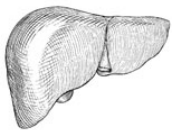


独立後の肝臓専門医療

一次肝臓専門医療機関の役割とは

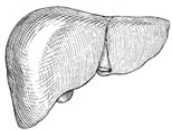
川口内科医院 院長

岡山済生会総合病院 内科 客員医長
川口 光彦



私の肝臓病経歴

- S57福山市市民病院に赴任→食道静脈瘤硬化療法を始め
て経験
- S61年から大学にて血管造影に携わりながら初代肝細胞培
養の研究を開始→EGFは肝細胞増殖に重要な因子であるこ
とを証明
- 平成元年に津山中央病院に赴任→C型肝炎が提唱され、肝
臓の患者があふれ、肝臓病専門医に就任
- 平成8年から平成18年まで岡山済生会総合病院にて肝臓一
筋で病院勤務→岡山県内で2番目に病院内に肝臓病センタ
ーを設立し、他業種とのコラボレーションに成功。
- 平成18年から世襲開業→肝疾患専門診療とプライマリーケ
アの両立を目指している
- 今後統合医療と介護医療に力を注ぐ予定である



院 肝臓科、小坂内科医院（赤
登市）草加病院、吉永病院、日生
除病院（磯野町）

コールセンター
も使われる。

C型肝炎 どう対処

C型肝炎ウイルスに感染している患者への治療や栄養指導は、肝臓専門医と専門でないかかりつけ医とで大きな違いがあり、両者の連携が欠かせない。こんな調査結果を、久留米大医学部の長尾由実子准教授らがまとめている。

調査は日本製薬工業 フェロンを治療の第一協会の医薬産業政策研究 選択として高く評価し

一人のうち、インターフェロン治療を医師に勧められたのは91%で、実際に治療を受けたのは78%。診察所の患者百五十三人では、それぞれ39%、16%しかいなかった。

避けがちなことが考えられた。専門医が蓄積してきたノウハウが地域の医師の間で共有できれば、治療率向上に役立つのではないかと最新の肝炎治療を知りたがる。

かかりつけ医と専門医

研究所と共同で、二〇〇五―〇六年に実施。九州のある地域で、日本肝臓学会が認定した専門医のいる二病院と、いない七診療所を対象に、医師と患者にアンケートした。

「専門家はインター

病院に通う患者百

と非専門医とで、判断の

「肝炎診療ネットワーク

治療、指導に大きな差

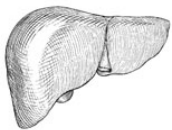
欠かせない両者の連携

ているが、受けている患者の割合は決して高くない。その要因を明らかにするために「長尾准教授」だ。

栄養指導を受けたのも、病院の患者71%に対し診療所は12%と、大きな開きがあった。

「専門医と、他の病室も含め患者の健康に詳しいかかりつけ医。その連携を目指して東京都が七月に始めたのが

「ただ、このネットワークも「専門医、かかりつけ医ともに豊富だから可能。医師が不足しているところでは難しいかも」(東京都医療対策課)といい、地域の実情に合った連携の在り方が模索されている。



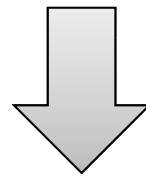
厚生労働省のウイルス肝炎対策

H14年より全国規模のウイルス肝炎検診を実施

問題点： 検診受診率が低い

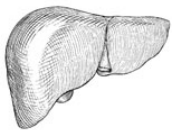
陽性者の二次医療機関受診率が低い

適切な医療が提供されていない



H19年1月 「検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」

肝疾患診療拠点病院の設置



岡山県肝炎対策事業体系図

県

岡山県肝炎対策協議会

- 肝炎患診療連携拠点病院の選定
- 肝炎対策計画の策定等
- 普及啓発・相談指導
- 検査と治療の連携体制の整備
- 患者等への情報提供
- 診療体制の確保

普及啓発
情報提供

県全域

岡山県肝炎患診療連携拠点病院
集学的な治療を行い、県の中核的な役割(岡山大学病院)

- 岡山県肝炎患診療連携拠点病院等連絡協議会の開催
- 肝炎の医療従事者へのスキルアップ研修
- 高度な肝炎医療の提供、緩和ケアの実施
- 県内の専門医療機関等に関する情報の収集や紹介

肝炎相談センターの併設

- 患者、キャリアー等の医療相談等(医師、看護師等)

受診

相談

二次医療圏

二次専門医療機関

- 肝がんに対する治療が可能(8カ所)
- 一般医を対象とした、肝炎医療の研修の開催
 - セカンドオピニオン機能又は施設間連携が可能

一次専門医療機関

- インターフェロンなどの抗ウイルス療法が可能(65ヶ所)
- 専門的な肝炎医療の提供の実施
 - 地域の医療機関への診療支援等の体制の整備
 - かかりつけ医と拠点病院の連携
 - 肝がん登録の協力

- <二次専門医療機関>
- 岡山大学病院
 - 総合病院岡山県立市民病院
 - 岡山済生会総合病院
 - 川崎医科大学附属川崎病院
 - 川崎医科大学附属川崎病院
 - 倉敷中央病院
 - 松田病院
 - 津山中央病院

受診

一次医療圏

かかりつけ医

- 肝炎検診・精密検診等での早期発見
- 肝炎医療の提供

(参考) 老人保健事業におけるC型肝炎ウイルス検査受診率

H14~18年度 節目健診(単位:人、%)

| | 対象者数 | 受診者数 | 受診率 | 陽性者数 | 陽性率 |
|-----|---------|--------|------|------|-------|
| 岡山県 | 364,768 | 50,365 | 13.8 | 476 | 0.95% |

二次医療圏

一次医療圏

- 一般医を対象とした、肝炎医療の研修の開催
- セカンドオピニオン機能又は施設間連携が可能

一次専門医療機関

- インターフェロンなどの抗ウイルス療法が可能(65ヶ所)
- 専門的な肝炎医療の提供の実施
 - 地域の医療機関への診療支援等の体制の整備
 - かかりつけ医と拠点病院の連携
 - 肝がん登録の協力

連携

相談

情報

かかりつけ医

- 肝炎検診・精密検診等での早期発見
- 肝炎医療の提供

(参考) 老人保健事業におけるC型肝炎ウイルス検査受診率

一時専門医療機関にアンケート調査

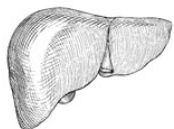
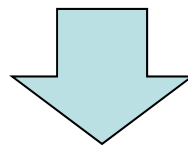
肝炎一次専門医療機関と二次専門医療機関の位置づけがわかりにくいとお考えでしょうか。

はい(21)内、病院12

いいえ(54)内、病院31



- ・肝炎は一次、肝癌は二次という区分もわかりやすいと思います。
- ・二次を「高次」とか「高度」に変更したら判り易くなるかもしれません。
- ・肝臓病治療を完結出来る医療機関の専門医は二次専門医とすべきと思います。
- ・どの状態の時に二次専門医に紹介するのか、**明確な基準がない**。認定に際しての基準が不明瞭。
- ・**定義がわかりにくい、明確にしてほしい。**
- ・**定義の書かれた書類を再度読み直す必要が生じている。**
- ・従来の病診連携に沿って紹介、逆紹介が行われており、一次・二次での役割分担はほとんどなされていないように思われる。
- ・一次専門医への紹介がほとんどない。
- ・一次でも二次と同等の医療を提供できる病院もあり、**一次の役割が不明**。
- ・クリニックでも、RFAやTAE、腹腔鏡肝生検等を実施している。
- ・一次と二次の区分はどこにあるのか？一般的なC型肝炎のみをみるのか？B型肝炎.AZH-PBC等々までを一次でみるのか？二次でみるのか？などわかりにくいです。 □



定義を作成

当院の診療状況



疾患別患者数 (～H22.1.31現在)

注: グラフ内の数字は患者数 重複あり

| 全患者登録数(人) | 3,652人 |
|-----------|--------|
| 慢性肝炎 | 480 |
| 代償性肝硬変 | 54 |
| 非代償性肝硬変 | 44 |
| その他肝疾患 | 40 |
| 高血圧症 | 563 |
| 糖尿病 | 193 |
| 高脂血症 | 533 |
| その他 | 1,745 |

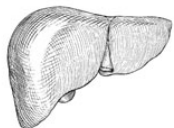
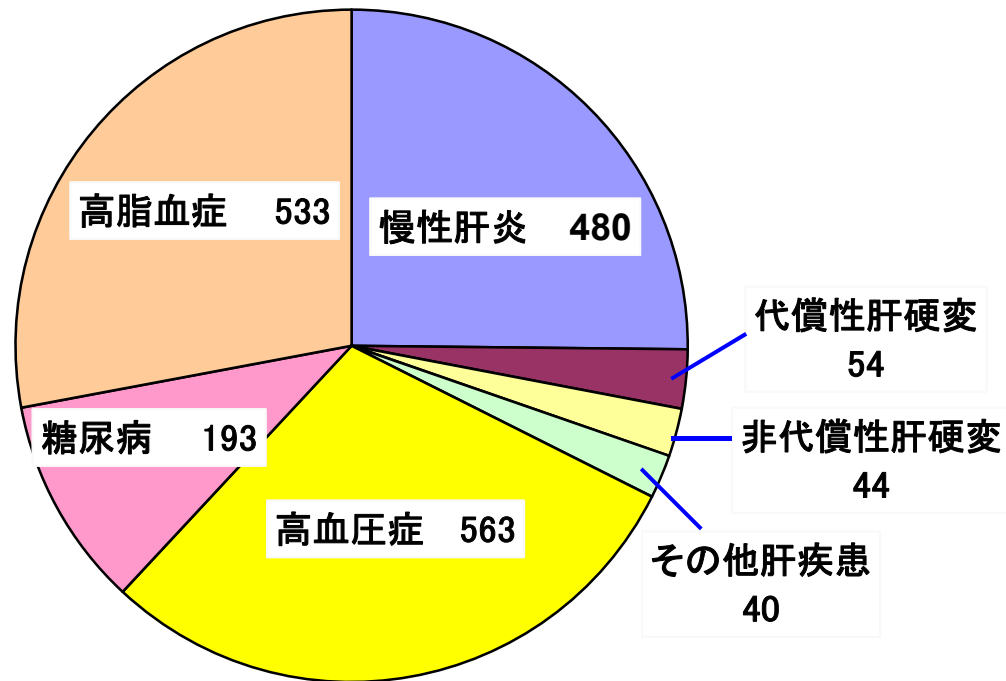
| | (人) |
|-----------|-----|
| CH(B) | 115 |
| CH(C) | 260 |
| CH(非B・非C) | 20 |
| その他 | 85 |
| 計 | 480 |

| | (人) |
|---------------|-----|
| 代償性肝硬変(B) | 7 |
| 代償性肝硬変(C) | 37 |
| 代償性肝硬変(非B・非C) | 2 |
| その他 | 8 |
| 計 | 54 |

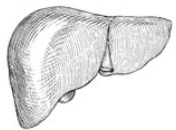
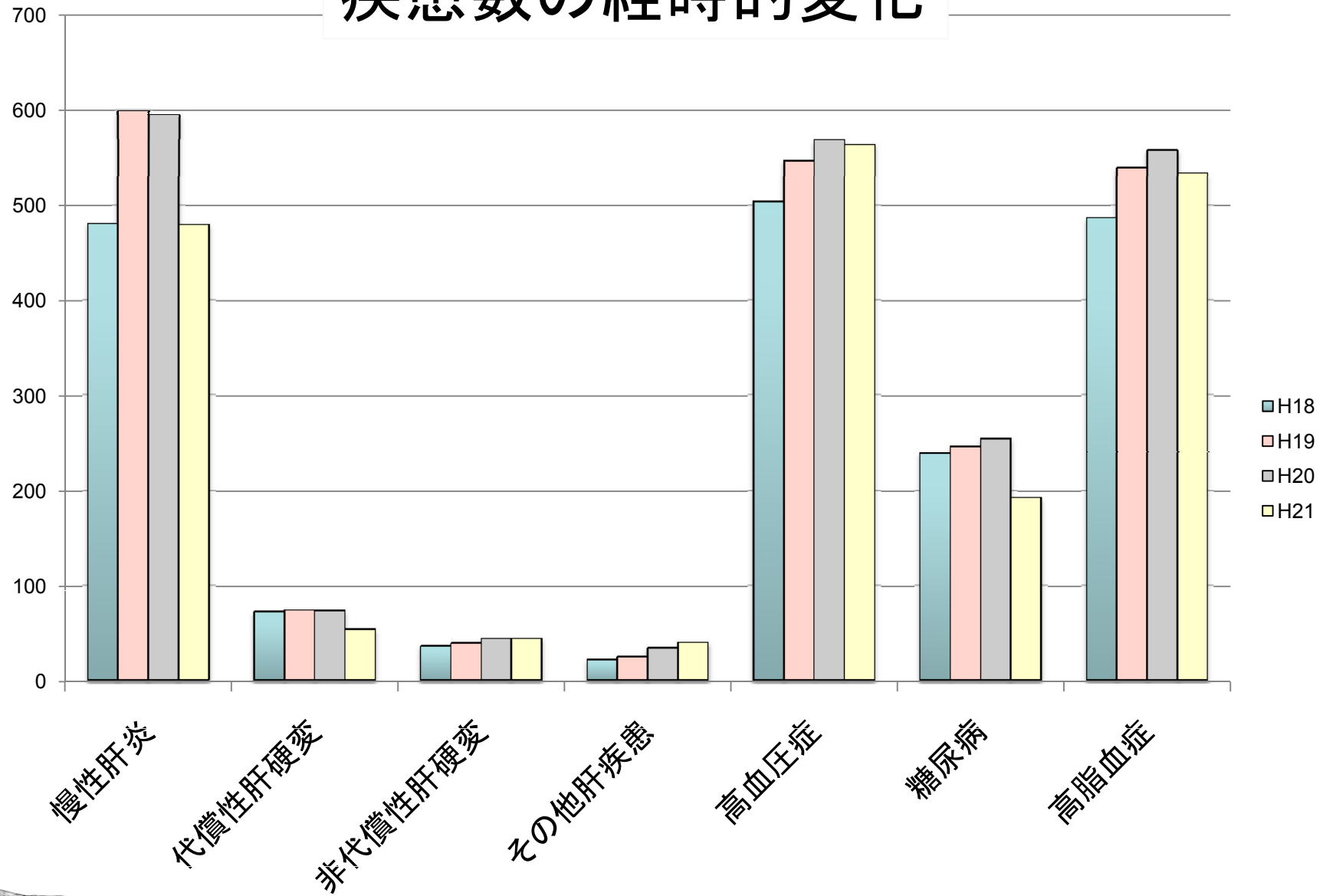
| | (人) |
|----------------|-----|
| 非代償性肝硬変(B) | 5 |
| 非代償性肝硬変(C) | 30 |
| 非代償性肝硬変(非B・非C) | 2 |
| その他 | 7 |
| 計 | 44 |

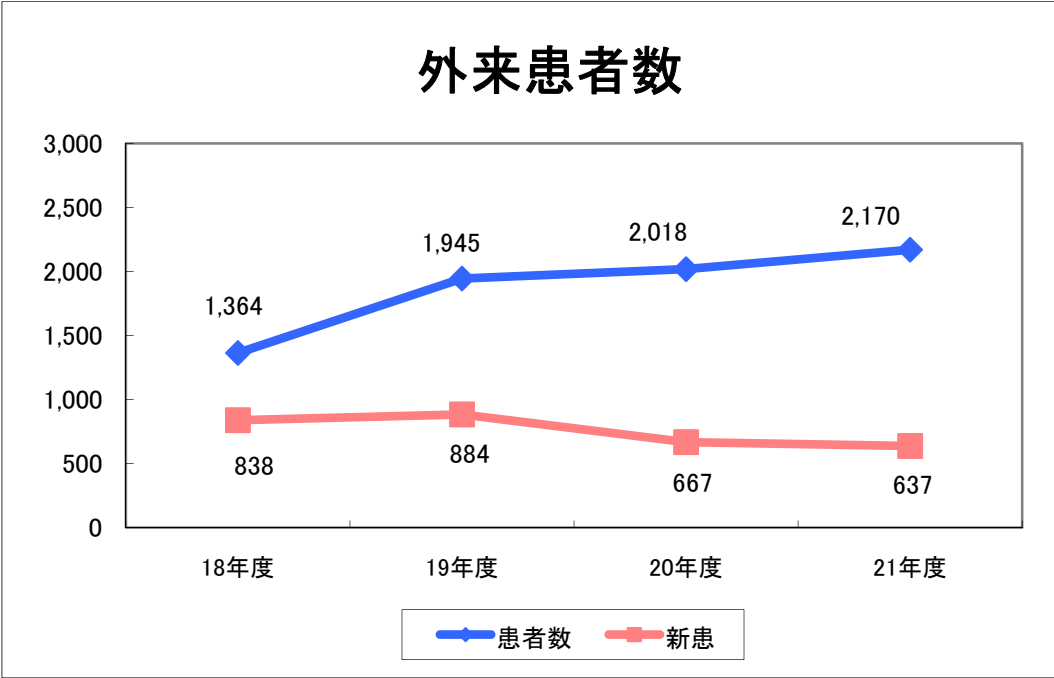
当院の疾患構成(主) <全患者数 3,652人>

※その他肝疾患: 自己免疫性肝炎、
原発性胆汁性肝硬変、NASH



疾患数の経時的変化

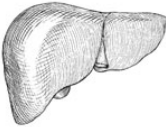




肝疾患の新患数

| | 患者数 | 新患 | 肝疾患 | 肝疾患/新患 | 計 |
|------|-------|-------|-----|--------|--------|
| 18年度 | 1,364 | 838 | 398 | 47.5% | 2,202 |
| 19年度 | 1,945 | 884 | 108 | 12.2% | 2,829 |
| 20年度 | 2,018 | 667 | 95 | 14.2% | 2,685 |
| 21年度 | 2,170 | 637 | 80 | 12.6% | 2,807 |
| 計 | 7,497 | 3,026 | 681 | | 10,523 |

