

- [13] B.J. Koopman, J.C. van der Molen, B.G. Wolthers, J.B. Vanderpas, Determination of some hydroxycholesterols in human serum samples, *J. Chromatogr.* 416 (1987) 1–13.
- [14] P.B. Hylemon, E.J. Studer, W.M. Pandak, D.M. Heuman, Z.R. Vlahcevic, Y.L. Chiang, Simultaneous measurement of cholesterol 7 α -hydroxylase activity by reverse-phase high-performance liquid chromatography using both endogenous and exogenous [4-¹⁴C]cholesterol as substrate, *Anal. Biochem.* 182 (1989) 212–216.
- [15] B. Ruan, N. Gerst, G.T. Emmons, J. Shey, G.J. Schroepfer Jr., Sterol synthesis. A timely look at the capabilities of conventional and silver ion high performance liquid chromatography for the separation of C27 sterols related to cholesterol biosynthesis, *J. Lipid Res.* 38 (1997) 2615–2626.
- [16] T. Saldanha, A.C. Sawaya, M.N. Eberlin, N. Bragagnolo, HPLC separation and determination of 12 cholesterol oxidation products in fish: comparative study of RI, UV, and APCI-MS detectors, *J. Agric. Food Chem.* 54 (2006) 4107–4113.
- [17] A. Cohen, H.S. Hertz, J. Mandel, R.C. Paule, R. Schaffer, L.T. Sniegowski, T. Sun, M.J. Welch, V.E. White, Total serum cholesterol by isotope dilution/mass spectrometry: a candidate definitive method, *Clin. Chem.* 26 (1980) 854–860.
- [18] S. Dzeletovic, O. Breuer, E. Lund, U. Diczfalussy, Determination of cholesterol oxidation products in human plasma by isotope dilution-mass spectrometry, *Anal. Biochem.* 225 (1995) 73–80.
- [19] H.S. Ahmida, P. Bertucci, L. Franzo, R. Massoud, C. Cortese, A. Lala, G. Federici, Simultaneous determination of plasmatic phytosterols and cholesterol precursors using gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) with selective ion monitoring (SIM), *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 842 (2006) 43–47.
- [20] J. Lembcke, U. Ceglarek, G.M. Fiedler, S. Baumann, A. Leichtle, J. Thiery, Rapid quantification of free and esterified phytosterols in human serum using APPI-LC–MS/MS, *J. Lipid Res.* 46 (2005) 21–26.
- [21] J.G. McDonald, B.M. Thompson, E.C. McCrum, D.W. Russell, Extraction and analysis of sterols in biological matrices by high performance liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry, *Methods Enzymol.* 432 (2007) 145–170.
- [22] Z. Zhang, D. Li, D.E. Blanchard, S.R. Lear, S.K. Erickson, T.A. Spencer, Key regulatory oxysterols in liver: analysis as Δ^4 -3-ketone derivatives by HPLC and response to physiological perturbations, *J. Lipid Res.* 42 (2001) 649–658.
- [23] B. Ruan, W.K. Wilson, J. Pang, N. Gerst, F.D. Pinkerton, J. Tsai, R.I. Kelley, F.G. Whitby, D.M. Milewicz, J. Garbern, G.J. Schroepfer Jr., Sterols in blood of normal and Smith–Lemli–Opitz subjects, *J. Lipid Res.* 42 (2001) 799–812.
- [24] W. Sattler, H.J. Leis, G.M. Kostner, E. Malle, Quantification of 7-dehydrocholesterol in plasma and amniotic fluid by liquid chromatography/particle beam-mass spectrometry as a biochemical diagnostic marker for the Smith–Lemli–Opitz syndrome, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 9 (1995) 1288–1292.
- [25] M. Careri, P. Ferretti, P. Manini, M. Musci, Evaluation of particle beam high-performance liquid chromatography–mass spectrometry for analysis of cholesterol oxides, *J. Chromatogr. A* 794 (1998) 253–262.
- [26] P. Manini, R. Andreoli, M. Careri, L. Elviri, M. Musci, Atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography/mass spectrometry in cholesterol oxide determination and characterization, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 12 (1998) 883–889.
- [27] E. Razzazi-Fazeli, S. Kleineisen, W. Luf, Determination of cholesterol oxides in processed food using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization, *J. Chromatogr. A* 896 (2000) 321–334.
- [28] I. Burkard, K.M. Rentsch, A. von Eckardstein, Determination of 24S- and 27-hydroxycholesterol in plasma by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry, *J. Lipid Res.* 45 (2004) 776–781.
- [29] J.J. Palmgren, A. Toyras, T. Mauriala, J. Monkkonen, S. Auriola, Quantitative determination of cholesterol, sitosterol, and sitostanol in cultured Caco-2 cells by liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 821 (2005) 144–152.
- [30] K. Raith, C. Brenner, H. Farwānah, G. Müller, K. Eder, R.H.H. Neubert, A new LC/APCI-MS method for the determination of cholesterol oxidation products in food, *J. Chromatogr. A* 1067 (2005) 207–211.
- [31] K. Nagy, A. Jakab, F. Pollreis, D. Bongiorno, L. Ceraulo, M.R. Averna, D. Noto, K. Vekey, Analysis of sterols by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry combined with chemometrics, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20 (2006) 2433–2440.
- [32] Q. Tian, M.L. Failla, T. Bohn, S.J. Schwartz, High-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry determination of cholesterol uptake by Caco-2 cells, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20 (2006) 3056–3060.
- [33] A.E. DeBarber, D. Lutjohann, L. Merckens, R.D. Steiner, Liquid chromatography–tandem mass spectrometry determination of plasma 24S-hydroxycholesterol with chromatographic separation of 25-hydroxycholesterol, *Anal. Biochem.* 381 (2008) 151–153.
- [34] R. Karuna, A. von Eckardstein, K.M. Rentsch, Dopant assisted–atmospheric pressure photoionization (DA–APPI) liquid chromatography–mass spectrometry for the quantification of 27-hydroxycholesterol in plasma, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 877 (2009) 261–268.
- [35] A. Honda, J. Shoda, N. Tanaka, Y. Matsuzaki, T. Osuga, N. Shigematsu, M. Tohma, H. Miyazaki, Simultaneous assay of the activities of two key enzymes in cholesterol metabolism by gas chromatography–mass spectrometry, *J. Chromatogr.* 565 (1991) 53–66.
