

これだけは知っておこう

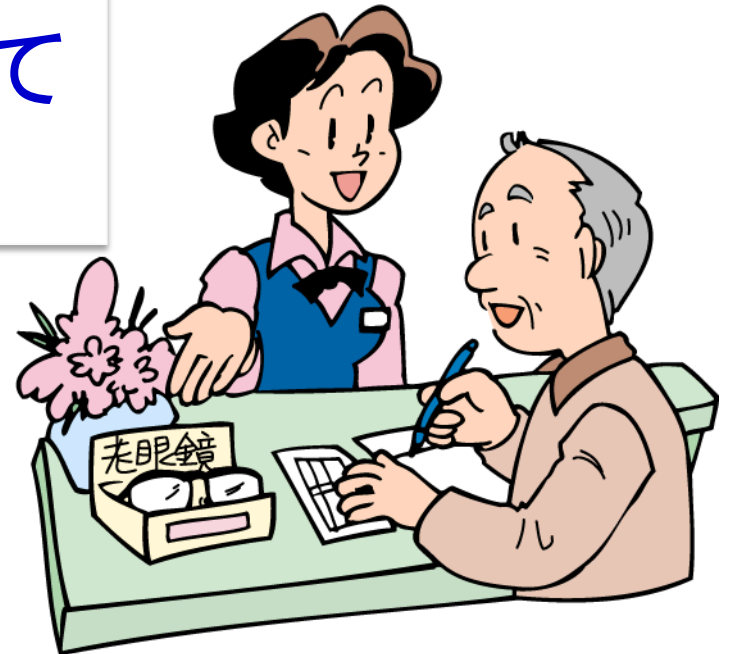
肝臓の話

川口メディカルクリニック
院長 川口光彦

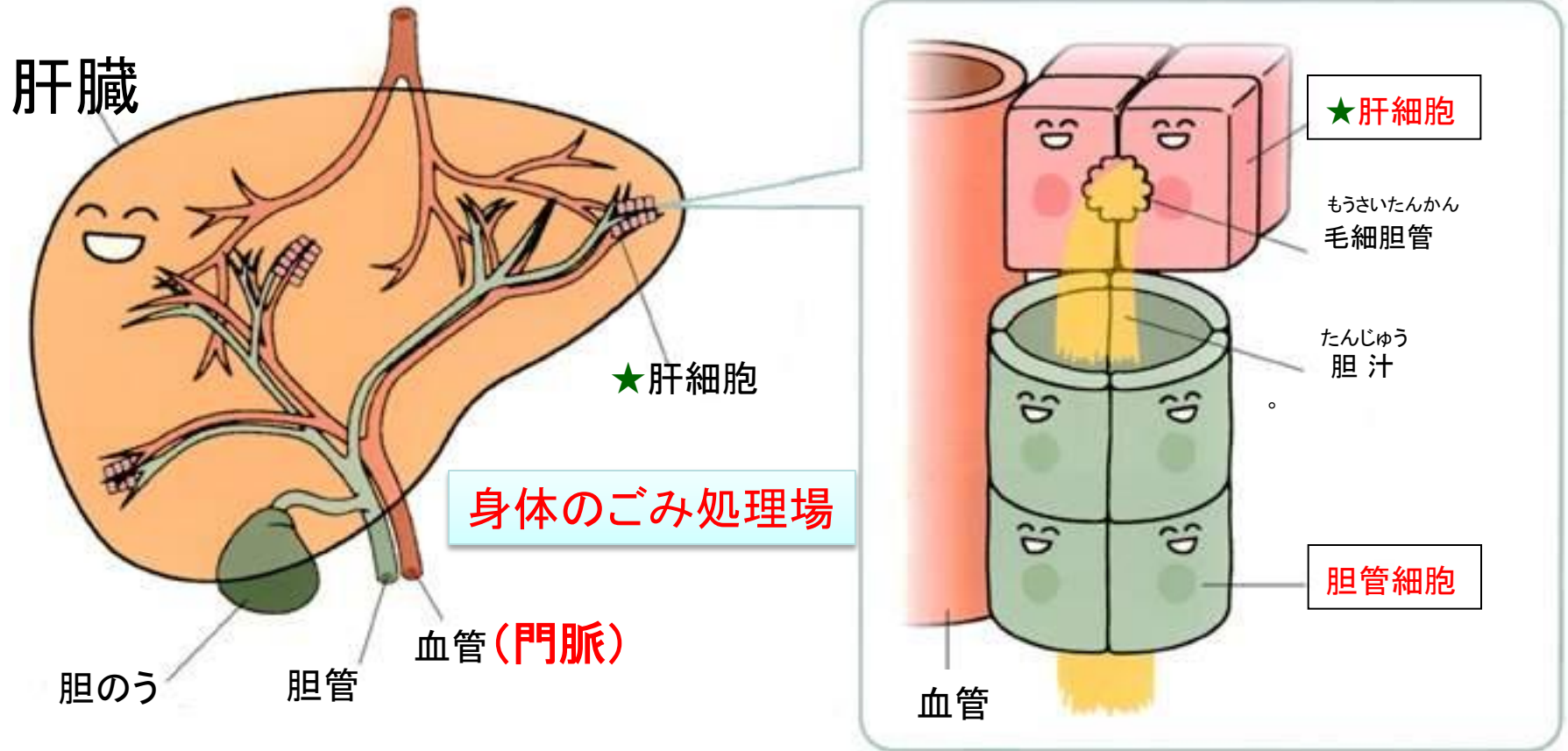
1.血液検査について

2.画像検査について

3.C型肝炎について
アラカルト



肝臓の構造と働き



肝臓の働き

・代謝

食べ物から取った栄養素をからだで使える形につくり変えたり、貯蔵、供給したりする。

・解毒

生体にとって有害な物質を分解して無毒化する。

・胆汁(胆汁酸)の生成

コレステロールから胆汁の主成分である胆汁酸を生成し、胆汁を生成する。胆汁は腸内に流れ出て、胆汁酸は脂肪の消化吸収を助ける。

・ビリルビンの代謝・排泄

古くなった赤血球から生成されるビリルビンを胆汁に排泄する。

肝臓病の「自覚症状」と「他覚所見」

肝臓病 最新の診断と治療 岡上 武 p10 銀海舎

自覚症状

一般的に全身倦怠感、食欲低下、時に黄疸など
急性肝炎の初期には38°C前後の発熱(A,E型肝炎顕著)
慢性肝炎患者の多くは自覚症状がない。

他覚所見

「アルコール性肝障害」: 肝臓の腫大

「慢性肝障害」: 肝臓の線維化、**手掌紅斑**、**クモ状血管腫**、
酒さ(鼻の先が赤くなる) 等



手掌紅斑



クモ状血管腫



肝機能検査 (血液検査) について

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。

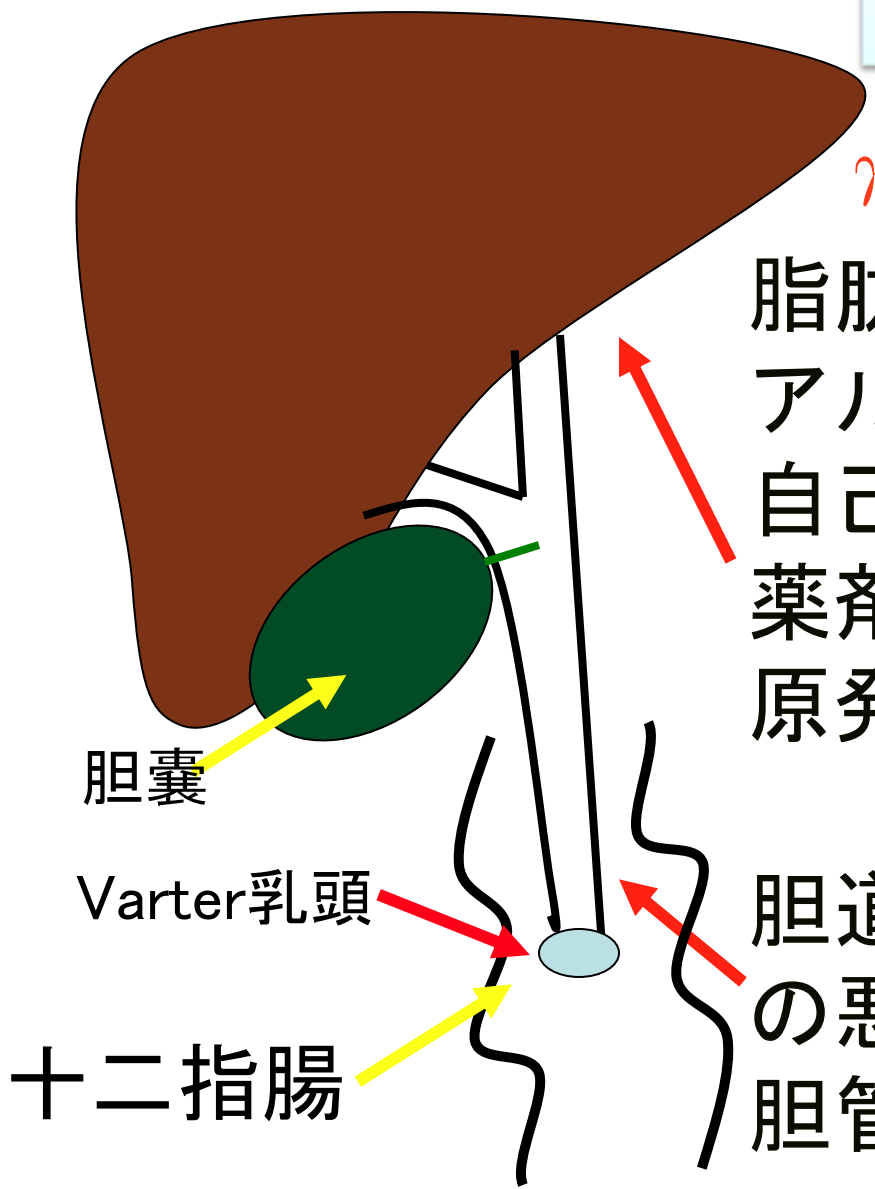
γ -GTP 基準値 < 60 IU

γ GTPとALTが異常を示す疾患

- 脂肪肝
- ウイルス性肝炎
- アルコール性肝炎
- 自己免疫性肝炎
- 薬剤性肝障害
- 原発性胆汁性肝硬変

- 胆道、膵、十二指腸、肝臓の悪性腫瘍
- 胆管の結石

MRI検査をします



肝臓の進行度簡易診断

血小板数	肝 炎	発がん率 (10年)	ウイルス 駆除率
20万	正 常	0	——
17万	持続性	5%	60%
15万	活動性(中)	15%	40%
13万	活動性(重)	30%	25%
10万	肝硬変	70%	10%

* 血小板の数の単位は/μl

腫瘍マーカー について

AFP

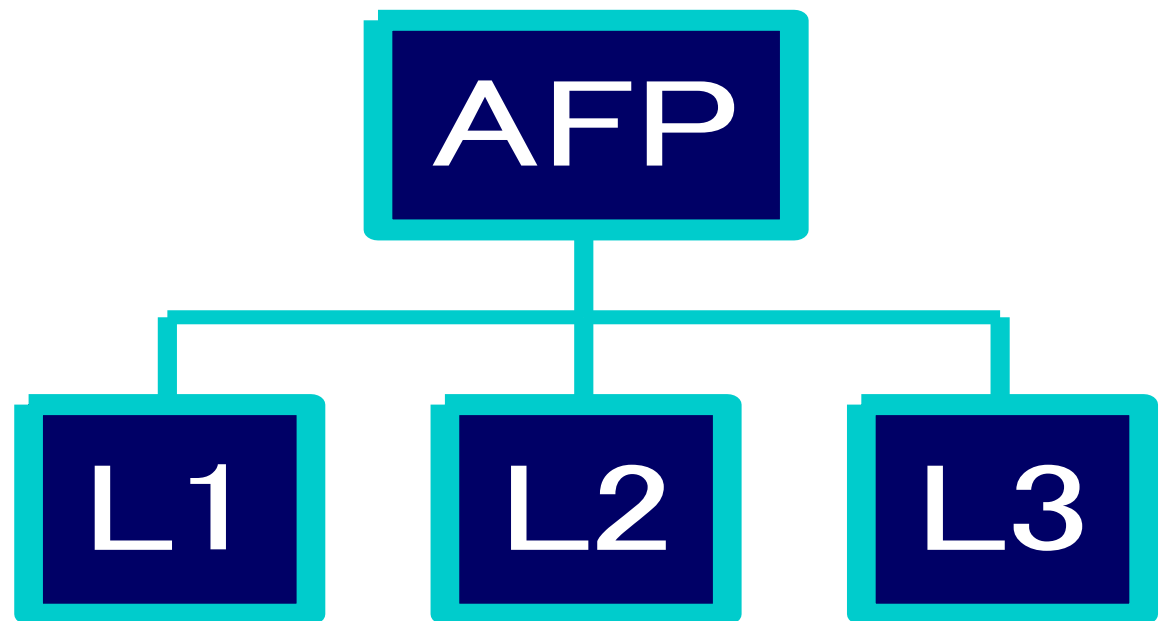
(アルファフェトプロテイン)

AFP レクチン分画

(L3分画)

PIVKA II (ピブカツー)

AFP レクチン分画



慢性肝炎
肝硬変
臍帯血

ヨークサック
腫瘍
その他
(肝外腫瘍)

肝細胞癌
劇症肝炎

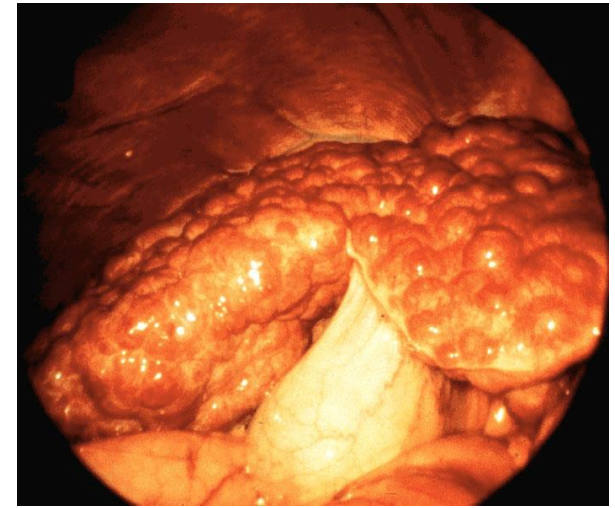
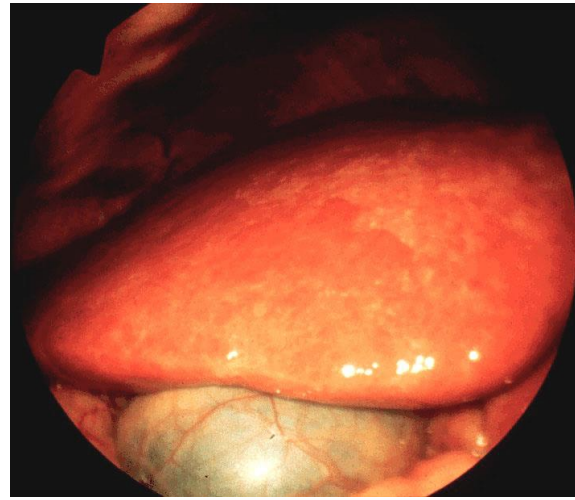
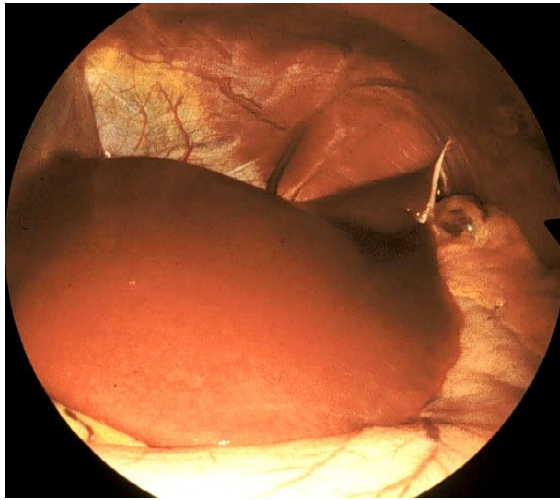
画像検査