*H18年度は開院年度の為、多くなっています。

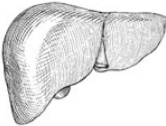


当院のがん登録

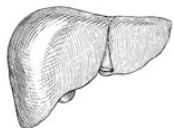
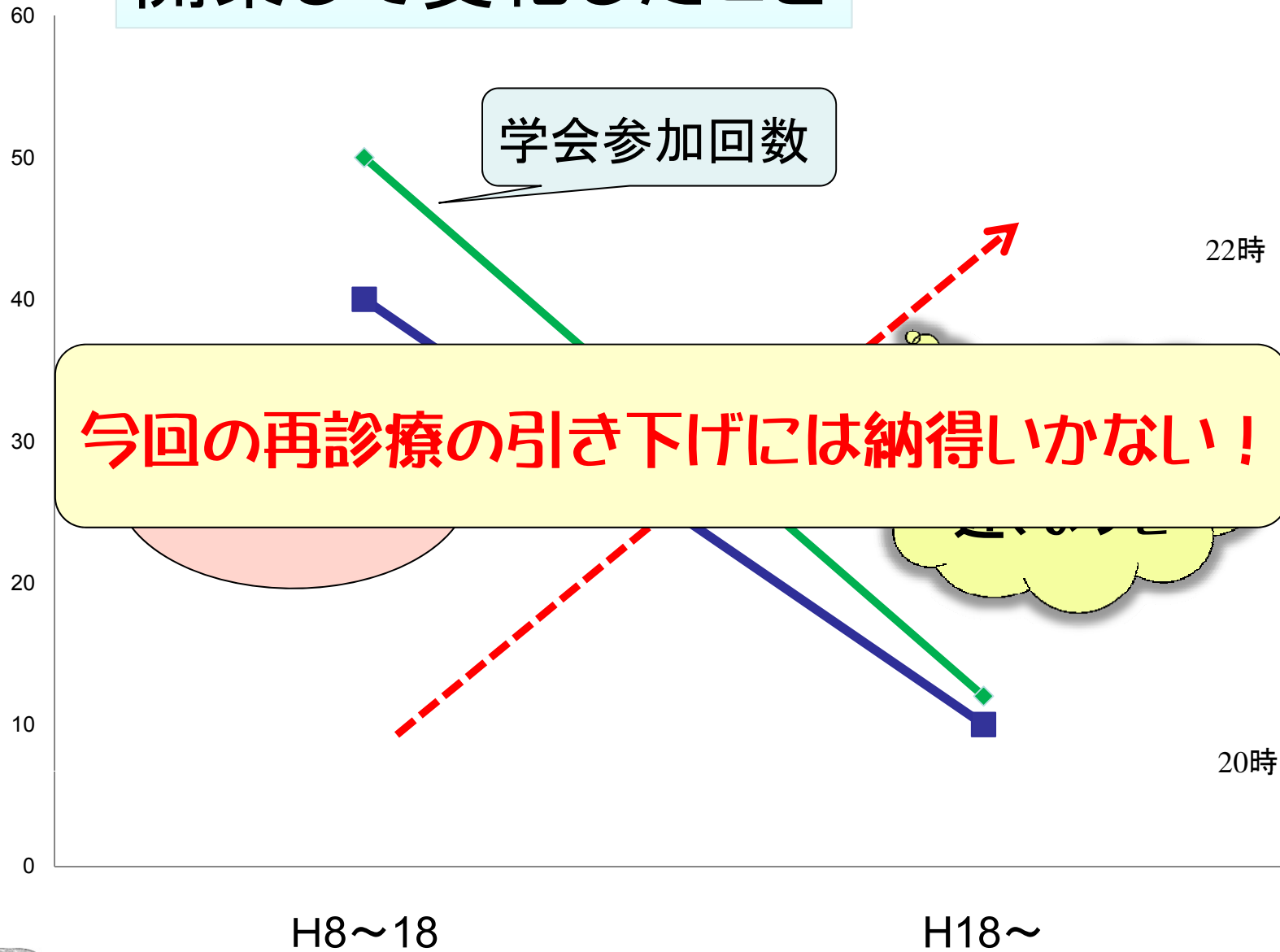
| 件数 | | | |
|-------|-----|-----|-----|
| | H19 | H20 | H21 |
| 肝細胞がん | 59 | 18 | 10 |
| 肺がん | 2 | | 2 |
| 胃がん | 1 | | 2 |
| 膀胱がん | 1 | | |
| 食道がん | 1 | | |
| 結腸がん | 2 | 2 | 4 |
| 直腸がん | 0 | 1 | |
| 乳がん | | 1 | |
| 胆管がん | | | 1 |
| 甲状腺がん | 1 | | |
| 計 | 67 | 22 | 19 |

| | |
|------------|------------|
| 肝細胞癌延べ患者数 | 88名 |
| 現在通院中患者数 | 48名 |
| 死亡患者数(3年間) | 24名 |

(H22.3.17現在)



開業して変化したこと



アンケート調査(38名:平成20年1月5日~1月11日)

・病院から診療所が変わってよかった点

待ち時間が少ない 18/38

医師とゆっくり話ができる 18/38

医師から詳しい説明が受けられる 18/38

・病院の悪かった点

待ち時間が長い 18/38

医師にゆっくりと話が聞いてもらえない 3/38

待ち時間の割りに診察時間が短い 9/38

・病診連携は

必要 29/38

不必要 5/38

・肝臓に関する知識について

専門用語を理解しているか:

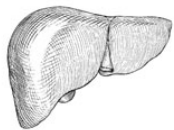
理解している 7/38 まあまあ 25/38 できていない 5/38

専門用語は難しいですか

難しい 12/38 普通 21/38 そうでもない 3/38

血液検査の項目について理解しているか

理解している 11/38 ある程度 27/38 理解していない 0/38



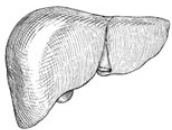
肝疾患診療のコツ

- 慢性肝炎患者の多くが病気という認識がない
→ 通院を継続させる動機づけが必要
例; 検査値の丁寧な説明が必要
- 画像診断の併用
エコーを医師自身が実施すること
肝臓癌のhigh riskグループにはCT、MRIの
いずれかを実施(可能ならば造影剤を使用)
- 病診、診々連携の必要性

肝臓診療で大きく変わったところ

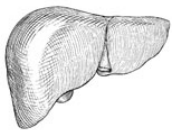
ALT(肝機能、トランス)の真の正常値
(30IU/ml以下)が唱えられた。

- ・ ALT値が基準値範囲内であっても血小板の低下が見られ、肝硬変に移行していく症例が見られた。
- ・ 肝生検の結果でALTが基準値範囲内であるにもかかわらず、グリソン鞘付近にリンパ球の浸潤が高頻度で見られた経験あり。



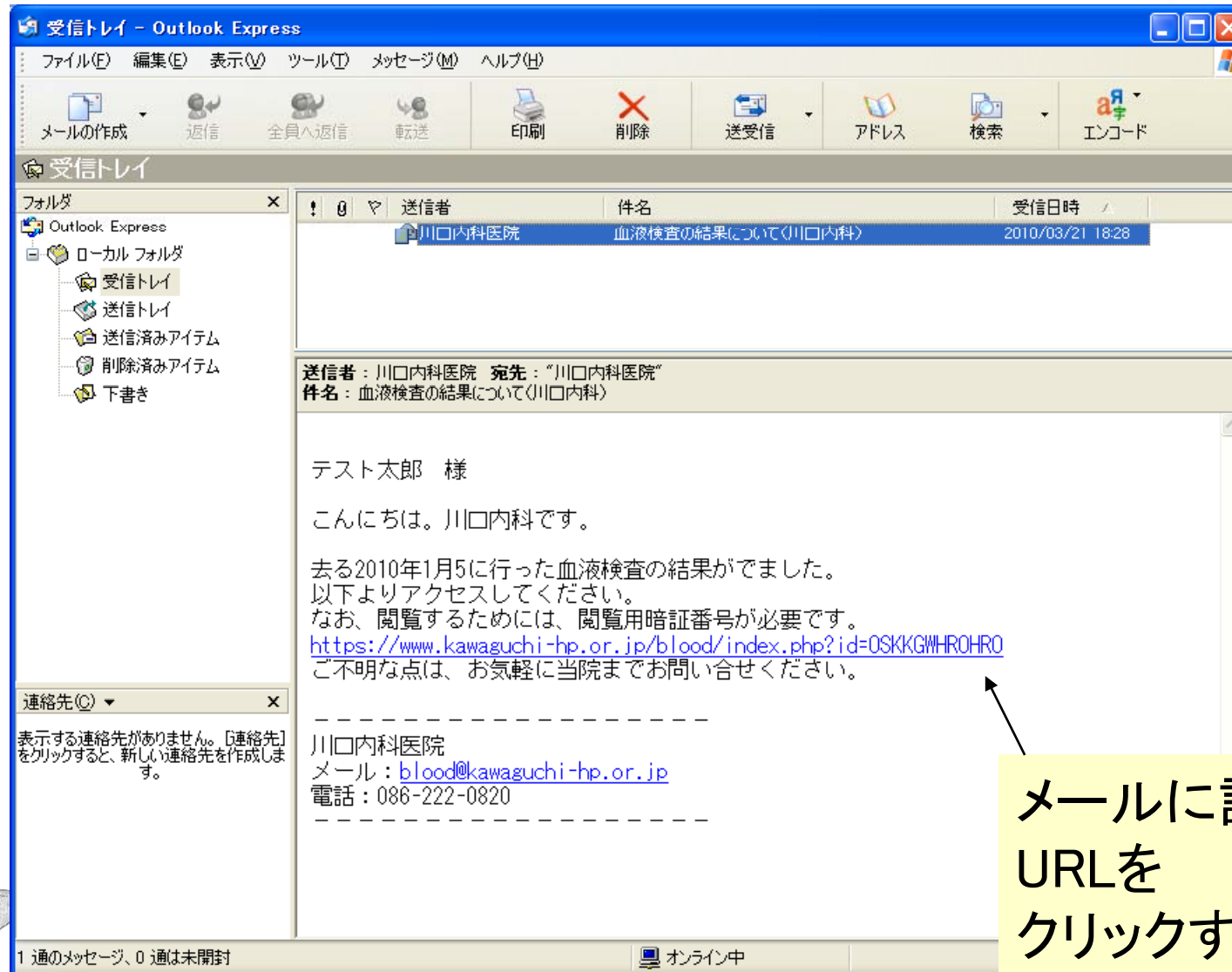
当院の患者サービス

- 結果報告サービス(遠方から来院の方へのサービス)
 - メール返信サービス(チロロネット)
 - FAX返信サービス
 - 電話報告サービス
- 画像転送サービス(オンライン化)
 - 岡山画像診断センター、岡山済生会総合病院
(なでしこネット)
- 至急採血オーダーシステム

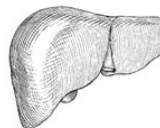


血液検査結果通知システム(概要)

▼血液検査結果の通知メール



メールに記載の
URLを
クリックすると...



血液検査結果通知システム(概要)

▼ログイン画面(パソコン版)

サイトはSSL暗号化通信に対応しています

血液検査通知システム | 川口内科医院 - Windows Internet Explorer

https://www.kawaguchi-hp.or.jp/blood/index.php

血液検査通知システム | 川口内科医院

血液検査通知システム

川口内科医院

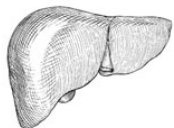
ログイン
Log-in

パスワード ログイン

※お客様のパスワードをご入力の上、「ログイン」ボタンを押してください。

Copyright(C)2006 医療法人 川口内科医院 All Rights Reserved

検査時に設定した暗証番号を入力すると...



血液検査結果通知システム(概要)

▼結果表示画面(パソコン版)

サイトはSSL暗号化通信に対応しています

血液検査通知システム | 川口内科医院 - Windows Internet Explorer

https://www.kawaguchi-hp.or.jp/blood/result.php

血液検査通知システム | 川口内科医院

血液検査通知システム 川口内科医院

検査データを削除 ログアウト

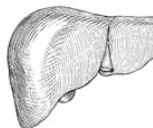
安藤 究真 様 検査日:2010年1月5日

コメント
テスト

| 項目名称 | H/L | 計測値 | 基準値 |
|------------|--------|-----------|-----------|
| GOT(AST) | | 19IU/l | 10~35 |
| GPT(ALT) | | 20IU/l | 7~42 |
| A L P | | 144IU/l | 110~360 |
| L D H | | 142IU/l | 120~240 |
| γ-GTP | | 37IU/l | 5~60 |
| 総ビリルビン | High ↑ | 1.12mg/dl | 0.20~1.10 |
| 直接ビリルビン | High ↑ | 0.38mg/dl | 0.03~0.28 |
| 総コレステロール | | 159mg/dl | 130~220 |
| HDLコレステロール | | 57mg/dl | 41~85 |
| LDLコレステロール | | 85mg/dl | 70~139 |
| 中性脂肪 | | 104mg/dl | 40~150 |

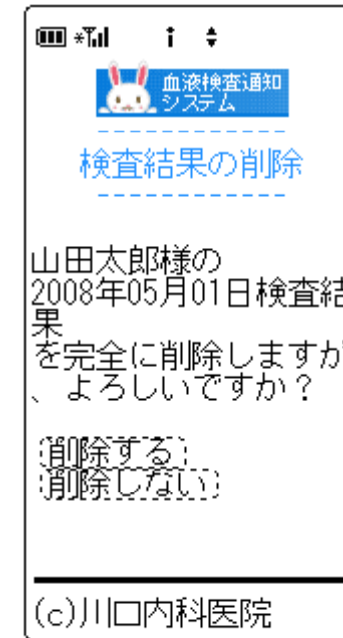
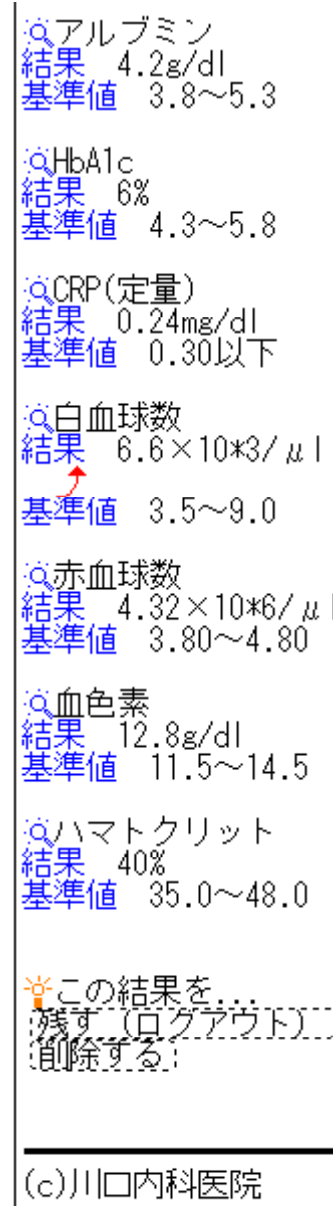
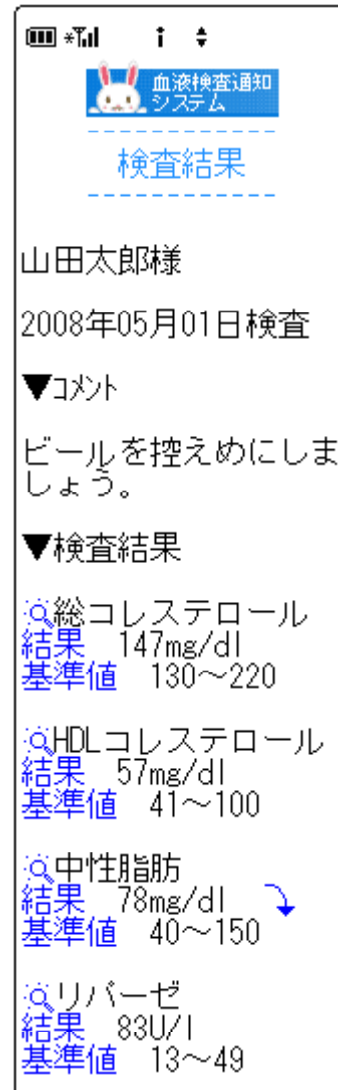
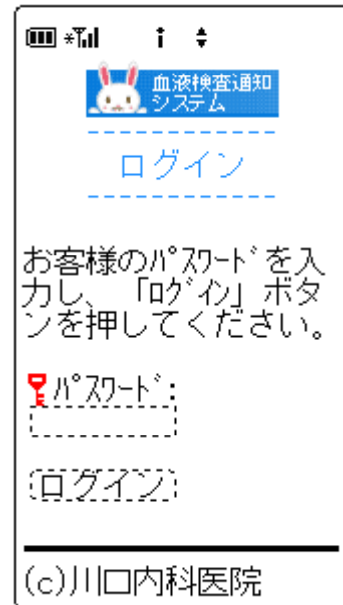
川口内科医院

結果が表示されます。基準値より高いと赤字、低いと青字になります

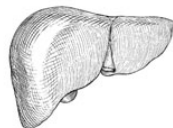


血液検査結果通知システム(概要)

▼ログイン画面・血液結果表示画面(携帯版)

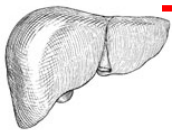


携帯電話からも同様に閲覧することができます



当院の患者サービス

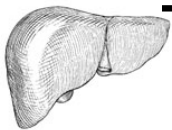
- 結果報告サービス(遠方から来院の方へのサービス)
メール返信サービス(チロロネット)
FAX返信サービス
電話報告サービス
- 画像転送サービス(オンライン化)
岡山画像診断センター、岡山済生会総合病院
(なでしこネット)
- 至急採血オーダーシステム

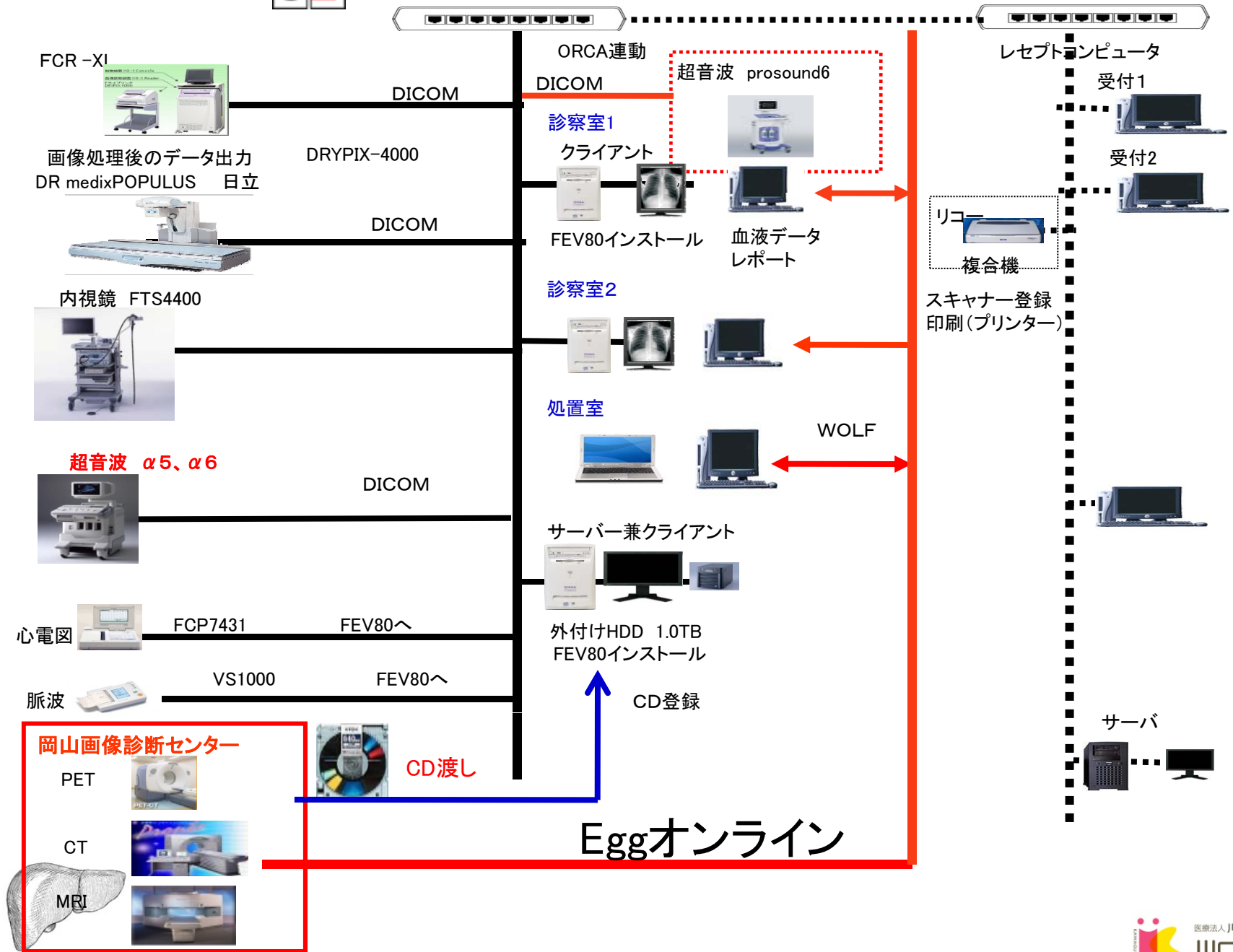




当院の患者サービス

- 結果報告サービス(遠方から来院の方へのサービス)
メール返信サービス(チロロネット)
FAX返信サービス
電話報告サービス
- 画像転送サービス(オンライン化)
岡山画像診断センター、岡山済生会総合病院
(なでしこネット)
- 至急採血オーダーシステム





