

肝機能障害について (ウイルス性肝炎の治療)

国立病院機構
長崎医療センター

八橋 弘

2008.10.27

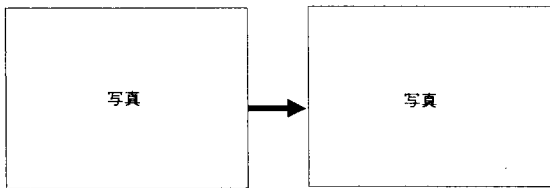
長崎医療センター 肝疾患患者医療費(入院費)負担分

入院目的	入院期間	保険	入院料
肝生検 C型	4日	3割	48520円
肝生検 B型	4日	3割	58430円
腹腔鏡検査	8日	3割	83540円
インターフェロン導入 C型	9日	3割	128160円
腹水コントロールアルブミン使用	24日	3割	267930円
食道静脈瘤結紮術 (EVL)	8日	3割	123480円
肝総肝動脈注入療法 (TAI)	10日	3割	167620円
肝癌肝動脈塞栓療法 (TAE)	14日	3割	218500円
肝癌肝動脈塞栓療法 (TAE)	10日	3割	173590円
肝癌ラジオ波治療 1回施行	11日	3割	160660円
肝癌ラジオ波治療 2回施行	24日	3割	262450円

肝硬変

1.肝硬変とは？

肝臓全体にびまん性に偽小葉結節を形成した病態



慢性肝炎初期

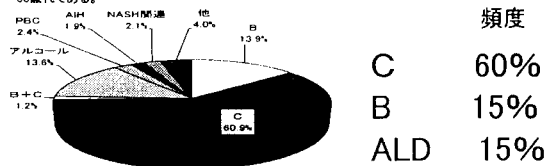
肝硬変

2.肝硬変の原因と疫学

ウイルス性肝炎(B型肝炎、C型肝炎など)、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、ヘモクロマトーシス、自己免疫性肝炎など、あらゆる慢性肝疾患が肝硬変の原因となる。

日本には20-40万人の肝硬変患者がいると推定される。

患者年齢は50-70歳代に多く、C型肝炎は60歳以上、B型肝炎はそれよりも10歳以上若く40-50歳代である。



肝硬変の成因別頻度 (N=33379)
2008年6月第10回日本肝臓学会年会より

3.肝硬変の分類

肝硬変は、肝臓の動きがどの程度保たれているかにより、代償性肝硬変と非代償性肝硬変に分類される。

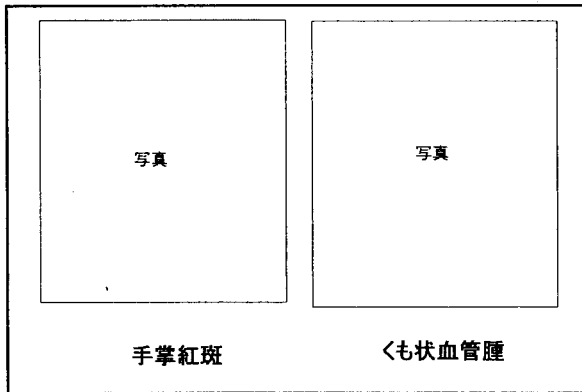
- 1) 代償性肝硬変：症状のない肝硬変、初期の肝硬変。
- 2) 非代償性肝硬変：症状のある肝硬変、肝硬変が進行した状態

また、肝硬変の重症度を客観的に把握するためのChild-Pugh分類は、日常診療ではよく用いられる。肝性脳症の有無、腹水の状態、血清アルブミン値、プロトロンビン時間(%)、総ビリルビン値の5項目を評価し、そのスコアを加算して判断する。スコアが高いほど重症である。

Child-Pugh 分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度(I-II)	昏睡(III度以上)
腹水	なし	軽度	中等度以上
血清アルブミン(g/dl)	>3.5	2.8-3.5	2.8<
PT(プロトロンビン)時間(%)	>70	40-70	40<
総ビリルビン値(mg/dL)	<2	2.0-3.0	3<

