

肝臓教室

最終章のC型慢性肝炎治療

川口メディカルクリニック
院長 川口光彦



総論



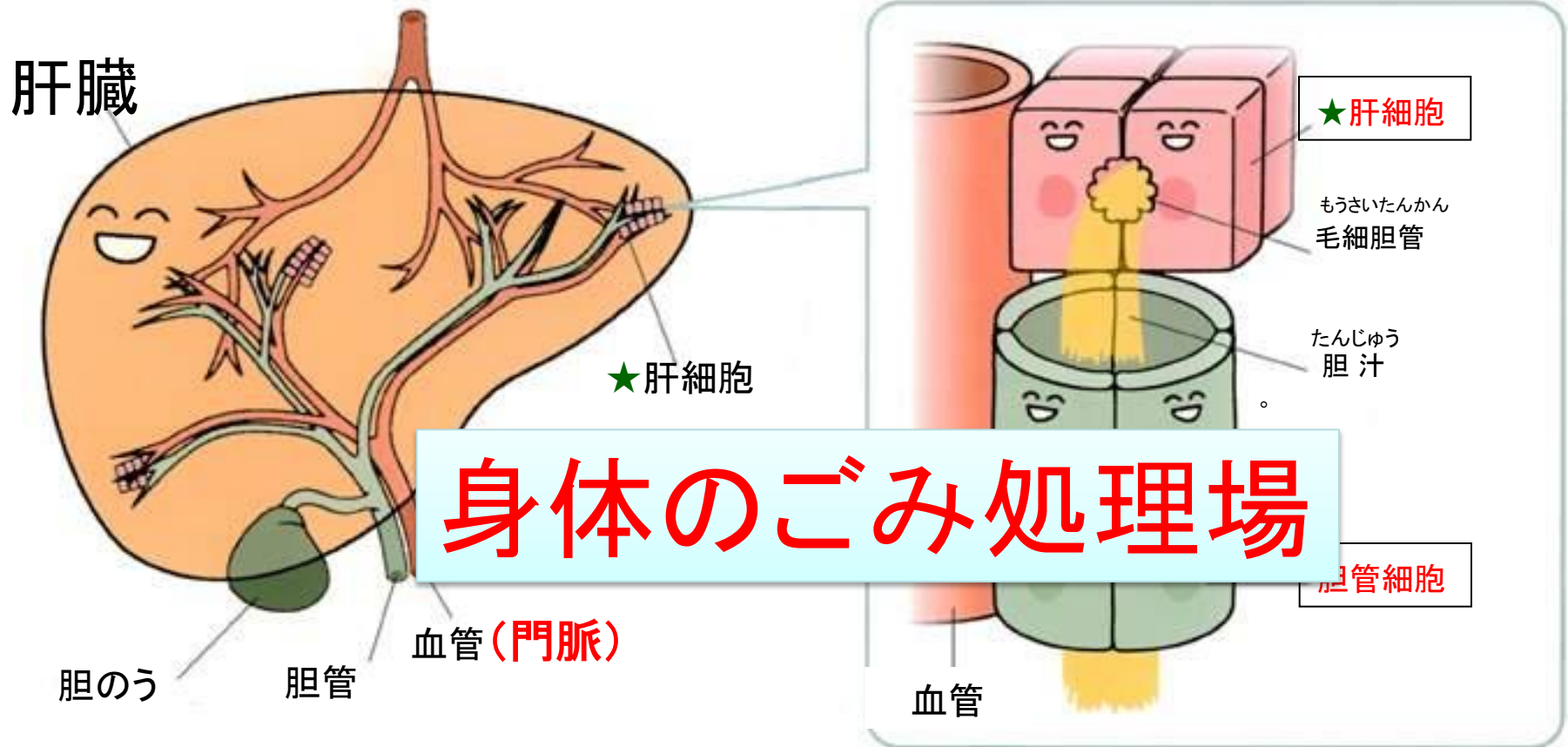
沈黙の臓器「肝臓」の構造

肝臓はどこにあるの？



- ・人体最大の赤褐色調の臓器
- ・重量1200～1600g(成人男性)
(体重の約2%)
- ・右葉と左葉に分かれている。
- ・「固有肝動脈」から酸素に富んだ血液が入る。
- ・「門脈」から消化管で吸収された栄養分たっぷりの血液が入る。
- ・「肝静脈」は下大静脈に注ぎ、心臓へと血液が送られる。
- ・肝臓を流れる血流量は毎分1.5L
- ・肝臓は十分な予備能力を有している為、少しぐらい働きが衰えても自覚症状が出にくい。

肝臓の構造と働き



身体のごみ処理場

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℃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



肝機能検査「肝細胞破壊の指標」

【肝細胞の中に含まれる酵素：血清トランスアミナーゼ】

肝機能検査	臓器分布	正常値(成人)
ALT (慣用名GPT)	ALTは肝細胞 に多く存在	5～45IU/L
AST (慣用名GOT)	ASTは肝細胞 もしくは心臓 などの臓器に 多く存在	10～40IU/L

【参考】正常人：AST(GOT)/ALT(GPT)比は1.0～2.0程度

異常値のメカニズム 第4版 p267～ 医学書院
肝胆チェック(UR-042)