肝疾患診療のコツ

- 慢性肝炎患者の多くが病気という認識がない
→ 通院を継続させる動機づけが必要
例：検査値の丁寧な説明が必要

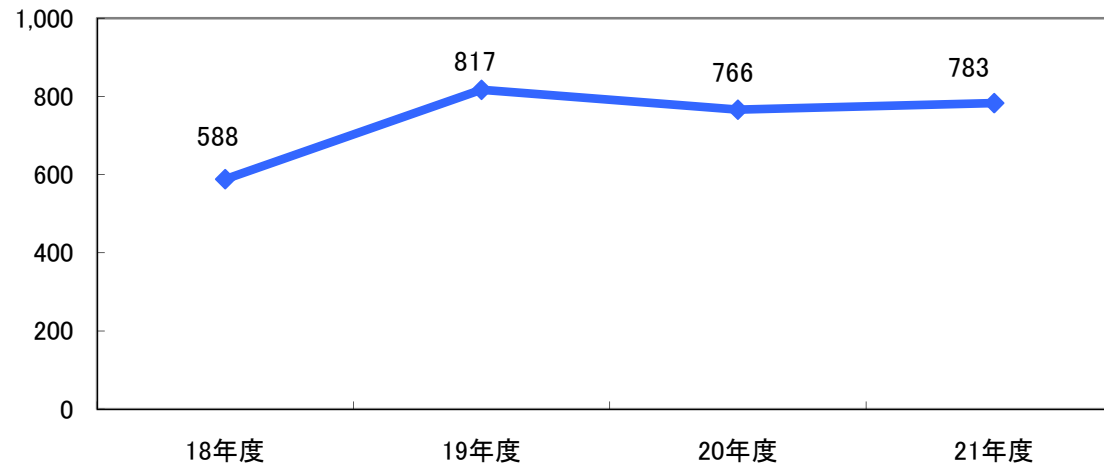
- 画像診断の併用

エコーを医師自身が実施すること

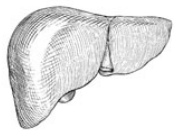
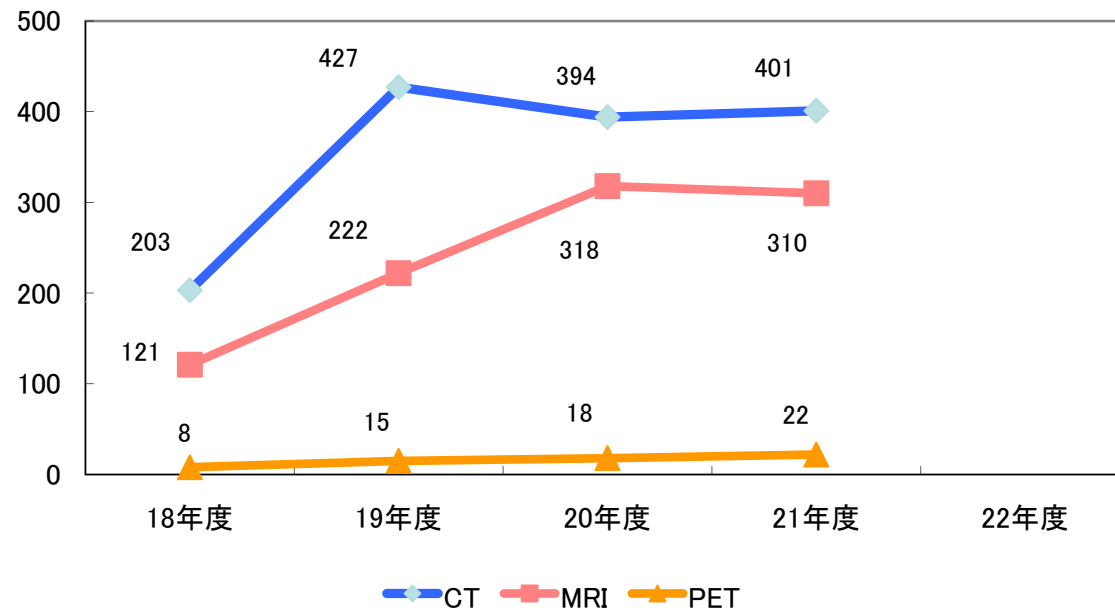
肝臓癌のhigh riskグループにはCT、MRIのいずれかを実施（可能ならば造影剤を使用）

- 病診、診々連携の必要性

腹部エコー患者数



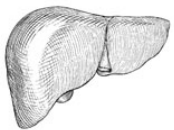
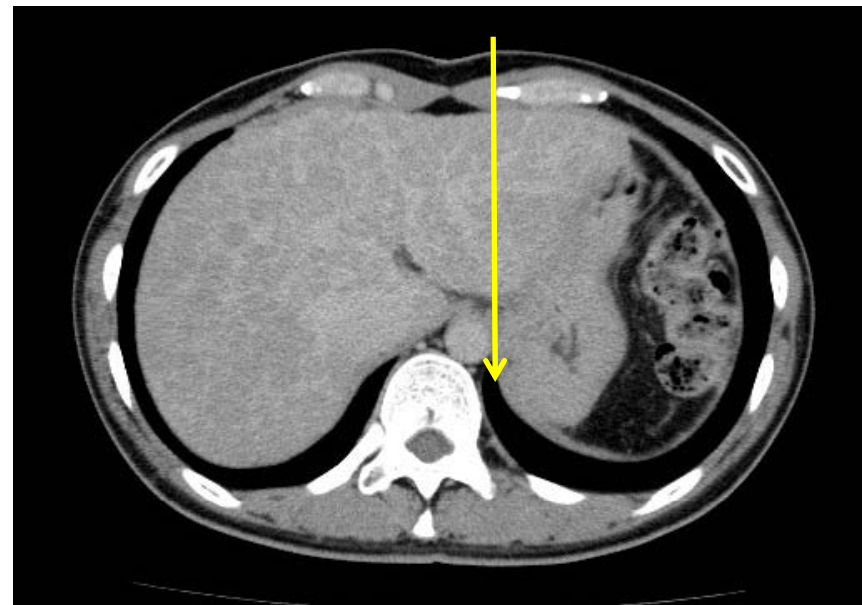
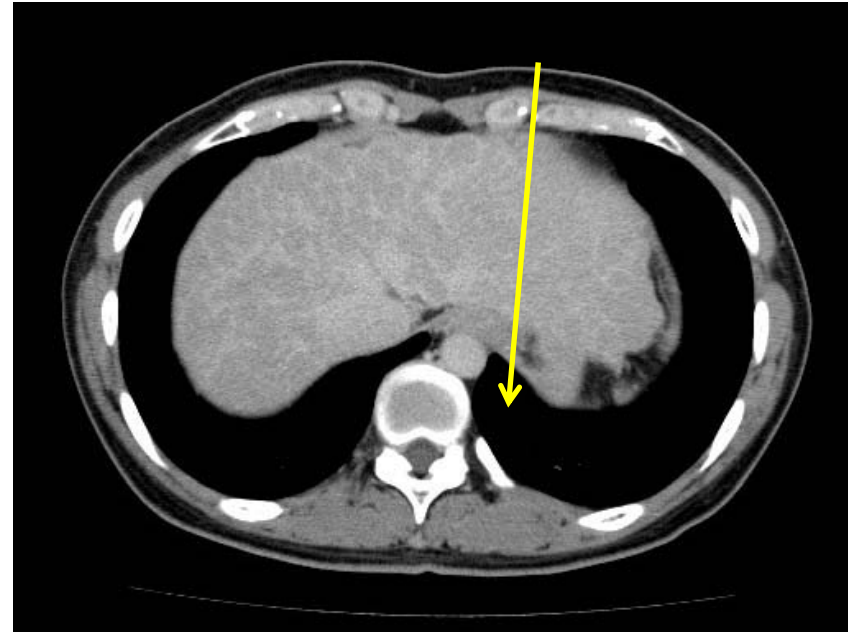
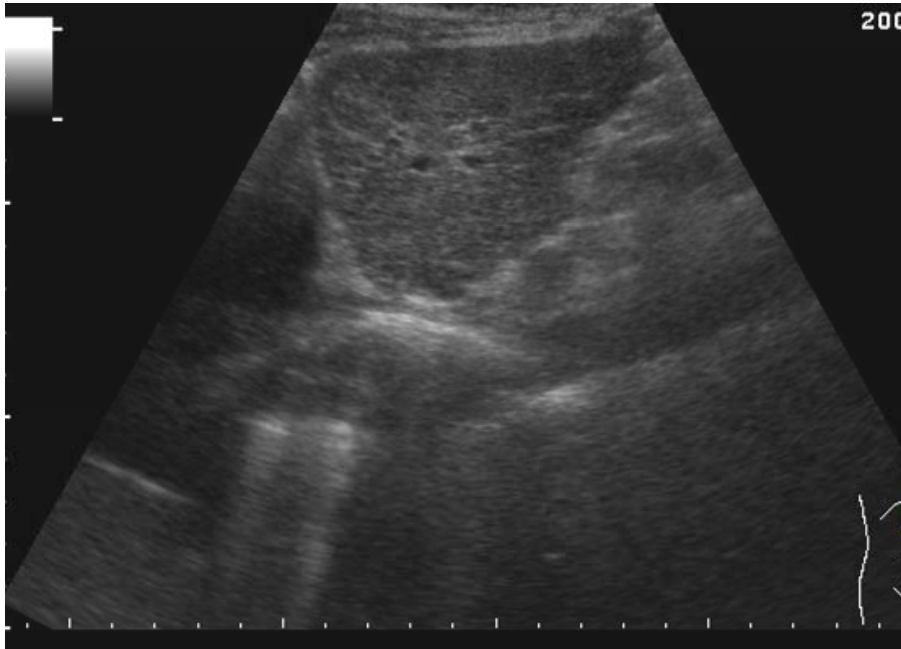
画像センター紹介数





診察室光景

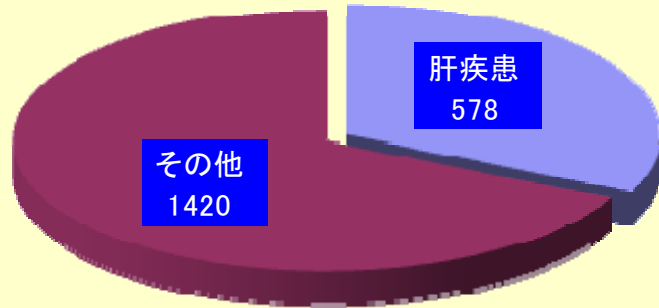
41歳 女
B+D型肝硬変
摘脾後



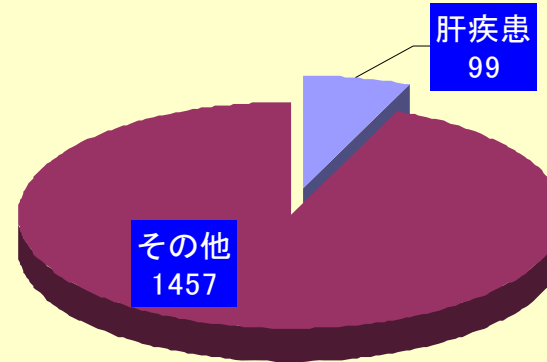
肝疾患診療のコツ

- ・慢性肝炎患者の多くが病気という認識がない
→通院を継続させる動機づけが必要
例;検査値の丁寧な説明が必要
- ・画像診断の併用
エコーを医師自身が実施すること
肝臓癌のhigh riskグループにはCT、MRIの
いずれかを実施(可能ならば造影剤を使用)
- ・病診、診々連携の必要性

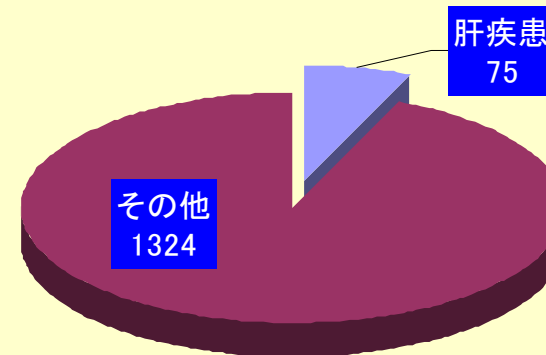
当医院



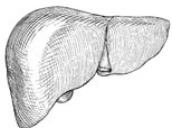
A診療所



B診療所



| | |
|------|-----|
| 診診連携 | 47件 |
| 病診連携 | 10件 |



C型慢性肝炎地域連携クリティカルパス

(ペグインターフェロン・リバビリン併用療法)

—「もも肝C」—



岡山県肝炎対策協議会

平成21年9月

肝癌早期発見地域連携パス

—「もも肝S」—



岡山県肝炎対策協議会

平成22年3月

クリティカルパスの必要性

B型肝炎



急性B型肝炎の動向

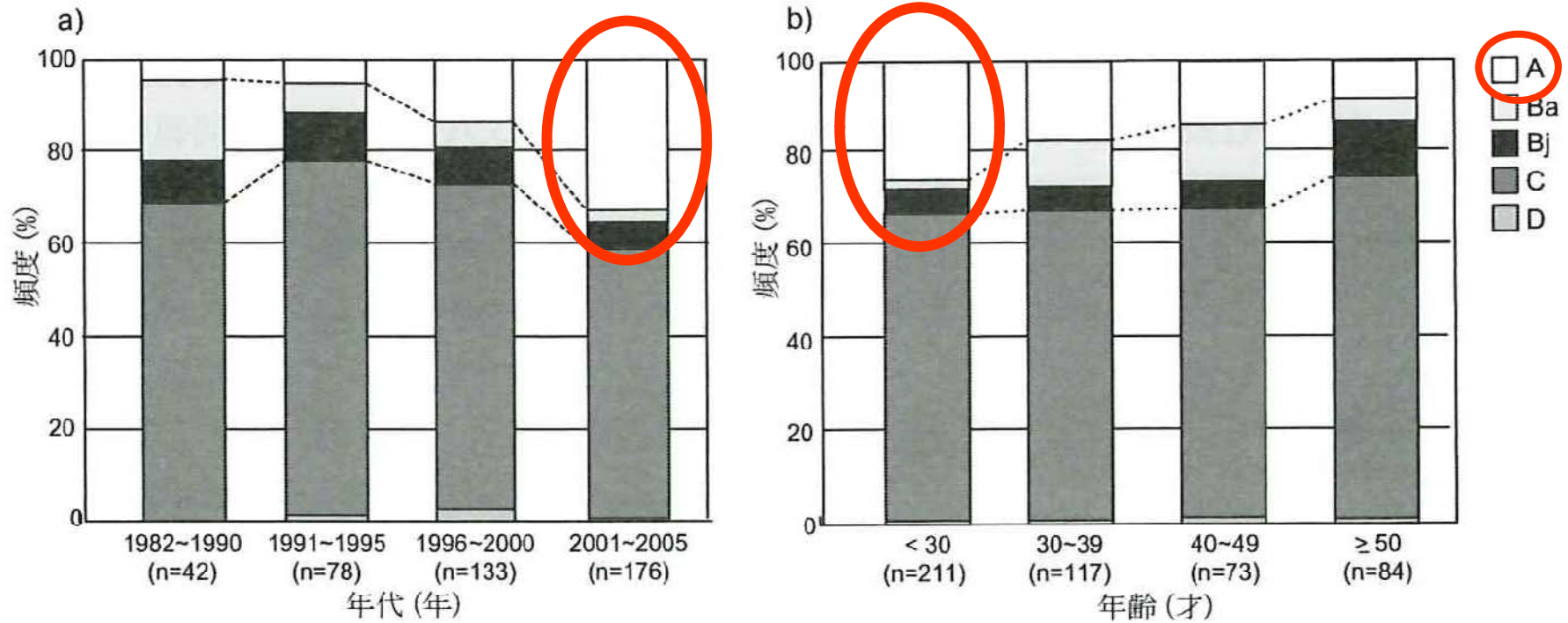
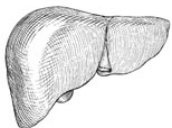


Fig. 2 急性B型肝炎遺伝子型の a) 年代別 (n=429), b) 年齢別 (n=485) の推移 (文献 8, 9 より改変)