グレードA: 5~6点 グレードB: 7~9点 グレードC: 10~15点



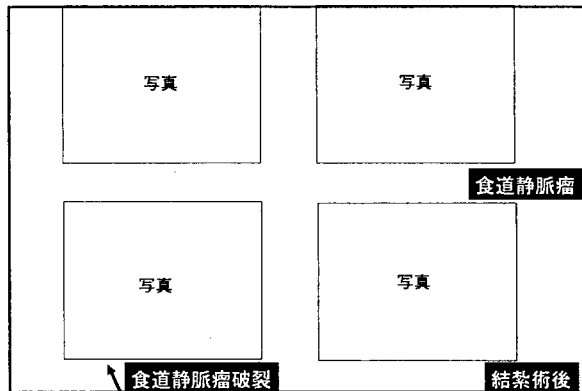
4. 身体所見

肝臓腫大、脾腫、クモ状血管腫(vascular spider)、手掌紅斑(palmer erythema)、黄疸、腹水、胸水、むくみ(浮腫, edema)、下腿の出血斑(紫斑, purpura)。

肝性脳症、羽ばたき振戦(flapping tremor)、意識障害、昏睡状態。

門脈圧亢進症:
食道静脈瘤、腹壁皮下静脈の怒張(「メデューサの頭」, caput Medusae)、痔核。

肝硬変患者の3大死因(食道静脈瘤破裂、肝不全、肝癌)。
肝癌の合併とその進行状況が、肝硬変患者の生命予後を規定しているといえる。



5. 肝硬変の治療

8-1. 肝臓移植

8-2. IFN (C型肝硬変に対して)

8-3. 抗ウイルス剤 (B型肝炎硬変に対して)
ラミブジン(LAM)、阿德福ビル(ADV)、エンテカビル(ETV)の抗ウイルス剤が使用可能。
非代償性肝硬変例で、これらの薬剤が反応し肝細胞の再生が良好な例では、腹水消失、黄疸消失などの改善がみられ、生命予後の劇的改善効果などが期待される。

8-4. 腹水
減塩、利尿剤
抗アルドステロン剤(スピロラクトン、アルダクトン)、ループ利尿剤(ラシックス)
アルブミンの補給、腹水穿刺療法

8-5. 特発性細菌性腹膜炎(SBP)
症状: 発熱、腹痛、下痢
しばしば重篤となり、非代償性肝硬変例の重要な死因のひとつである。
治療: 第三世代セフェム系抗生剤、予防的抗生剤内服。

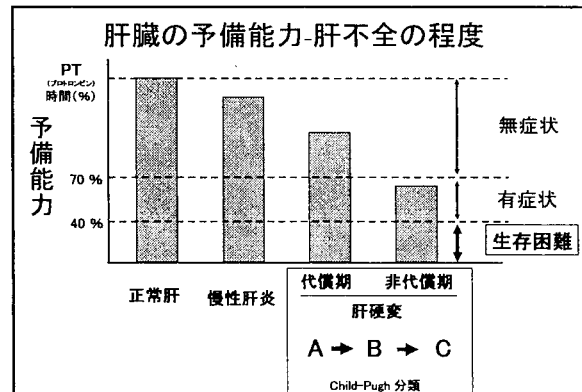
8-6. 肝性脳症
病因: 過剰な蛋白摂取、便秘、過度の利尿剤投与、脱水、感染、消化管出血
治療: 蛋白制限食、ラクツロース、アミノ酸製剤(BCAA)