肝臓診療で大きく変わったところ

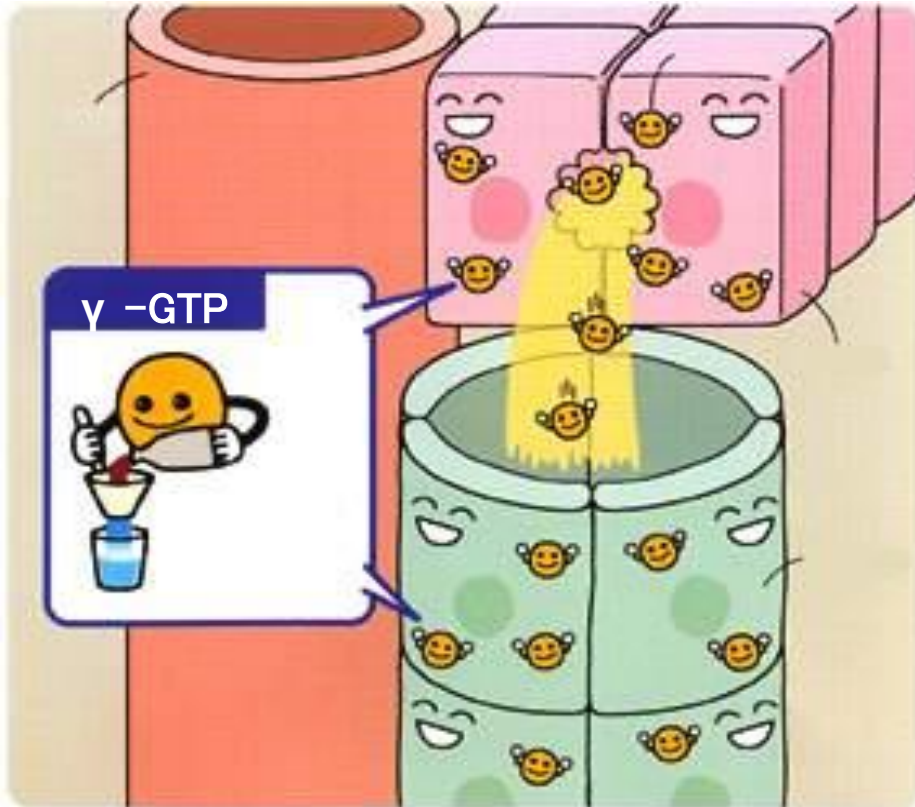
ALT(肝機能、トランス)の真の正常値
(30IU/ml以下)が唱えられた。

- 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

■ 正常時



- ・ γ -GTPは肝臓や腎臓で生成される酵素
- ・ 肝臓では通常肝細胞や胆管細胞などに存在し、胆汁中にも存在する。
- ・ たんぱく質の分解やアルコール、薬を解毒する働きをする。なお、アルコールを摂取したときには血液中に γ -GTPが出ることがある。

■ 異常時

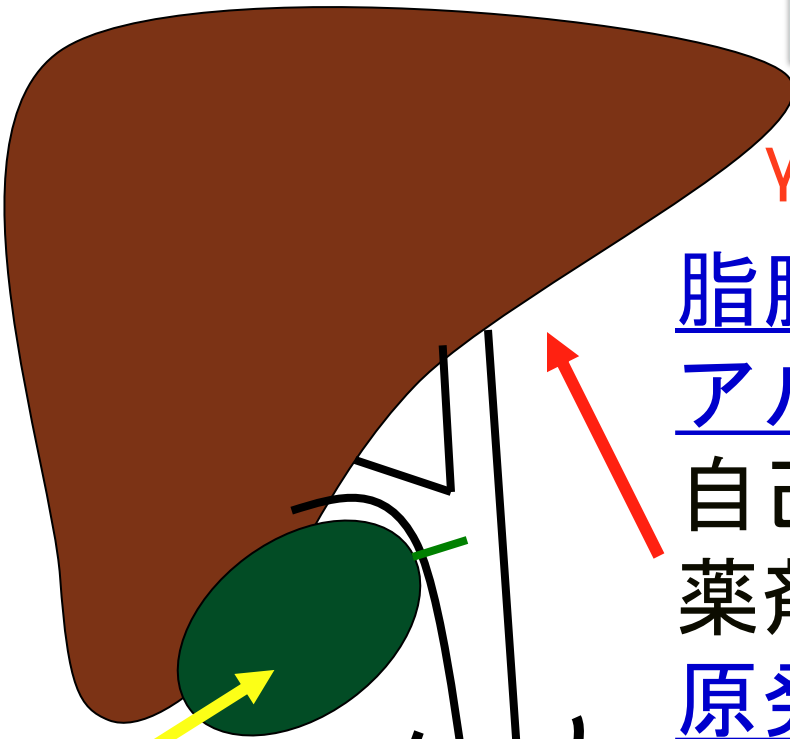


- ・ アルコールを飲みすぎたり、薬などが持つ毒素により肝細胞が破壊されると、 γ -GTPが血液中に漏れ出すため、**数値が上がる**。
- ・ 胆汁うっ滞が生じると、肝臓内の胆管細胞の破壊や胆汁の詰まりが生じるため、細胞内、胆汁中に存在する γ -GTPが血液中に漏れ出し、**数値が上がる**。