について

腹部エコー、CT、MRI

検査の目的：肝臓がんの早期発見

C型肝炎の自然経過： 肝硬変は**肝の老化現象**



正常肝

急性肝炎

慢性肝炎

肝硬変



↓
発症

↓
自然治癒
2~4割

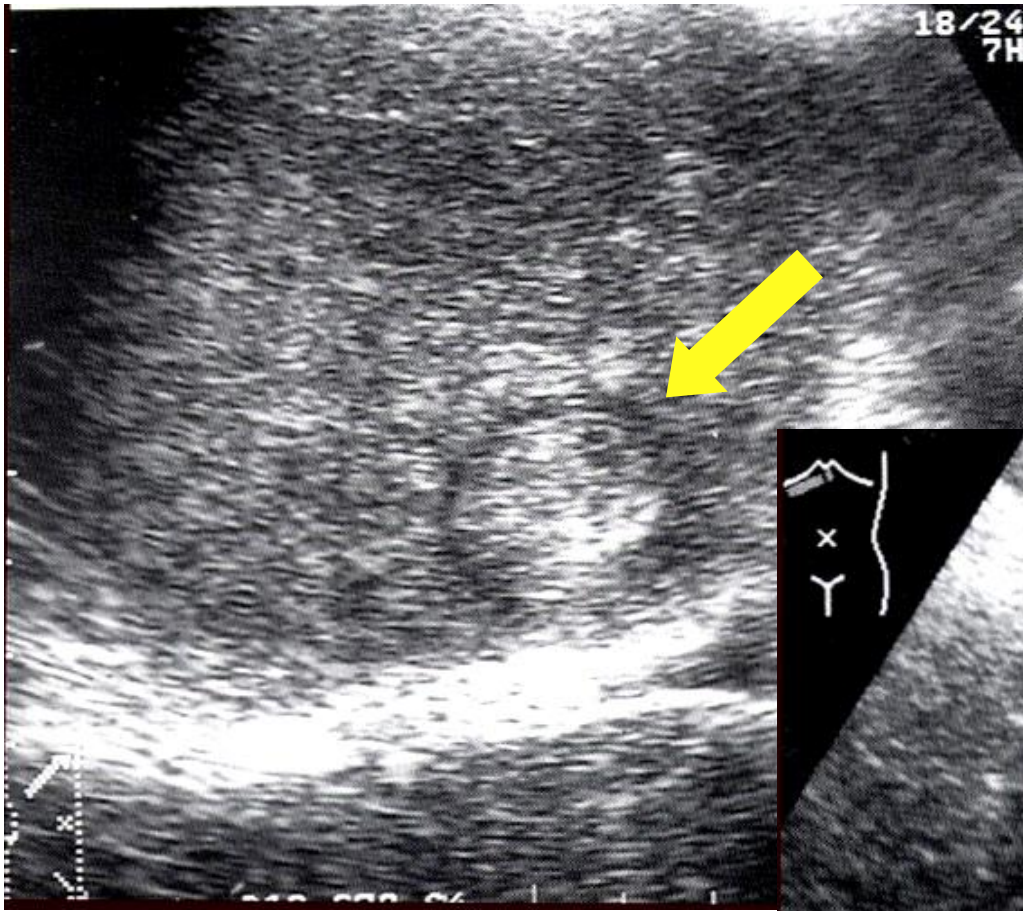
↓
IFN治療
4~5割治癒
30~60歳

↓
対症療法
60歳

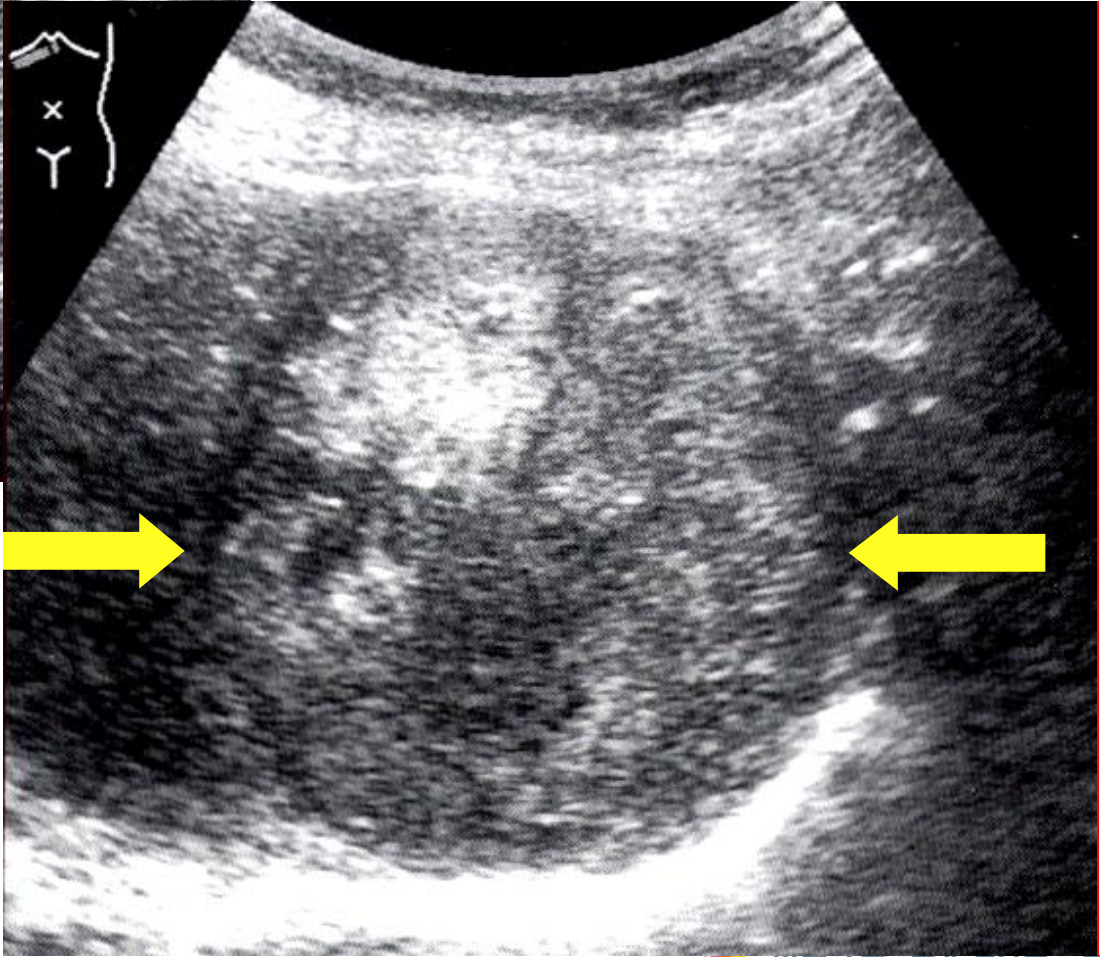
↓
“合併症”
発癌年齢（平均）
♂63歳、♀67歳

癌になりにくい

“合併症”： 肝癌、食道静脈瘤、糖尿病、浮腫・腹水、肝性脳症



HCC

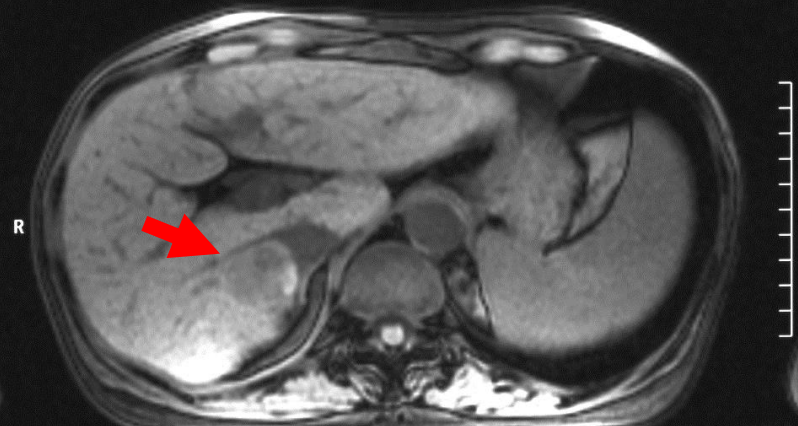


腹部エコー

MRI

T1

OKAYAMA SAISEIKAI HOSPITAL
MAGNETOM Harmony
H-SP-CR VA13F
+ : F A L



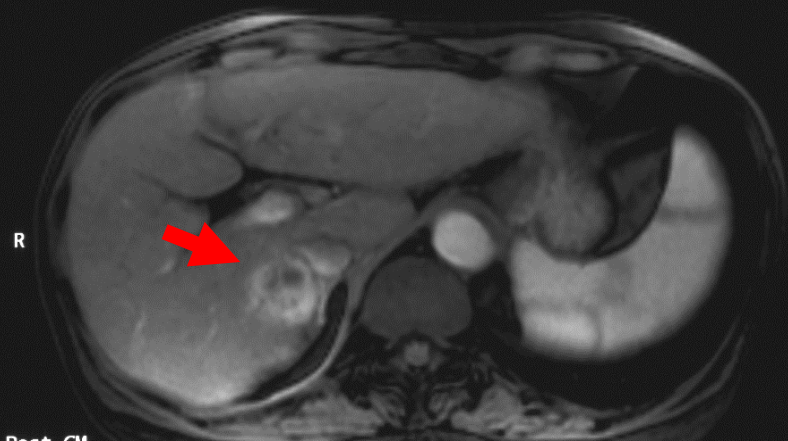
f11 90

SP -29.8
SL 8.0

OKAYAMA SAISEIKAI HOSPITAL
MAGNETOM Harmony
H-SP-CR VA13F
+ : F A L

30s

OKAYAMA SAISEIKAI HOSPITAL
MAGNETOM Harmony
H-SP-CR VA13F
+ : F A L



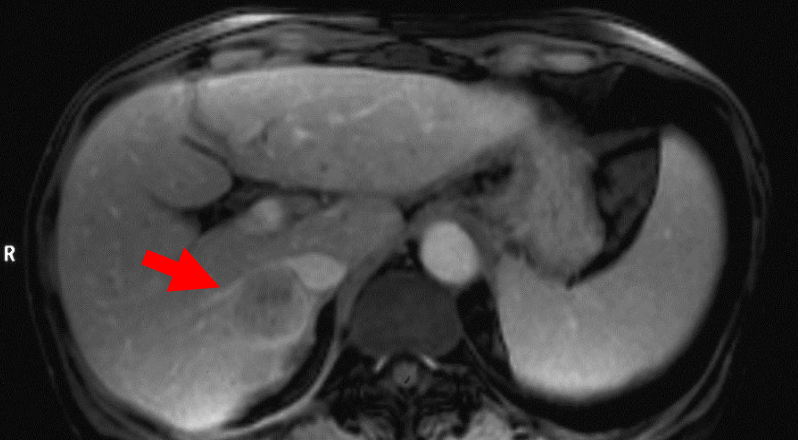
Post CM

f11 90

SP -29.8
SL 8.0

3min

OKAYAMA SAISEIKAI HOSPITAL
MAGNETOM Harmony
H-SP-CR VA13F
+ : F A L



Post CM

f11 90

SP -29.8
SL 8.0

*RI
2 SAT FS

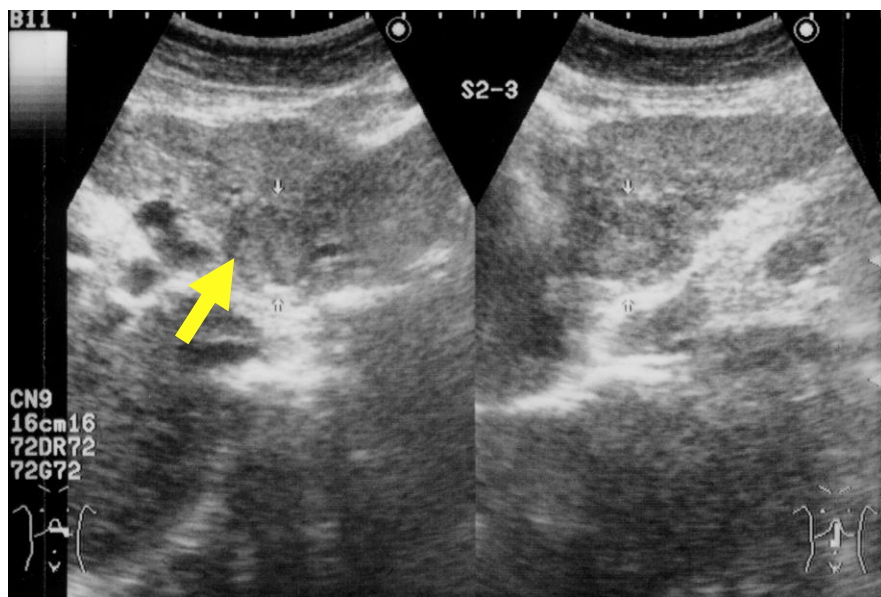
FoV 200*320
118 *2560

CTAP

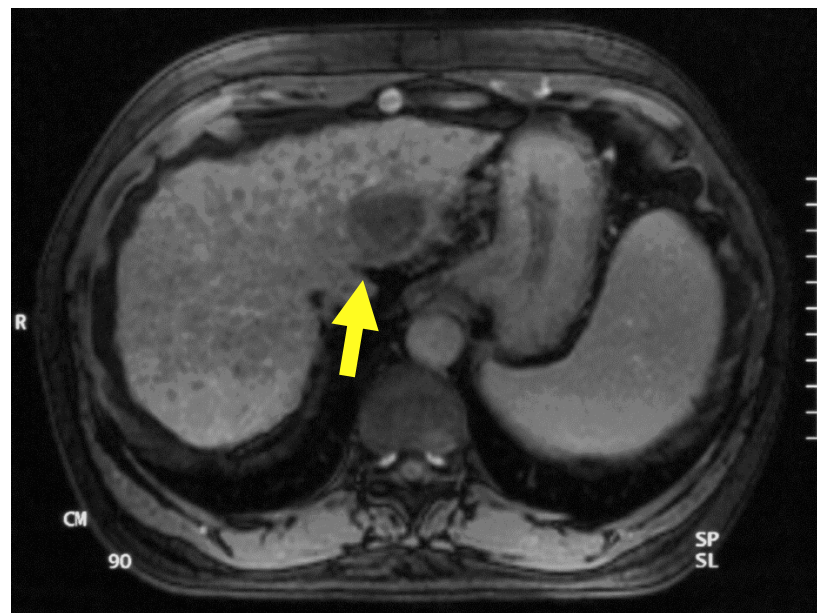
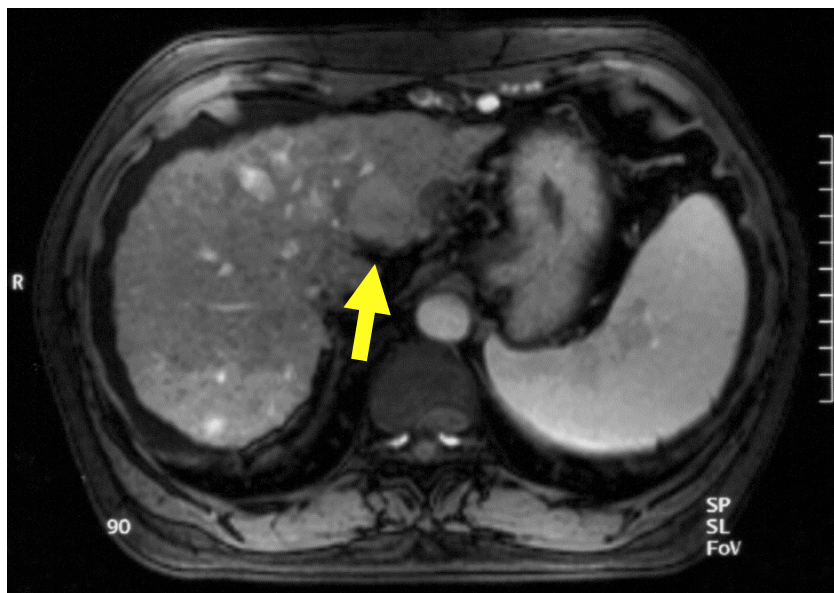
4320862
M 300 00mm(300 00)
1201 2 23
110 00mm



R



RFA (ラジオ波)