- [36] A. Sanghvi, E. Grassi, C. Bartman, R. Lester, M. Galli Kienle, G. Galli, Measurement of cholesterol 7 α -hydroxylase activity with selected ion monitoring, *J. Lipid Res.* 22 (1981) 720–724.
- [37] J.M.E. Quirke, C.L. Adams, G.J. Van Berkel, Chemical derivatization for electrospray ionization mass spectrometry. 1. Alkyl halides, alcohols, phenols, thiols, and amines, *Anal. Chem.* 66 (1994) 1302–1315.
- [38] G.J. Van Berkel, J.M. Quirke, R.A. Tigani, A.S. Dilley, T.R. Covey, Derivatization for electrospray ionization mass spectrometry. 3. Electrochemically ionizable derivatives, *Anal. Chem.* 70 (1998) 1544–1554.
- [39] R. Sandhoff, B. Brugger, D. Jeckel, W.D. Lehmann, F.T. Wieland, Determination of cholesterol at the low picomole level by nano–electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Lipid Res.* 40 (1999) 126–132.
- [40] D.W. Johnson, H.J. ten Brink, C. Jakobs, A rapid screening procedure for cholesterol and dehydrocholesterol by electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Lipid Res.* 42 (2001) 1699–1705.
- [41] X. Jiang, D.S. Ory, X. Han, Characterization of oxysterols by electrospray ionization tandem mass spectrometry after one-step derivatization with dimethylglycine, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 21 (2007) 141–152.
- [42] A. Honda, K. Yamashita, M. Numazawa, T. Ikegami, M. Doy, Y. Matsuzaki, H. Miyazaki, Highly sensitive quantification of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in human serum by LC–ESI–MS/MS, *J. Lipid Res.* 48 (2007) 458–464.
- [43] A. Honda, K. Yamashita, H. Miyazaki, M. Shirai, T. Ikegami, G. Xu, M. Numazawa, T. Hara, Y. Matsuzaki, Highly sensitive analysis of sterol profiles in human serum by LC–ESI–MS/MS, *J. Lipid Res.* 49 (2008) 2063–2073.
- [44] A. Honda, K. Yamashita, T. Hara, T. Ikegami, T. Miyazaki, M. Shirai, G. Xu, M. Numazawa, Y. Matsuzaki, Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC–ESI–MS/MS, *J. Lipid Res.* 50 (2009) 350–357.
- [45] W.J. Griffiths, S. Liu, G. Alvelius, J. Sjövall, Derivatization for the characterisation of neutral oxosteroids by electrospray and matrix-assisted laser desorption/ionisation tandem mass spectrometry: the Girard P derivative, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 17 (2003) 924–935.
- [46] W.J. Griffiths, Y. Wang, G. Alvelius, S. Liu, K. Bodin, J. Sjövall, Analysis of oxysterols by electrospray tandem mass spectrometry, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 17 (2006) 341–362.
- [47] K. Karu, M. Hornshaw, G. Woffendin, K. Bodin, M. Hamberg, G. Alvelius, J. Sjövall, J. Turton, Y. Wang, W.J. Griffiths, Liquid chromatography–mass spectrometry utilizing multi-stage fragmentation for the identification of oxysterols, *J. Lipid Res.* 48 (2007) 976–987.
- [48] K. Hiraoka, I. Kudaka, Negative–mode electrospray–mass spectrometry using nonaqueous solvents, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 6 (1992) 265–268.
- [49] T. Higashi, K. Shimada, Derivatization of neutral steroids to enhance their detection characteristics in liquid chromatography–mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* 378 (2004) 875–882.
- [50] T. Higashi, N. Takayama, T. Nishio, E. Taniguchi, K. Shimada, Procedure for increasing the detection responses of estrogens in LC–MS based on introduction of a nitrobenzene moiety followed by electron capture atmospheric pressure chemical ionization, *Anal. Bioanal. Chem.* 386 (2006) 658–665.
- [51] G. Singh, A. Gutierrez, K. Xu, I.A. Blair, Liquid chromatography/electron capture atmospheric pressure chemical ionization/mass spectrometry: analysis of pentafluorobenzyl derivatives of biomolecules and drugs in the attomole range, *Anal. Chem.* 72 (2000) 3007–3013.
- [52] M.S. Kuo, J.M. Kalbfleisch, P. Rutherford, D. Gifford-Moore, X.D. Huang, R. Christie, K. Hui, K. Gould, M. Rekhter, Chemical analysis of atherosclerotic plaque cholesterol combined with histology of the same tissue, *J. Lipid Res.* 49 (2008) 1353–1363.
- [53] E.G. Lund, U. Diczfalussy, Quantitation of receptor ligands by mass spectrometry, *Methods Enzymol.* 364 (2003) 24–37.
- [54] W.J. Griffiths, M. Hornshaw, G. Woffendin, S.F. Baker, A. Lockhart, S. Heidelberg, M. Gustafsson, J. Sjövall, Y. Wang, Discovering oxysterols in plasma: a window on the metabolome, *J. Proteome Res.* 7 (2008) 3602–3612.
- [55] K. Yamashita, S. Kobayashi, S. Tsukamoto, M. Numazawa, Synthesis of pyridine-carboxylate derivatives of hydroxysteroids for liquid chromatography–electrospray ionization–mass spectrometry, *Steroids* 72 (2007) 50–59.
- [56] K. Yamashita, M. Okuyama, Y. Watanabe, S. Honma, S. Kobayashi, M. Numazawa, Highly sensitive determination of estrone and estradiol in human serum by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Steroids* 72 (2007) 819–827.
- [57] K. Yamashita, M. Takahashi, S. Tsukamoto, M. Numazawa, M. Okuyama, S. Honma, Use of novel picolinoyl derivatization for simultaneous quantification of six corticosteroids by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1173 (2007) 120–128.
- [58] K. Yamashita, R. Nakagawa, M. Okuyama, S. Honma, M. Takahashi, M. Numazawa, Simultaneous determination of tetrahydrocortisol, allopregnanolone and tetrahydrocortisone in human urine by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Steroids* 73 (2008) 727–737.
- [59] K. Yamashita, Y. Tadokoro, M. Takahashi, M. Numazawa, Preparation and structural elucidation of the picolinyl ester of aldosterone for liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Chem. Pharm. Bull.* 56 (2008) 873–877.
- [60] K. Yamashita, M. Okuyama, R. Nakagawa, S. Honma, F. Satoh, R. Morimoto, S. Ito, M. Takahashi, M. Numazawa, Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography–electrospray ionization