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



胆嚢

Vater乳頭

十二指腸

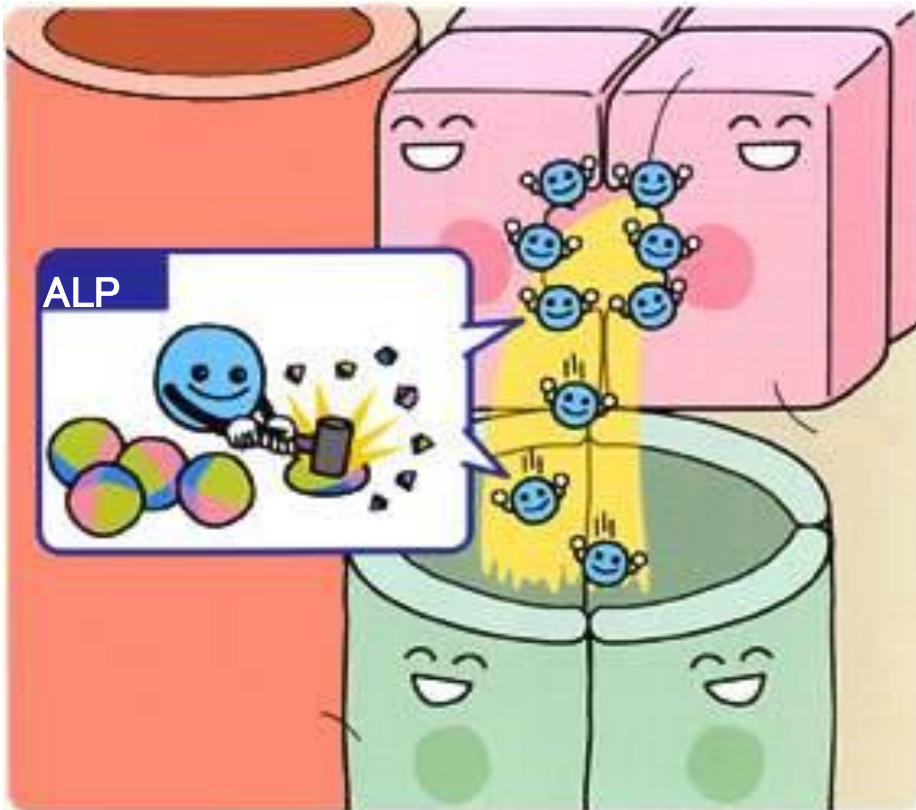
胆道、膵、十二指腸、肝臓
の悪性腫瘍
胆管の結石

MRI検査をします



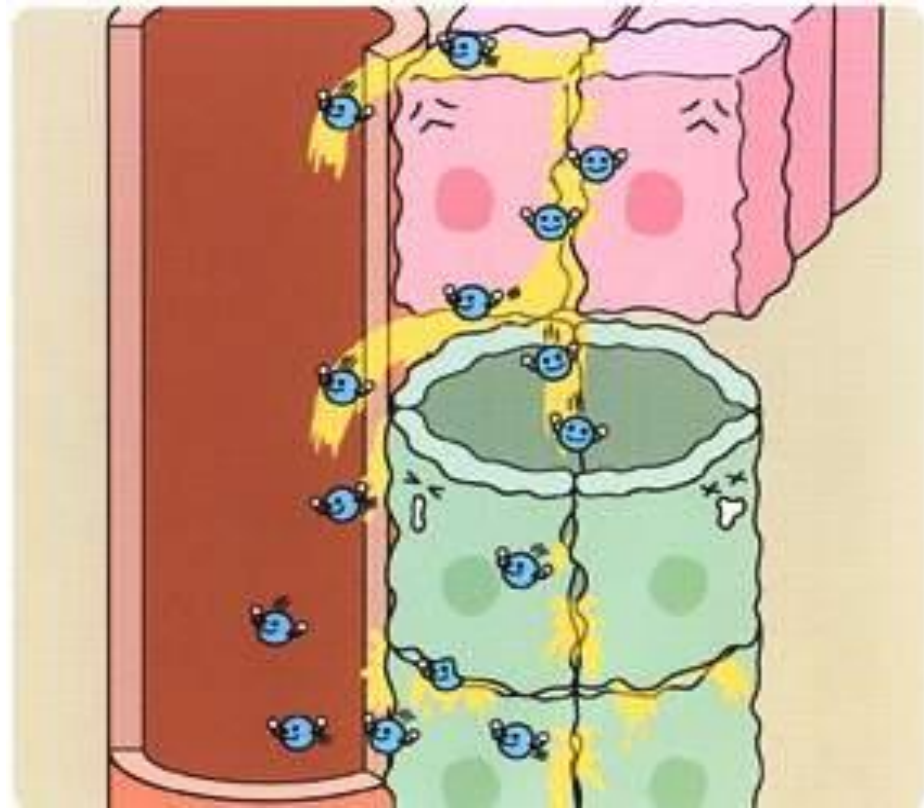
ALP(アルカリフォスファターゼ)

■ 正常時



- ・ ALPは肝臓をはじめ、心臓、腎臓などの体内の様々な細胞で生成される酵素
- ・ 肝臓では通常毛細胆管に多く存在し、胆汁中にも存在。
- ・ 乳製品、レバーなどに多く含まれる物質(リン酸化合物)を分解する働きをする。

■ 異常時



- ・ 肝障害により、胆汁うっ滞が生じると、胆汁中に存在するALPが血液中に漏れ出し、数値が上がる。ALPは骨でも生成されているため、成長期の子どもや骨の病気などでも数値が上がる。
- ・ **血液型(B,O型)でも上昇する**