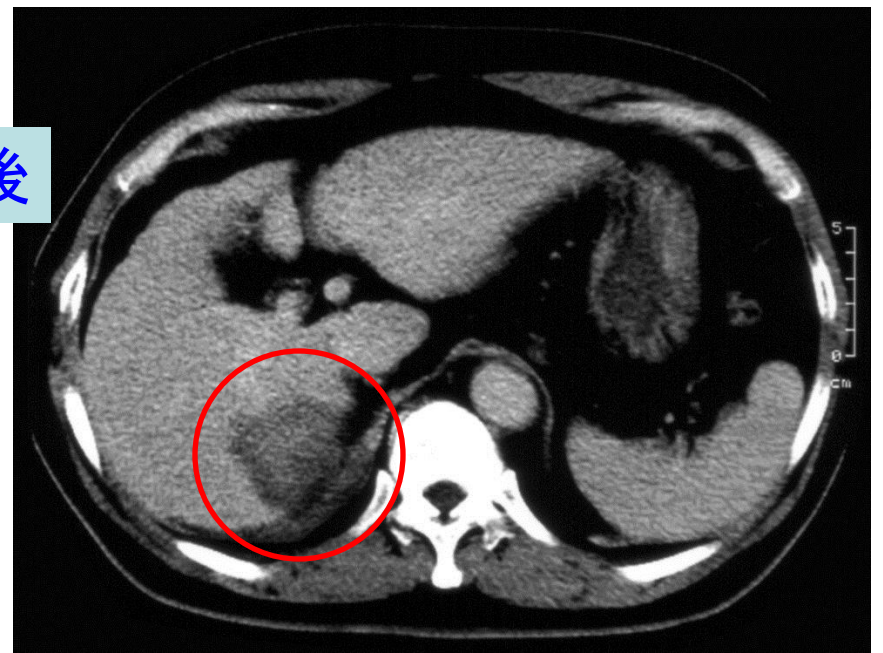




術前



術後



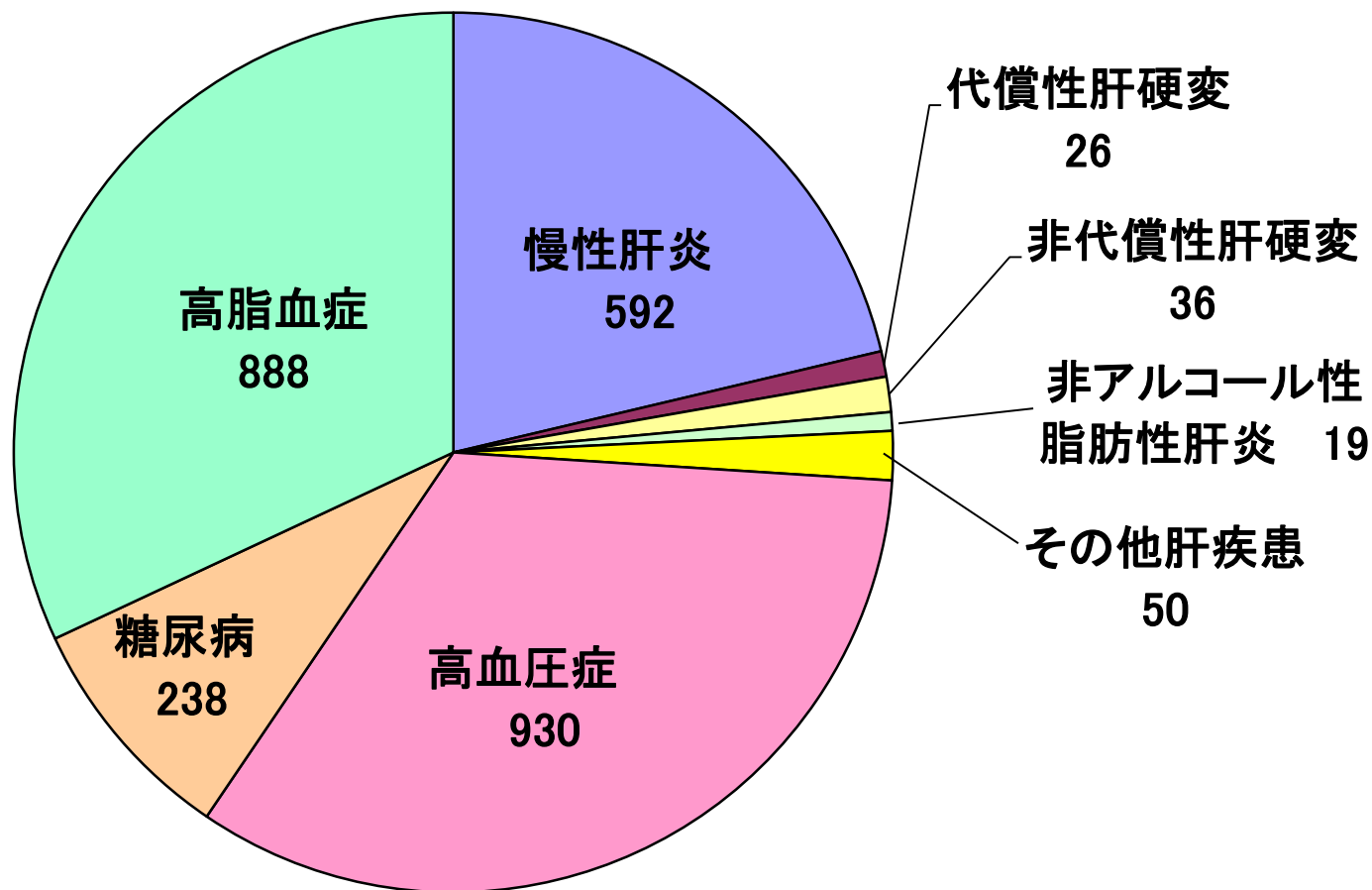
C型肝炎



C型肝炎の治療をめぐる主な出来事

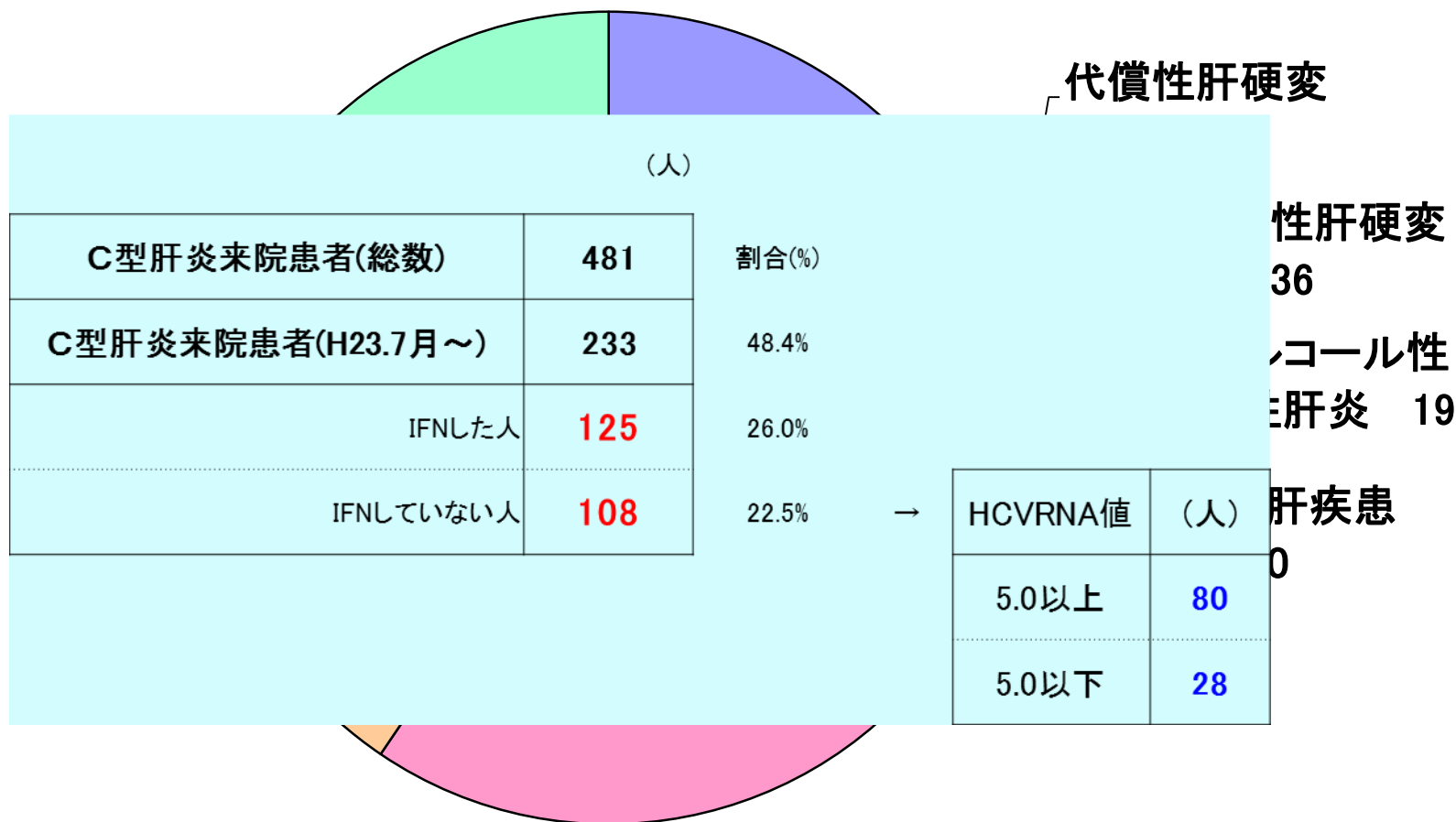
1988年 S63年	米国カイロン社がHCVの遺伝子を発見したと発表。HCV関連抗原を使った抗体診断薬も開発された。 ソニーがVHSビデオ販売開始、3月 東京ドーム落成 4月 瀬戸大橋開通
1989年	日赤がHCV抗体検査による輸血スクリーニングを開始。
1992年 H4年	IFNの保険適用範囲の拡大により、C型肝炎に対するIFN単独投与が可能に。 新幹線のぞみの登場 毛利さん宇宙へ 尾崎豊他界
2001年	リバビリン発売。IFN、リバビリンの併用(24週)が可能に。
2002年	老人保健法に基づく基本健康診査項目にHCV検査が導入される。
2003年	PEG-IFN発売。PEG-IFN単独投与(48週)が可能に。
2004年	PEG-IFN、リバビリンの併用療法(48週)が可能に。
2009年	IFN β 、リバビリンの併用療法(48週)が可能に。
2011年	テラビック発売。PEG-IFN、リバビリンとの3剤併用(24週)が可能に。
2013年	ソブリアード 発売。PEG-IFN、リバビリンとの3剤併用(24週)が可能に。

当院の疾患構成(主)＜患者数 2,959人＞



H24.2.1～H25.10.31

当院の疾患構成(主) <患者数 2,959人>



H24.2.1～H25.10.31

現在40名の3剤併用療法予定登録者あり

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		
フェロナミン注		
PEG-IFN α -2a		
ペガシス注	90 or 180 mg	週1回、皮下注

PEG-IFN α -2bの単独投与は認められていないことに注意！

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
	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	
ウイルス量別	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

○:SVR ×:NR、PR

性別	年齢	ウィルスの有無	ゲノタイプ	HCVRNA定量	週数	プラセンタ	
F	70	×	1b	5.7	終	*	31週からペガシス
F	59	×	1b	6.8	中止		10週からペガシス 13週で中止
M	72	×	1b	5.6	中止	*	H.C.C再発の為、中止
F	70	×	1b	5.8	中止		26週で中止(ウィルスの低下認められず)
M	40	×	1b	7.3	中止	*	12週からペガシス
F	64	×	1b	6.6	中止	*	6週で中止(ウィルスの低下認められず)
F	61	×	1b	6.4	3		
M	42	×	1b	6.7	中止	*	1回投与にて中止(自律神経失調症の為)
F	58	×	1b	3.2	8	*	
F	60	○→×	1b	5.5	中止		13週からペガシス→35週で中止
M	64	○	1b	-	終	*	
F	56	○	1b	-	中止	*	47週にて中止(間質性肺炎の為)
F	65	○	1b	-	67		
M	51	○	1b	-	68		
F	54	○	1b	-	終		
M	40	○	1b	-	21		
M	34	○	1b	-	25		
M	66	○	1b	-	18	*	
M	45	○	1b	-	21		
M	47	○	1b	-	34		
F	56	○	1b	-	17	*	
M	50	○	1b	-	29	*	
F	49	○	2a	-	終		
F	61	○	2a	-	終	*	
F	54	○	2a	-	終		10週からペガシス
M	50	○	2a	-	終		
F	57	○	2a	-	終		
F	38	○	2a	-	15	*	
M	60	○	2a	-	終		
F	32	×	2a	1.5	7	*	
F	70	○→×	2a	6.2	終		10週からペガシス
F	51	○→×	2a	5.8	終		
M	64	○	2b	-	終		
F	71	○→×	2b	→1.2未満	終	*	9週からペガシス
F	69	×	2b	7.1	終		
F	56	○→×	2b	→6.6	終	*	

平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン（変更）

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2a/2b : Pegasys/Peg-Intron (24週間) + Ribavirin : Copegus/Rebetol (24週間) + Telaprevir: Telavic (12週間) + Simeprevir: SOVRIAD (12週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間) IFN β : Feron + Ribavirin: Rebetol (24週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)

★ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与する宿主側の因子であるIL28Bの遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR及びCore領域aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

★ 年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevir/Simeprevirを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+ Ribavirin併用療法を選択する。

★ Genotype 1, 2ともうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン(変更)

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2a/2b + Ribavirin (24週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36~48週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	+ Telaprevir/Simeprevir (12週間) 併用療法	Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36~48週間) IFN β + Ribavirin (36~48週間)

IFN free

第3相臨床試験まで進んでいるDAA製剤, EASL2013

DAA=Direct Acting Antivirals

➤ NS3/4A Protease Inhibitor

Simeprevir
(TMC-435)

Faldaprevir
(BI 201335)

Asunaprevir
(BMS-650032)

ABT-450/r

Vaniprevir
(MK-7009)

➤ NS5B Polymerase Inhibitor

Sofosbuvir
(GS-7977)

ABT-333

Deleobuvir
(BI 207127)

➤ NS5A Inhibitor

Daclatasvir
(BMS-790052)

Ledipasvir
(GS-5885)

ABT-267

日本における新規DAA製剤

白地: 3剤併用

色つき: IFN free

【NS3/4A Protease阻害薬】

Vaniprevir
(MSD)

Faldaprevir
(ベーリンガー)

Telaprevir
(田辺三菱)

Simeprevir
(ヤンセン)

Asunaprevir
(ブリistol)

ABT-450/r
(アッヴィ)

2011

2012

2013

2014

2015

2016以降~

【NS5A阻害薬】

Daclatasvir
(ブリistol)

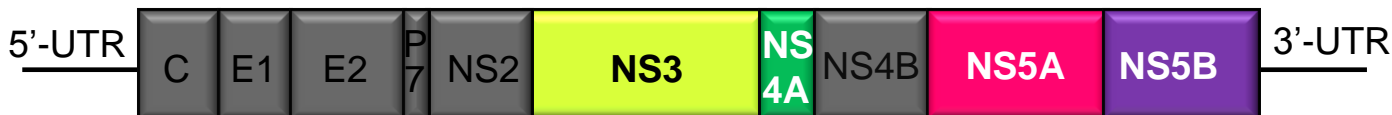
【NS5A阻害薬】

ABT-267
(アッヴィ)

【NS5B阻害薬】

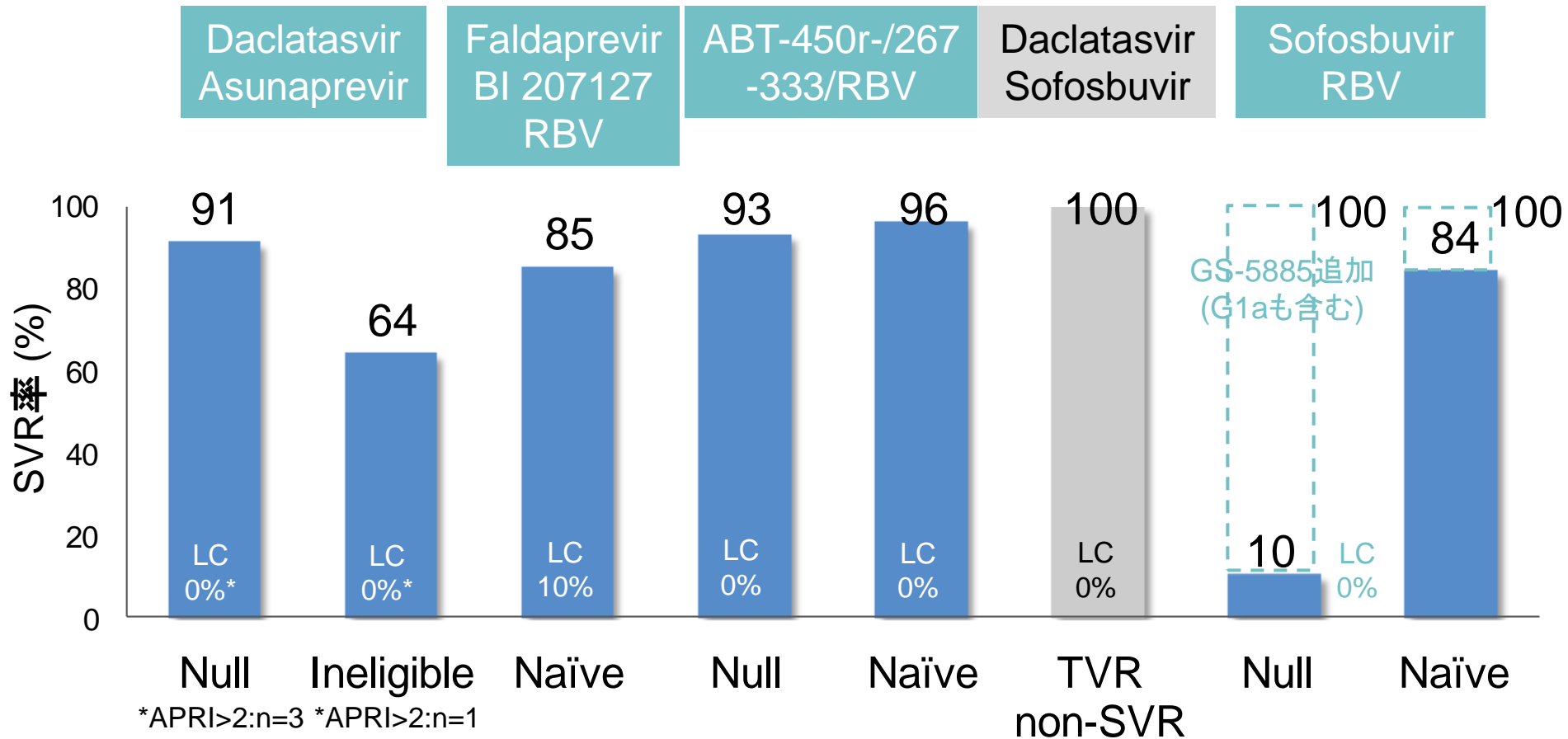
Deleobuvir
(ベーリンガー)

Sofosbuvir
GS-7977
(ギリアドサイエンス)



Genotype 1b: IFN freeのSVR率

一部1aを含んだ成績あり



DCV/ASV: Suzuki F et al. EASL 2012

BI201335(FDV)/BI207127: Zeuzem Set al. EASL 2012-13 & AASLD 2012

ABT-450r-/267-333/RBV: Kowdley KV et al. EASL 2013

GS-7977(SOF)/DCV: Sulkowski MS et al. EASL 2013 GS-7977(SOF)/RBV: Gane EJ et al, AASLD 2012 & EASL2013

NS5A阻害薬

Daclatasvir (BMS-790052)

NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬

Asunaprevir (BMS-650032)

日本: NS5A inhibitor BMS-790052(Daclatasvir) / NS3 protease inhibitor BMS-650032(Asunaprevir)

対象: *Genotype 1b*, HCV RNA > 5 Log IU/mL, PEG/RBV Null Responders or 不適/不耐例

	Null Responders(n=21)	Ineligible/ Intolerant(n=22)
Age, median years (range)	61 (31-70)	68 (47-75)
<i>IL28B</i> genotype *, n(%)	CC/CT	CC/CT
	3 (14.3) / 18(85.7)	16 (72.7) / 6(27.3)
HCV RNA, mean log10 IU/mL (SD)	6.8 (0.47)	6.8 (0.47)
Peg/RBV ineligible, n (%)	NA	18 (81.8)
Peg/RBV intolerant, n (%)	NA	4 (18.2)

Null Responders

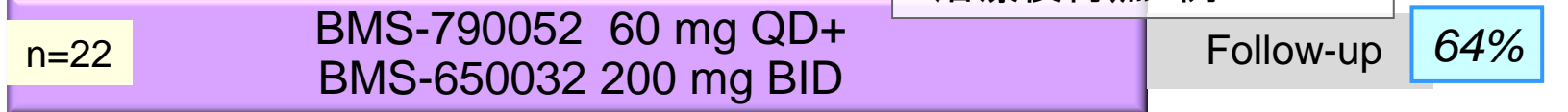
*最初の10例は600mg BID

SVR24



Ineligible/Intolerant

- ・Viral breakthrough 3例
- ・治療後再燃4例



0 Study Weeks 24 +24

*rs12979860

シンポジウム1: C型肝炎の治療最先端

基調講演: 広島大学 茶山一彰

司会: 東京大学 四柳宏, 山梨大学 榎本信幸

Point: *IFN free*における耐性変異の懸念について言及されました

- 今後、副作用少なく高齢者に使いやすい*IFN free*が出てくる(phase 2, SVR24:76.7% (33/43))
- ↓しかし、**virologic failure**の7例に**耐性変異**が出現する！

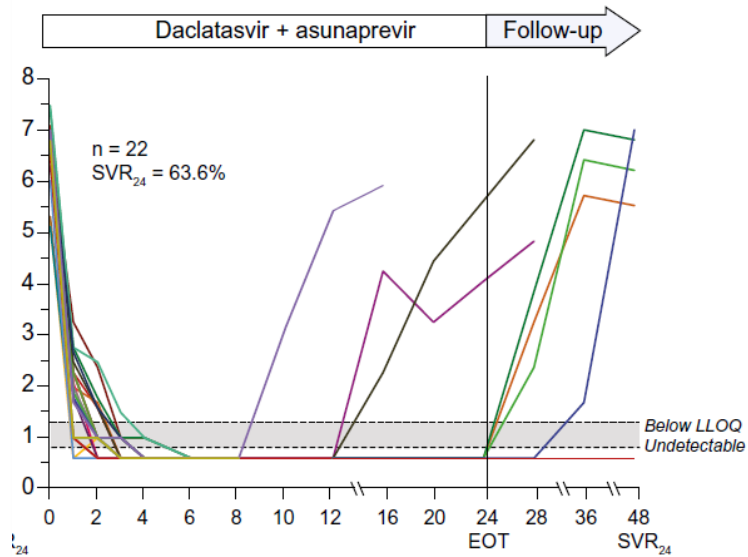
Patient		NS5A				NS3	
		L31	Q54	P58	Y93	Q80	D168
Viral breakthrough	1	Baseline	L/M		Y/H		
		Post-VBT	M		H		A
	2	Baseline		Y	Y/H	L	
		Post-VBT	M	Y	H		V
Viral breakthrough	3	Baseline		Y	H		
		Post-VBT	M	Y	H		V
	4	Baseline			Y/H		
		Post-relapse	M		H		A
Post-treatment relapse	5	Baseline		L			
		Post-relapse	M		H		V/D
	6	Baseline					
		Post-relapse	V		H		V
Post-treatment relapse	7	Baseline			H		
		Post-relapse	V/M		H		V