肝臓: Vol.47 No.9 P420
管内文中ら 抜粋



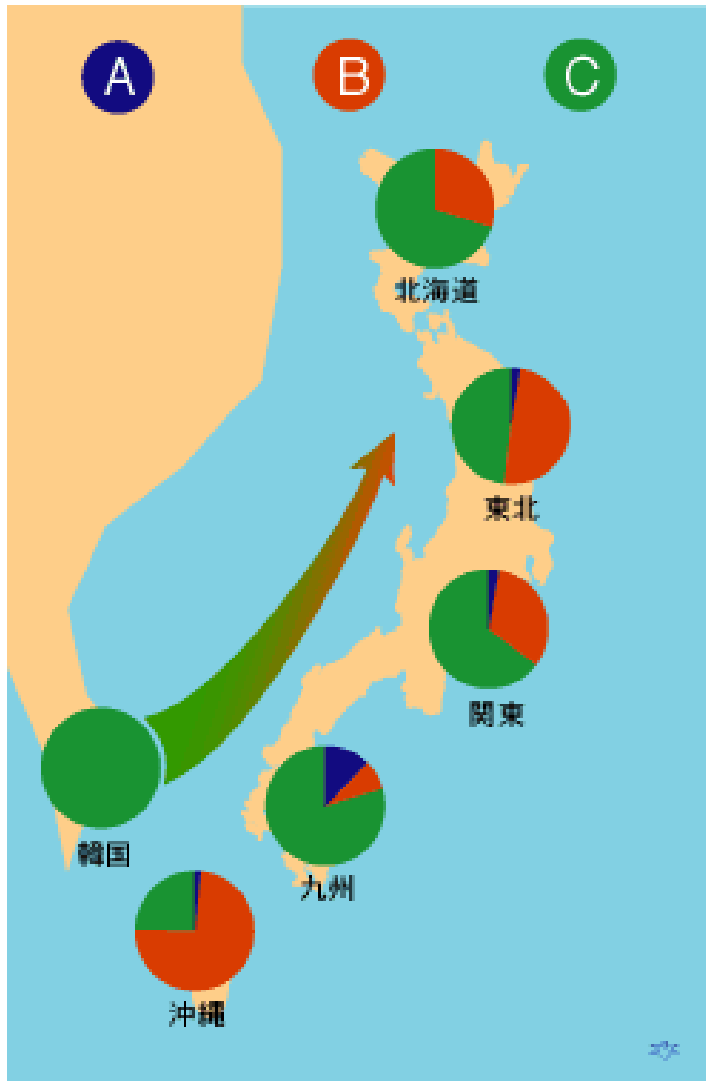


図3 日本国内のB型肝炎ウイルス遺伝子型の分布

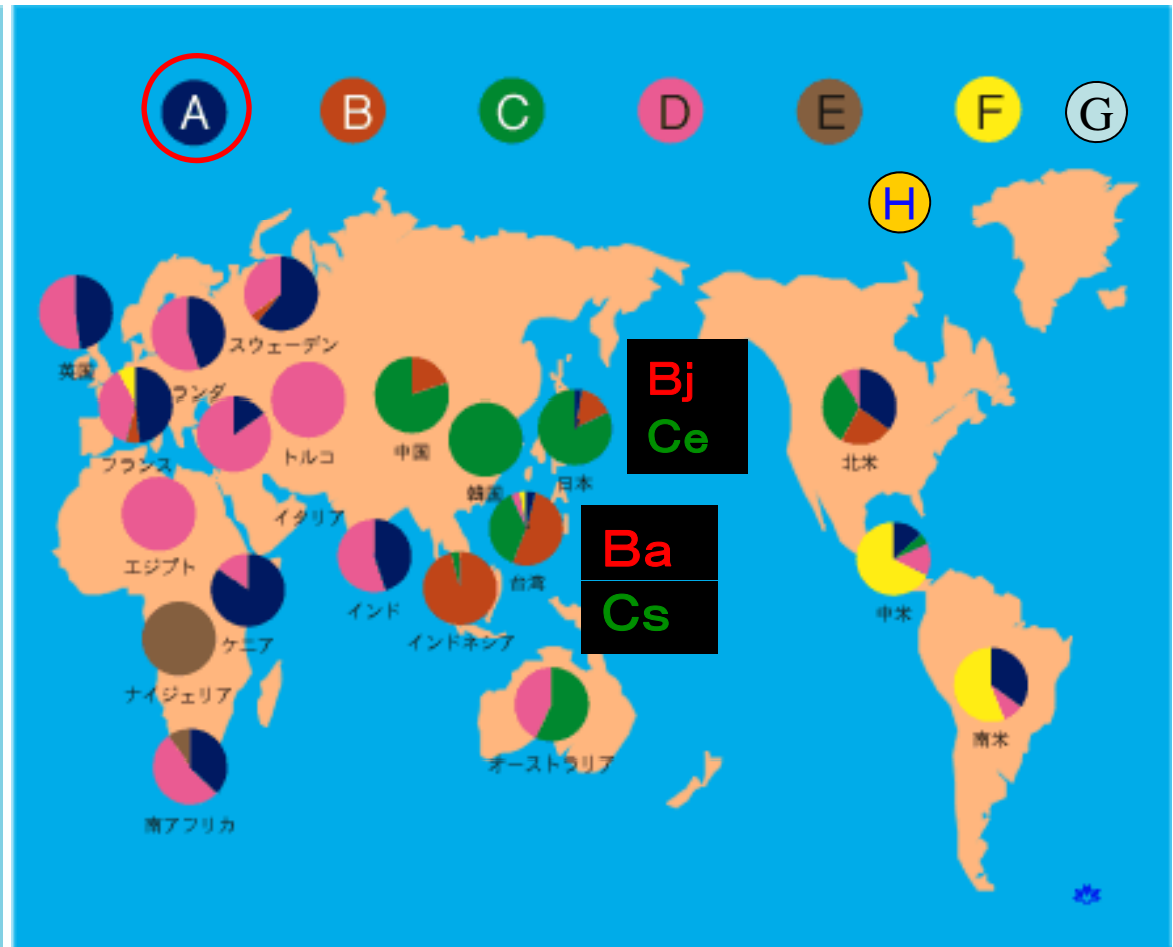
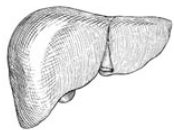
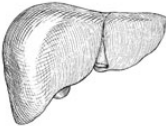


図2 世界のB型肝炎ウイルス遺伝子型の分布

HBV遺伝子型：グローバルオーバービュー

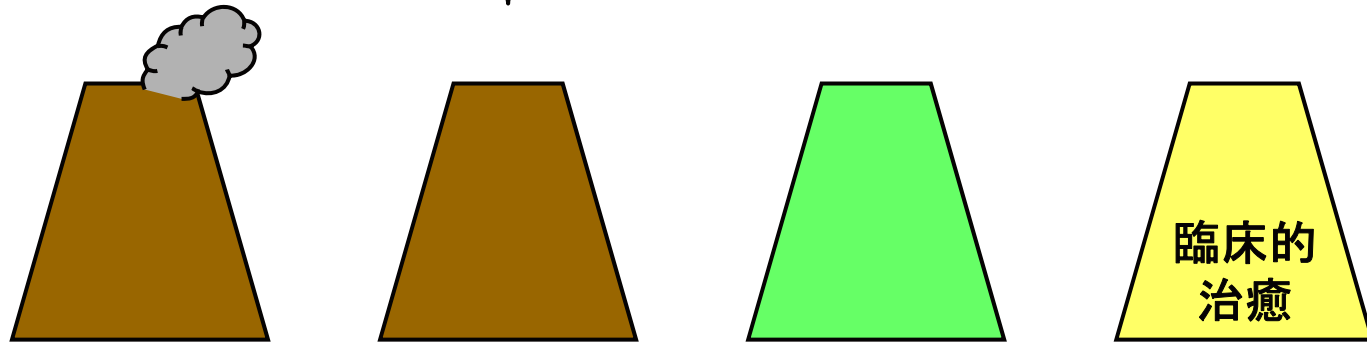
| | A | B | C | D |
|------|------------|-----------|-----------------|-----------------|
| 地域 | 欧米諸国 | 東アジア | 東アジア | ヨーロッパ アフリカ |
| 発がん性 | 今後の問題 | Baタイプは多い | 多い | 今後の問題 |
| 慢性化 | 水平感染 | 母児感染 | 母児感染 | 水平感染 |
| 治療効果 | IFN治療良好 | IFN治療良好 | 核酸アナログ | IFN治療不良 |
| 問題点 | 日本の感染患者の増加 | アジア型が予後不良 | 核酸アナログの抵抗例の加療方法 | 核酸アナログの抵抗例の加療方法 |

ユニバーサルHBワクチン：是か非か？



発癌の
可能性

どの時期でも認められる可能性があります



肝臓の
状態

活火山

休火山

死火山

治療

治療要

治療不要, 経過観察

検査方法
と時期

採血: 1~2ヶ月毎
エコー: 4~6ヶ月毎

定期検査 (肝臓専門医)
採血: 6ヶ月毎
エコー: 6ヶ月毎

定期検査 (肝臓専門医)
採血: 12ヶ月毎
エコー: 12ヶ月毎

年1回の
検診で
よい

HBs抗原
HBs抗体
HBe抗原
HBe抗体
HBV-DNA
ALT値

+

-

+ or -

- or +

+

異常

+

-

+ or -

- or +

+

正常

+

-

-

+

-

正常

-

+

HBc抗体
陽性

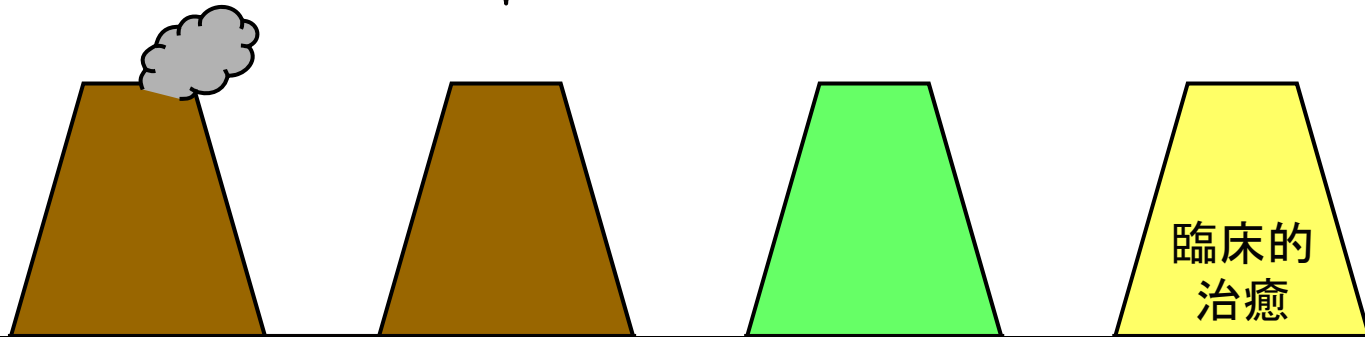
正常



発癌の
可能性

どの時期でも認められる可能性があります

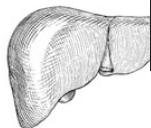
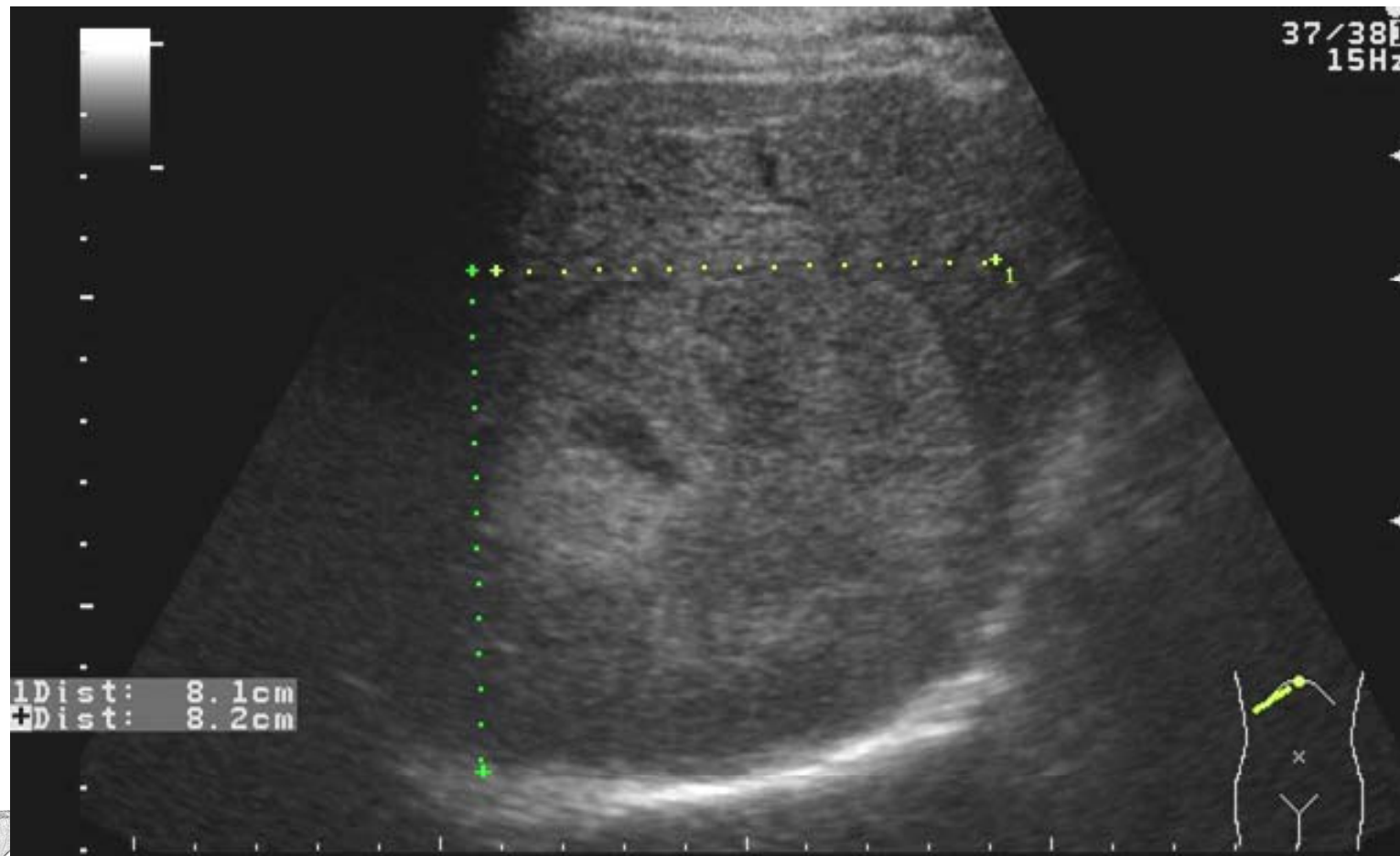
当院
305例



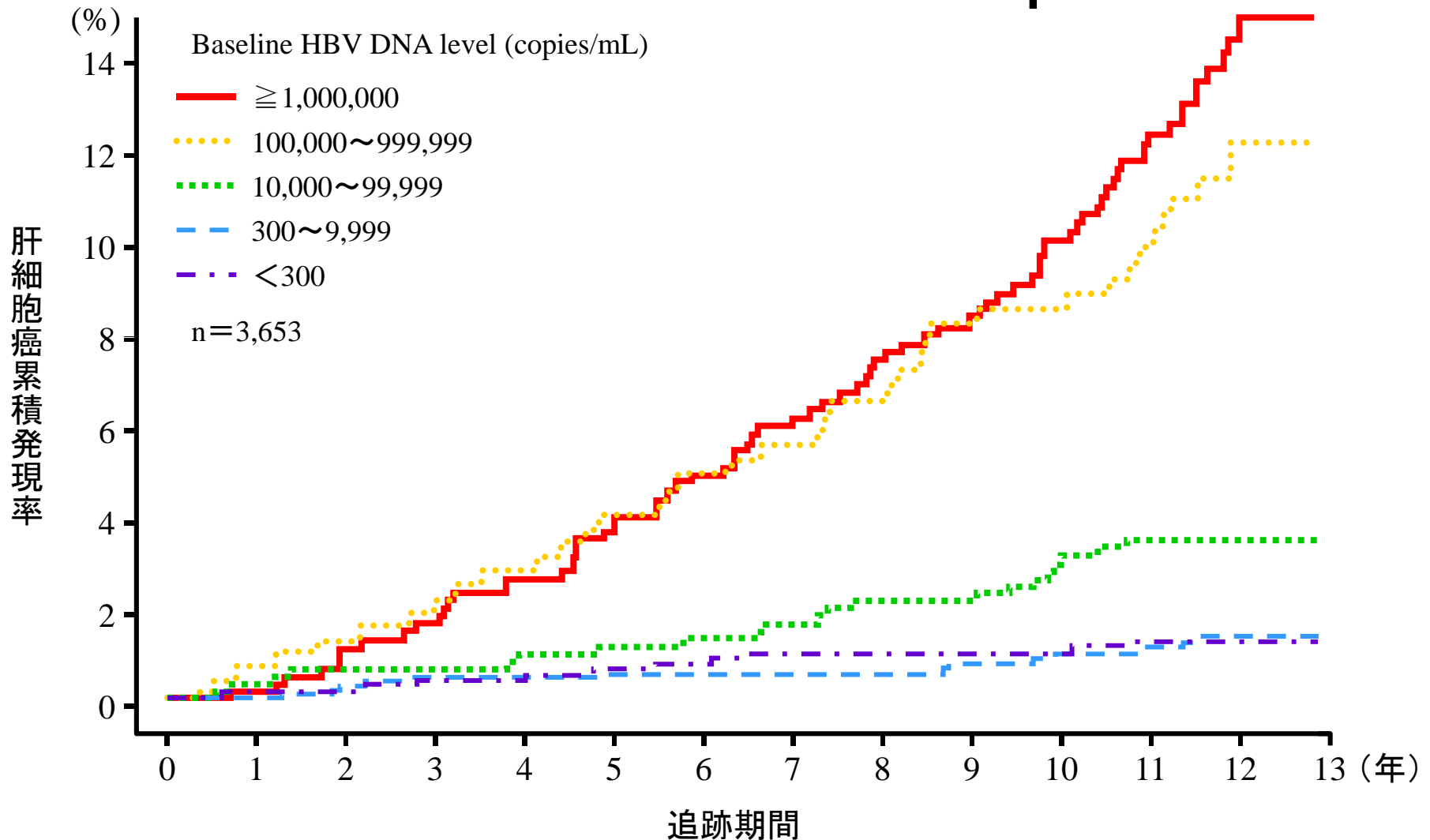
| | | | | |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|---|
| AH | 0 | 0 | 4 (肝炎後) | - |
| CH | 44 | 112 | 76 | - |
| LC | 9 | 12 | 13 | - |
| HCC | 8 | 13 | 14 | 0 |
| HBV-DNA (PCR法) | 6.2 ± 1.2 | 4.3 ± 1.4 | - | - |
| 計 | 61 (20%) | 137 (45%) | 107 (35%) | - |

46歳 男性:

平成19年6月、肝機能異常にてかかりつけ医から紹介。
エコーで80mm大の巨大HCCを指摘し急遽肝切除を実施。
治療の甲斐なく、平成21年11月、48歳で永眠。



HBV DNA量と肝癌発症率 REVEAL試験 in Taipei



ゼフィックス(ラミブジン)の副作用

頭痛、倦怠感、感冒様症状

ヘプセラ(アデフォビル)の副作用

頭痛、悪心、背部痛、消化器症状

重篤な腎障害

バラクルード(エンテカビル)の副作用

頭痛

平成22年35歳未満 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで:

HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 Log copies/mL以上

HBe抗原陰性は、HBV DNA量 4 Log copies/mL以上

肝硬変症例では、HBV DNA量 3 Log copies/mL以上

| HBV DNA量 HBe抗原 | ≥ 7 Log copies/mL | < 7 Log copies/mL |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| | e抗原陽性 | <ul style="list-style-type: none"> ① IFN長期投与(24-48週) ② Entecavir* |
| e抗原陰性 | <ul style="list-style-type: none"> ① Sequential療法 (Entecavir; IFN連続療法) ② Entecavir | <ul style="list-style-type: none"> ① 経過観察またはEntecavir ② IFN長期投与(24週) |
| | 血小板数15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir | |

*Entecavirを使用し、e抗原が陰性化しHCV-RNAが陰性化した症例は、Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす。

平成22年35歳以上 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで:

HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 Log copies/mL以上

HBe抗原陰性は、HBV DNA量 4 Log copies/mL以上

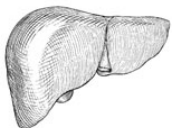
肝硬変症例では、HBV DNA量 3 Log copies/mL以上

| HBV DNA量 HBe抗原 | \geq 7 Log copies/mL | < 7 Log copies/mL |
|-------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|
| e抗原陽性 | ① Entecavir ② Sequential療法* (Entecavir; IFN連続療法) | ① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週) |
| e抗原陰性 | Entecavir | ① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週) |

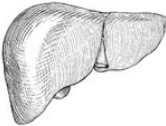
*Entecavirを使用し、e抗原が陰性化しHCV-RNAが陰性化した症例は、Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす。

ラミブジン、アデフォビル、エンテカビルの年次耐性ウイルス出現率

| | 対象患者 | 1年 (%) | 2年 (%) | 3年 (%) |
|-----------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| ラミブジン | 初回投与例 | 32 | 40 | 55 |
| アデフォビル | 初回投与例 ラミブジン耐性例 | 0 0~18 | 3 | |
| エンテカビル | 初回投与例 ラミブジン耐性例 | 0 7 | 0 14 | 3 |
| ラミブジン+ アデホビル | ラミブジン耐性例 | 0 | 0 | |



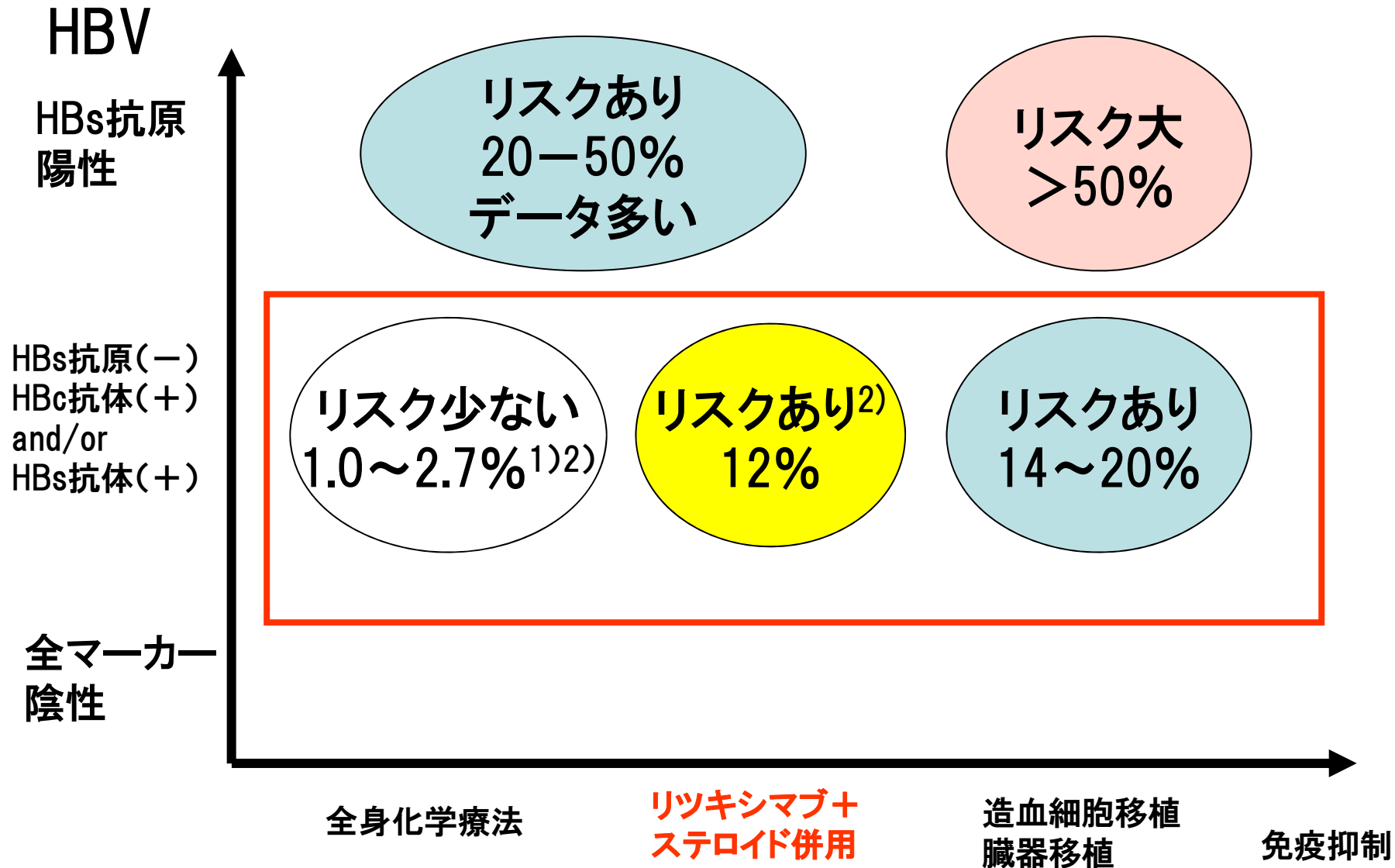
| | | |
|----------------|-------------|--------------|
| B型慢性肝炎 | 128名 | |
| バラクルード | 22 | 17.2% |
| ゼフィックス・ヘプセラ 併用 | 18 | 14.1% |
| ゼフィックス | 12 | 9.4% |
| 計 | 52名 | 40.6% |



来院患者数(A医療派遣会社:B肝炎ワクチン依頼)
110名

| | 人数 | % |
|----------------|----|-------------|
| ビームゲン接種人数 | 79 | 71.8% |
| HBs抗体 陽性 | 33 | 30.0% |
| HBs抗体・HBc抗体 陽性 | ⑥ | <u>5.5%</u> |

図2 HBV再活性化の頻度とリスク



1) Lok AS, et.al. *Gastroenterology* 1991 ; 100(1) : 182-188.
 2) Hui CK, et.al. *Gastroenterology* 2006 ; 131(1) : 59-68.

表3 *De novo* B型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療

| 症例 | ラミブジン投与 | ラミブジン投与の効果 | |
|----|---------|------------|--------------|
| | | HBs抗原 | HBs抗原消失までの期間 |
| 1 | (+) | (+)→(-) | 11M |
| 2 | (+) | (+)→(-) | 5M |
| 3 | | | |
| 4 | (+) | (+)→(-) | 4M |
| 5 | | | |
| 6 | (+) | (+)→(-)* | 14M |
| 7 | (+) | (+)→(-) | 3W |
| 8 | | | |
| 9 | (+) | (+)→(-) | 2M |

* ラミブジン+アデホビル併用.

B型肝炎治療の展望

- **tenofovir disoproxil**の保険収載化
- リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスク(*De novo B型肝炎からの再燃*)
- エンテカビルで耐性化→ラミブジン、阿德ホビルに変更
- 自然治癒群でも年に1回のエコー検査を奨励
- ユニバーサルHBワクチン

B型肝炎ワクチン接種

- HBsAb(ルミパルス) 30mIU/ml以下
1回再接種→5年後再検
- 2回のビームゲン接種で陽性の場合、3回目接種を行い、10年後に再検
- 現在のワクチンでAタイプB型肝炎は予防可能(熊田先生の返事)

C型肝炎



インターフェロン単独療法に使用される製剤

| IFN型/製剤 | 用量 | 用法 |
|------------------------------|-------------------|---------------|
| 天然型IFN α | | |
| スミフェロン注 | 300～900万IU | 1日1回、筋注or皮下注 |
| オーアイエフ注 or IFN α モチダ注 | 500～1,000万IU | 1日1回、筋注 |
| 遺伝子組換え型IFN α | | |
| アドバフェロン注 | 1,200 or 1,800万IU | 1日1回、皮下注 |
| 遺伝子組換え型IFN α -2b | | |
| イントロンA注 | 300～1,000万IU | 1日1回、筋注 |
| 天然型 β | | |
| フェロン注 or IFN β モチダ | 300 or 600万IU | 1日1回、点滴静注or静注 |
| PEG-IFN α -2a | | |
| ペガシス注 | 90 or 180 mg | 週1回、皮下注 |

Peg-IFN+Ribavirin併用療法の適応症

初回投与

IFN再投与

| | | | | | | |
|----------------|------|------|----|------|------|----|
| ペグインターフェロン併用療法 | | G1 | G2 | | G1 | G2 |
| | High | 適応あり | | 適応あり | 適応あり | |
| | Low | 適応なし | | | 適応あり | |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|----|
| ペガシス併用療法 | | G1 | G2 | | G1 | G2 |
| | High | 適応あり | 適応なし | 適応あり | 適応あり | |
| | Low | 適応なし | | | 適応あり | |
| | | | | | | |

ペガシス併用療法: 2006年12月26日に開催された薬事分科会で公表された内容です。

平成21年度のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

| | Genotype 1 | Genotype 2 |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上</p> | <p>Peg-IFNα2b Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (48-72週間) Peg-IFNα2a: Pegasys + Ribavirin: Copegus (48-72週間) IFNβ: Feron + Ribavirin: Rebetol (48-72週間)</p> | <p>Peg-IFNα2b: Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (24週間) IFNβ: Feron + Ribavirin: Rebetol (24週間)</p> |
| <p><u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満</p> | <p>IFN (24週間) Peg-IFNα2a: Pegasys (24-48週間)</p> | <p>IFN (8-24週間) Peg-IFNα2a: Pegasys (24-48週間)</p> |

平成21年度厚生労働省厚生科学研究費
肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)
肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班

肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清ALT正常 C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

| | $\geq 15万 \times 10^4/\mu\text{l}$ | $< 15万 \times 10^4/\mu\text{l}$ |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\leq 30\text{IU/L}$ | 2-4か月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で、 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。 可能なら肝生検を施行し、 F2A2以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は、2-4か月毎に血清ALT値を測定し、 異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。 |
| 31- 40 IU/L | 65歳以下は 抗ウイルス治療の考慮。 | 慢性肝炎治療に準じる※ |

※遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて治療法を選択する。

抗ウイルス療法におけるウイルス学的反応

RVR (Rapid virological response)
治療4週までにウイルス陰性化

EVR (Early virological response)
治療5週～12週までに陰性化

LVR (Late virological response)
治療13週～36週までに陰性化

Non-response (無効)
治療反応性に乏しい



無効例の関連因子

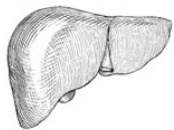
ウイルス側

Coreアミノ酸/ISDR

宿主(ヒト)側

IL28B

治療: アドヒアランス



高齢
血球低下

etc.

IFN治療のひと工夫

- フルバスタチンナトリウム(ローコール)の併用

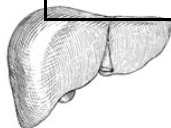
http://iryosanyo.oni.co.jp/kiji/data/iryokiji/iryos/2005/K_20051002055915_003.htm

- プラセンタ療法[®]の導入
- IFN量の工夫(PEGIFN- α 2b量 50 μ g製剤)の活用

当院のC型慢性肝炎と治療選択

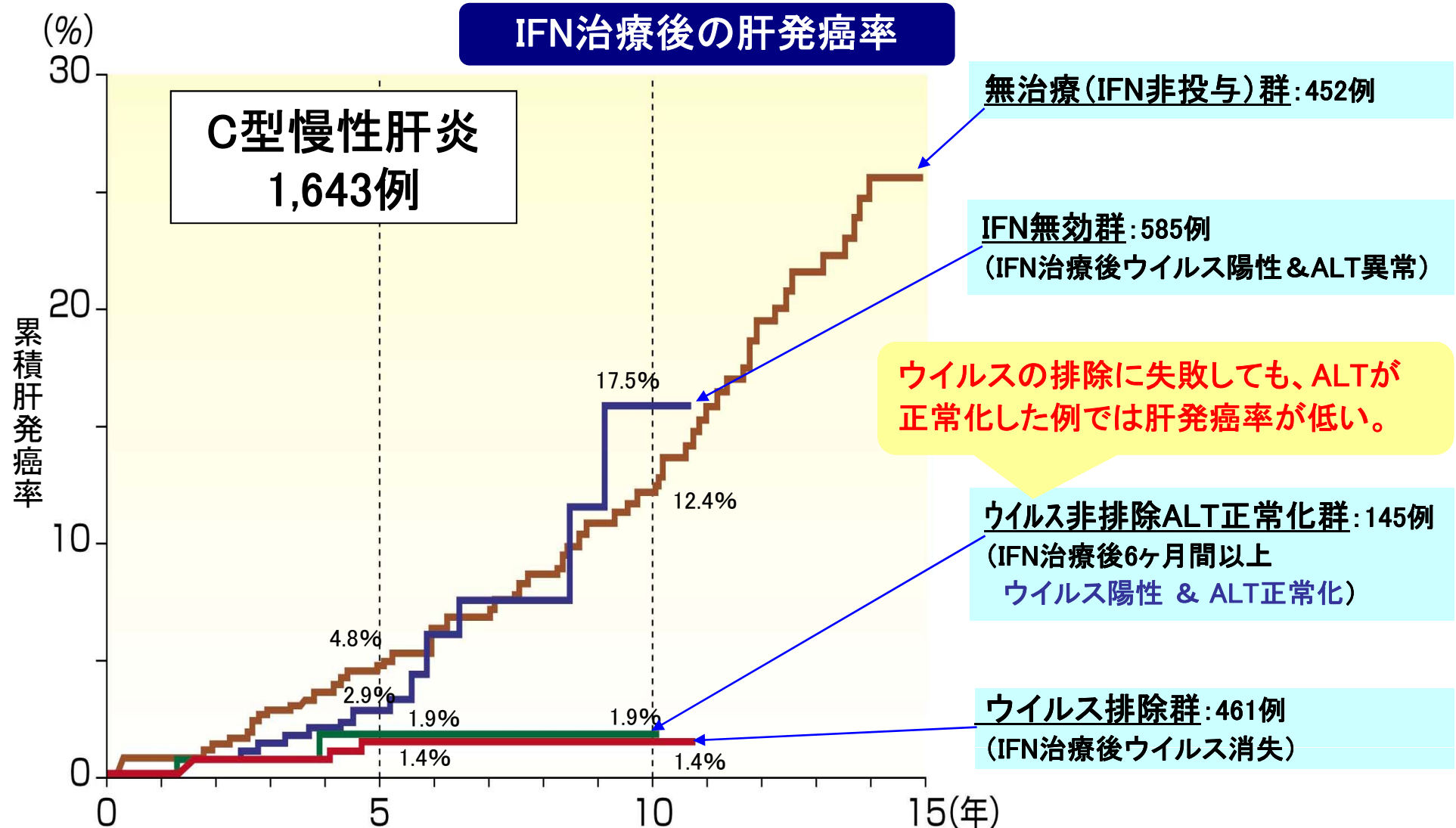
| | | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------------------------|-----|
| ウイルスタイプ | 1型 | | 2型 | | タイプ不明 | 合計 |
| | 121 | | 36 | | 48 | 205 |
| ウイルス量別 | 高ウイルス量 | 低ウイルス量 | 高ウイルス量 | 低ウイルス量 | *高ウイルス量 5.0LogIU/mL以上 | |
| | 110 | 11 | 24 | 12 | | |

| | | ① 1型 高ウイルス量 | ② 2型 高ウイルス量 | ③ 1型・2型 低ウイルス量 |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1)IFN併用療法 | ペグイントロン+レベトール | 26 | 12 | 6 |
| | ペガシス+コペガス | 32 | 1 | 1 |
| | IFNβ+レベトール | 2 | 0 | 0 |
| | イントロンA+レベトール | 0 | 0 | 0 |
| 2)IFN単独療法 | ペガシス | 0 | 1 | 4 |
| | イントロンA | 0 | 0 | 0 |
| | スミフェロン | 1 | 0 | 0 |
| | 上記以外のインターフェロン療法 | 0 | 0 | 0 |
| | IFNαの自己注射 | 0 | 0 | 1 |
| 2)IFN療法非実施 | その他の薬剤(強ミノ、ウルソ等) | 59 | 5 | 6 |
| | 現在薬物療法を実施していない | 19 | 5 | 6 |



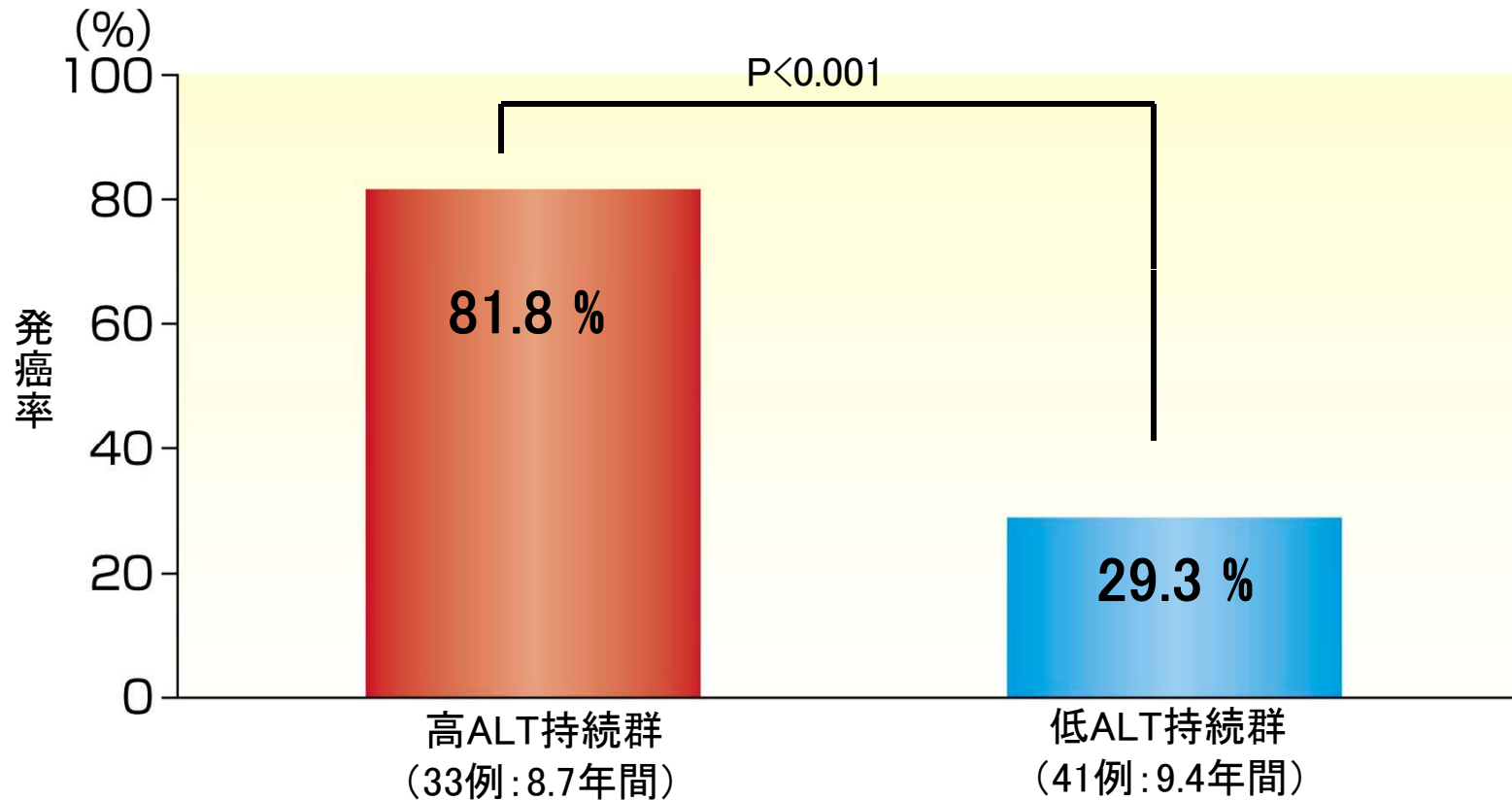
炎症(ALT)を改善する意義(IFNデータより)