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／ μ l



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。



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）



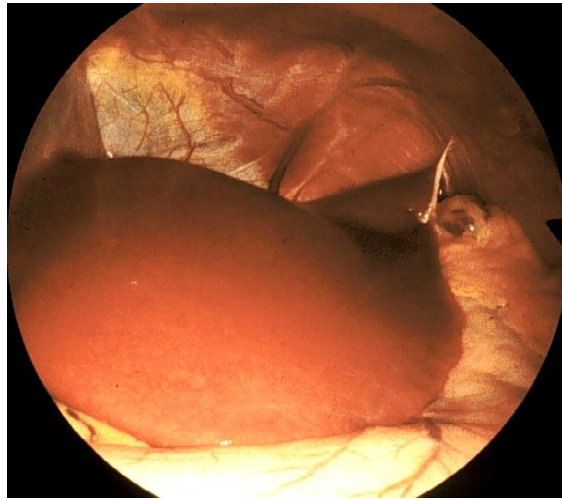
画像検査 について

腹部エコー、CT、MRI

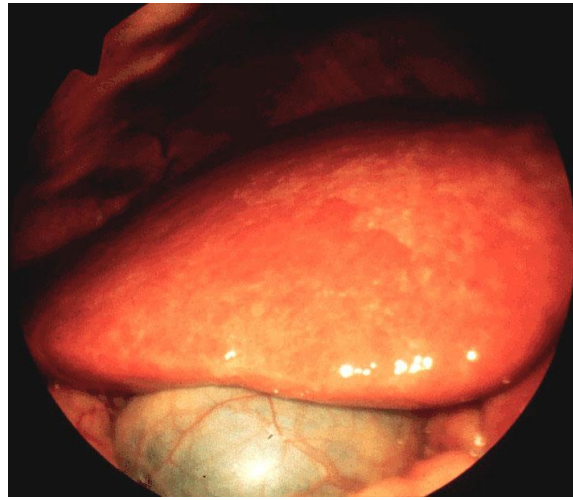
検査の目的：肝臓がんの早期発見



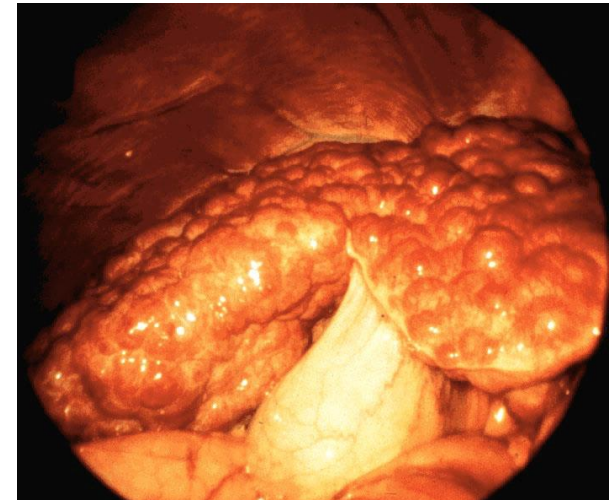
C型肝炎の自然経過： 肝硬変は**肝の老化現象**



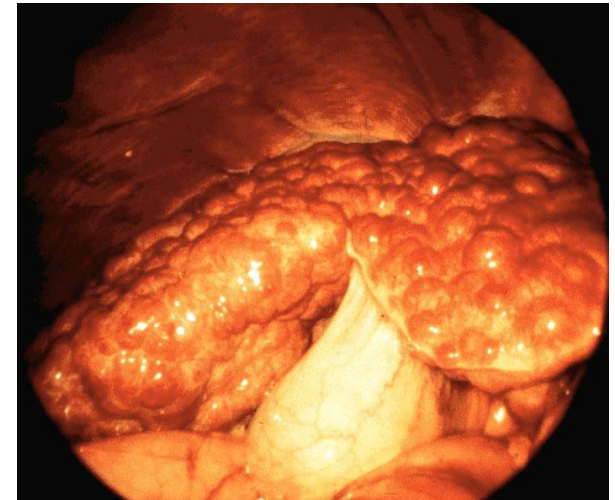
正常肝



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

対症療法

“合併症”