Y.Suzuki et al. *J Hepatol* 2013;58:655-662

Viral breakthrough 3例, 治療後再燃4例

- ✓ 7例全例: 治療後NS5A “Y93” 変異
- ✓ 5例: 投与前すでにNS5A “Y93” 変異

L: ロイシン
M: メチオニン
V: バリン
Q: グルタミン
Y: チロシン
P: プロリン
A: アラニン
S: セリン
L: ロイシン
H: ヒスチジン
D: アスパラギン酸



◆ *IFN free*で多剤耐性を作らない工夫・対策が今後の重要な課題で、専門医の役割が大きい

Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b

DAAs製剤に治療歴のないgenotype 1b症例における NS3プロテアーゼ領域/NS5A領域での耐性変異

NS5A領域

Substitutions	This study (<i>n</i> = 294) <i>n</i> (%)	Database ^a (<i>n</i> = 1796) <i>n</i> (%) European HCV database
L31M	8 (2.7%)	68 (3.8%)
L31V	0	38 (2.1%)
Y93H	24 (8.2%)	149 (8.3%)
Y93H/L31M	1 (0.3%)	Unknown
Total	33 (11.2%)	255 (14.2%)

NS3プロテアーゼ領域

Substitutions	This study (<i>n</i> = 307) <i>n</i> (%)	Database ^a (<i>n</i> = 400) <i>n</i> (%)	Genbank
V36A	1 (0.3%)	1 (0.3%)	France, Spain
T54A	0	1 (0.3%)	Germany, USA
T54S	10 (3.3%)	5 (1.2%)	
V55A	0	1 (0.3%)	
Q80R	2 (0.7%)	16 (4.0%)	
A156T	0	1 (0.3%)	
D168E	2 (0.7%)	2 (0.5%)	
V170A	0	2 (0.5%)	
Total	15 (4.9%)	29 (7.3%)	

○:SVR ×:NR、PR

性別	年齢	ウイルスの有無	ゲノタイプ	HCVRNA定量	週数	プラセンタ	
F	70	×	1b	5.7	終	*	31週からペガシス
F	59	×	1b	6.8	中止		10週からペガシス 13週で中止
M	72	×	1b	5.6	中止	*	H.C.C再発の為、中止
F	70	×	1b	5.8	中止		26週で中止(ウイルスの低下認められず)
M	40	×	1b	7.3	中止	*	12週からペガシス
F	64	×	1b	6.6	中止	*	6週で中止(ウイルスの低下認められず)
F	61	×	1b	6.4	3		
M	42	×	1b	6.7	中止	*	1回投与にて中止(自律神経失調症の為)
F	58	×	1b	3.2	8	*	
F	60	○→×	1b	5.5	中止		13週からペガシス→35週で中止
M	64	○	1b	-	終	*	
F	56	○	1b	-	中止	*	47週にて中止(間質性肺炎の為)
F	65	○	1b	-	67		
M	51	○	1b	-	68		
F	54	○	1b	-	終		
M	40	○	1b	-	21		
M	34	○	1b	-	25		
M	66	○	1b	-	18	*	
M	45	○	1b	-	21		
M	47	○	1b	-	34		
F	56	○	1b	-	17	*	
M	50	○	1b	-	29	*	
F	49	○	2a	-	終		
F	61	○	2a	-	終	*	
F	54	○	2a	-	終		10週からペガシス
M	50	○	2a	-	終		
F	57	○	2a	-	終		
F	38	○	2a	-	15	*	
M	60	○	2a	-	終		
F	32	×	2a	1.5	7	*	
F	70	○→×	2a	6.2	終		10週からペガシス
F	51	○→×	2a	5.8	終		
M	64	○	2b	-	終		
F	71	○→×	2b	→1.2未満	終	*	9週からペガシス
F	69	×	2b	7.1	終		
F	56	○→×	2b	→6.6	終	*	

C型肝炎に対するヌクレオチドポリメラーゼ阻害薬 ソホスブビルとリバビリンの併用

Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C

E.J. Gane and others

背景

C型肝炎ウイルス(HCV)感染に対する標準治療はインターフェロンであるが、皮下注射で投与され、厄介な副作用を引き起こすことがある。HCV感染の治療として、インターフェロン制限レジメンとインターフェロンを用いないレジメンにおいて、HCVポリメラーゼの経口ヌクレオチド阻害薬**ソホスブビル(sofosbuvir)**を評価した。

方法

計8群の患者に非盲検治療を行った。未治療のHCV遺伝子型2型または3型感染患者40例を4群に無作為に割り付けた。この4群にはソホスブビル(用量400mg1日1回)+リバビリンを12週間投与した。このうち3群には、ペグインターフェロンα-2a投与もそれぞれ4週、8週、12週間行った。これとは別の、未治療のHCV遺伝子型2型または3型感染患者から成る2群に、ソホスブビル単剤療法を12週間、またはソホスブビル+ペグインターフェロンα-2aにリバビリンを併用する治療を8週間行った。さらに、HCV遺伝子型1型感染患者で、それまでの治療で効果が認められなかった10例と未治療の25例の2群に、ソホスブビル+リバビリンを12週間投与した。治療後24週の時点でのウイルス排除(sustained virologic response: SVR)率を報告する。

結果

無作為化された40例のうち、インターフェロン非併用でソホスブビル+リバビリンを投与した10例全例(100%)と、ソホスブビル+リバビリンを12週間、インターフェロンを4週、8週、12週間投与した30例全例(100%)に、24週の時点でSVRが認められた。これとは別のHCV遺伝子型2型または3型感染患者では、ソホスブビル+ペグインターフェロンα-2aにリバビリンを8週間投与した10例全例(100%)と、ソホスブビル単剤療法を行った10例中6例(60%)に、24週の時点でSVRが認められた。HCV遺伝子型1型感染患者では、未治療の25例中21例(84%)とそれまでの治療で効果が認められなかった10例中1例(10%)に、24週の時点でSVRが認められた。有害事象は、頭痛、倦怠感、不眠、悪心、発疹、貧血が高頻度に認められた。

結論

未治療のHCV遺伝子型1型、2型、3型感染患者には、12週間のソホスブビルとリバビリンの併用が有効である可能性がある。(Pharmasset社, Gilead Sciences社から研究助成を受けた。ClinicalTrials.gov 番号:NCT01260350)

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/iryosanyo/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

Q: IFN治療以外に肝臓の治療は
どんなものがあるのでしょうか？

対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

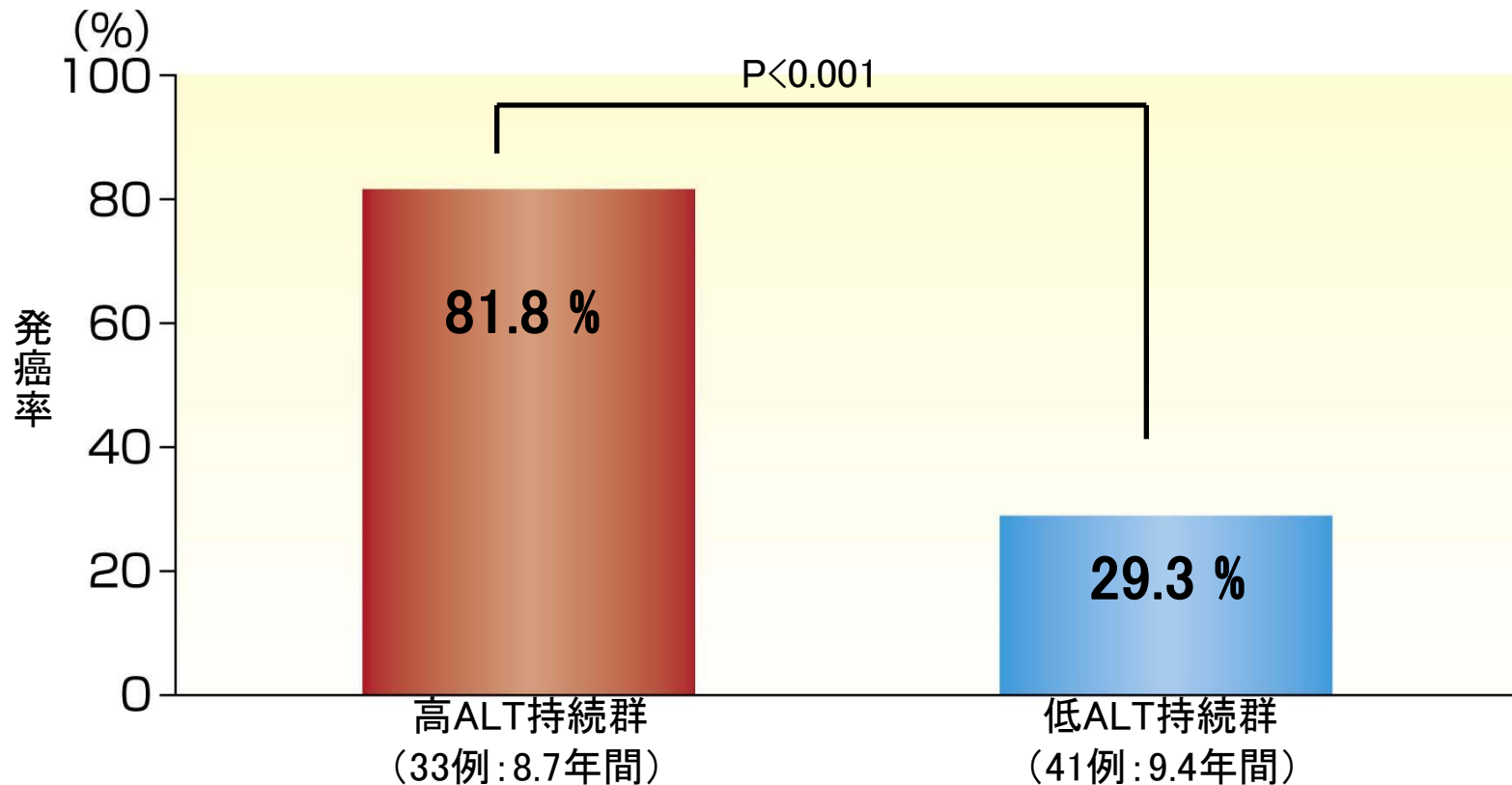
ウルソ+SNMC60~100ml週3~4回

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)+瀉血

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

C型慢性肝炎から肝癌への進展

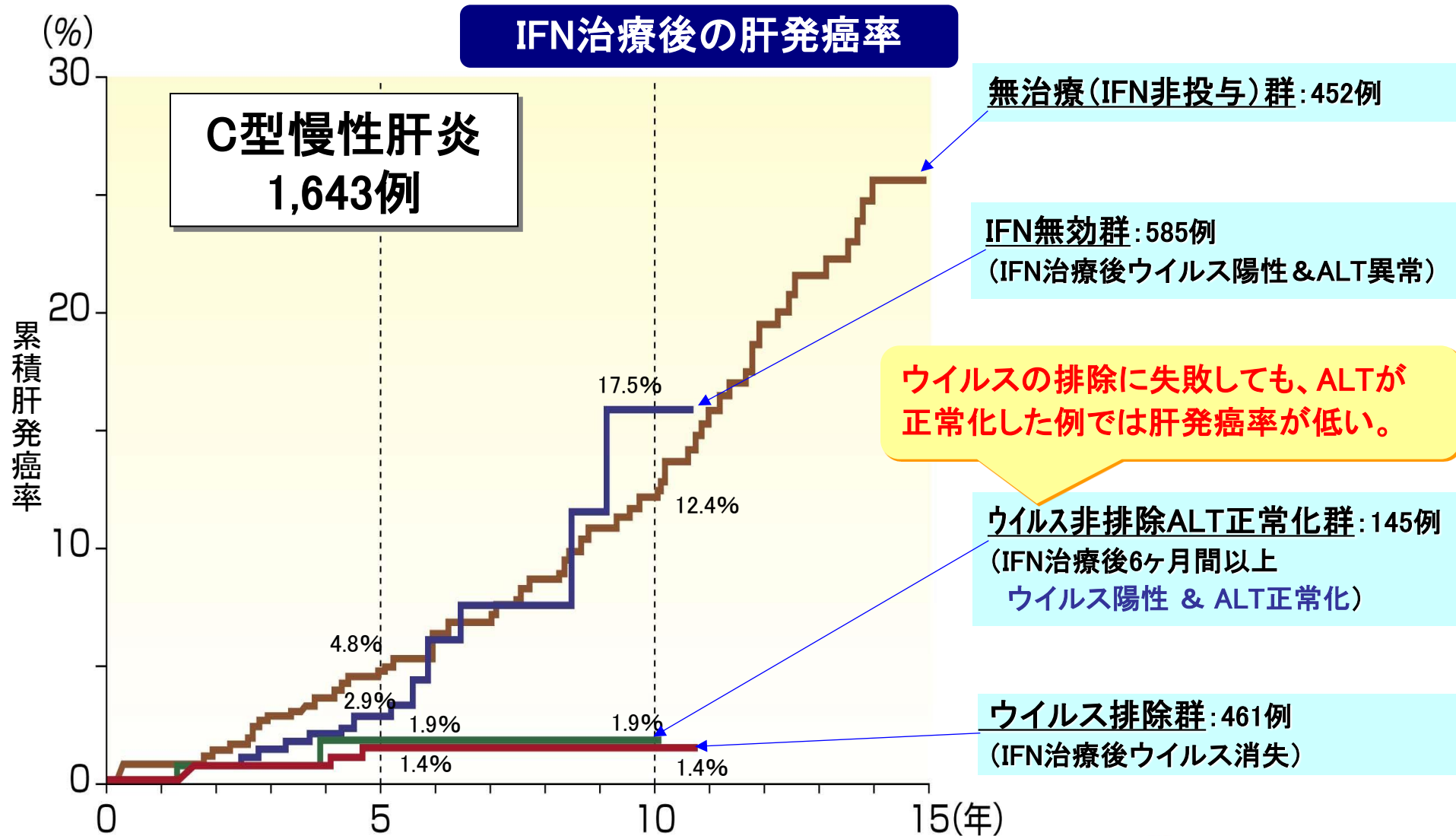
ALTを低値に維持することにより、肝発癌の抑制が可能



● 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）

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)

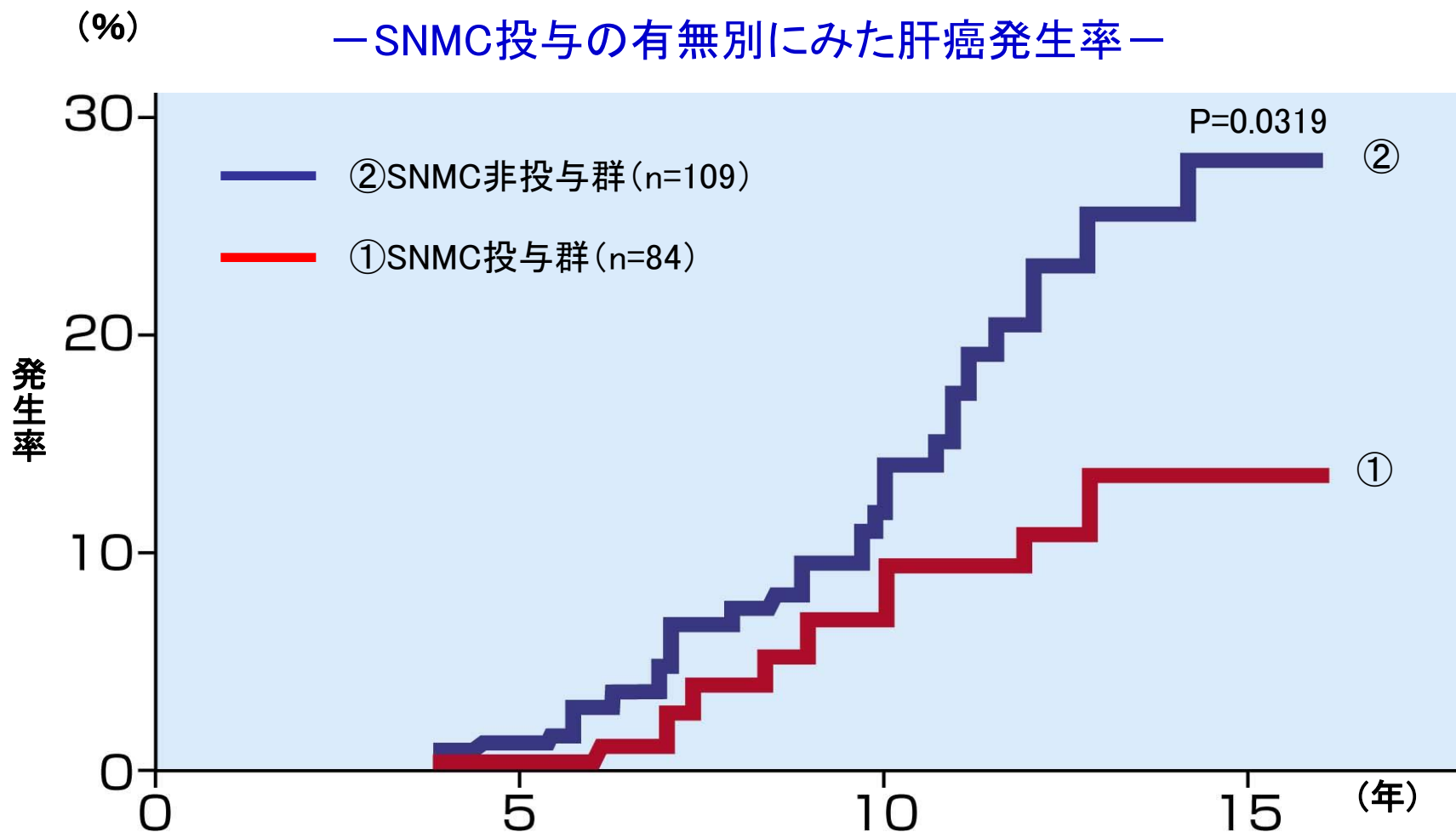


肝底護剤

SNMC:強カネオミノファーゲンC



肝庇護療法(SNMC)でAST、ALTを低く保つことで肝癌の発症率は抑制



Arase Y. et al : Cancer 79(8), 1494-1500, 1997.