- tandem mass spectrometry of corticosteroids, *J. Chromatogr. A* 1200 (2008) 114–121.
- [61] L.L. Smith, *Cholesterol Autoxidation*, Plenum Press, New York, 1981.
- [62] A.K. Batta, G. Salen, S. Shefer, G.S. Tint, M. Batta, Increased plasma bile alcohol glucuronides in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: effect of chenodeoxycholic acid, *J. Lipid Res.* 28 (1987) 1006–1012.
- [63] L.J. Meng, W.J. Griffiths, H. Nazer, Y. Yang, J. Sjövall, High levels of (24S)-24-hydroxycholesterol 3-sulfate, 24-glucuronide in the serum and urine of children with severe cholestatic liver disease, *J. Lipid Res.* 38 (1997) 926–934.
- [64] X. Li, W.M. Pandak, S.K. Erickson, Y. Ma, L. Yin, P. Hylemon, S. Ren, Biosynthesis of the regulatory oxysterol, 5-cholesten-3 β ,25-diol 3-sulfate, in hepatocytes, *J. Lipid Res.* 48 (2007) 2587–2596.

代替療法： ウルソデオキシコール酸を中心に

松崎靖司*¹・池上 正*²・本多 彰*²

abstract

肝底護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。そのなかでもウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid : UDCA) とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソ®と強力ネオミノファーゲンシー® (SNMC) は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法である。特にUDCAは経口肝底護療法の第一選択薬として挙げられており、2007年3月にウルソ®はC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。そこで本項ではC型慢性肝炎に対する肝底護療法について、その治療の位置づけと具体的な治療法を述べた。C型慢性肝炎に対する「抗ウイルス療法」と「肝底護療法」は治療の両輪である。2つの治療法のターゲットは、それぞれウイルスの複製阻害と肝の炎症抑制であり、その役割は異なる。C型慢性肝炎に対する真の治療目標は肝発癌進展抑制であるので、患者に応じた治療法の選択が必要であろう。