30～60歳

60歳

発癌年齢（平均）

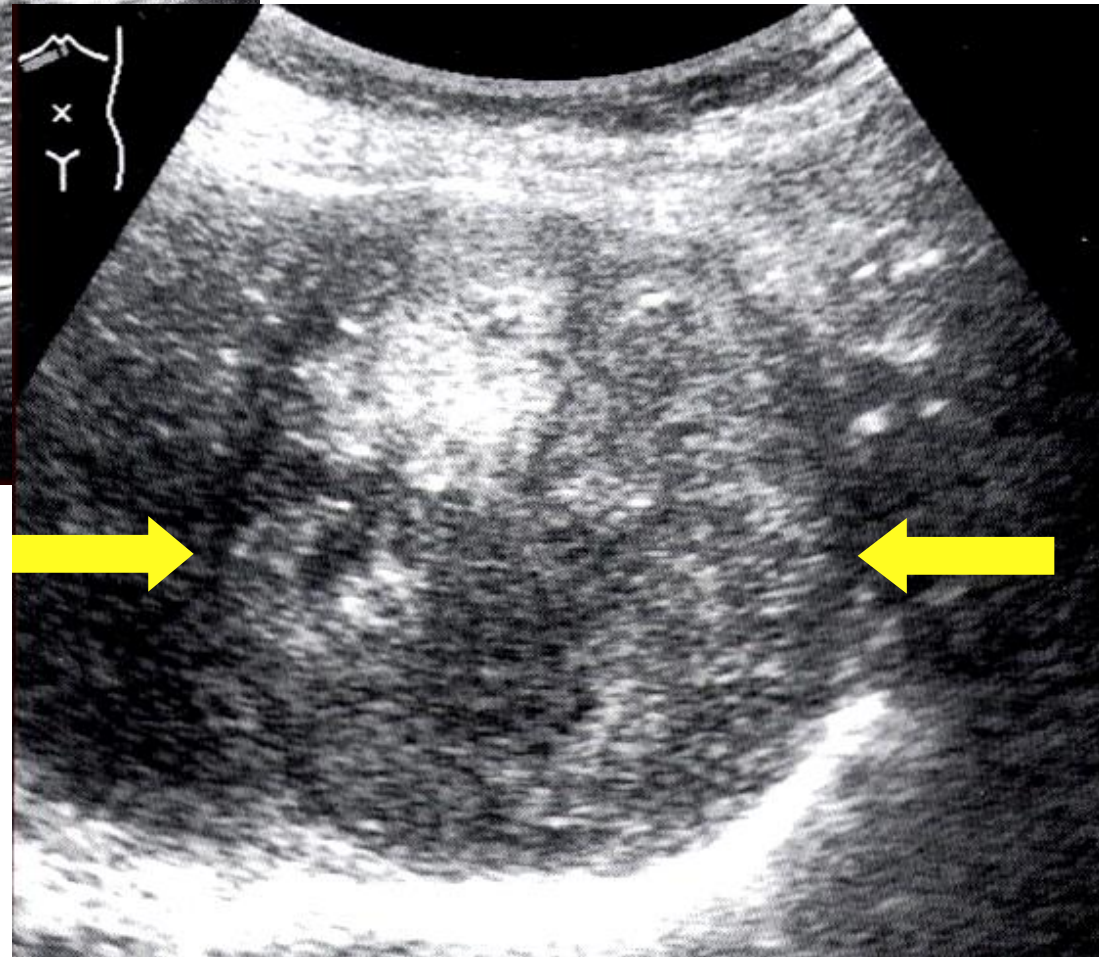
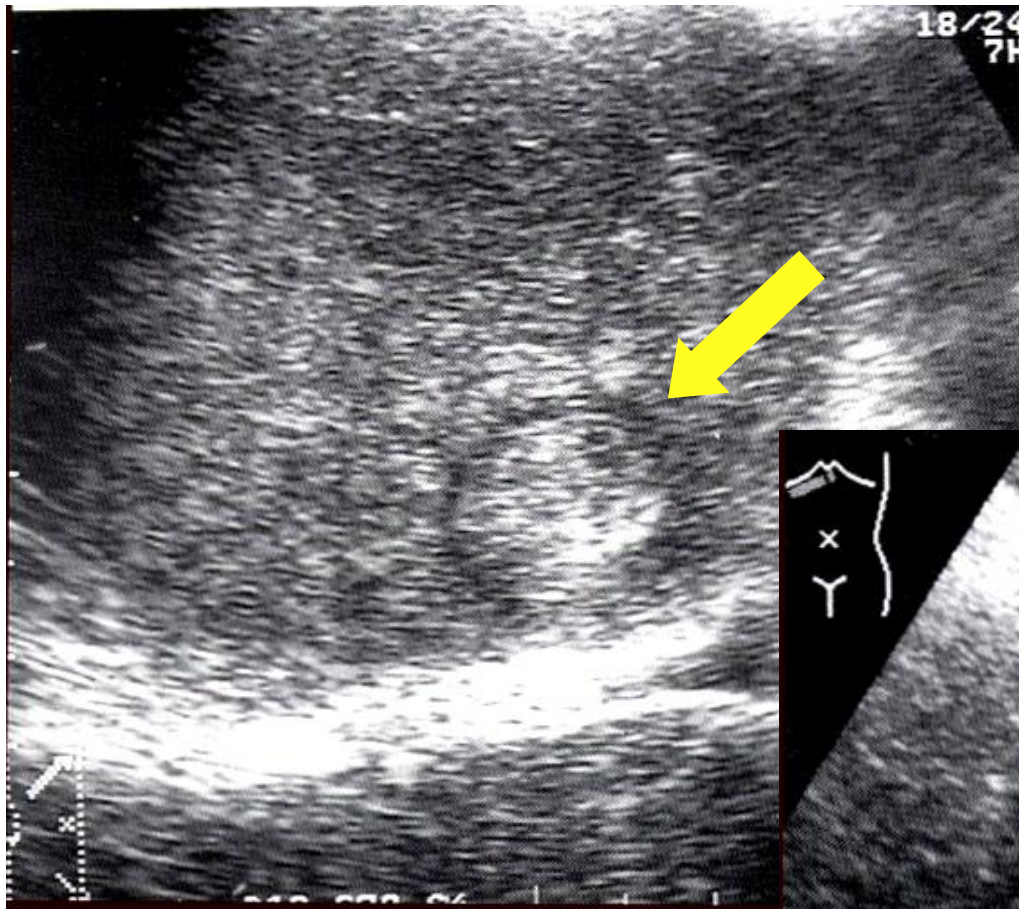
♂ 63歳、♀ 67歳