肝庇護療法

肝機能を改善して肝炎の悪化を防ぐ

- グリチルリチン配合剤

- 強力ネオミノファーゲンシー®

- グリチロン配合錠®



肝臓の細胞膜を強くすることによって、
肝細胞の破壊を防ぐ働きがあります。

※低カリウム血症・・・倦怠感、手足に力が入らない、尿量が多い、
むくみ、血圧の上昇

- タチオン注射用(グルタチオン)

抗酸化作用により、肝細胞の障害を防ぐ。

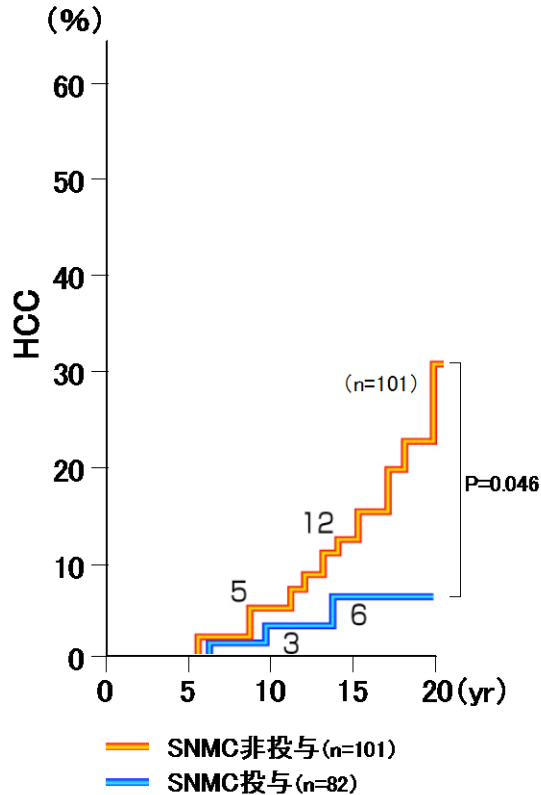
こやま薬局
黒紙崇彰先生から借用

SNMCによる肝発癌抑制効果 (線維化進行度別)

- 血小板数
(目安)

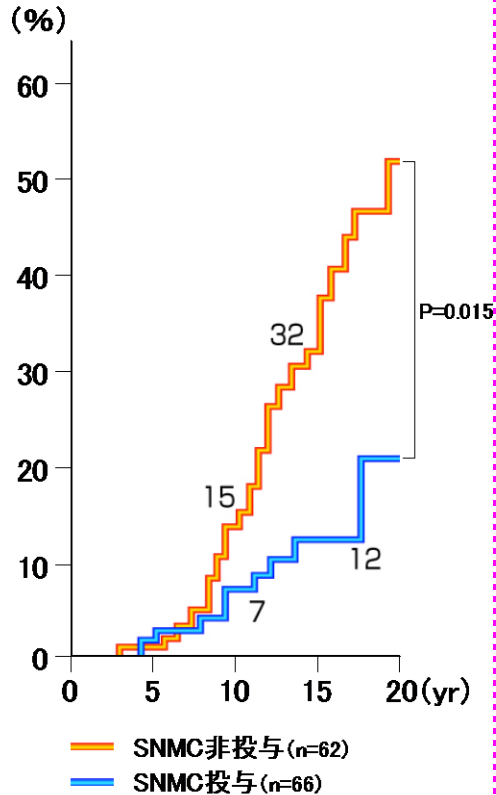
15~18万

F1



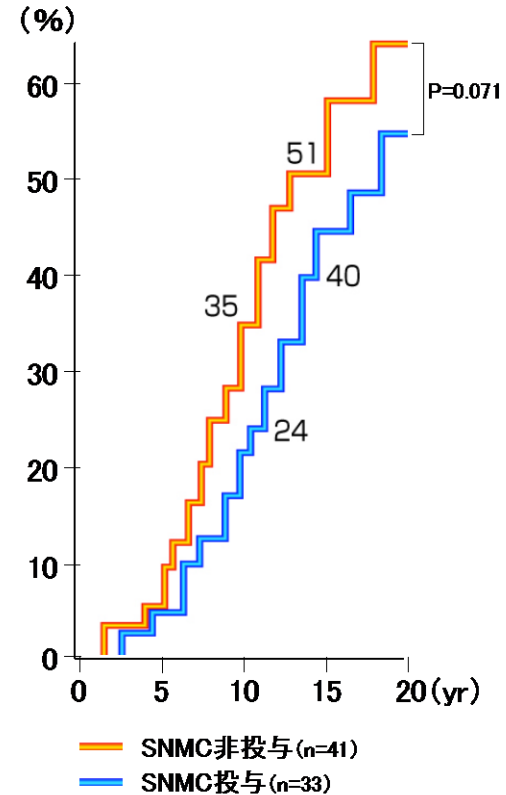
13~15万

F2



10~13万

F3



ウイルス駆除困難でSNMCによる治療例

- ・肝線維化が軽度・中等度の症例(F1-2まで)では、ALTを正常上限の2倍(80 IU/L)以内に維持することにより肝発癌が抑制される
- ・肝線維化進展例(F3-4)では、肝発癌抑制のためにはALTを正常値の40以内に維持する必要がある
- ・F3の症例では40以内、F1、F2の症例では80以内に維持できない症例では**IFN少量長期療法**を検討する必要がある

先発品？後発品？ どちらを使ったらよいの？

当院の処方例数（H23年2月～5月）

ウルソ 142例、ウルソデオキシコール散 57例

* PBCには必ずウルソを投与しているが、その他は後発でもOK！先発品を使っている症例が多かった。

SNMC 65例 グルコリンS 5例

SNMCを使用しているケースが多い。

SNMC 継続群と後発品への変更群の背景

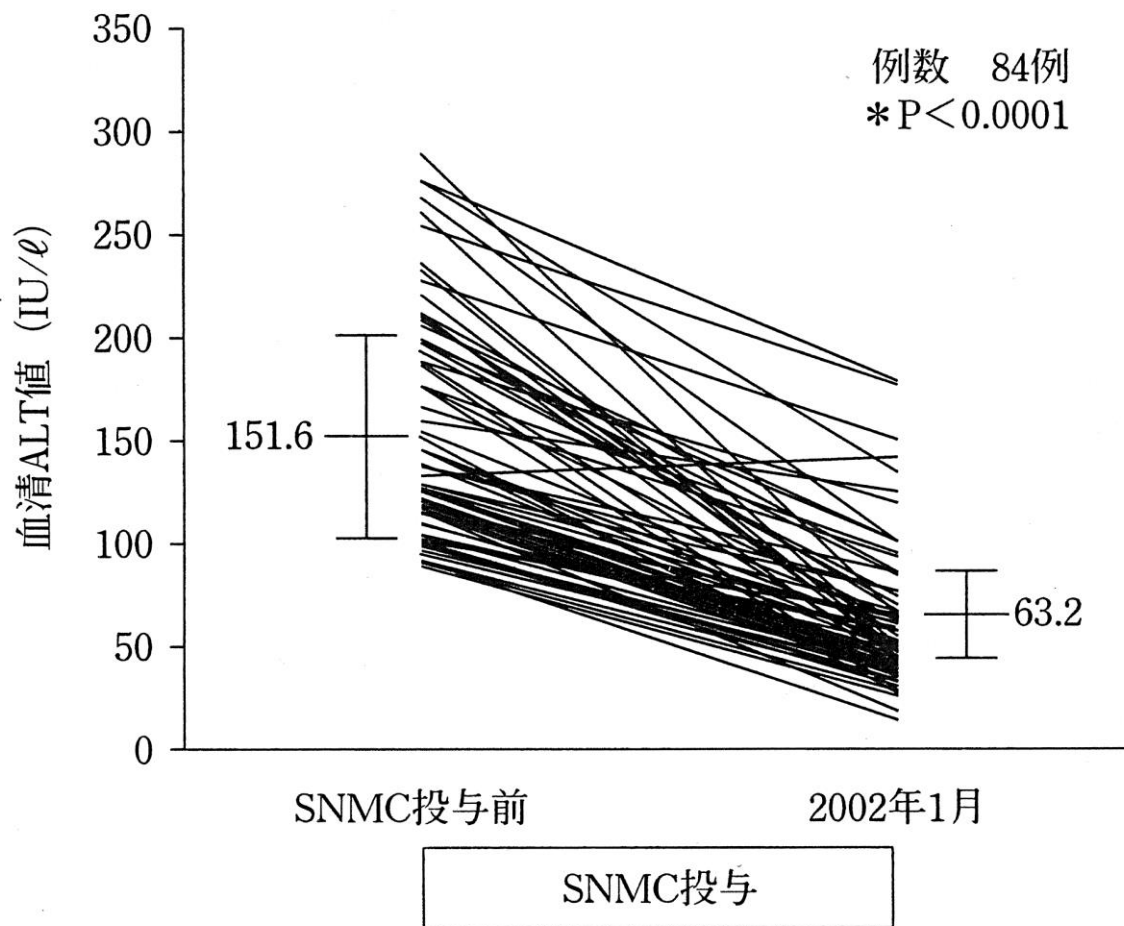
	継続群 (36例)	変更群 (48例)	全体 (84例)
男性 例 (%)	19 (52.8)	25 (52.1)	44 (52.4)
平均年齢 (歳)	64.6	62.1	63.5
IFN 治療歴 例 (%)	25 (69.4)	33 (68.8)	58 (69.0)
HCV RNA ≥ 100 KIU/ml 例 (%)	34 (94.4)	42 (87.5)	76 (90.5)
Genotype 1b 例 (%)	31 (86.1)	43 (89.6)	74 (88.1)
肝硬変 例 (%)	10 (27.8)	13 (27.0)	23 (27.4)
SNMC 前平均 ALT 値 (IU/l)	150.6	152.4	151.6
2002年1月の平均 ALT 値 (IU/l)	61.1	64.7	63.2
2002年1月の ALT 値 < 60例 (%)	26 (72.2)	35 (72.9)	61 (72.6)

IFN, interferon : HCV, hepatitis C virus : SNMC, stronger-neo-minophargen-C

SNMC 継続群と後発品への変更群の ALT 値変動比

	継続群 (36例)	変更群 (48例)	P 値
前値比 (4月 ALT/1月 ALT)			
平均 \pm 標準偏差	1.00 \pm 0.26	1.97 \pm 1.38	< 0.0001
前値比1.25倍以上 例 (%)	5 (12.5)	35 (87.6)	< 0.0001
前値比1.5倍以上 例 (%)	1 (2.8)	26 (54.2)	< 0.0001
前値比2.0倍以上 例 (%)	0 (—)	14 (29.2)	0.0011
前値比3.0倍以上 例 (%)	0 (—)	7 (14.6)	0.0181

SNMC, stronger-neo-minophargen-C : ALT, alanine aminotransferase

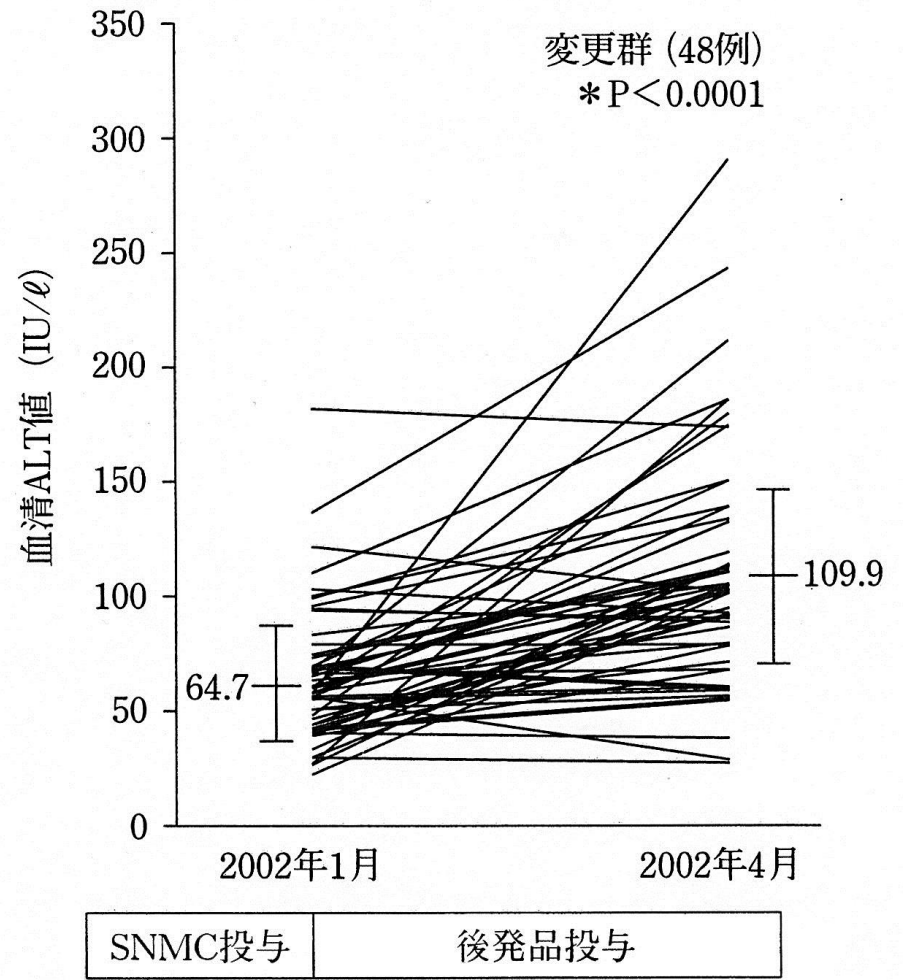
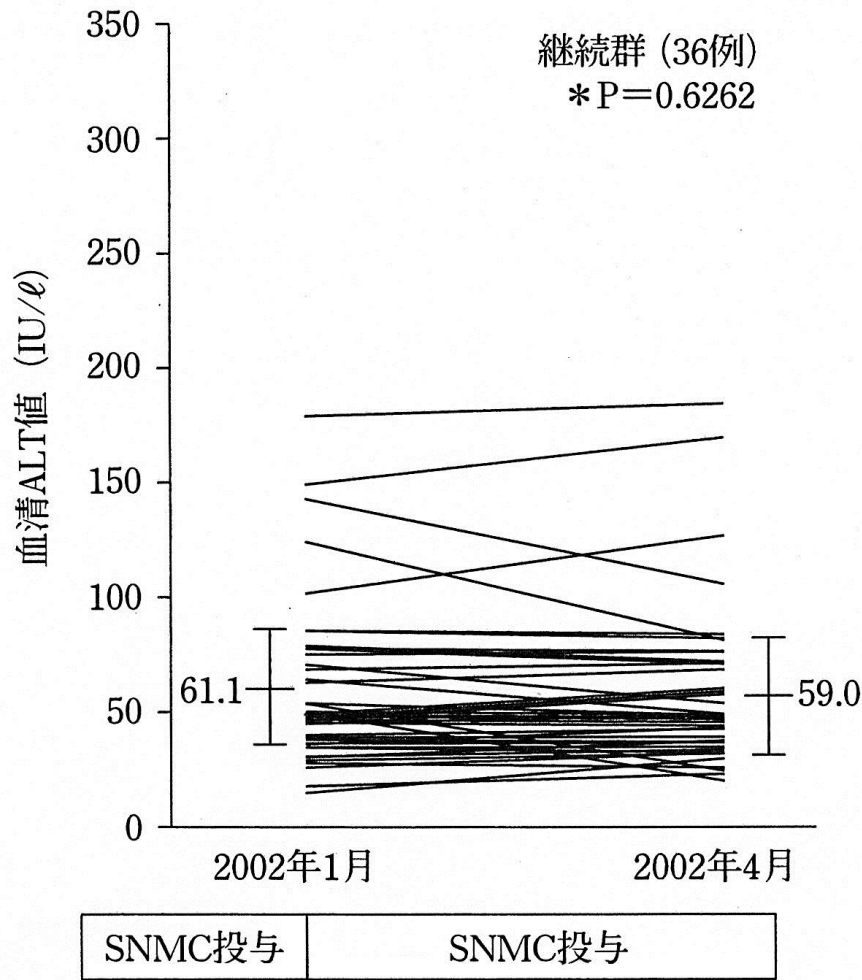


SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase

SNMC 投与前と2002年1月の平均値と標準偏差を表示した。

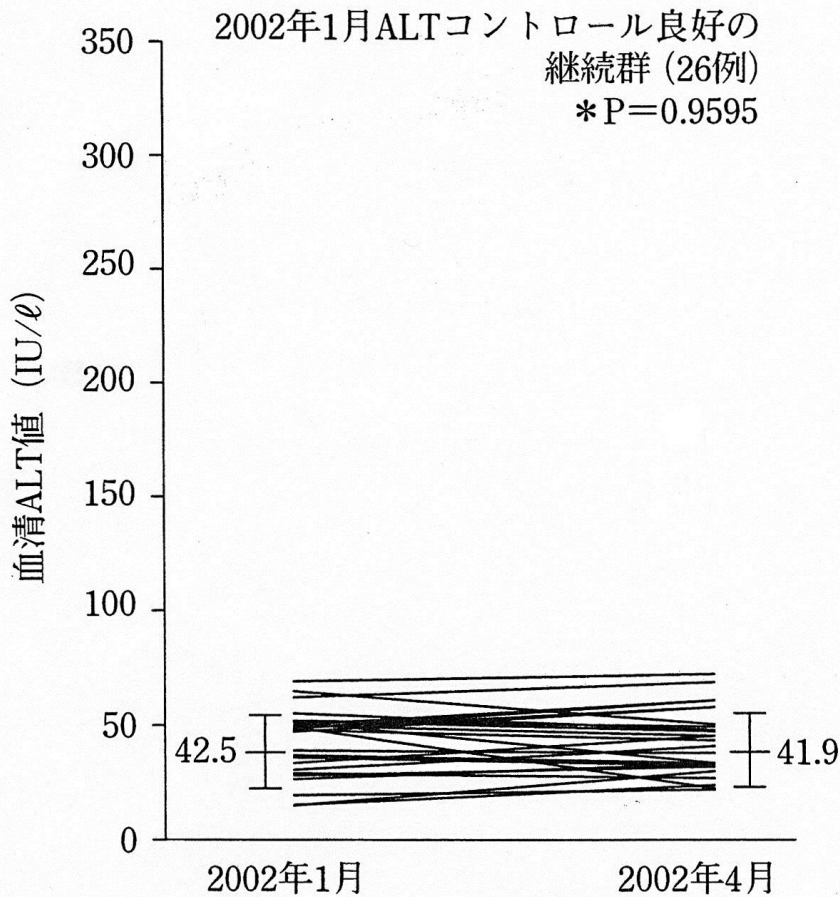
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