はじめに

本邦においては、肝癌の原因の80%はC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV)、10%はB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) に起因する。つまり肝癌撲滅を目指すには慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止することがきわめて重要な課題である。しかし、さまざまな理由で抗ウイルス療法、特にインターフェロン (IFN) 療法の恩恵に預かれない患者群がいまだに存在する。現段階で最も問題になるのは、線維化が進行しつつあり、近い将来肝癌の超ハイリスク群に移行していくと思われるグループであろう。したがってこれらの患者の肝硬変への伸展を抑制し、さらには発癌を抑制することは臨床医としては差し迫った課題である。

近年、肝炎をめぐるいくつかの訴訟が起こっている。肝炎診療をきちんと行わないことに対してなか

なか厳しい判定がなされる時代となってきた。抗ウイルス療法、特にIFN治療を行い、無効であった場合、予後につき正確に説明せず、肝癌ができた場合も今後問題となることが予想される。

最新の情報を把握し、病診・病病連携をきちんととり、日常診療を行うことがこれからの医療現場では肝要である。本項では、慢性肝炎に対して現在行われている代替療法としての肝底護療法につき肝発癌抑制を視野に入れたものについて概説する。

肝底護療法

1 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

2010年度版のC型慢性肝炎治療ガイドラインでは、進展予防 (発癌予防) の治療の項目として、2番目に「IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝底護剤 (stronger neominophagen C : SNMC, ursodeoxycholic acid :

*1 東京医科大学茨城医療センターセンター長・消化器内科教授

*2 東京医科大学茨城医療センター消化器内科准教授

UDCA), 瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する」と明記している。さらに3番目に「肝炎進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値はstage 1 (F1) では, 持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2~3 (F2~F3) では, 極力正常値ALT \leq 30 IU/Lにcontrolする」と記されている。これは, C型慢性肝炎患者については, ALT値が基準値以下に低下している症例では, そうでない患者に比べ明らかに肝癌発癌のリスクが低い, といういくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。

2 肝庇護療法の位置づけ

肝庇護療法はHCVを排除しないものの, 肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより, 肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは, 肝臓の炎症マーカーであるALTが異常値を示す患者で, 抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者, IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者, 実施できても規定の投与期間を完遂できない患者, また抗ウイルス療法を望まない患者が主な対象者となる。肝庇護療法の歴史は古く, これまで多くの治療法が試みられている。そのなかでもUDCAとグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソ®とSNMCは, 有用性において科学的な根拠を有して使用されている治療法である。

3 UDCA

経口肝庇護療法の第一選択薬としては, ウルソ®が挙げられる。UDCAは胆汁酸製剤であり, 古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。ウルソ®はすでに, 胆石溶解療法剤として1978年に600mg/日投与が保険適応認可となった。原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)や慢性肝炎に対するUDCAの有効性の成績は, 二重盲検法により本邦を含め世界から報告されている^{1)~3)}。本薬剤の作用機序について, われわれは臨床例からの検討でPBC患者にUDCAを投与した時の血清胆汁酸分画測定を施行した検討より, 体内胆汁酸プールの変換の重要性を考えている⁴⁾。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作用発現機序には謎の部分が多く存在しているのも事実である。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強い疎水性胆汁酸が親水性胆汁酸である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(図1)。

2007年3月にウルソ®はC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前から保険適用として, ウルソ®は150mg/日の使用が可能であった。最近, 二重盲検法によるcontrol試験が国内63施設において実施された。その結果, ウルソ®150mg/日投与群に比べ, 600mg/日および900mg/日投与群のほうが投与開始4~24週後におけるAST, ALTおよび γ -GTP値が有意に改善された(図2)。このような有効性と併せて安全性に問題ないことが確認され⁵⁾, 保険適応の承認に至った。現在, C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ®投与量は600~900mg/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時にみられるが, その程度は軽微なものである。

同剤の慢性C型肝炎患者に対する発癌予防効果については, 前向き研究はないものの, Teraoらはウルソ®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⁶⁾。興味深いのは, 彼らはALTが80 IU/L以下になるようにウルソ®だけでなく, 他の肝庇護剤を加えているが, ウルソ®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, 彼らはALT改善とは別の発癌予防効果があるのではないかと推測している。

4 SNMC

甘草中の成分であるグリチルリチンが主成分であり, 本邦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。