6. 自然経過と予後

肝硬変患者の3大死因は、1.食道静脈瘤破裂、2.肝不全、3.肝癌である。

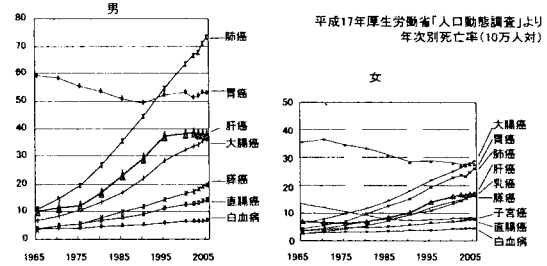
各種治療法の発達のおかげで、20年前に比して現在では肝硬変患者の生命予後は著しく改善した。肝癌の治療法も日々進歩しているも、前がん状態とも言える肝硬変をベースに肝癌が発生するために完治には至らず、肝癌は再発を繰り返しながら徐々に進行するため、わが国の肝硬変患者の生命予後は、最終的には肝癌の併発、その進行状況によって規定されることが多い。

C (n=194)		B (n=105)		A (n=63)	
肝癌	170 (88%)	肝癌	82 (78%)	肝癌	6
肝不全	13 (7%)	肝不全	18 (17%)	肝不全	11
消化管出血	4 (2%)	消化管出血	1 (1%)	消化管出血	11
その他	7 (4%)	肝性脳症	4 (4%)	肝性脳症	4
		肝性脳症		肝不全	8
		肝性脳症		アルコール	6
		肝性脳症		Budd-Chiari	1
		肝性脳症		その他	8

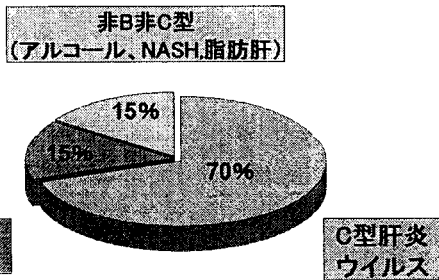


肝癌

日本における悪性新生物の動向



日本の肝細胞癌の原因

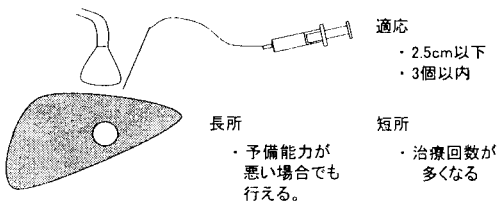


肝腫瘍の治療

1. 肝切除
2. 局所療法(エコー下治療) — 内科
3. 肝動脈動注塞栓術(TAE) — 放射線科
4. 肝移植

局所治療(1)

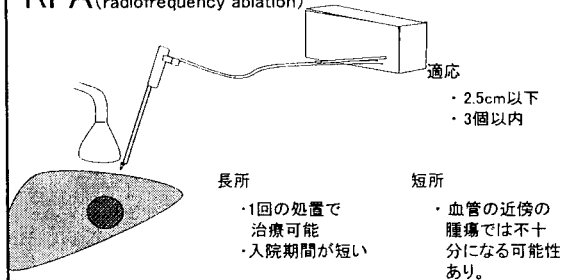
(1)エタノール注入療法
(percutaneous ethanol injection therapy: PEIT)



局所治療(2)

ラジオ波焼灼療法 ———— こちらが主流

RFA (radiofrequency ablation)



ラジオ波の針

展開針



写真

単針



写真

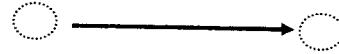
Cool-tip RF System (Radionics)

写真

RFA治療風景

写真

RFAで治療をおこなった症例



治療前

治療後

肝動脈塞栓術

Transcatheter Arterial Embolization; TAE
Transcatheter Arterial Chemoembolization; TACE

TAEは肝細胞癌を栄養している肝動脈に

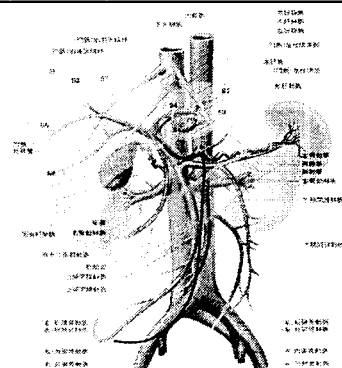
油性造影剤(リピオドール)と
抗癌剤、
塞栓物質(ゼルフォーム)