後ろ向き調査における SNMC 投与による血清
ALT 値の改善

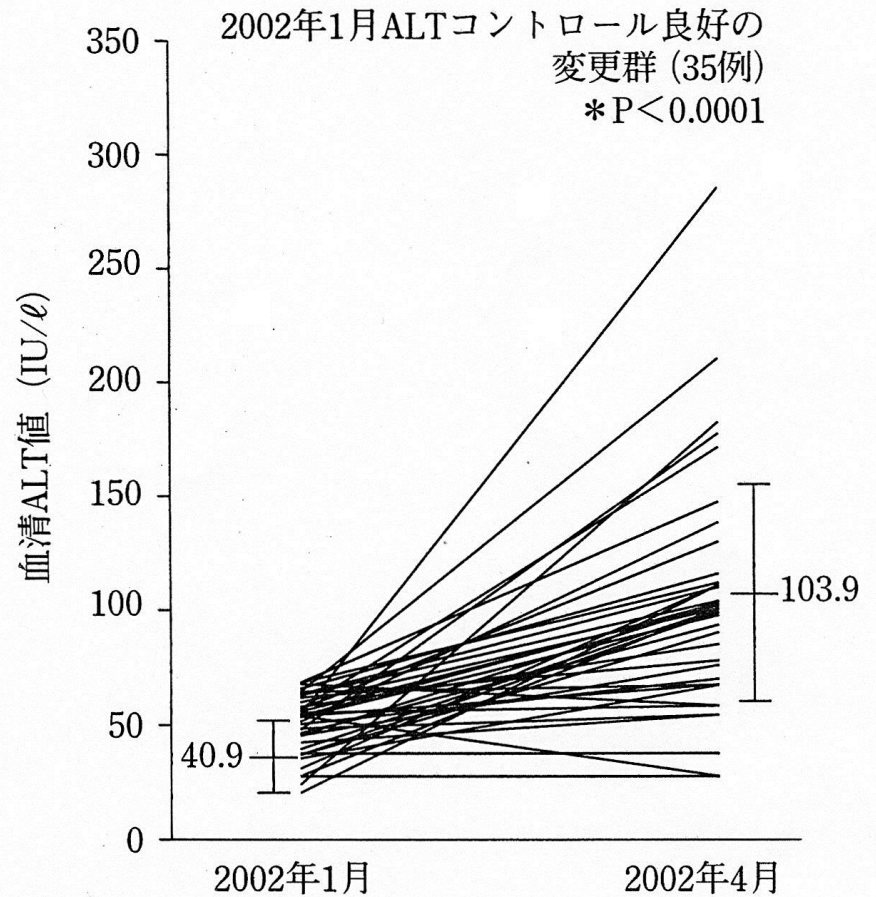


SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：全84例での比較



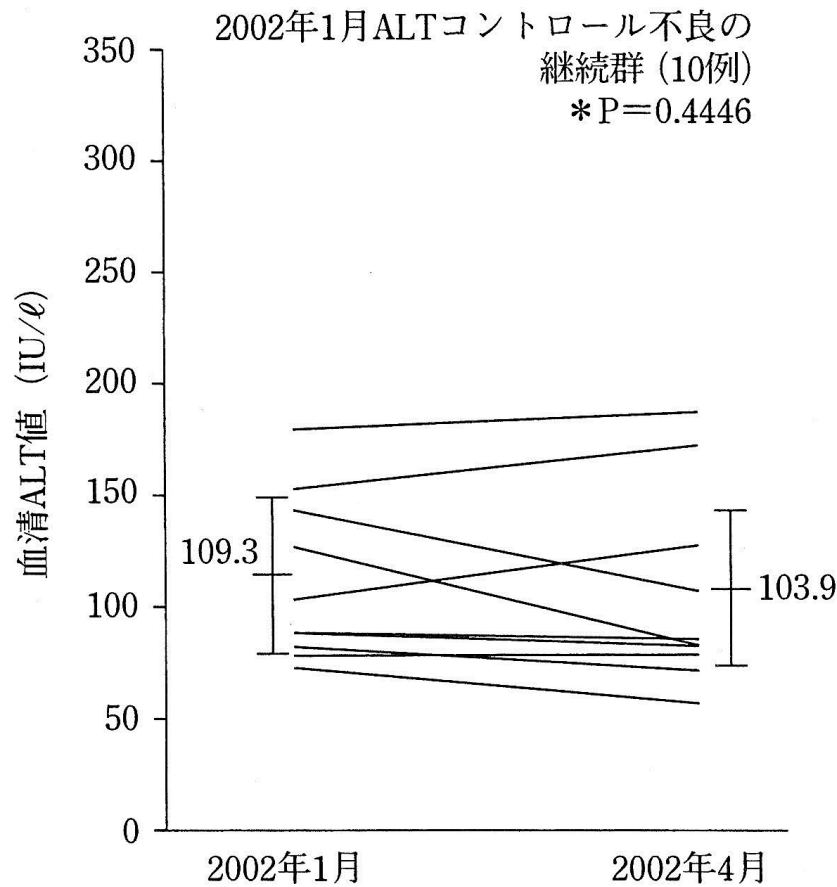
SNMC投与	SNMC投与
--------	--------



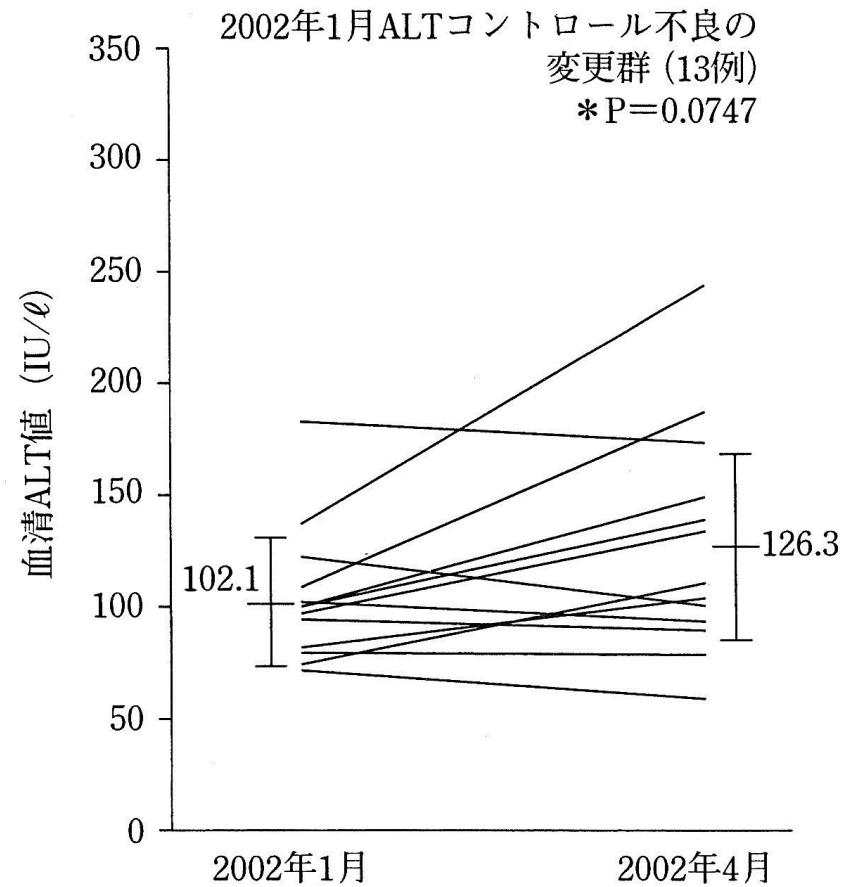
SNMC投与	後発品投与
--------	-------

SNMC, stronger-neo-minophargen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：コントロール良好例 (2002年1月の血清 ALT 値<60 IU/l) での比較



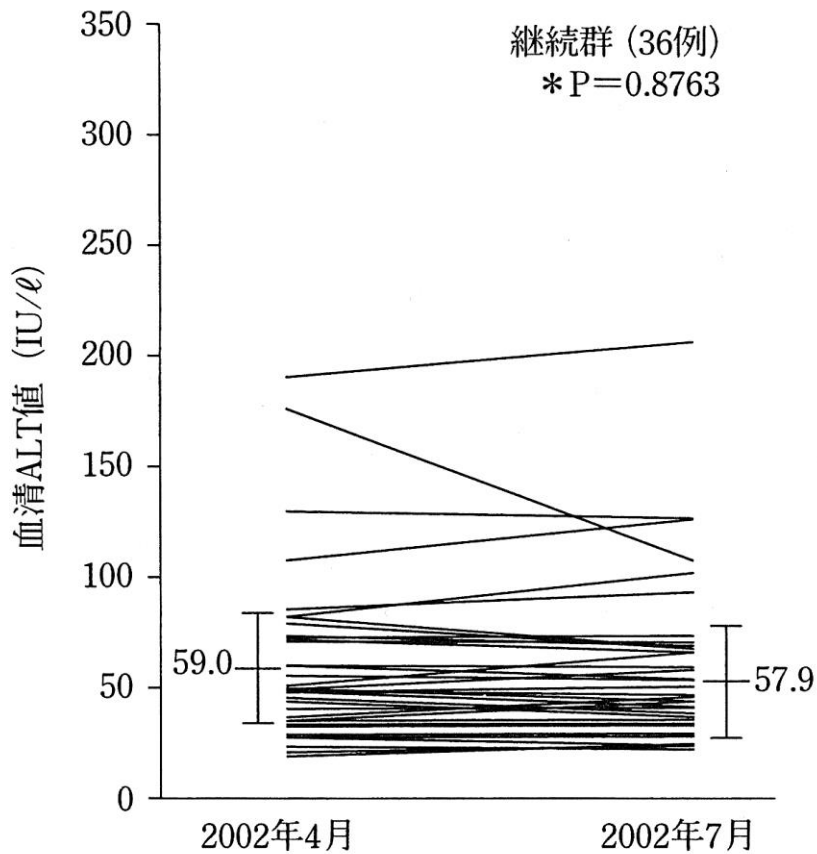
SNMC投与	SNMC投与
--------	--------



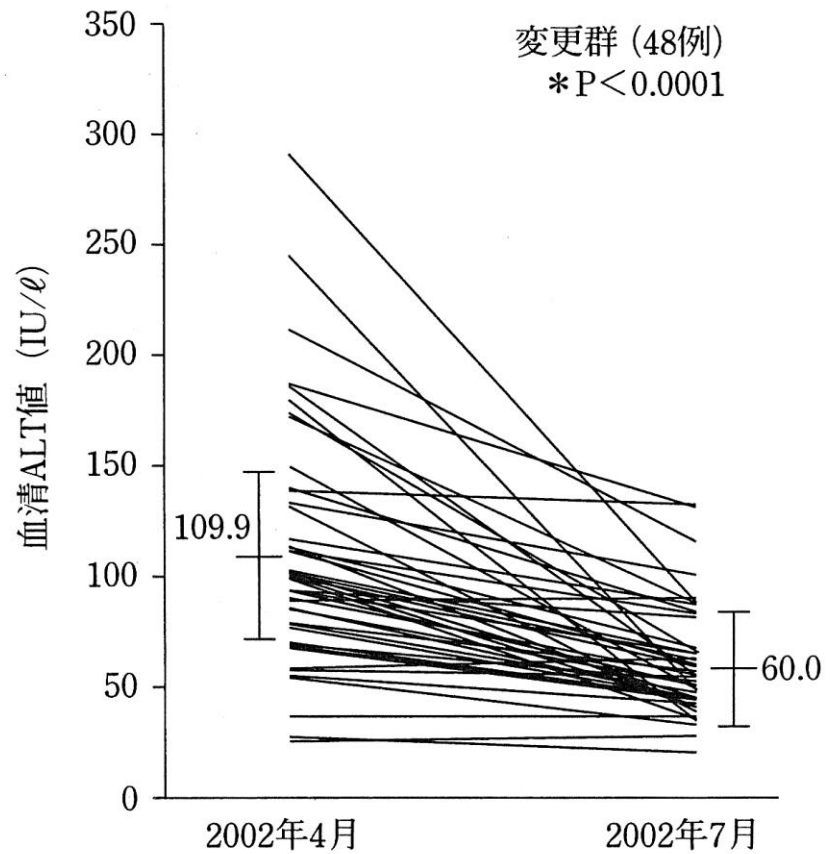
SNMC投与	後発品投与
--------	-------

SNMC, stronger-neo-minophargen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動 : コントロール不良例 (2002年1月の血清 ALT 値 ≥ 60 IU/l) での比較



SNMC投与	SNMC投与
--------	--------



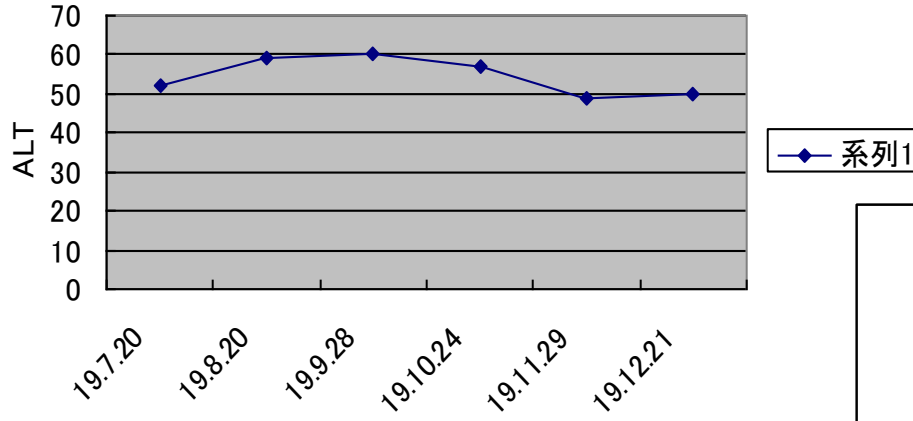
後発品投与	SNMC投与
-------	--------

SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
 *は Wilcoxon's signed rank 検定。

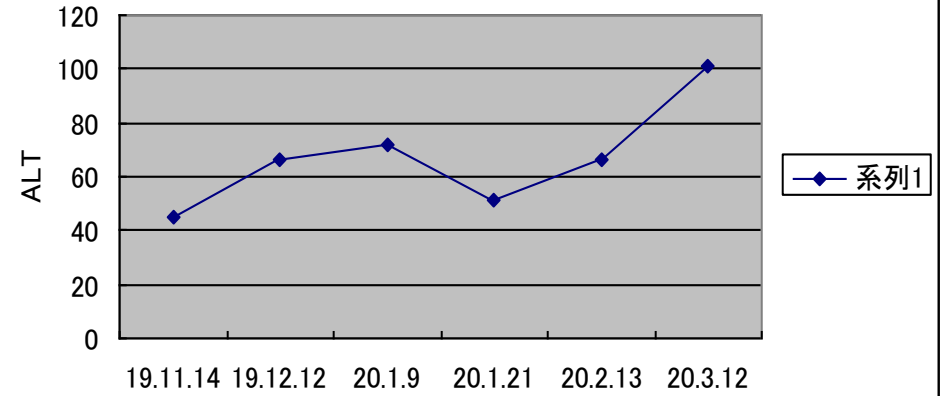
SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：後発品への変更群を再び SNMC 投与へ戻しての比較

当院の症例
ネオファーゲン100mlからSNMC60ml
への切り替え

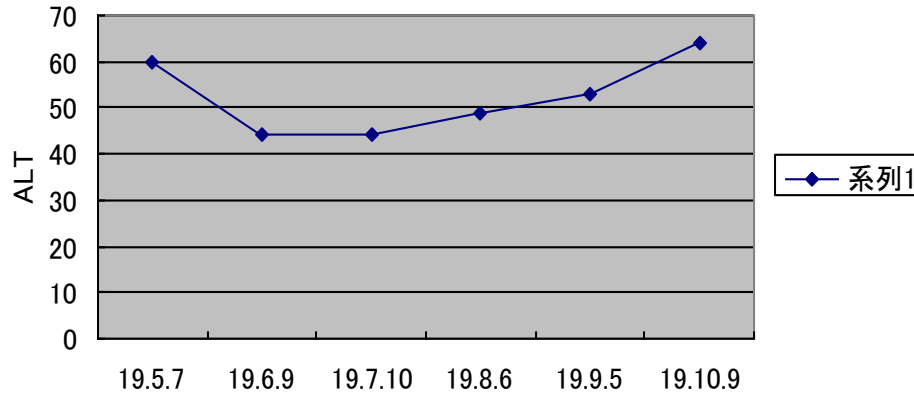
I.W



T.K



M.O



肝庇護剤

ラエンネック(ヒト胎盤抽出物)

川ロメディカルクリニック

通所リハビリセンター ひかり

川ロメディカルクリニック

川ロメディカル
クリニック
一般内科 / 消化器科 / 腎臓科
泌尿器科 / 皮膚科 / 小児科

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)+瀉血

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

細胞増殖因子・サイトカイン含有量定量試験

検体名: LAENNEC: ヒト・プラセンタ抽出物 (LOT. 29, 31,33,KD-60316)