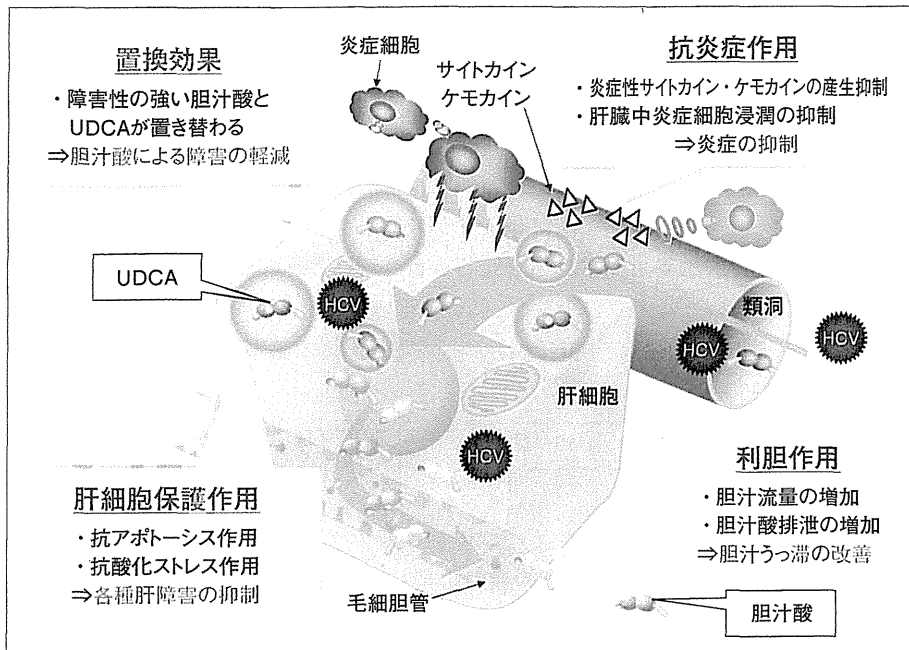


図1
ウルソ®の薬理作用（肝機能改善作用）

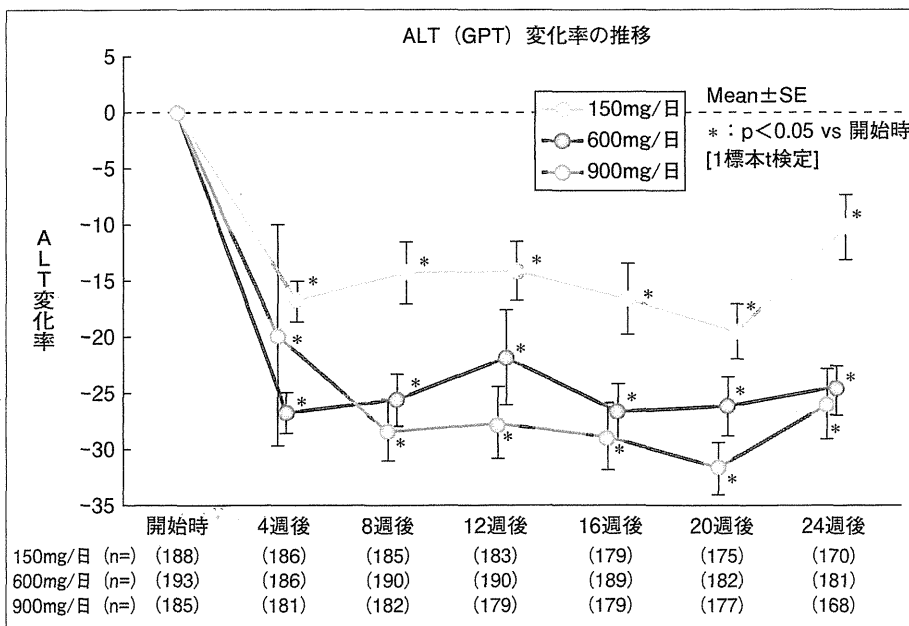


図2
ウルソ®検証的試験の結果

SNMCは、国内36施設における慢性肝炎症例を対象に、40mL/日、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、本剤投与群の有効率は、プラセボ群に比し、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⁷⁾。これにより、1979年に「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。さらに、1日投与量40mLでは効果の不十分な症例もあることから、慢性肝炎、肝硬

変症を対象に、40mL/日、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を対象に、40mL継続投与群と100mL増量投与群との用量別比較試験が行われた。その結果、100mL増量投与群が40mL継続投与群に比し、有意にALT値を改善することが明らかとなった。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、100mL/日を

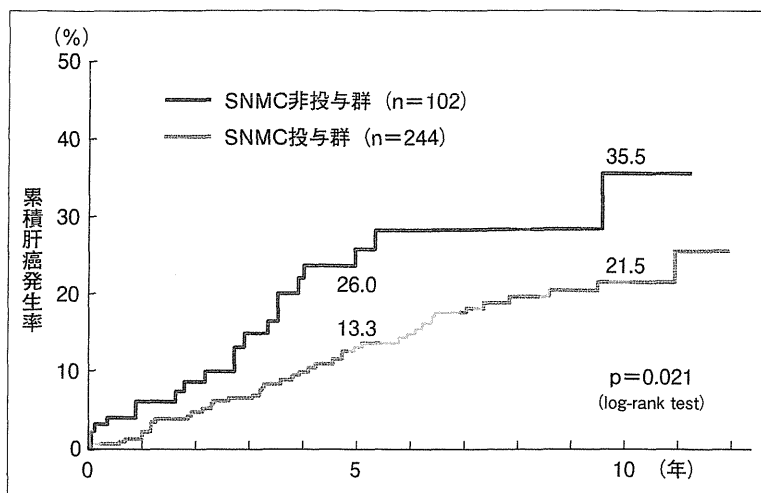


図3 ALT値高値例におけるSNMC投与有無別にみた累積肝癌発生率 [参考文献9)より引用改変]