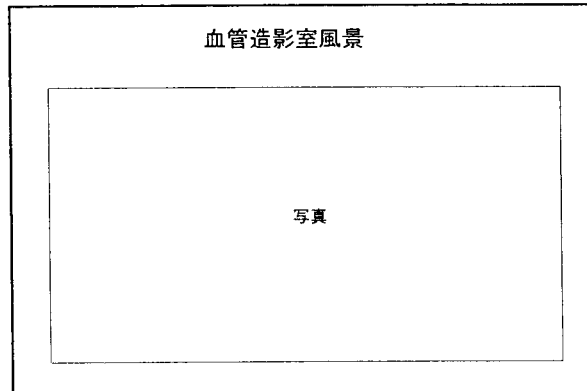
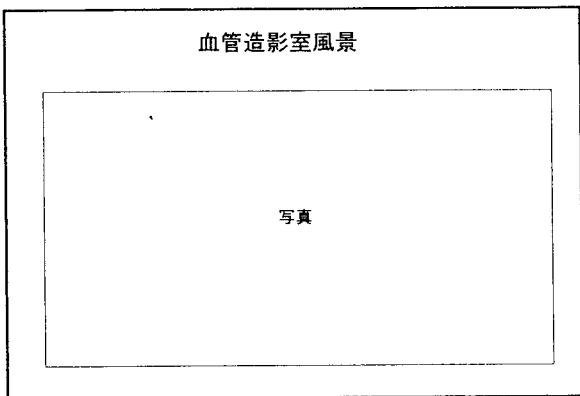
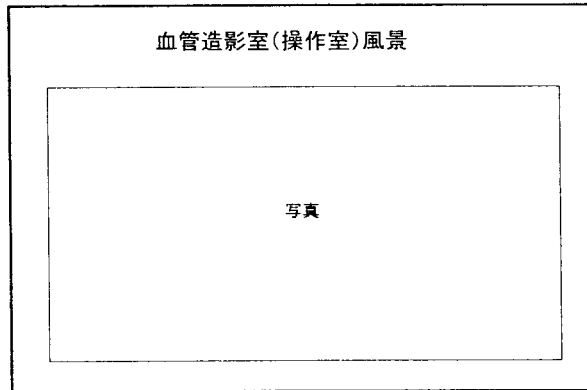
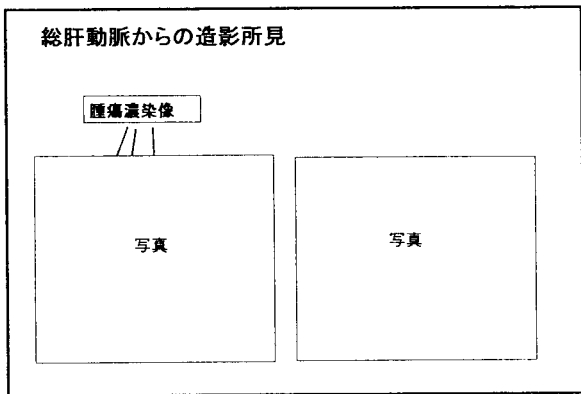
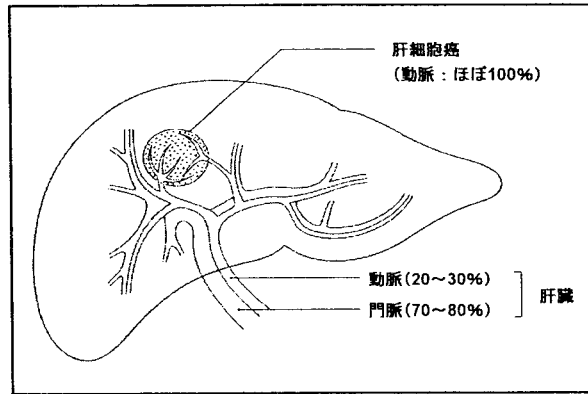
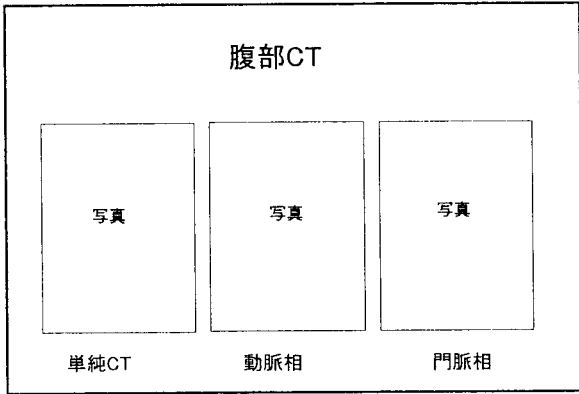
混ぜ合わせたものを注入し、栄養動脈を閉塞することにより、選択的に肝細胞癌を壊死に導く治療法