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

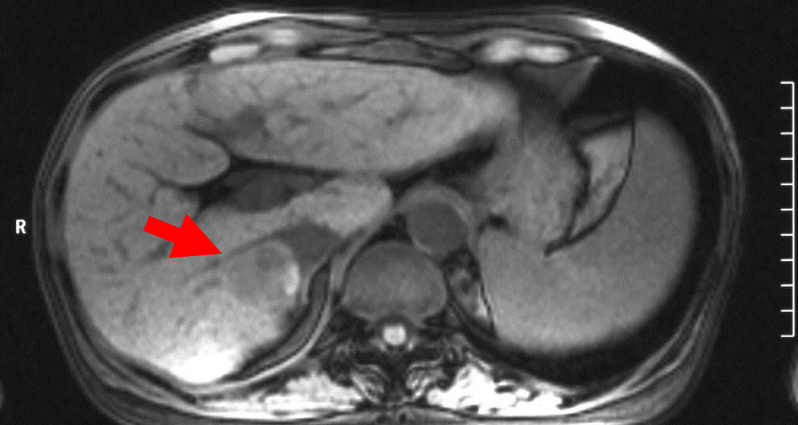


腹部エコー



MRI

T1



f11 90

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

3min



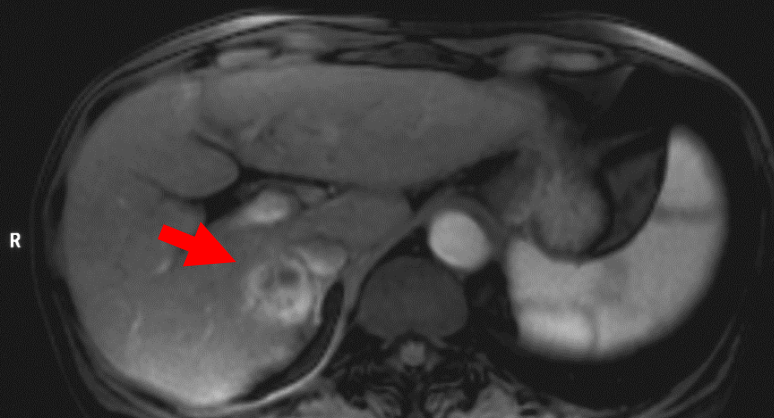
Post CM

f11 90

*RI
2 SAT FS

SP -29.8
SL 8.0
FoV 200*320
118 *256o

30s



Post CM

f11 90

SP -29.8
SL 8.0

4320862

M 300 00mm(300 00)