限度とした、大量投与が可能となった⁸⁾。

SNMCの肝発癌予防については、やはり本邦における後ろ向き研究であるが、非投与群に比べ投与群において有意に肝発癌率が低下したとする報告がある(図3)⁹⁾。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。この報告からC型慢性肝炎後の発癌予防には、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わけである。

C型慢性肝炎に対しての肝炎沈静効果を無作為control試験にて、SNMC 100mL/日×3/週とSNMC 100mL/日×3/週にUDCA 600mg/日連日服用群の二群で比較した報告がある。その結果、併用群のほうがALT改善率は有意にSNMC100mL/日に比し良好であることが報告されている¹⁰⁾。したがって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。このような肝庇護薬の使用方法もあるため、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はかる努力をする必要があるだろう。

おわりに

慢性肝炎に対する代替療法としての肝庇護療法について、UDCA、SNMC療法の位置づけと具体的な治療法を述べた。C型慢性肝炎に対する「抗ウイルス療法」と「肝庇護療法」は治療の両輪である。

2つの治療法のターゲットは、それぞれウイルスの複製阻害と肝の炎症抑制であり、その役割は異なる。ただし、繰り返しになるが、C型慢性肝炎に対する真の治療目標は肝発癌進展抑止であるので、患者に応じた治療法の選択が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al : A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 25 : 774-780, 1990
- 2) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al : Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1 : 834-836, 1987
- 3) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K, et al : Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis : A multicenter, dose-finding trial. *Curr Ther Res* 55 : 16-21, 1994
- 4) 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* 85 : 15-23, 1990
- 5) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al : Japanese C-Viral Hepatitis Network : A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 56 : 1747-1753, 2007
- 6) 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* 14 : 164-169, 2005
- 7) 鈴木宏ほか : 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* 102 : 562-578, 1977
- 8) 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* 19 : 31-40, 2001
- 9) 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 51 : 603-609, 2006
- 10) 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 11 : 1077-1083,
1999

慢性C型肝炎治療の現状と地域医療連携

— 肝庇護療法（UDCA療法）を中心に —

松 崎 靖 司

高崎医学 第60巻 別冊

（平成22年7月）

慢性C型肝炎治療の現状と地域医療連携

—肝庇護療法（UDCA 療法）を中心に—

まつ ざき やす し
松 崎 靖 司

はじめに

近年、本邦においては肝細胞癌（以下HCC）患者の発生が増加している。年間発生率は最近では2万例を越している。その発生原因の一つであるHBs抗原陰性のC型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性HCC患者の発生が特に70～80%と増加してきている。

現在日本のB型肝炎ウイルス（HBV）キャリア率は約1.7%、HCVキャリア率は約1.2%である。HCC患者のうちHCV抗体陽性者が70%としHBV陽性者を20%位である。HCV陽性者のHCC発生率はHBV陽性者の約5倍近くとなる換算である。

またHCV抗体陽性者の自然経過は、HCV暴露から高率に慢性化し、20～30年後に肝硬変、そしてHCC発癌へと移行することが明らかとなってきている。

C型肝炎から不幸にも肝硬変になった患者さんの場合は肝癌の早期発見をし、早期治療することが重要課題である。いかに、慢性C型肝炎、肝硬変の患者さんを綿密に経過観察するかが問われている昨今である。

肝癌撲滅を目指し、その目的達成のために特にC型肝炎から肝硬変への移行を阻止するための治療法、インターフェロン（IFN）療法、ウルソデオキシコール酸（UDCA）療法、プロテアーゼ阻害剤について最新の知見と医療連携、肝炎対策につきのべる。

インターフェロン療法

現在のC型肝炎の治療はインターフェロン（IFN）が主流である。1991年にC型肝炎に対してIFNが保険適応となり、2002年にリバビリンとの併用療法が保険適応となるまでは、全C型肝炎患者のウイルス排除率は約30%であった。その後、2002～2004年まではリバビリン併用により効果も約45%に上がり、2006年現在は持続型IFN・リバビリン併用療法により、C型肝炎の約70%でウイルス感染を断つことが可能である。しかし、すべてのC型肝炎患者が治療の対象となるわけではないのが実状である。対象の選択には、年齢が60～65歳以下が望ましく、病期の進行度が軽いもの、線維化が強く起こるような肝炎の活動性が弱いものが宿主側の良好な効果を得る要因となる。また、ウイルス側の要因として、ウイルス量が少ないこと（ $5.0\log\text{IU/ml}$ 、 100KIU/ml 未満）、Genotype（G）のgenotype 2a、2b（serotype 2群）は、genotype 1b（1群）に比べIFN効果が良い。これらより、1b高ウイルス群においてはSVR率が低く難治例とされてきた。その治療効果の推移は目を見張る。初期の難治例のSVR率が約2%であったのが、現在では約50%まで効果が上がったことは画期的なことである。最近では、G1のslow-responderの再燃率や、投与開始12週後にHCV RNAが陰性化せず、36週で陰性化した高ウイルス群、G1例での再燃率の低下を目指すために、これらの症例に対して72週間投与が適応されるに至った。これにより、