主に3個以上の腫瘍がある場合に行う。

血管造影

- 大腿動脈にカテーテルを入れ、肝動脈まで進め、造影を行う。





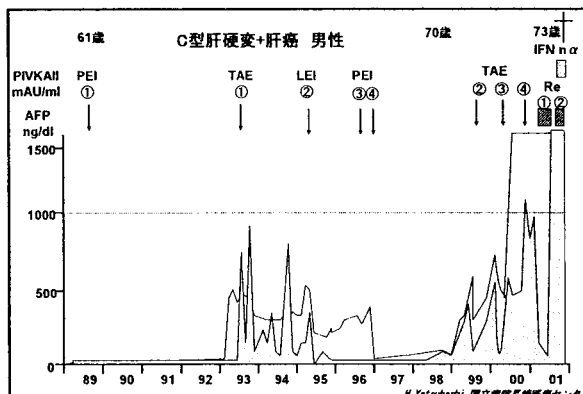
進行肝癌の治療

化学療法(抗がん剤投与):

- ・ 肝動脈動注療法(シスプラチン動注)
- ・ リザーバー留置
- ・ 全身化学療法: low dose FP療法、IFN+5FU併用療法

放射線療法:

適応に限られる(主に骨転移)



肝細胞癌の化学予防薬

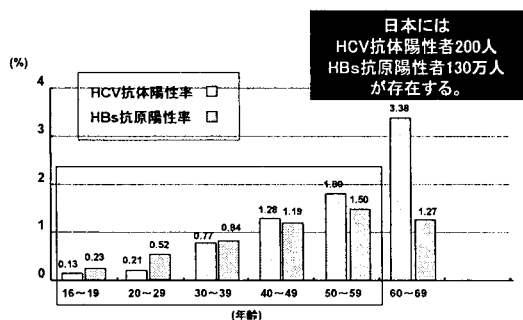
・ 現在、保険適応になっているものはない。

可能性が期待される薬剤

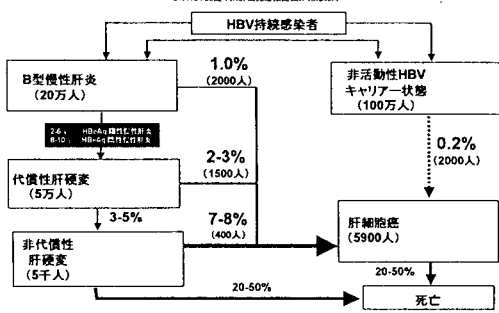
- 非環式レチノイド(ビタミンA、および誘導体)
- ビタミンK2
- インターフェロン (C型肝炎に対して)
- 核酸アナログ製剤 (B型肝炎に対して)
- 血管新生阻害剤(ソラフェニブ他)
- (COX-2選択的阻害剤、痛み止め)

B型肝炎

年齢別にみた初回献血者におけるHBs抗原、HCV抗体陽性率
日赤データから (1995~2000年)



HBV高罹患地域のHBV持続感染者での年間肝疾患進展率の推定
(日本の非活動性HBVキャリアー:180万人、慢性肝炎20万人、代償性肝硬変2万人、非代償性肝硬変3万人でのHBV関連年間肝疾患発生推定値:八橋誠実)