- C型慢性肝炎患者1643例について、インターフェロン(IFN)投与例、非投与例の肝発癌率を検討した。
- その結果、IFNによるウイルス消失群およびALT持続正常化群は、無治療群およびALT異常群に比し有意に肝発癌率が低下した (log rank test, $p=0.011$)。 (副作用記載なし)



C型慢性肝炎から肝癌への進展

ALTを低値に維持することにより、肝発癌の抑制が可能



C型肝炎由来肝硬変の肝発癌率は、ALT低値持続例(平均80単位未満/年)で 有意に低率(両群ウイルス量には差無し)

対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC60~100ml週3~4回

ウルソ+SNMC+ビタミン療法+鉄制限食+プラセンタ療法
+BDD (Biphenyl Dimethyl dicarboxylate : 聯本双脂滴丸)

その他: SNMC代替療法: PEGIFN、Clasical-IFN 少量長期

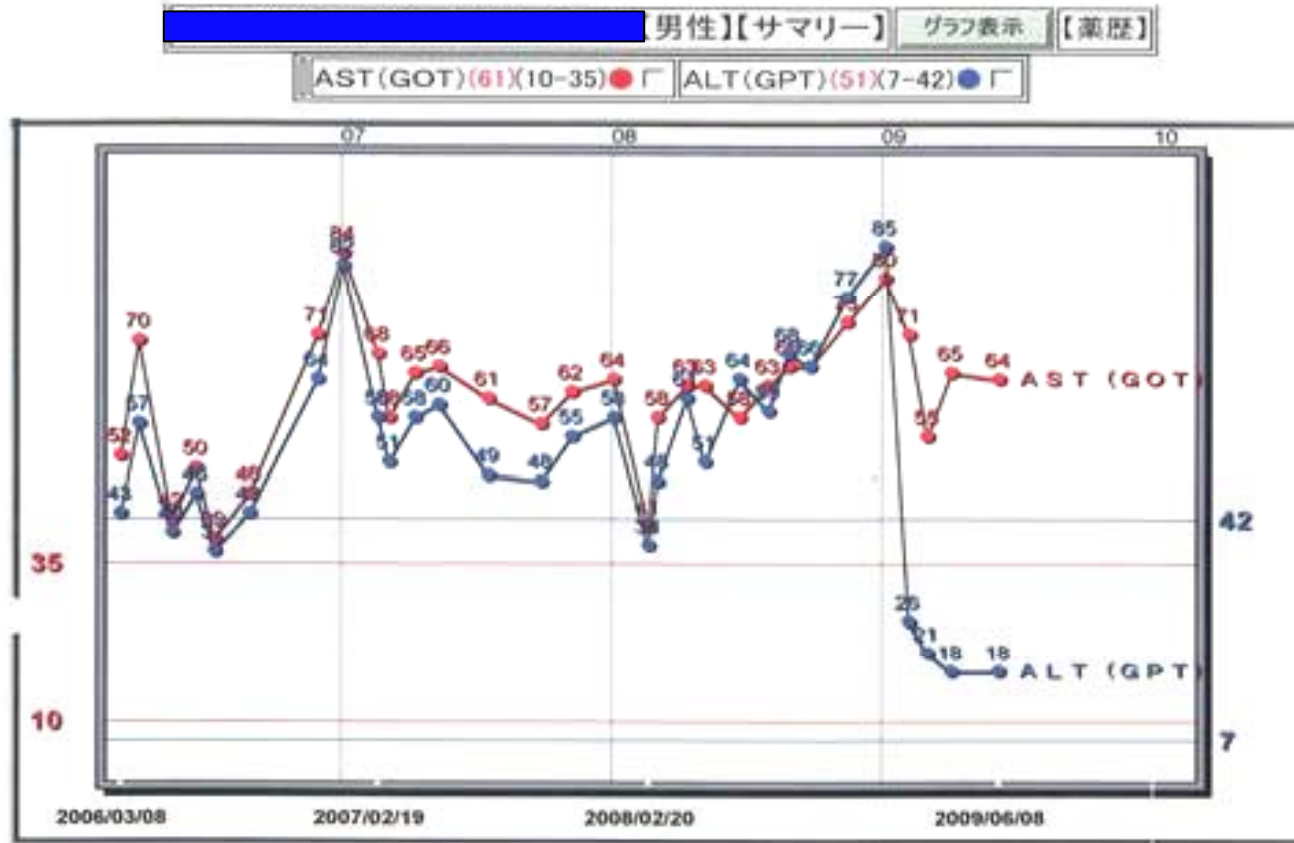
肝庇護劑

BDD: Biphenyl Dimethyl dicarboxylate
聯本双脂滴丸(れんほんそうしてきがん)

BDD: Biphenyl Dimethyl dicarboxylate (GPT低下薬)
チョウセンゴミシの有効成分Schizandrin Cのアナログ
製剤。1977年にウイルス性肝炎の治療薬として中国で
開発された。中国ではB型肝炎の治療薬として使用さ
れている。

<http://www.shincyuuken.jp/manseikanen21.html>

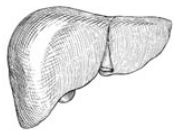
心中医学研究所;野村正和



| 検査項目 | 基準値 | 8/03/08 | 8/04/05 | 8/05/19 | 8/06/21 | 8/07/13 | 8/08/01 | 8/12/04 | 7/01/04 | 7/02/19 | 7/03/05 | 7/04/09 | 7/05/12 |
|----------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AST(GOT) | 10-35 | 52 | 70 | 42 | 50 | 39 | 46 | 71 | 84 | 68 | 58 | 65 | 66 |
| ALT(GPT) | 7-42 | 43 | 57 | 40 | 46 | 37 | 43 | 64 | 82 | 58 | 51 | 58 | 60 |

| 検査項目 | 基準値 | 7/07/17 | 7/09/29 | 7/11/12 | 8/01/04 | 8/02/20 | 8/03/03 | 8/04/11 | 8/05/07 | 8/06/23 | 8/09/04 | 8/09/01 | 8/10/01 |
|----------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AST(GOT) | 10-35 | 61 | 57 | 62 | 64 | 41 | 58 | 63 | 63 | 58 | 63 | 66 | 66 |
| ALT(GPT) | 7-42 | 49 | 48 | 55 | 58 | 38 | 48 | 61 | 51 | 64 | 59 | 68 | 68 |

| 検査項目 | 基準値 | 8/11/19 | 9/01/05 | 9/02/09 | 9/03/02 | 9/04/06 | 9/06/06 |
|----------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AST(GOT) | 10-35 | 73 | 80 | 71 | 55 | 65 | 64 |
| ALT(GPT) | 7-42 | 77 | 85 | 26 | 21 | 18 | 18 |



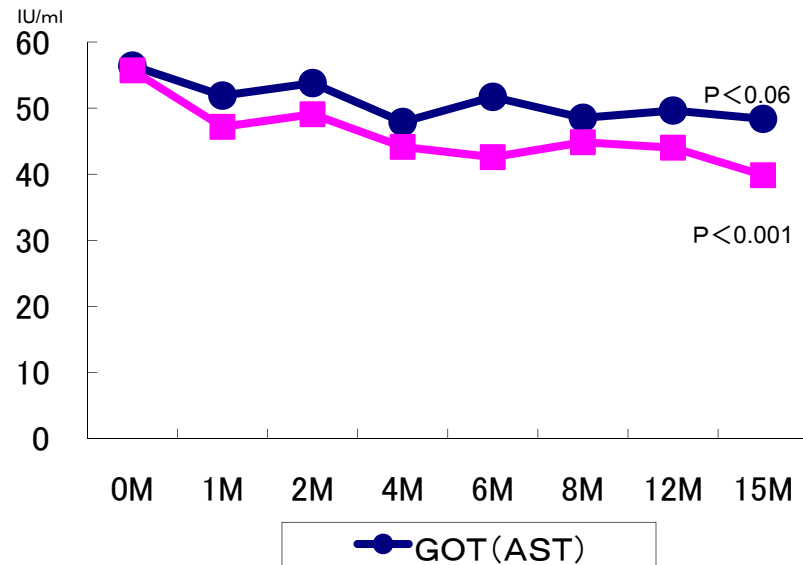
肝庇護剤

ラエンネック(ヒト胎盤抽出物)



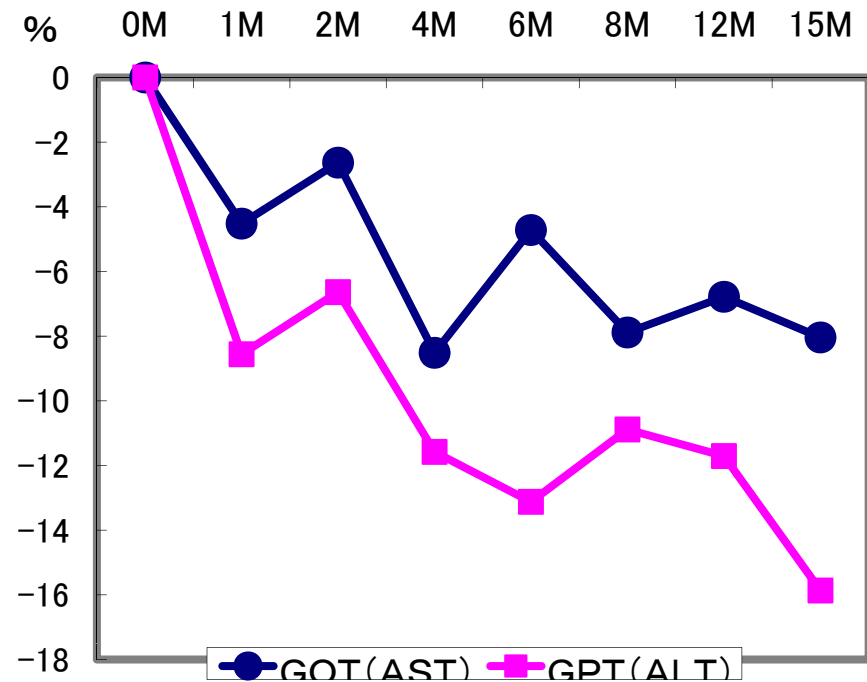
AST・ALT値の推移

実測値



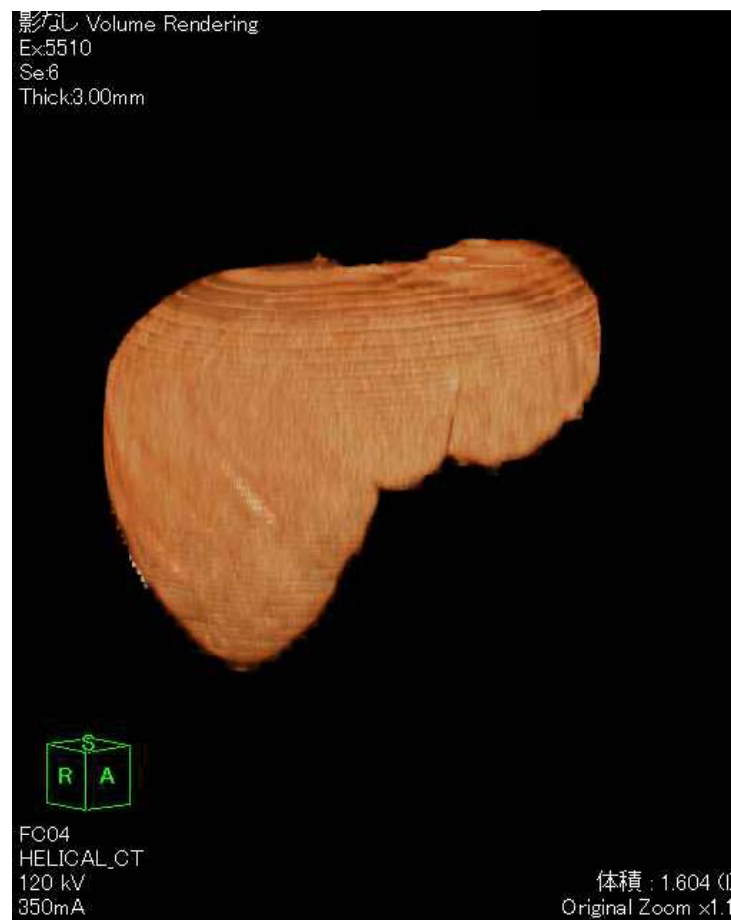
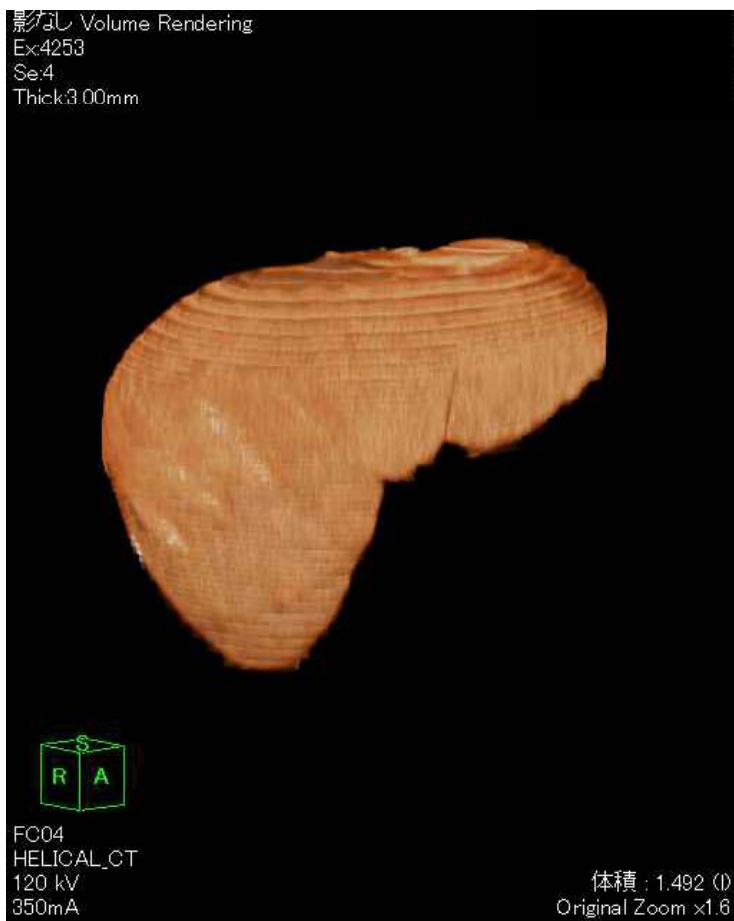
| | 0M | 1M | 2M | 4M | 6M | 8M | 12M | 15M |
|-----------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| GOT (AST) | 56 | 52 | 54 | 48 | 52 | 49 | 50 | 48 |
| GPT (ALT) | 56 | 47 | 49 | 44 | 43 | 45 | 44 | 40 |

変化率



| | 0M | 1M | 2M | 4M | 6M | 8M | 12M | 15M |
|-----------|----|------|------|------|------|------|------|------|
| GOT (AST) | 0 | -8% | -5% | -15% | -8% | -14% | -12% | -14% |
| GPT (ALT) | 0 | -15% | -12% | -21% | -24% | -20% | -21% | -28% |