1201 2 23

110 00mm

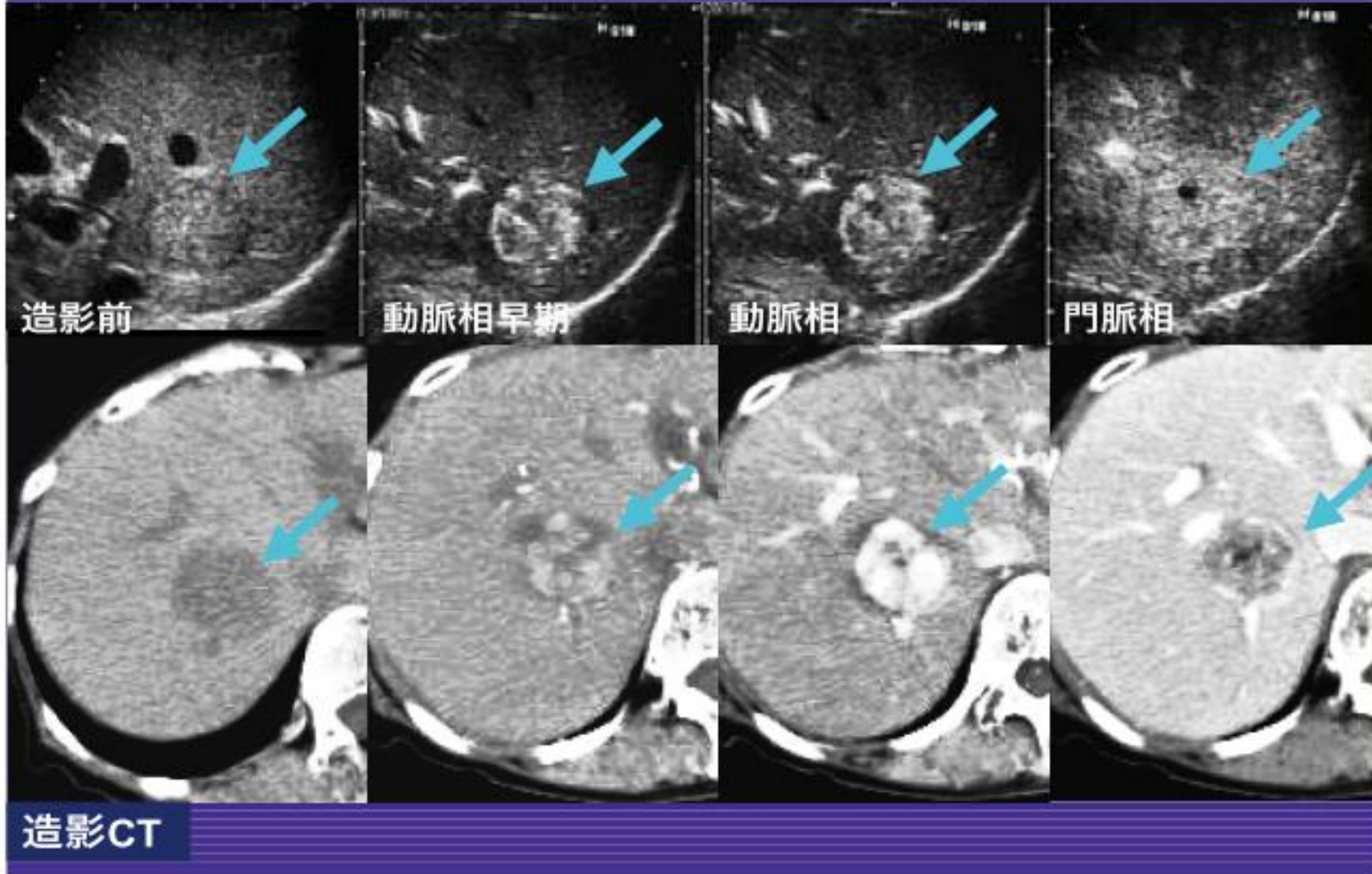
CTAP



R

造影エコー

Vascular Imaging



<http://www.hitachi-medical.co.jp/tech/medix/pdf/vol47/P22-26.pdf>

新しい超音波造影剤ソナゾイドによる肝腫瘍の診断
-EUB-8500を用いた造影USの実際-



C型肝炎

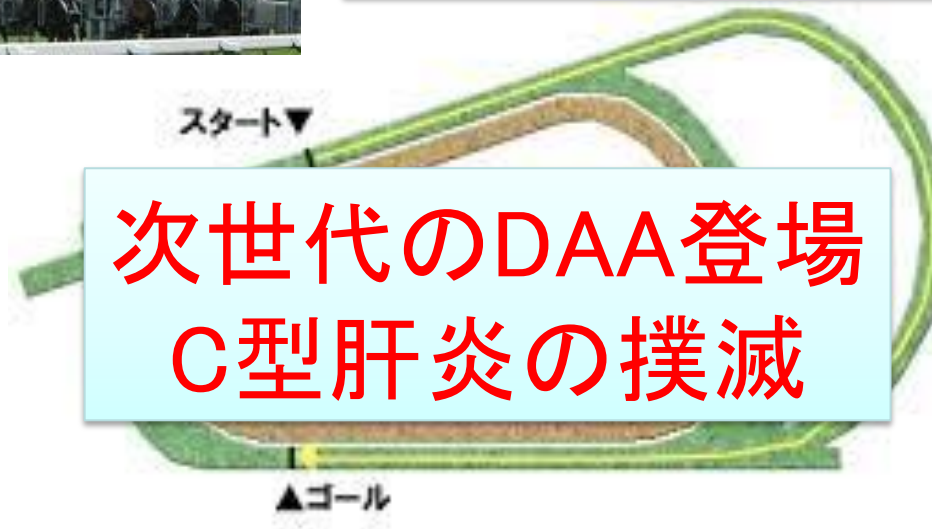


C型肝炎治療の歴史

1988年(S63):HCVの遺伝子発見
1992年(H4)IFN治療開始 (2%)

2001年:IFN+リバビリン併用療法開始(30~40%)
2003年:PEGIFN+リバビリン併用療法48週~72週
(40~50%)

IFN治療にいろいろな工夫:
血液透析の併用など



第4コーナー

2011年に3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+**テラプレビル**
2013年に第二世代の3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+**シメプレビル**
SVR:80~90%



Q: C型肝炎の治療効果予測は？



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



ウイルス側

Coreアミノ酸、ISDR

宿主(ヒト)側

IL28B

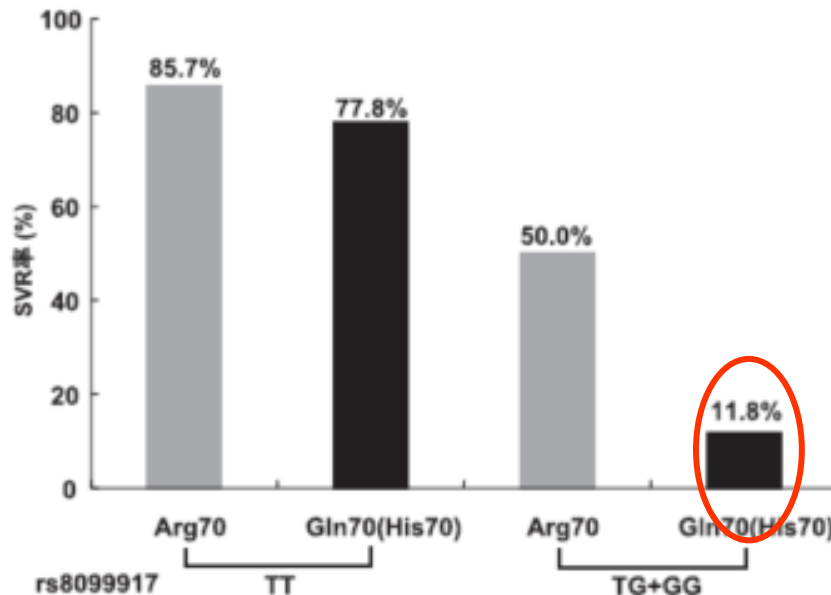


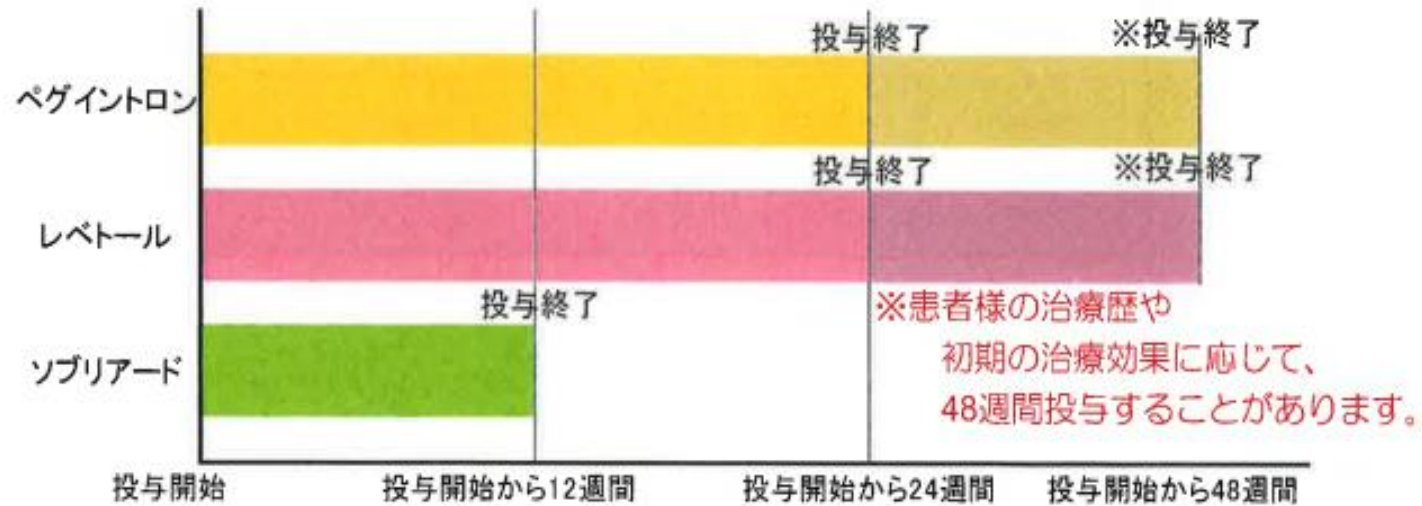
Fig. 10 Core置換とIL-28Bから見たPEG-IFN α 2b/
RBV/TVR併用治療成績 (SVR率)
(Akuta N et al, Hepatology 2010 (in press) より一部
改変引用)