Yim HJ, Lok AS. Hepatology 43:5173-181(2006)
Faltovich G et al. Gastroenterology 127: S35-S50(2004)

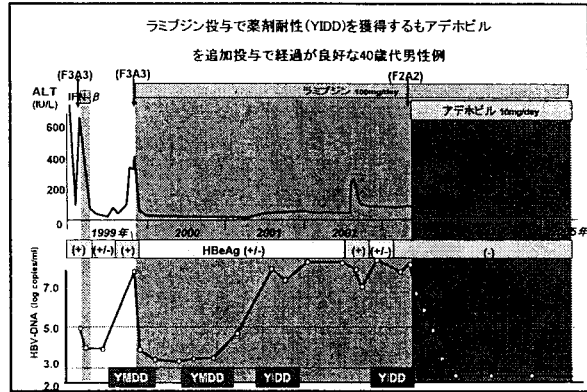
B型肝炎の治療

1.免疫調節療法

- 1-1. ステロイド療法 1981年-熊田ら
- 1-2. プロパゲルマニウム(セロシオン) 1994年-
- 1-3. HBワクチン療法 1994年-

2.ウイルス増殖抑制療法

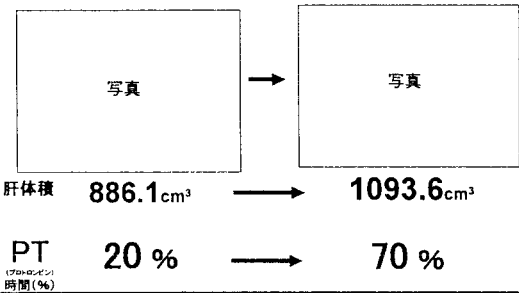
- 2-1.従来型のインターフェロン
 - (IFNβ:フェロン1986年から、IFNα:スミフェロンなど 1988年から)
- 2-2抗ウイルス剤
 - 2-2-1.ラミブジン (LMV) (ゼフィックス) 2000年11月から
 - 2-2-2.アデホビル (ADV) (ヘブセラ) 2004年11月からラミブジンとの併用で使用可能
 - 2-2-3.エンテカビル(ETV)(バラクルード) 2006年9月から
- 2-3. PegIFN ペガシス (治験進行中)



ラミブジン投与で肝予備能が改善し、腹水が消失した例

2000.10.16 投与後2ヶ月

2001.5.21 投与後8ヶ月



B型肝炎に対する抗ウイルス剤のまとめ

ラミブジン(ゼフィックス):

わが国でも、10年以上の使用実績があり安全性は確立。しかし5年で約70%の耐性出現する。現在、第一選択薬ではない。

アデホビル(ヘブセラ)

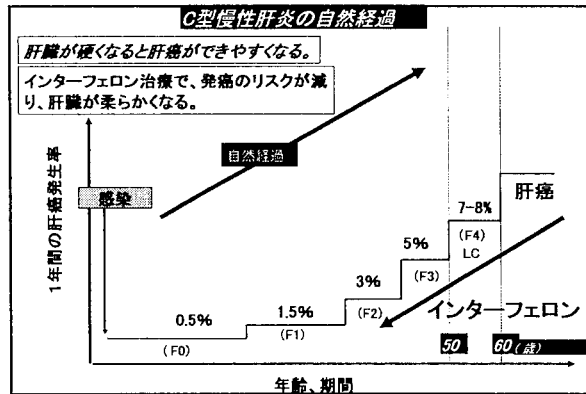
2004年11月に承認。ラミブジン耐性症例へのラミブジンとの併用のみで使用可。併用による新たな耐性出現はまれ(4年以上でも自験例では未出現)。ラミブジン耐性症例でのアデホビルへの切り替えでは1年で約20%のアデホビル耐性が出現すると報告されている。

エンテカビル(バラクルード)