48週間投与に比べ SVR 率が20%ほど上昇する。

肝庇護療法の位置づけ

C型慢性肝炎の治療目標は肝癌の発現阻止に他ならない。この目標を達成するためにいくつかの治療法があるが、その中で一番はじめに考慮されるのは、抗ウイルス療法である。これはC型肝炎ウイルスを排除する治療法で、現在のところ国内外ともにペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準療法とされている。しかしその有効率は完全なものとはいえないのが現状である。また副作用の問題などで十分な抗ウイルス療法が行えない場合も少なくない。このように抗ウイルス療法を行えない場合には、肝庇護療法にて肝炎を鎮静化し、肝発癌を抑制する必要がある。

肝庇護療法は HCV を排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、肝炎の活動性のマーカーである ALT が異常値を示す患者さんで、抗ウイルス療法にてウイルス排除が出来なかった患者さん、IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施出来ない患者さん、実施できても規定の投与期間を完遂出来ない患者さん、また抗ウイルス療法を望まない患者さんなどが主な対象者となる。

肝庇護療法：ウルソデオキシコール酸

肝庇護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。その中でもウルソデオキシコール酸 (UDCA) とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソと強力ミノファーゲンC (SNMC) は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治

療法である。

経口肝庇護療法の第一選択薬としては、UDCA (商品名：ウルソ) があげられる。UDCA は胆汁酸製剤であり、古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。本邦において1970年代後半より胆石溶解剤として使用されるようになった。ウルソはすでに、胆石溶解療法剤として1978年に600mg/日投与が保険適応認可となり、慢性肝疾患に対しては、原発性胆汁性肝硬変 PBC に対して1999年に600~900mg/日が保険適応となっている。これらは本邦において、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。これら慢性肝疾患に対する UDCA の有効性の成績は、二重盲検法により本邦を含め世界から報告された。

作用機序については、我々は臨床例からの検討で原発性胆汁性肝硬変患者に UDCA を投与した時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。UDCA の肝細胞保護作用に関しては、様々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。以下に現在考えられている作用機序をまとめてみる。一つは UDCA の投与により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置換効果と考えられている。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月にウルソはC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前からウルソは150mg/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施設において実施した。その結果、ウルソ150mg/日投与群に比べ600mg/日および900mg/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。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、承認に至った。現在、C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ投与量は600～900mg/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時にみられるが、その程度は軽微なものである。

UDCA 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、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型慢性肝炎の患者さんのALT値を基準値(30IU/l)以下にすることが推奨されている。よって、基準値30IU/lを超え、さらにALT値が70IU/l以下くらいの比較的低値の患者さんが、ウルソ投与でALT値正常化が得られやすいとされている。つまりALT値が30IU/lを超えたらウルソは開始した方がよいということになる。

プロテアーゼ阻害剤

HCVの増殖に際して、HCVが持つ3個の律速酵素が関与していることが明らかとなってきた。それにはプロテアーゼ、ヘリカーゼ、ポリメラーゼである。この中でプロテアーゼに対する阻害剤の治験が現在一番先行している。Telaprevir (VX-950, MP-424)は

NS3.4A protease inhibitor である。TelaprevirとPEG・IFNの併用でSVRが極めて早いという成績がでている。ちかい将来、標準治療となりうるものであろう。

地域医療連携と肝炎対策事業

近年、いくつかの肝炎を廻る訴訟が起こっている。事例をあげると、インターフェロン(IFN)治療を拒否し、肝癌で死亡した患者家族が提訴。主治医は副作用があること等は患者へ説明したが、IFN療法を行わなかった場合の“予後”について具体的に説明しなかったとして、【注意義務違反】があるとされ敗訴となった。また、医師が肝硬変の患者に肝細胞癌を早期に発見するための検査を怠ったとして、敗訴した事例がある。肝臓非専門医が、原病だけを見て肝炎診療を怠ったとして、専門医療機関への受診勧奨をしなかったとして敗訴。肝炎診療をきちんと行わないことへのなかなか厳しい判定がなされる時代となってきた。最新の情報を把握し、病診・病病連携をきちんととり、日常診療を行うことが肝要かと思われる。