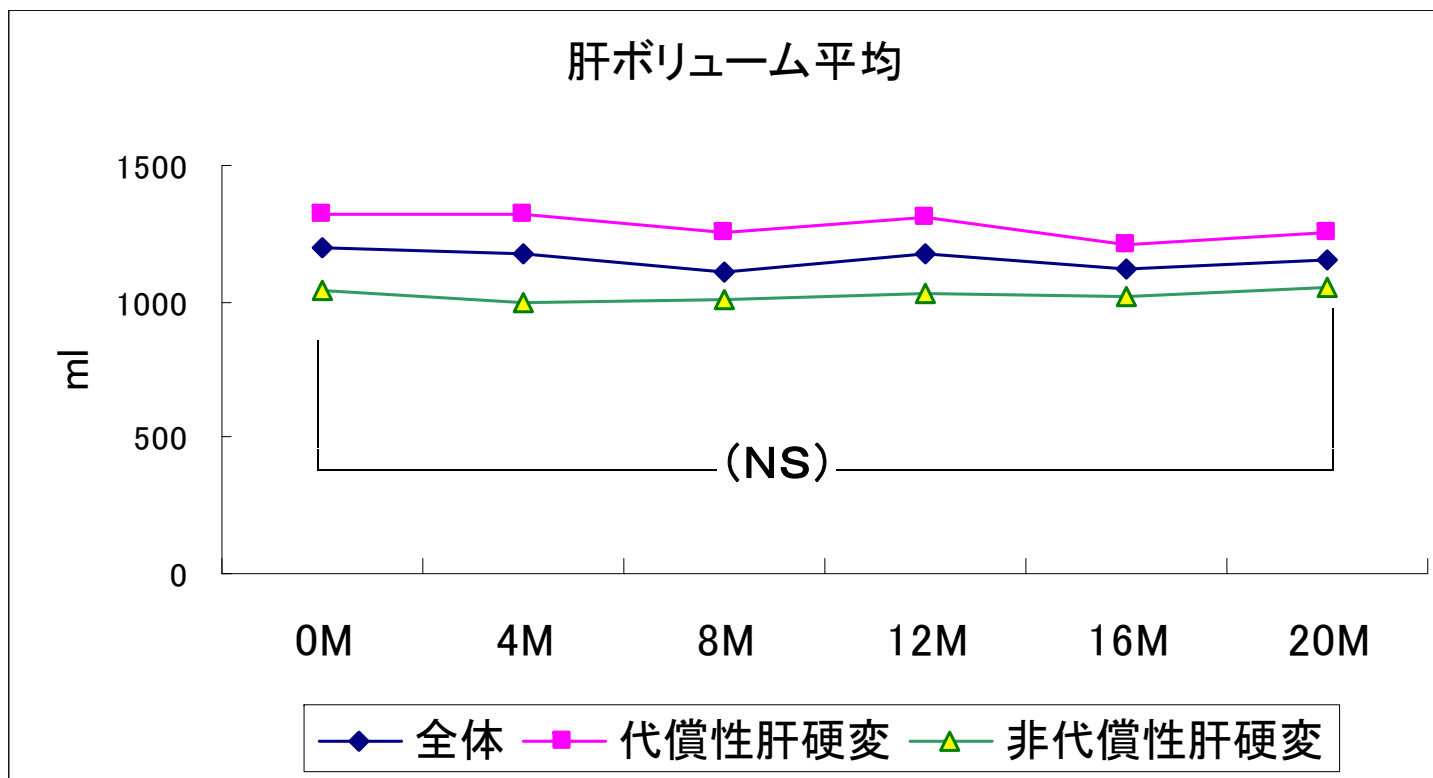
62歳♂ 代償性肝硬変 1492ml→1604ml



3-Dワークステーション virtual Place Avance300 (AZE社製)使用

肝臓の重量の推移

代償性肝硬変14例、非代償性肝硬変13例



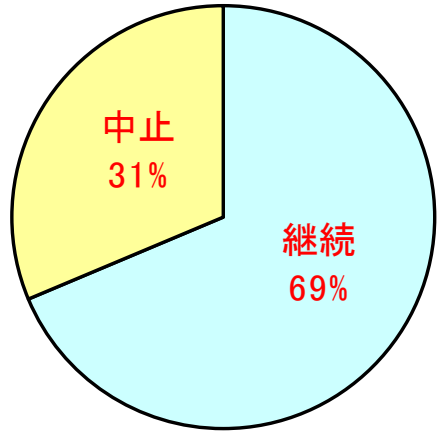
| | 0M | 4M | 8M | 12M | 16M | 20M |
|-------------|------|------|------|------|------|------|
| 全体(ml) | 1194 | 1172 | 1112 | 1175 | 1122 | 1156 |
| 代償性肝硬変(ml) | 1323 | 1325 | 1252 | 1306 | 1208 | 1258 |
| 非代償性肝硬変(ml) | 1044 | 993 | 1007 | 1027 | 1022 | 1053 |

肝volumeが増加した症例の一覧(9例)

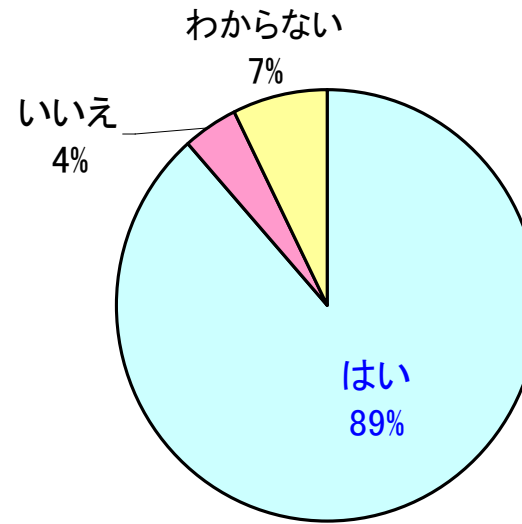
| | | |
|------|---------------|--------------------------|
| 75歳♂ | 1276ml→1368ml | 投与20ヶ月目でHCC発症 |
| 70歳♂ | 1251ml→1270ml | 脾機能亢進症のため摘脾実施 |
| 75歳♀ | 1084ml→1128ml | 消化管出血を繰り返している |
| 77歳♀ | 1218ml→1343ml | 症状は著しく改善 |
| 65歳♂ | 837ml→953ml | 肝性脳症は改善した |
| 77歳♀ | 953ml→1123ml | 症状は著しく改善 |
| 61歳♂ | 717ml→745ml | 日常生活が普通にできるようになった |
| 62歳♂ | 1492ml→1604ml | 症状は著名に改善 |
| 81歳♂ | 1111ml→1255ml | 腹水貯留はなくなり普通に生活ができるようになった |

アンケート結果

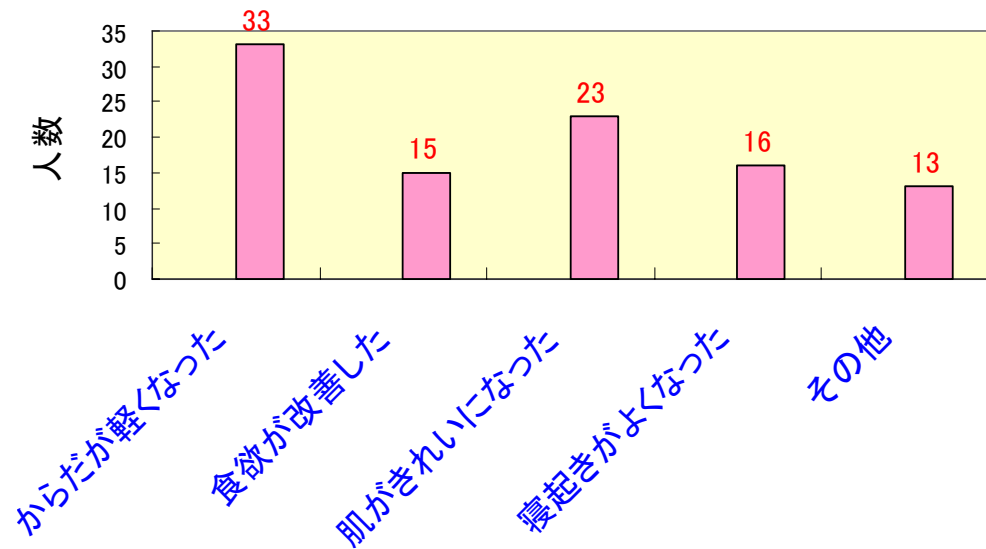
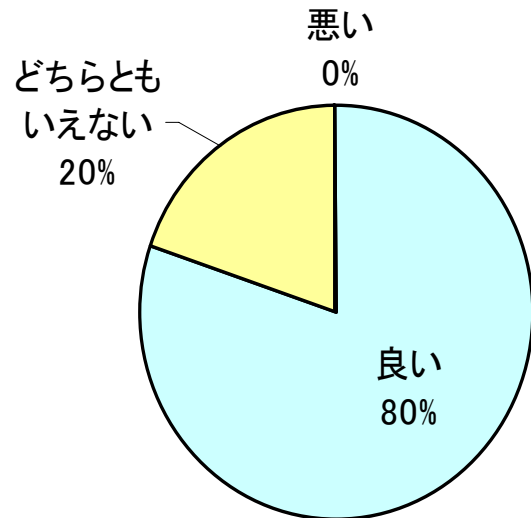
プラセンタ注射コンプライアンス



継続を希望しますか？



プラセンタ注射の感想



- ・ 20ヶ月あまりの投薬では有意な肝容量のアップにはつながらなかったが、肝機能の改善、自覚症状の改善がみられ、非代償性肝硬変のような不定愁訴を多く訴える状態にはプラセンタ療法は有効な対症療法のひとつと考えられた。
- ・ 代償性肝硬変の肝容量は約1300ml、非代償性肝硬変の肝容量は約1000mlと差があることが画像上で明らかとなった。

ラエンネック使用のポイント

- ・ IFN治療の副反応防止には有用
- ・ アルコール多飲者の肝機能改善には役に立ちそうであるが、アルコールの解毒作用が逆に災い？
- ・ ラエンネックの副反応：
 - 重篤なものはない：全身浮腫、眠気、全身の搔痒感ぐらい
- ・ 保険適応外の投与希望に対する対応について：
 - 脊柱管狭窄症、アンチエイジング、慢性皮膚疾患など



漢方療法

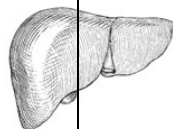
漢方薬投薬件数

H20.8.1~H21.8.31

肝炎談話会 22.3.25

| | 薬剤名 | 件数 |
|-------|------------|-----|
| ツムラ | 麻黄湯 | 28 |
| | 麻黄附子細辛湯 | 214 |
| | 茵ちん蒿湯 | 9 |
| | 茵ちん五苓散 | 1 |
| | 大柴胡湯 | 4 |
| | 乙字湯 | 14 |
| | 温経湯 | 1 |
| | 葛根湯 | 4 |
| | 葛根湯加川きゅう辛夷 | 3 |
| | 桂枝加芍薬大黄湯 | 3 |
| | 桂枝加芍薬湯 | 8 |
| | 桂枝加朮附湯 | 4 |
| | 桂枝茯苓丸 | 4 |
| | 桂枝湯 | 7 |
| | 加味帰脾湯 | 3 |
| | 加味逍遙散 | 13 |
| | 桔梗湯 | 34 |
| | 牛車腎気丸 | 11 |
| | 黄連解毒湯 | 2 |
| | 荊芥蓮翹湯 | 1 |
| | 香蘇散 | 2 |
| | 呉茱萸湯 | 1 |
| | 五積散 | 1 |
| | 五淋散 | 7 |
| | 五苓散 | 9 |
| | 参蘇飲 | 47 |
| | 酸棗仁湯 | 3 |
| | 滋陰至宝湯 | 4 |
| | 滋陰降火湯 | 21 |
| | 四逆散 | 1 |
| | 柴朴湯 | 1 |
| | 柴苓湯 | 1 |
| | 芍薬甘草湯 | 42 |
| 十全大補湯 | 10 | |
| 潤腸湯 | 1 | |
| 消風散 | 1 | |

| | 薬剤名 | 件数 |
|--------|-------------|-----|
| ツムラ | 白虎加人参湯 | 2 |
| | 真武湯 | 25 |
| | 清暑益気湯 | 16 |
| | 清心蓮子飲 | 4 |
| | 清肺湯 | 5 |
| | 大黄甘草湯 | 24 |
| | 大建中湯 | 11 |
| | 竹如温胆湯 | 1 |
| | 釣藤散 | 14 |
| | 猪苓湯 | 19 |
| | 当帰飲子 | 1 |
| | 当帰芍薬散 | 12 |
| | 当帰四逆加呉茱萸生姜湯 | 14 |
| | 七物降下湯 | 4 |
| | 二朮湯 | 2 |
| | 人参養栄湯 | 11 |
| | 半夏厚朴湯 | 8 |
| | 半夏瀉心湯 | 4 |
| | 半夏白朮天麻湯 | 14 |
| | 防已黄耆湯 | 3 |
| | 防風通聖散 | 5 |
| | 補中益気湯 | 57 |
| | 麻子仁丸 | 17 |
| | 麦門冬湯 | 34 |
| | 桃核承気湯 | 7 |
| | 抑肝散 | 10 |
| | 抑肝散加陳皮半夏 | 3 |
| | 六味丸 | 1 |
| | 六君子湯 | 25 |
| | 葛根湯 | 64 |
| | 葛根湯加川きゅう辛夷 | 254 |
| | 加味逍遙散 | 2 |
| | 小青竜湯 | 10 |
| 八味地黄丸料 | 1 | |
| 半夏厚朴湯 | 1 | |
| クラシエ | | |
| | | |



71品目(保険認可150品目)



医療法人 川口内科

川口内科医院

原著

C型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変症）難治例に対して十全大補湯は第3の肝庇護剤になりえるか

多羅尾和郎^a 坂本 康成^b 上野 誠^b
宮川 薫^b 大川 伸一^b

a たらお内科・消化器科, 神奈川, 〒241-0821 横浜市旭区二俣川2-58-6
b 神奈川県立がんセンター消化器内科, 神奈川, 〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2

Juzentaihoto (TJ-48) may be An Important and Effective Anti-Inflammatory Agent for Intractable Cases of Patients with HCV-associated Chronic Liver Diseases

Kazuo TARAO^a Yasunari SAKAMOTO^b Makoto UFENO^b
Kaoru MIYAKAWA^b Shinichi OKAWA^b

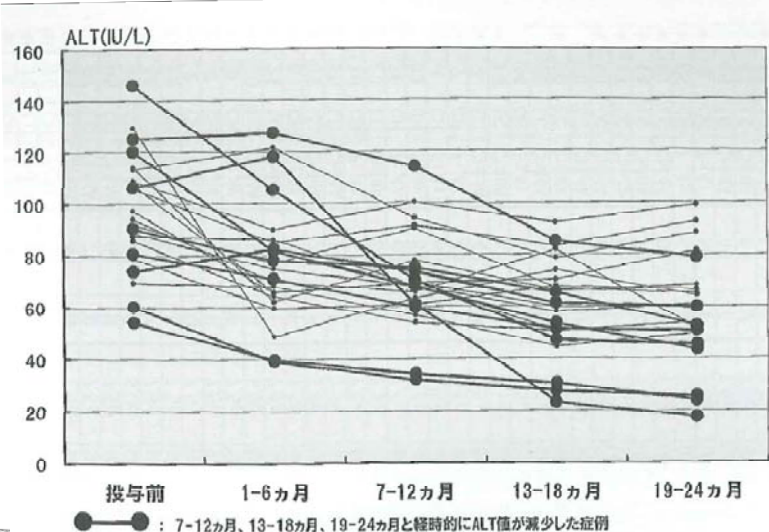


図1 全解析例40例中十全大補湯を2年間投与し続け観察しえた23症例

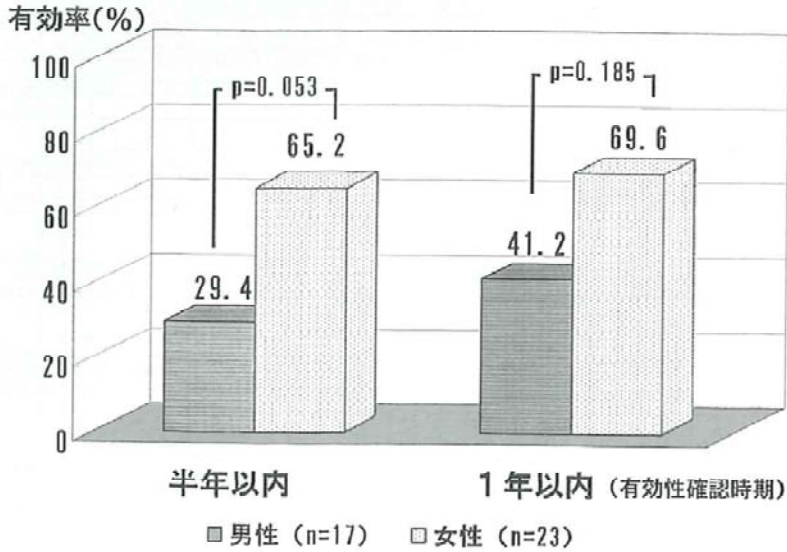
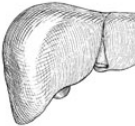


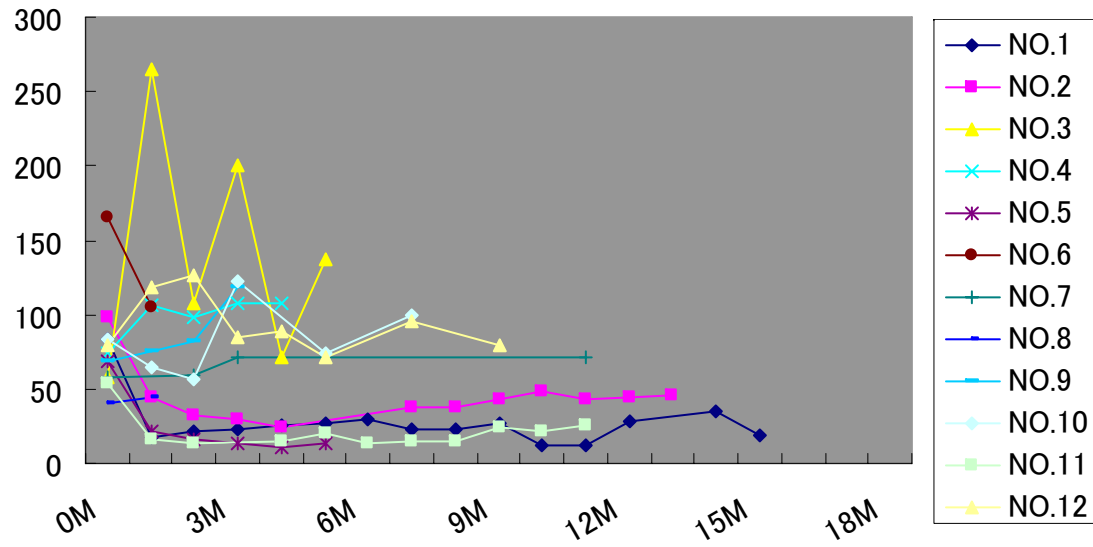
図2 十全大補湯の男女別有効率



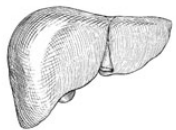
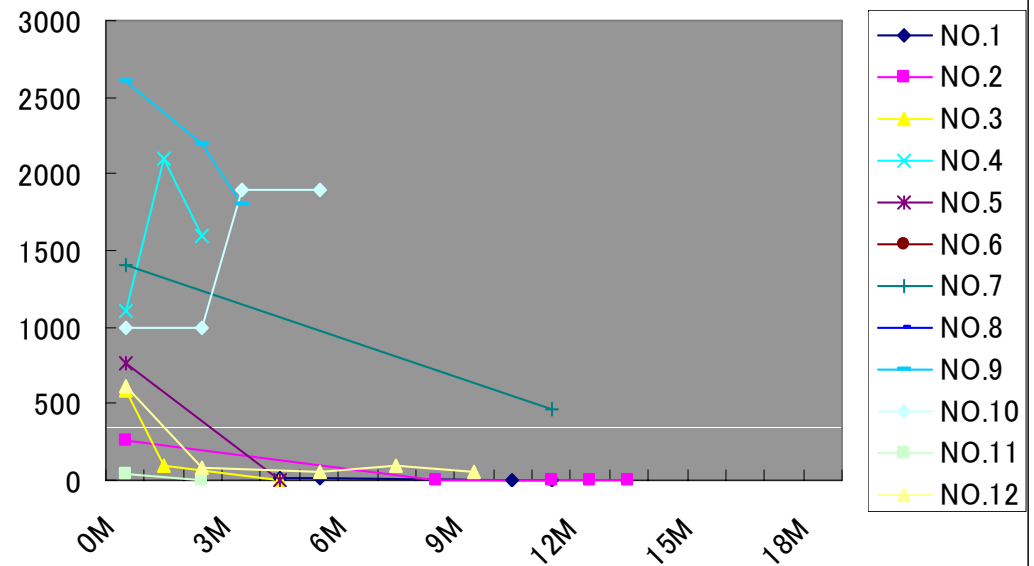
IFN α 製剤の少量長期投与 IFN自己注射