2006年9月に承認。ラミブジン耐性がない症例では、きわめて耐性は出にくく、初回投与例では現在第一選択薬。ただし、ラミブジン耐性を持つ症例への投与では、2年で約10%のエンテカビル耐性が出現する。

薬価	
ラミブジン(ゼフィックス):	638.7円
アデホビル(ヘブセラ):	1285円
エンテカビル(バラクルード):	1088.1円

C型肝炎



C型肝炎の治療法

1.進展抑制療法

1-1.ウルソ
(1957年から150mg, 2007年3月から600-900mg)

1-2.ミノファゼン
(1948年-, 1979年から慢性肝炎に140mg, 1994年から100mg)

1-3.減血療法(2006年4月から)

2.ウイルス駆除療法

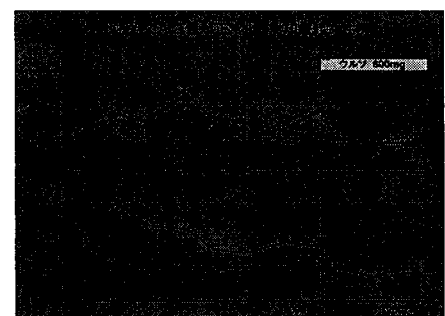
2-1.従来型のIFN
(IFN α -2bフェロン, IFN β , フェロンなど, 1992年から)

2-2.ペグIFN
ペガシス(40kD) 2003年12月から,
ペグイントロン(12kD) 2004年12月から

2-3.リバビリン(RBV)
レベトール 2004年12月から,
コペガス 2007年3月から

併用療法
ペグイントロン(12kD) + レベトール 2004年12月から
ペガシス(40kD) + コペガス 2007年3月から

ウルソの有効成分であるウルソデオキシコール酸は、我が国で消化症状の改善が認められた、動物性生薬として千数百年の歴史を持つ熊胆(ゆうたん)の薬効主成分として発見・同定された熊胆汁酸である。日本では1957年から発売されており、胆のう・胆管疾患、肝炎などに広く用いられている。



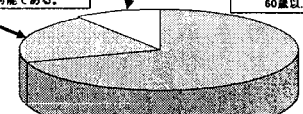
C型肝炎ウイルスの種類 (HCV型) とその頻度

わが国でのC型肝炎のウイルスの種類は、1b型, 2a型, 2b型の3つに分かれます。

HCV2b型 : 10%
わが国では比較的新種である。インターフェロンの効き方は、1b型と2a型の中間

HCV2a型 : 20%
60歳以下の若年者に多い。インターフェロンが最も効くタイプで、最新の治療法では80-90%の確率で治療させることが可能である。

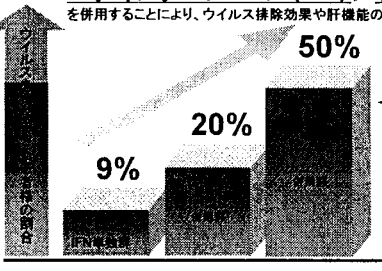
HCV1b型 : 70%
わが国のC型肝炎患者の中で一番頻度が高いウイルスの型である。インターフェロンが効きにくいタイプ。60歳以上の高齢者に多い。



難治例であるHCV1b型高ウイルス例に対する インターフェロンの治療効果の移り変わり

ペグインターフェロン (IFN) にリバビリン

を併用することにより、ウイルス排除効果や肝機能の改善効果が高まった。



ペグIFN α の種類
① ② ③
① ② ③
④ ⑤ ⑥

1.ウイルス駆除

2. PegIFN/RBV治療例の著効 (SVR) 率 (HCV型別)

HCV 1 型高ウイルス群 n=649

HCV 2 型高ウイルス群 n=197

群	全症例	40週以上投与例	全症例	13週以上投与例
SVR率 (%)	42%	53%	77%	80%
人数	278/674	265/499	151/197	151/188