自治体の肝炎対策を基本に啓発活動や、医療連携などを構築していかなければならぬ時代である。茨城県における平成15～17年に住民基本健診とHCV検診を受診した85,013人(男性29,502人、女性55,511人)のデータから、血清ALT・AST値のHCV陽性率に対する判定値の有用性を検討した。その結果、血清ALT・AST値を用いた基本健診検査項目に頼ったHCVスクリーニングでは、陽性者の約1/4から1/2がすでに漏れていることが浮き彫りとなり、改めて基本健診でのHCV抗体検査が不可欠であることが確認された。患者の掘り起こしをせねばならぬところである。我々は平成14年度より行政と連携して取り組んできた。慢性C型肝炎・肝硬変・肝が

ん征圧モデル自治体において、節目検診終了2年目の今年度の継続受診状況を調査した結果、節目検診受診6年後で75%、5年後で96%と高い確率でフォローアップが確立されている事が確認された。このような患者動向調査も重要な今後の課題である。

平成20年度より開始された肝炎 INF 治療助成状況をみると、茨城県では1年間で1145件の助成があり、自己負担額が少ない層ほど受給件数が多くなる傾向が明らかとなった。また、申請状況における茨城県の市町村別肝炎陽性者数と中核病院ならびに肝臓専門医勤務地との関連性を明らかとすることで、今後、高い INF 療法の普及に貢献できると思われる。

今後の課題として、1) 潜在性C型肝炎患者の発掘、2) 肝炎患者のフォローアップの充実、3) 高い継続受診率の維持による病態の進展抑制、4) IFN 療法の普及が挙げられる。そのために、医師のための研修会の開催、患者・市民への情報の普及と啓発、肝疾患診療連絡協議会の稼働を通して、医療連携として肝炎診療ネットワーク構築の早期実現、などを今後の展望とし、肝炎対策事業として必要であろう。

まとめ

C型慢性肝炎に対する肝庇護療法について、その治療の位置づけと具体的な治療法を述べた。C型慢性肝炎に対する「抗ウイルス療法」と「肝庇護療法」は治療の両輪である。二つの治療法のターゲットは、それぞれウイルスの複製阻害と肝の炎症抑制であり、その役割は異なる。ただし、繰り返しになるが、C型慢性肝炎に対する真の治療目標は肝発癌進展抑止である。多くの肝炎患者さんを発見し、積極的に患者さんに応じた治療法の選択をすることが必要であると考えられる。

文献

1. 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.
2. Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology Jpn* 1990; 25: 774-780.
3. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; i: 834-836.
4. 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.
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. 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.
7. 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: 1548-1554.
8. 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; 5.
9. 熊田 博光：「C型肝炎ウイ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)。

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 本多 彰 池上 正
伊藤 真典 齋藤 吉史 松崎 靖司

<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

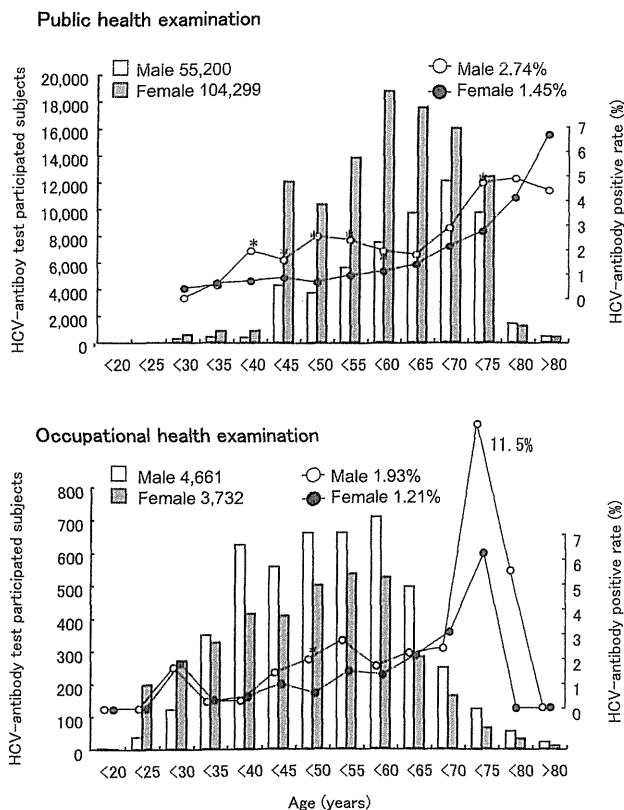


Fig. The number of subjects participated in HCV-antibody test (column graph) and the HCV-antibody positive ratio (line graph) in public and occupational health examinations in Ibaraki Prefecture. The age ranges were divided into 5-year increments in each gender. Symbol on the male (open circle) in line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

「肝胆膵」別刷

アークメディア

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

1 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]

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＝連携パスが使いつらいということは考えられる。一方、地域差が大きいとは思われるが、連携側の診療所では、がん患者＝ハイリスクという意識がまだまだ根強く、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の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、現在では肝庇護剤の使用(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に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。

3 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か月ごとの画像診断、腫瘍マーカーのチェック、超高リスク群であれば3～4か月ごとの画像診断、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か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