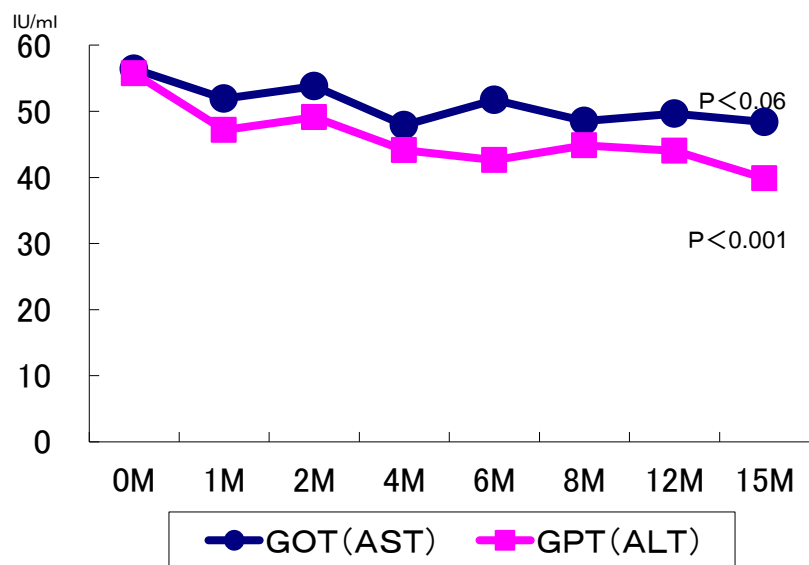
日本生物製剤じから提供
ELISA法で測定

定量項目	定量値	定量項目	定量値
1. HGF	0.13ng/mL	13. IL-1 β	6. 8pg/mL
2. アディポネクチン	163.68pg/ml	14. IL-2	1.622pg/ml
3. EGF	2.6pg/mL	15. IL-3	18pg/mL
4. FGF-Basic	4. 3pg/mL	16. IL-4	0. 8pg/mL
5. G-CSF	6. 6pg/mL	17. IL-5	3. 6pg/mL
6. M-CSF	87pg/mL	18. IL-6	N.S.
7. IGF-1 (SomatomedinC)	4. 1ng/mL	19. IL-8	8. 8pg/mL
8. TGF- β 1	0. 50ng/mL	20. IL-10	1. 2pg/mL
9. PDGF-BB	13. 5pg/mL	21. IL-12	4. 6pg/mL
10. VEGF	28pg/mL	22. IFN- γ	0. 01IU/mL
11. TNF- α	N.S.	23. Leptin	1. 2ng/mL
12. IL-1 α	7. 3pg/mL	24. DHEA (DHEA-S)	20ng/mL以下

※1:再現性に欠けるため 各定量値は、当該3LOTの平均値

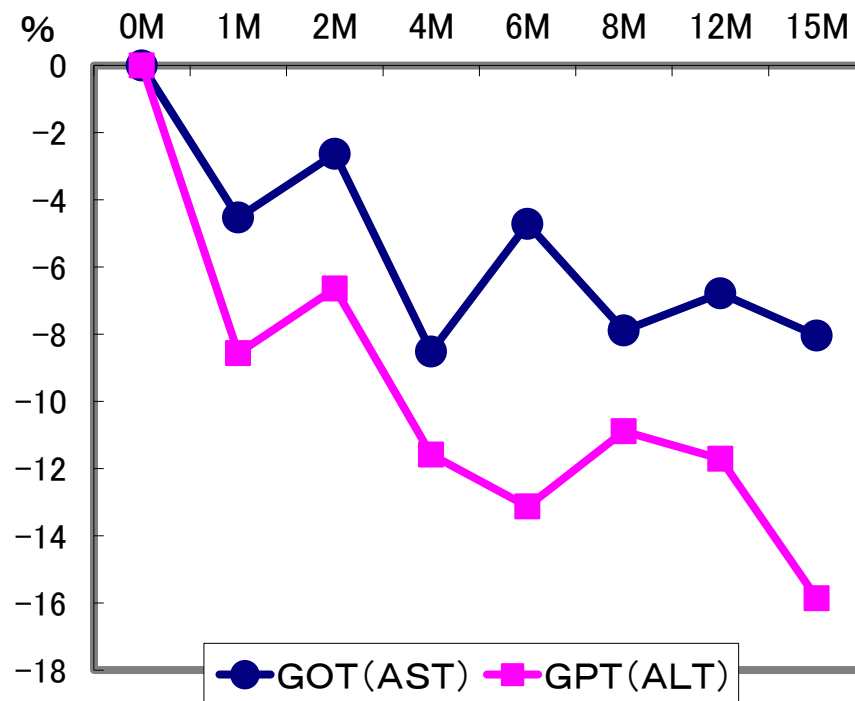
AST・ALT値の推移 (N=134)

実測値



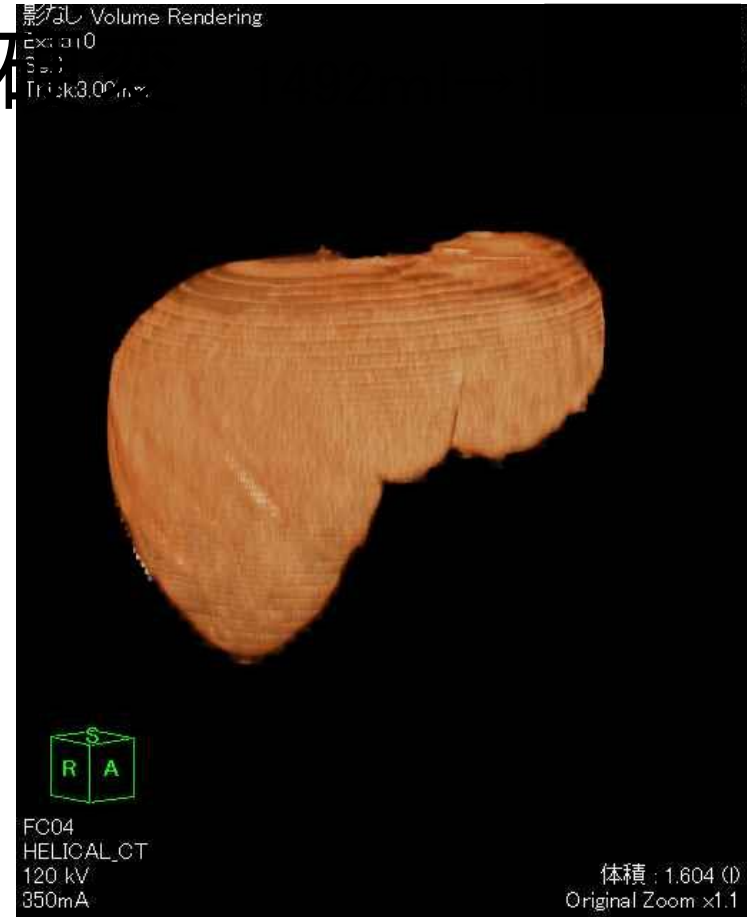
	0M	1M	2M	4M	6M	8M	12M	15M
GOT (AST)	56	52	54	48	52	49	50	48
GPT (ALT)	56	47	49	44	43	45	44	40

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%

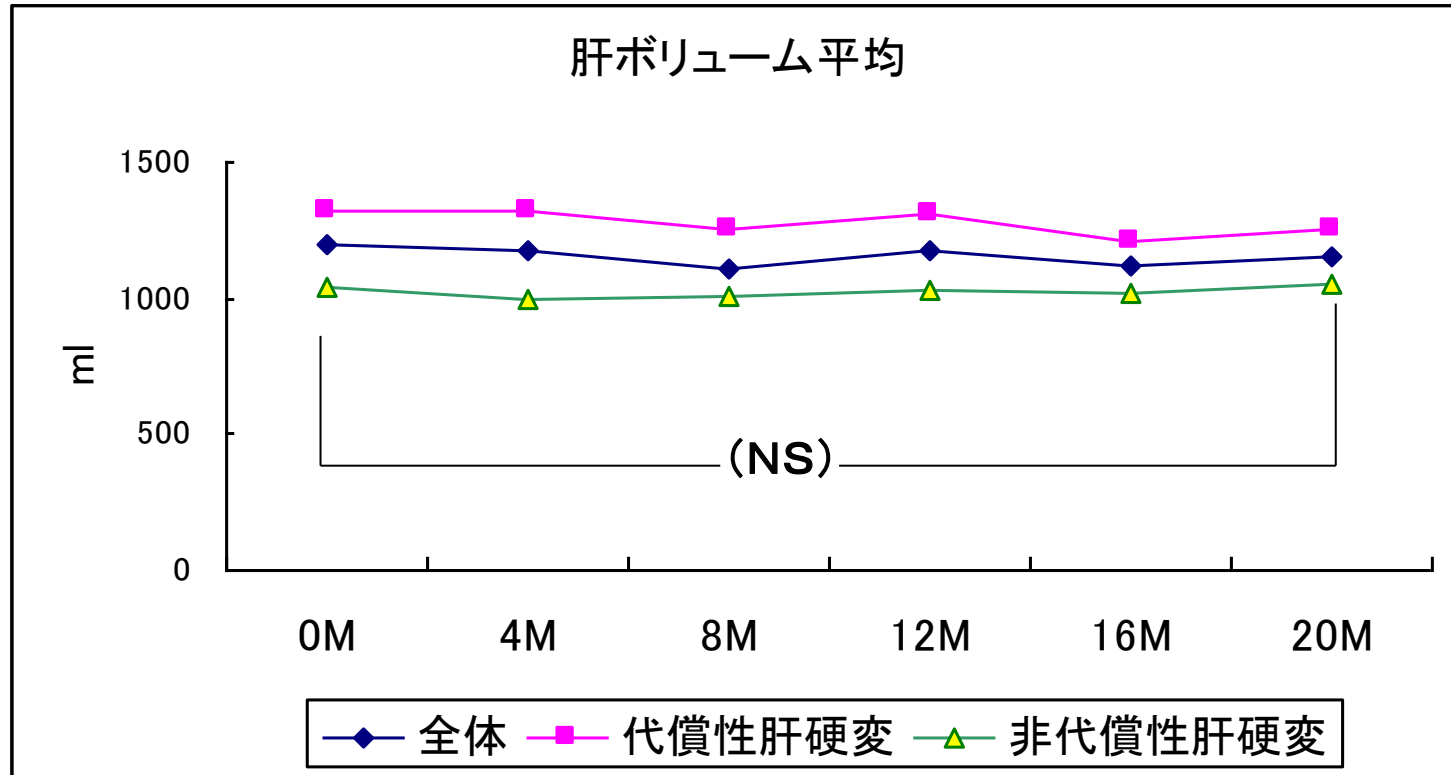
肝石



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

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

肝庇護剤

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

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)+瀉血

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

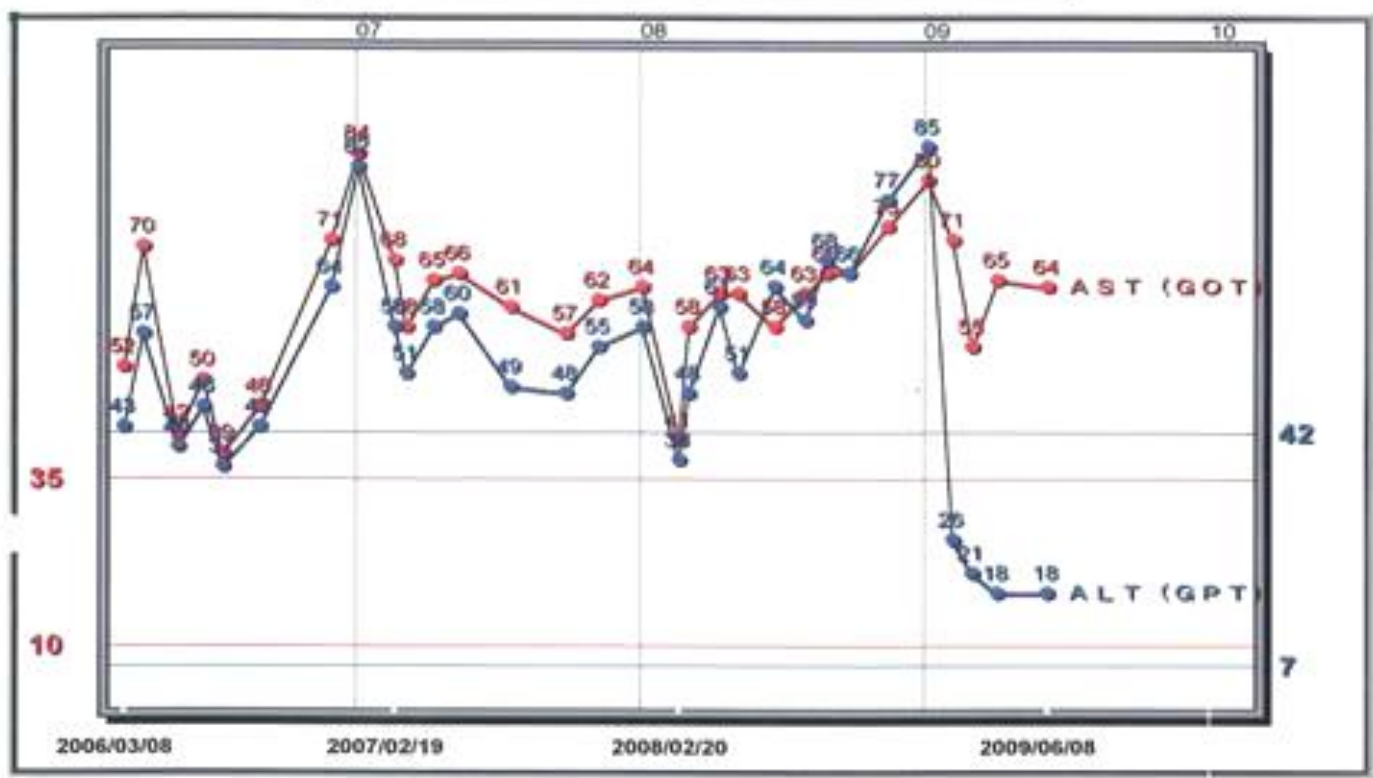
BDD: Biphenyl Dimethyl dicarboxylate (GPT低下薬)
チョウセンゴミシの有効成分Schizandrin Cのアナログ
製剤。1977年にウイルス性肝炎の治療薬として中国で
開発された。中国ではB型肝炎の治療薬として使用さ
れている。

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

心中医学研究所; 野村正和

この薬剤の内服に関しては医師とよく相談してください！

AST(GOT)(61)(10-35) ● 〇 ALT(GPT)(51)(7-42) ● 〇



検査項目	基準値	5/03/08	6/04/05	6/05/19	6/06/21	6/07/15	6/08/01	6/12/04	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	7/07/12	7/09/29	7/11/12	8/01/04	8/02/20	8/03/03	8/04/11	8/05/07	8/06/23	8/08/04	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	↑ 66	↑ 66

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

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)+瀉血

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

瀉血(しゃけつ)療法

標準的な1回の瀉血量は200-400mlです。2~4週に1回の割り合いで実施していきます。

初期瀉血 : ひたすら抜くのではなく、体内に貯まっている鉄分の量を知る目安でもあるフェリチンという血液検査の値が10ng/mlになるまで瀉血を繰り返し実施します。ここまでが初期瀉血です。

維持瀉血 : フェリチン値が目標値になれば一時、瀉血を中止し、しばらくして再度フェリチンの値が上昇すれば瀉血を行います。これが維持瀉血です。

ただし、慢性肝炎が進行して肝硬変になられている方は貧血があったり、低アルブミン血症などの栄養障害があったりするので、1回の瀉血量や回数は医師が決定します。また身体の小さい方や、200~400ml抜くことが不安な方は、1回量が50~100mlと少ない量の瀉血でも、鉄分を抜くことが可能です(ただし1回の瀉血量が少ない場合、同じ量の鉄を除くためにはトータルの瀉血の回数は増えますが)。重要なのは、1回の瀉血量ではなく、過剰の鉄分を抜くことです。



図3 瀉血療法の光景(市立奈良病院 外来にて)

市立奈良病院 消化器科
角田 圭雄先生のHPから引用

<http://www.narajadecom.jp/user/shaketsu.pdf>

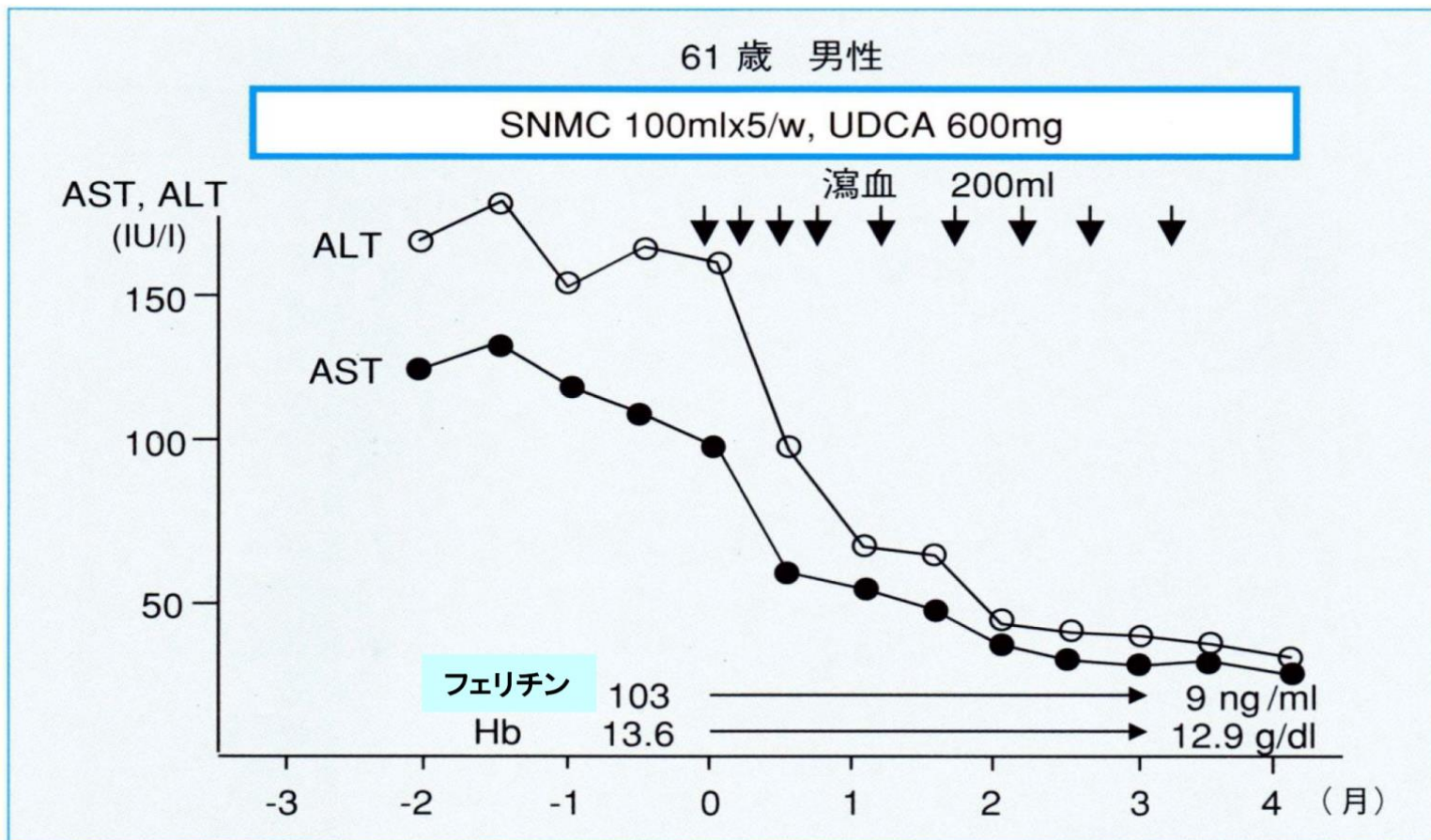


図4 瀉血療法が奏効したC型肝炎の1例 (参考図書より引用)