3. 著効に關する因子の統計解析

説明変数	単変量解析		多変量解析		
	P値	OR	P値	OR (95%CI)	
年齢	0.001	1.63	0.340	1.21 (0.92-1.60)	
性別	0.044	1.37	0.023	1.80 (1.07-2.41)	
白血球数 (x10 ³)	0.012	1.48	0.989	0.99 (0.81-1.63)	
肝中胆酸 (μmol)	0.002	1.62	0.986	1.11 (0.89-1.90)	
血小板数 (x10 ³ /mm ³)	0.0003	2.97	0.006	1.80 (1.18-2.74)	
肝臓硬化Stage	stage 0-2	<0.0001	2.87	0.0003	2.21 (1.45-3.39)
肝臓硬化Grade	grade 0-1	0.0048	1.67	0.068	1.40 (0.98-2.00)
Peg IFN/RBV 併用	21.4	0.0003	1.84	0.274	1.28 (0.92-2.01)
RBV / SVR 併用	21.1	0.0001	1.91	0.015	1.72 (1.11-2.67)
治療期間 (week)	248	0.0008	1.74	0.017	1.94 (1.09-2.48)

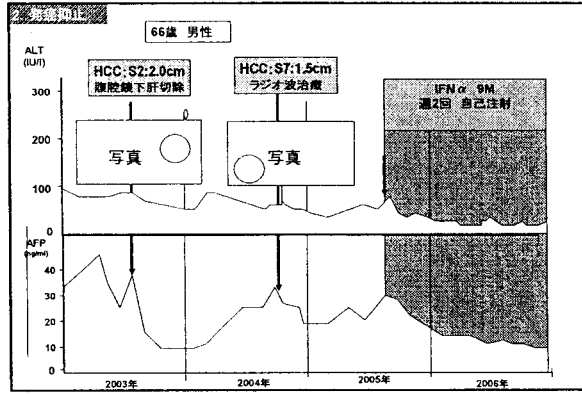
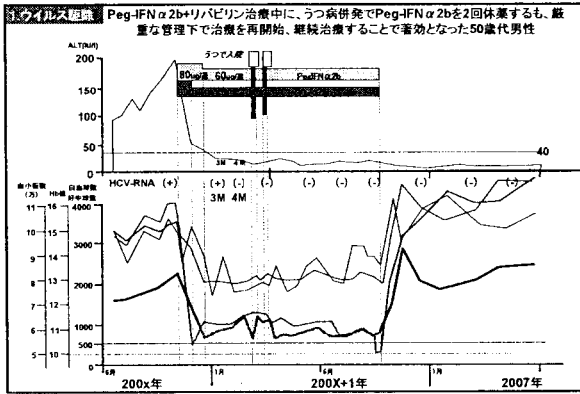
ペグ+リバ併用療法の副作用には、様々なものがあるも、その程度には個人差がある。

重篤な副作用は、間質性肺炎とうつ病

写真

間質性肺炎は
500人に1人
(せき、微熱、息切れ)

うつ病は
100人に1人
(不眠)



肝炎医療費の助成

長崎県では、平成20年度よりB型及びC型肝炎ウイルス性肝炎治療を目的としたインターフェロン治療費の一部を助成します。

- 対象となる医療
 - B型及びC型肝炎ウイルスの除去を目的として行うインターフェロン治療で、保険適用となっているもの
- 助成の方法
 - 対象患者には、医療受給者証を交付します。
 - 対象となる医療機関を受診する際に、この受給者証を提示することで、保険診療に係る医療費の自己負担額の一部助成を受けることができます。
 - なお、対象となる医療機関は誤ってお知らせします。
- 助成の内容
 - ・インターフェロン治療および当該治療に係る検査料等
 - (ただし、世帯の市町村税(所得割)課税年額に応じて自己負担があります。)
 - ・助成期間は、申請受理月の翌日から1年間に限る
- 自己負担限度額(千円)

所得区分	世界の市町村民税(所得割)課税年額	自己負担限度額(月額)
A	65,000円未満の場合	10,000円
B	65,000円以上235,000円未満の場合	30,000円
C	235,000円以上の場合	50,000円

- 申請受付開始時期 平成20年4月1日