ALT



HCV-RNA



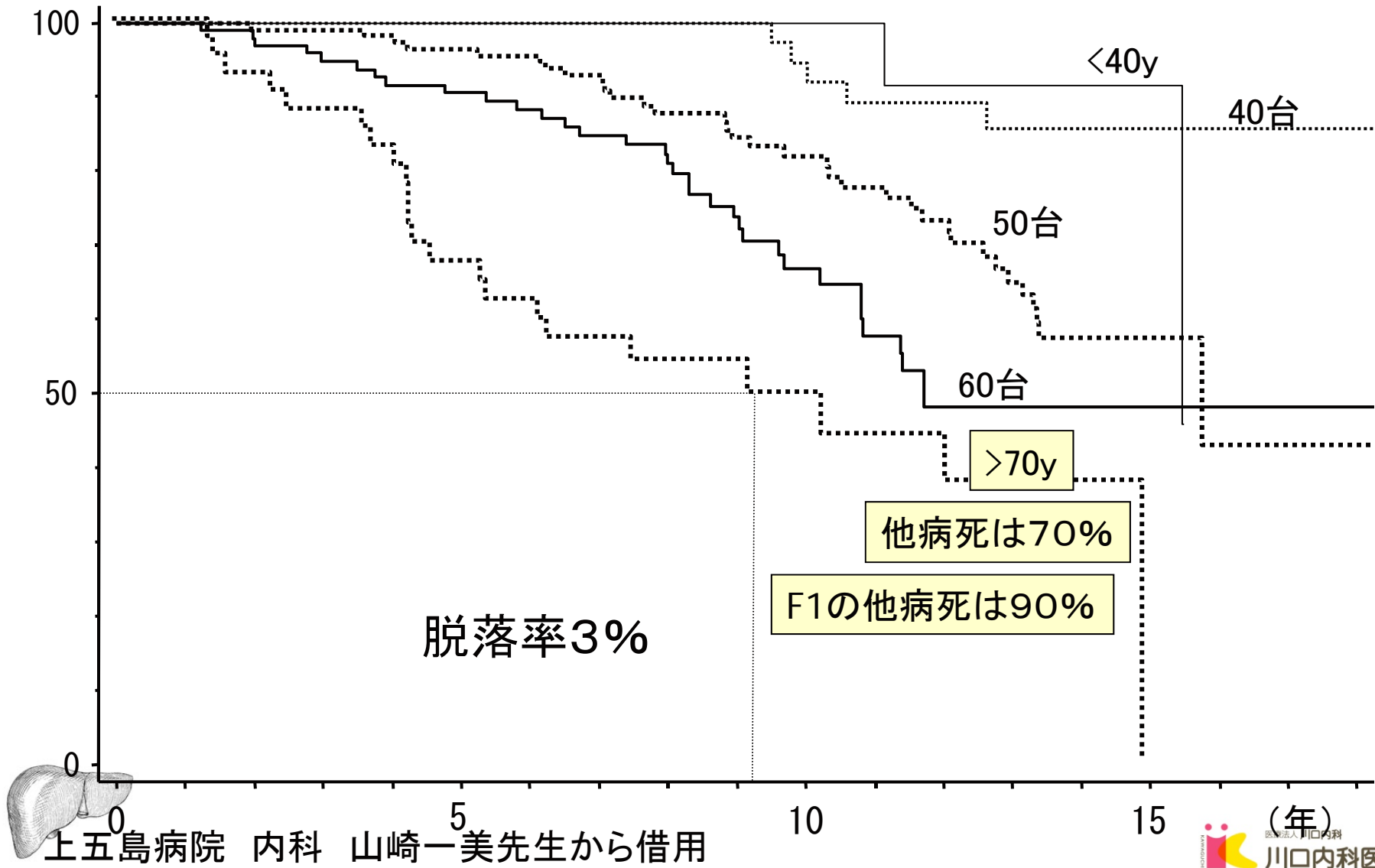


高齢者（70歳以上） C型肝炎のIFN治療適応



C型慢性肝疾患患者の全生存率

(初診時肝癌を認めない343例、end pointは全死亡)

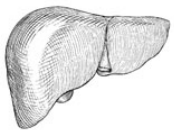


高齢者のIFN治療

肝発癌抑止の目的で**F3-4**は切迫した治療の対象。
2a/2bタイプであれば約90%の著効率があるので
元気な75歳以下までの患者さんには希望があれば
IFNを積極的に投与すべきではないかと最近考える。
その他は対症療法に徹してもらう。

F1(軽症患者)の**70才以上**ではウイルス駆除を
目的にするIFNの投与はあまり意味がないと考える。
特に1bタイプはPEGイントロン+レベトールは適応外。

その他の 肝炎治療



脂肪肝炎：減量を勧める

とりあえず現在の体重の1-2kg減

肝炎が持続→**ビタミンE+ビタミンC BDD?**

自己免疫性肝炎：

ウルソ600mg/日投与

効果ない→ステロイド20~40mg

ステロイド10mgで維持

投薬中止は原則なし

原発性胆汁性肝硬変：

ウルソ600mgから開始

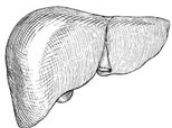
効果なし→**ベザトールSR400mg**

アルコール性肝炎：**禁酒**

薬剤性肝障害：被疑薬を中止すること

可能ならば被疑薬のDLST検査(保険未収載)を実施

重症例はステロイド投薬





ホスピス医療の必要性

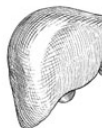
低分子フコイダンサプリメントの使用

肝炎談話会 22,3,25

モズク海藻から独自の
ビタミンC、ビタミンB1、
美容と健康維持に役立つ

アミノ酸分析結果(財団法人)

- アルギニン8mg/100g
- アラニン17mg/100g
- リジン9mg/100g
- グリシン14mg/100g
- ヒスチジン5mg/100g
- プロリン12mg/100g
- フェニルアラニン12mg/100g
- グルタミン酸30mg/100g
- チロシン9mg/100g
- セリン8mg/100g
- ロイシン2mg/100g
- スレオニン14mg/100g
- イソロイシン12mg/100g
- アスパラギン酸26mg/100g
- メチオニン6mg/100g
- トリプトファン4mg/100g
- バリン15mg/100g
- シスチン3mg/100g
- 栄養成分表示(100mlあたり)
エネルギー17Kcal食物繊維
たんぱく質0.1gビタミンC2
脂質0.1g
ビタミンB1 1mg
ビタミンB6 2mg
炭水化物 3.6g



がん新しい治療

九州大学大学院教授
白畑實隆

あなたの知らない

がん三大療法に
限界を感じた
患者**16,437**人と
医師**91**名の
選択

**3,000例以上に及ぶがんの手術を執刀した
元・国立がんセンターの
外科専門医**

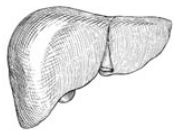
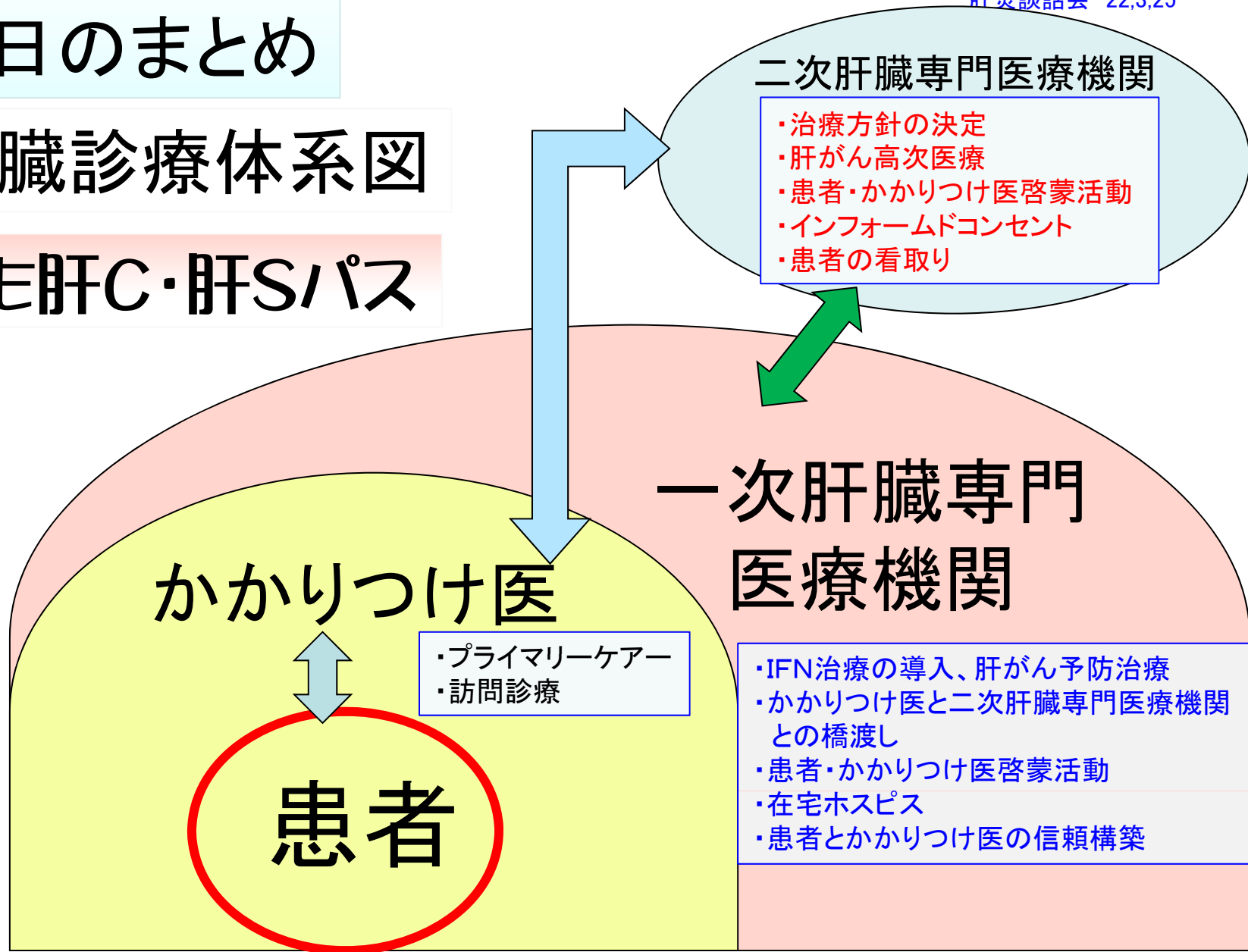
をはじめ、
久留米大学医学部の消化器内科医、
昭和大学歯学部顎口腔外科主任教授、元・財団法人癌研究会癌研究所の
医師ら、現在のがん治療に疑問を抱いたドクターたちが
実践する治療法とは?

現代書林

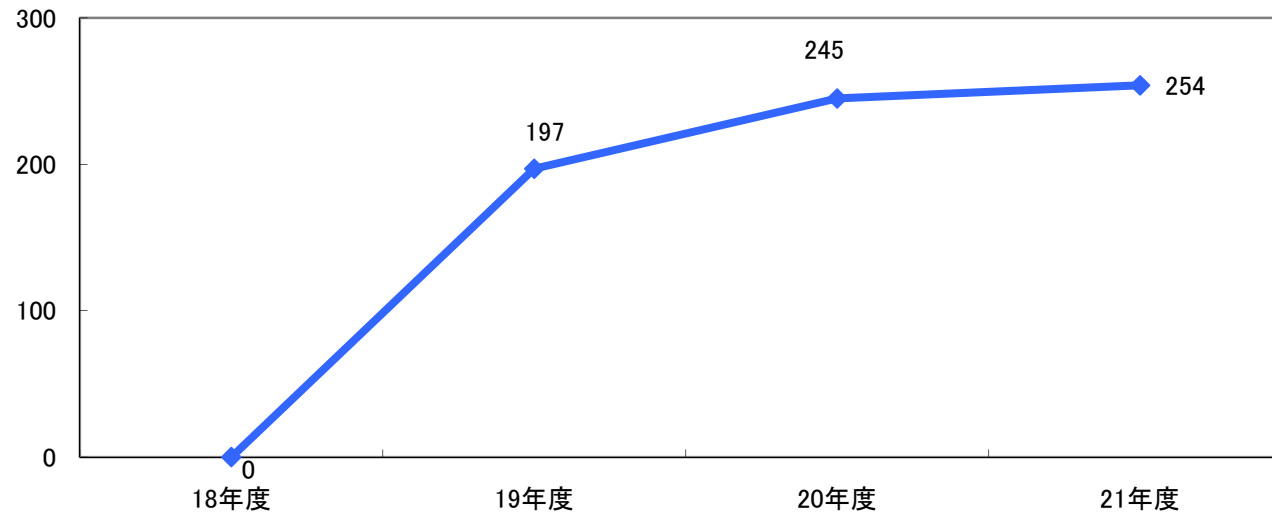
本日のまとめ

肝臓診療体系図

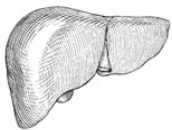
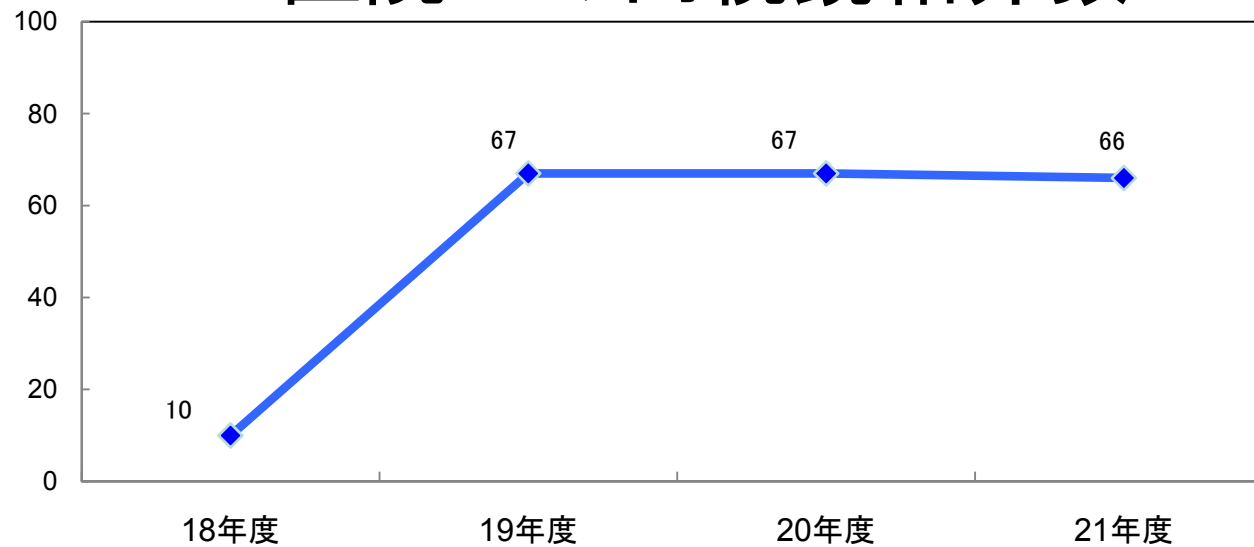
もも肝C・肝Sパス



上部内視鏡検査数



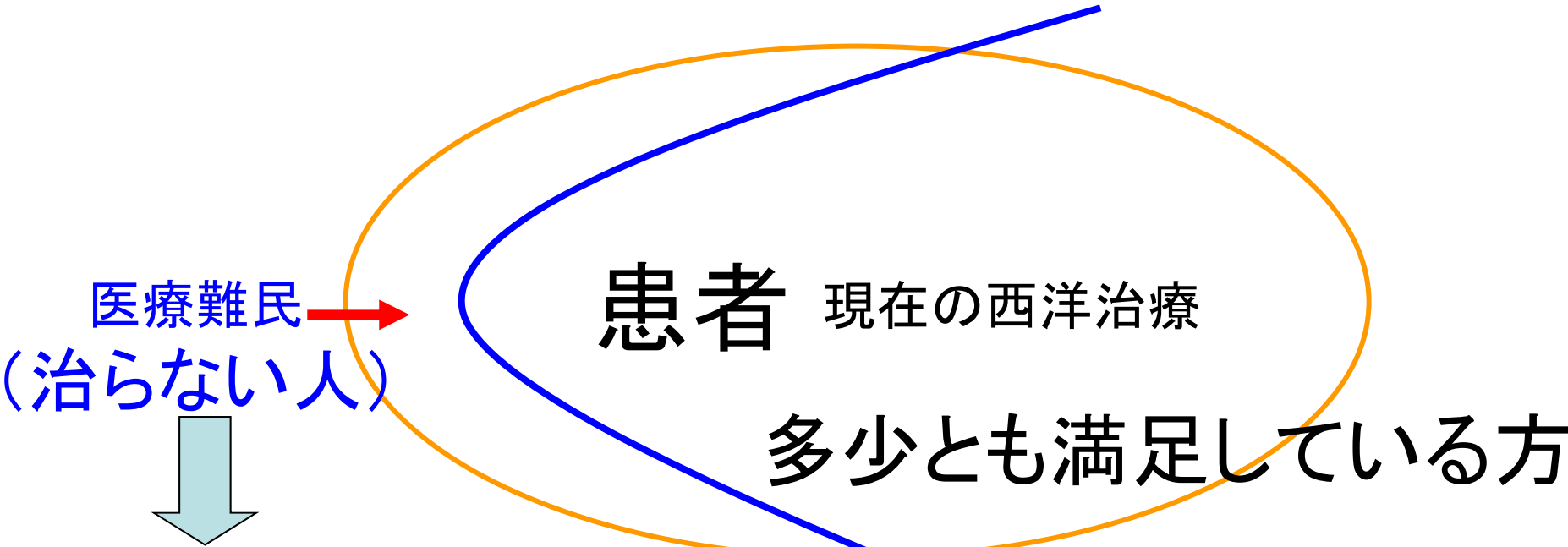
A医院への内視鏡紹介数



川口内科医院の今後

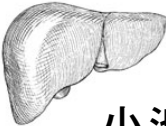
- **2010年5月27日**グランドオープン
川口メディカルクリニックとして再スタート
内視鏡センター 日帰り手術も可能に！
- **2010年7月1日**
通所リハビリセンター **ひかり** を開所

現在の医療



統合医療

- 1. 相談型統合医療
- 2. 支援型統合医療
- 3. 治療型統合医療



http://www.tougouiryou.com/archives/cat_50001013.html
小池弘人氏のHPから引用

川口内科医院のホームページ

URL: <http://www.kawaguchi-hp.or.jp>

川口メディカルクリニック
ご静聴
ありがとうございました

