectural Institute of Public Health, Mito, Japan.
5. Ibaraki Prefectural Central Hospital, Kasama, Japan.

Corresponding Author:

Yasushi Matsuzaki, M.D., Ph.D.

Address: 3-20-1, Chuo, Ami, Ibaraki, Japan. 300-0395

Tel: +81-29-887-1161, Fax: +81-29-887-6111, E-mail: ymatsuzaki-gi@umin.ac.jp

Short running title:

Serum lipids abnormality in HCV carriers

Abstract

Infection with HCV is the leading cause of liver cirrhosis that develops into hepatocellular carcinoma. Previous studies have shown *in vitro* that lipids within hepatocytes are crucially important for a series of HCV infection-proliferation-release processes. On the other hand, in the patients with HCV, the serum total-cholesterol (Total-C) and LDL-C levels have been reported to be lower. In this study, we conducted an epidemiological survey of a large cohort and investigated whether the lower serum lipid levels were caused by a direct or the secondary effects of HCV infection; *i.e.*, hepatic damage or nutritional disorder. Among 146,857 participants (male: 34%, female: 66%) undergoing public health examinations between 2002 and 2007 in Ibaraki Prefecture, Japan, the HCV-positive rates determined by HCV-antibody, -antigen, and/or -RNA tests were 1.37% and 0.67% in males and females, respectively. In addition to Total-C and LDL-C, serum HDL-C and triglyceride concentrations were also significantly lower in the HCV-positive subjects compared with the negative subjects, regardless of gender, age, or nutritional state evaluated by BMI. Multivariate analysis showed that HCV infection was the strongest among the factors to be significantly associated with the lower level of these lipids. Particularly, the hypolipidemia was also confirmed in the HCV-positive subjects with normal aminotransferase levels ($ALT \leq 30$ and $AST \leq 30$). This epidemiological survey in a large Japanese cohort suggests that the HCV infection itself might directly cause hypolipidemia, irrespective of host factors including age, hepatic damage, and nutritional state. **Key Words:** HDL-cholesterol; health examination; LDL-cholesterol; Total-cholesterol; triglyceride

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is the leading cause of liver cirrhosis, and the consequent development of hepatocellular carcinoma over time. The World Health Organization (WHO) estimates that there are approximately 180 million HCV carriers worldwide, *i.e.*, 3 % of the world population, with 3–4 million new cases appearing every year; 70% of whom develop chronic hepatitis [1,2].

Previous studies have shown that the life cycle of HCV is strongly associated with host lipids. The HCV forms lipo-viroparticles that are transported into hepatocytes via the LDL receptor [3–6]. The replication of HCV occurs where the viral replicase is assumed to localize, on the phospholipid membrane of the ER or ER-associated membrane matrix [7]. The dynamic movement of lipid droplets to the ER has been confirmed to be involved in the production of HCV particles through core protein recruitment of nonstructural proteins and in some steps of virus assembly [8]. Furthermore, HCV secretion from hepatocytes is closely associated with triglyceride (TG)-rich very-low-density lipoproteins. [9–11].

Several epidemiological cohort studies reported that the serum total cholesterol (Total-C) and LDL-cholesterol (LDL-C) levels in HCV carriers were significantly lower than those in uninfected control subjects [12,13]. Although the reason has not been elucidated, the lower levels of serum Total-C and LDL-C were specific in HCV carriers, but not in hepatitis B virus carriers [14–18]. Recently, we have estimated that the associated parameters in the public health examination for the HCV infection based upon multivariate analysis of data from over 25,000 individuals [19]. In the result, the