SNMC: 強カネオミノファーゲンC, UDCA: ウルソデオキシコール酸

市立奈良病院 消化器科
角田 圭雄先生のHPから引用

<http://www.narajadecom.jp/user/shaketsu.pdf>

Q: 食事はどのようにしたらよいですか？

肝炎・肝硬変の初期

脂肪肝にならないようにする: **太らない**
鉄制限: 肝臓の炎症を抑えるため

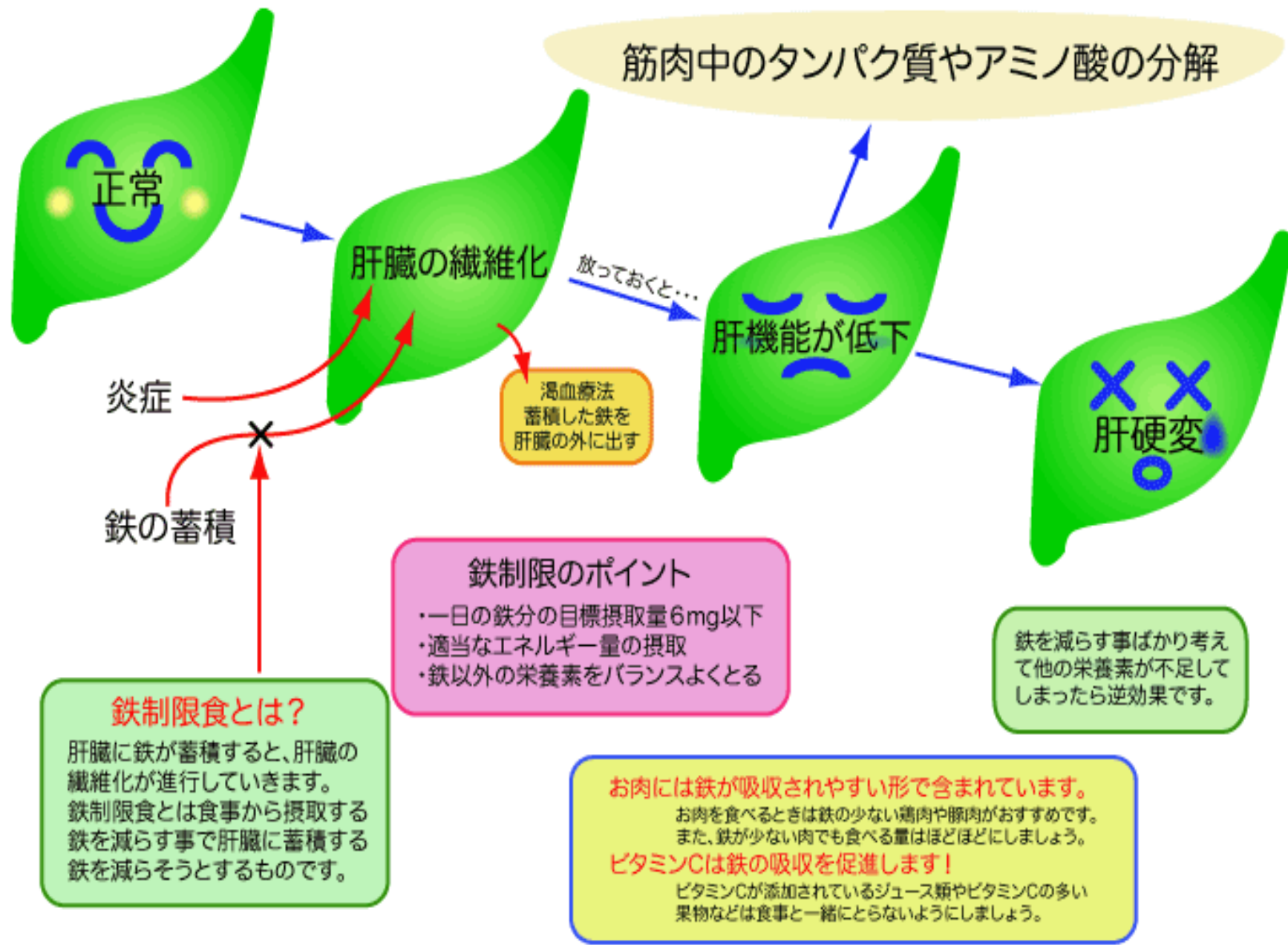
進行した肝硬変

塩分制限

蛋白は摂取するべきであるが、美食は無理?: アンモニアが上昇しやすい

線維の多く含んだ食材を選び、便秘にならないようにする

鉄制限食の基本的な考え方





漢方療法

漢方薬投薬件数

H20.8.1～H21.8.31

	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
	クラシエ	葛根湯
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

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 UENO^b
 Kaoru MIYAKAWA^b Shinichi OKAWA^b

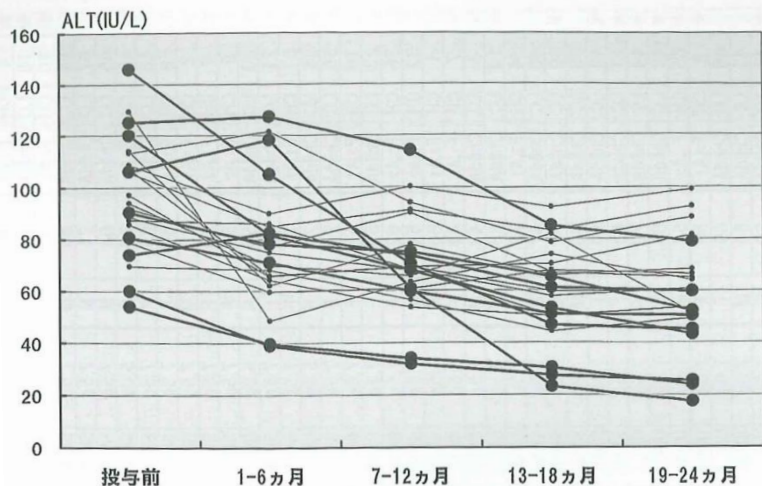
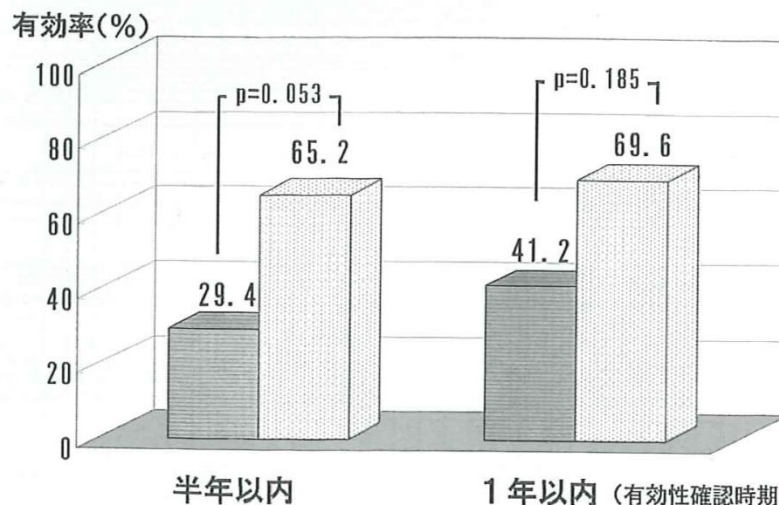


図1 全解析例40例中十全大補湯を2年間投与し続け観察しえた23症例



■ 男性 (n=17) □ 女性 (n=23)

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

川ロメディカルクリニック

通所リハビリセンター ひかり

対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

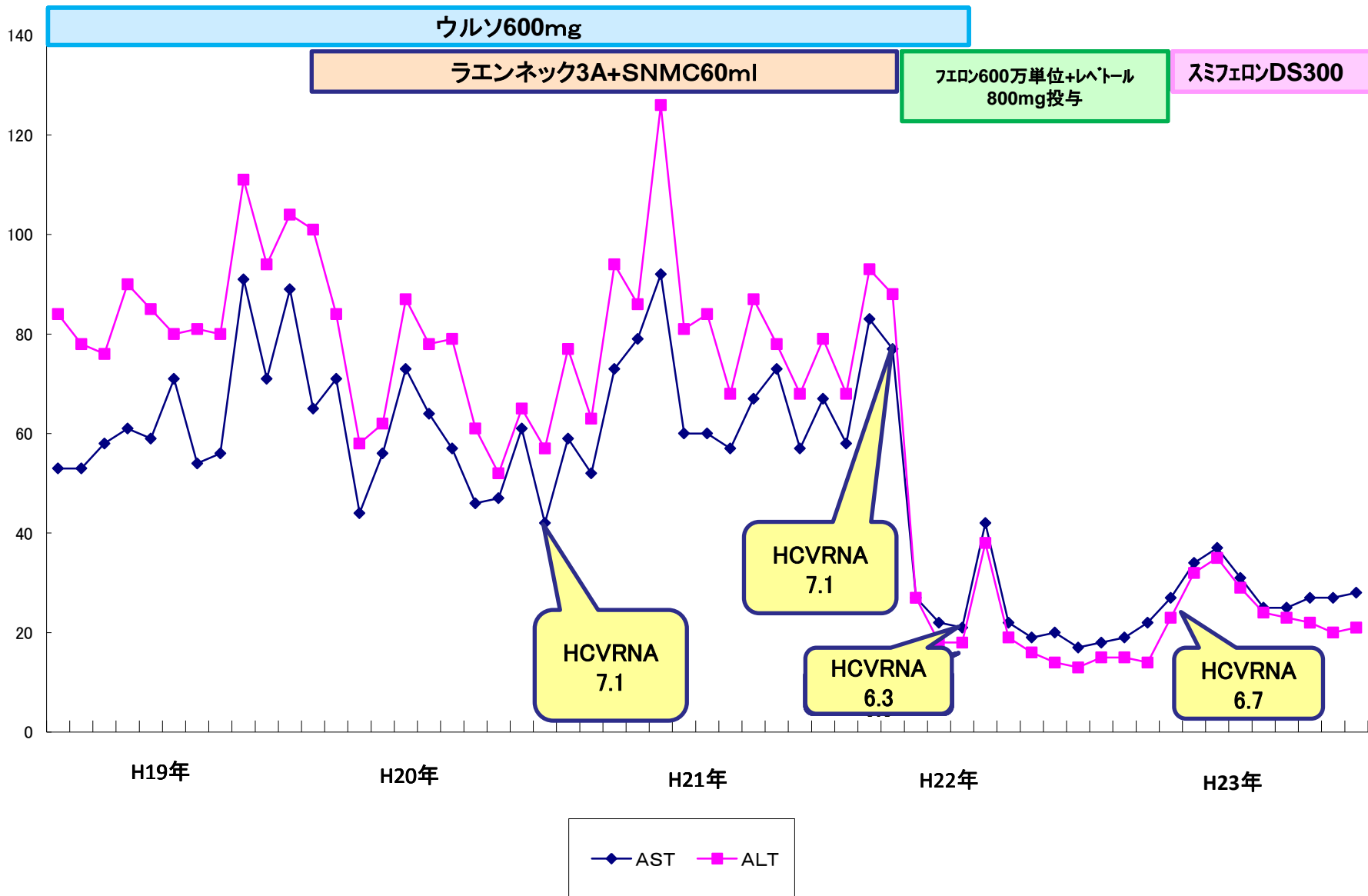
ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

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)+瀉血

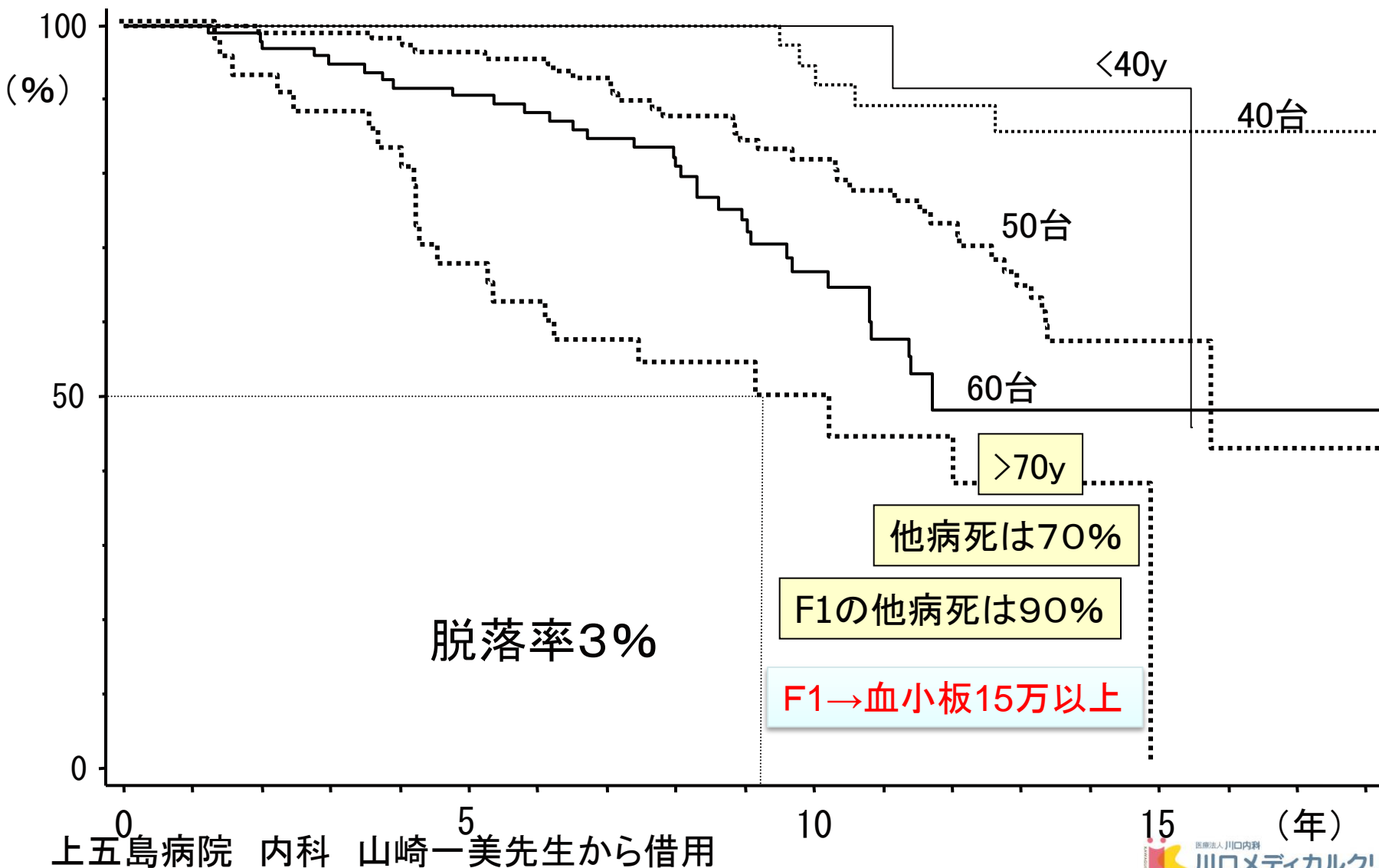
その他: SNMC代替療法: PEGIFN **Classical-IFN 少量長期**

IFN少量長期:58歳 男性



Q: もう70歳を過ぎていますが、C型肝炎の治療はどのようにしたらよいでしょう？

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)



Q: 日常生活はどのようにしたらよいのですか？

ALTの値で生活度を決める

ALT値 (IU/ml)	生活度
～100	通常の生活で良いが、無理をしないようにする。
100～300	食後30分の安静(臥位、座位でもよい)が必要。 超過勤務はできるだけ避ける。
300～	できれば職は休務として、自宅にて安静加療にする。 入院と同じような安静とする。 黄疸が出現し増悪するようならば入院加療が必要。

Q:どのくらいの間隔で通院したらよいのですか？

急性肝炎: 大体のケースは入院になることがあります。黄疸があったり、ALT値が1000以上のときは即日入院を覚悟してください。

慢性肝炎の活動期:

2～4週間ごとに通院。エコーは3～4カ月ごと。

慢性肝炎の非活動期:

2～6カ月ごとの通院。エコーは6カ月ごと。

IFN治療終了後:

6カ月間は毎月受診し、ウイルス検査を毎回受けてください。

6カ月間ウイルスが血液中から検出されなかった場合、3カ月ごとの受診。

肝硬変の場合:

1カ月ごとの受診。エコーなどの画像検査を3～4カ月ごとに受けてください。

針事故の対応

誤刺針の血液	B型の場合	C型の場合	特定できない場合
被患者	<p>HBsAg、HBsAbを早急にチェック(自由診療) HBsAb(-)→48時間以内にγ-gI製剤とワクチン接種(3カ月以内に3回接種) B型肝炎発症→早急にラミブジンの内服開始</p>	<p>HCV抗体、HCV-RNAのチェック(自由診療)</p>	<p>AST、ALT、HBsAg、HCVAbは測定? (自由診療)</p>
診療所	<p>労災申請 HBsAb(-)→48時間以内にγ-gI製剤とワクチン接種(3カ月以内に3回接種) B型肝炎発症→早急にラミブジンの内服開始</p>	<p>労災申請(72週間までOK) 陰性→6ヶ月間トランスのチェック、1週間後にHCV-RNAのチェック 陽性→βIFN 1ヶ月間連日投与</p>	<p>労災は不認定 可能であれば誤刺針血液元の患者の血液検査の実施 左記と同じようにするかどうかは本人と相談</p>

病気に打ち勝つ3原則

1. 肝臓病について正しい知識を身につけること
2. 良い意味で病気に関して無頓着になること
笑うこと
3. 病気に対して前向きであること