結語

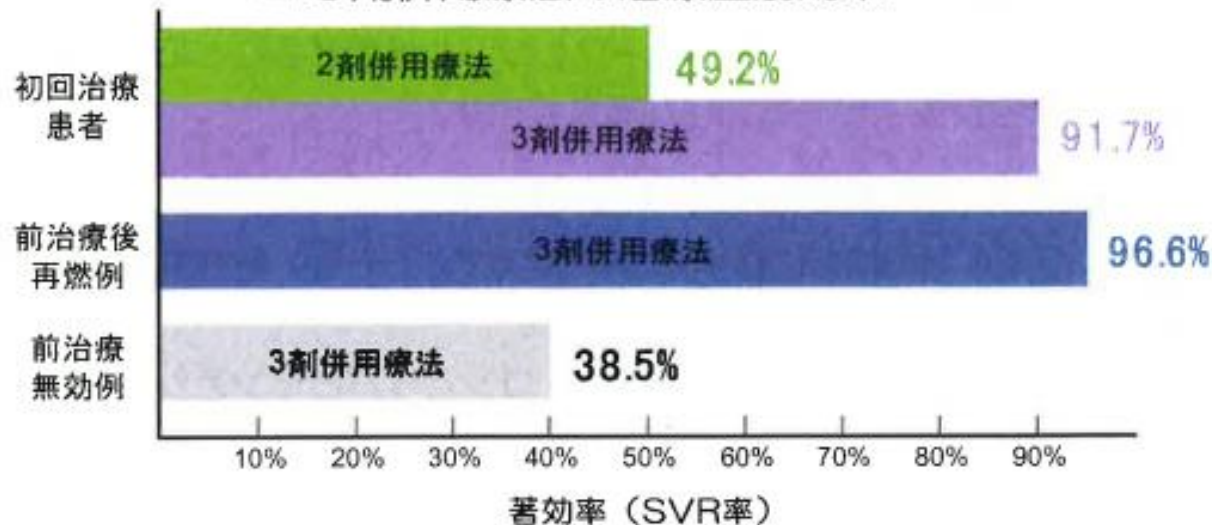
ウイルス側、宿主側のいずれも、
治療効果が見込めない群は、
テラプレビルを併用しても
ウイルスを駆除できる
率が低い。ただし反対に
予測因子が良い場合は
IFN治療の検討の余地あり。



■ 3剤併用療法の投与スケジュール



■ 3剤併用療法の治療歴別効果



DAAによる抗ウイルス療法開発の流れ

	第1世代 IFN併用	第2世代 IFN併用	第1世代 <i>IFN-free</i>	第2世代 <i>IFN-free</i>
	DAA+PEG/RBV	DAA+PEG/RBV	2 DAAs±RBV	2 – 3 DAAs
治療対象	genotype 1	genotype 1	genotype 1	all genotypes
奏効率	70%	90%	80% (1a<1b)	>95%
副作用	皮疹、腎不全 貧血、etc	高ビリルビン血症 etc	肝障害、消化器症状、 高ビリルビン血症、etc	重篤なものなし
用法	1日3回	1日1～2回	1日2回	1日1回
治療期間	24週	24週	24～28週	8～12週
耐性変異	高	高	高	低
レジメン	Teraprevir +PEG+RBV	Simeprevir +PEG+RBV	• Daclatasvir +Asunaprevir • ABT450/r +ABT267+RBV • Faldaprevir +Deleobuvir+RBV	• Sofosbuvir +Ledipasvir • Sovaprevir +ACH3102

これからの治療法選択

IFNの
効きやすさ
IL28B遺伝子（参考）
前治療でPRかNR

薬剤耐性変異
NS3、NS5A

効きやすい
前治療PR

効きにくい
前治療NR

あり

なし

あり

なし

シメプレビル
併用療法（NS3）

◎
SVR90%

◎
SVR90%

×
SVR～50%

△
SVR～50%

DAA2剤
（NS3+NS5A）

×
SVR50%
多剤耐性

◎
SVR85%
3剤できない人

×
SVR～50%
多剤耐性

◎
SVR85%

将来のDAA治療
（NS5A+NS5B）

◎
SVR～100%

PR: 再燃例あるいは治療中2Log以上ウイルスが低下した症例
NR: 前治療でウイルスが低下しなかった症例

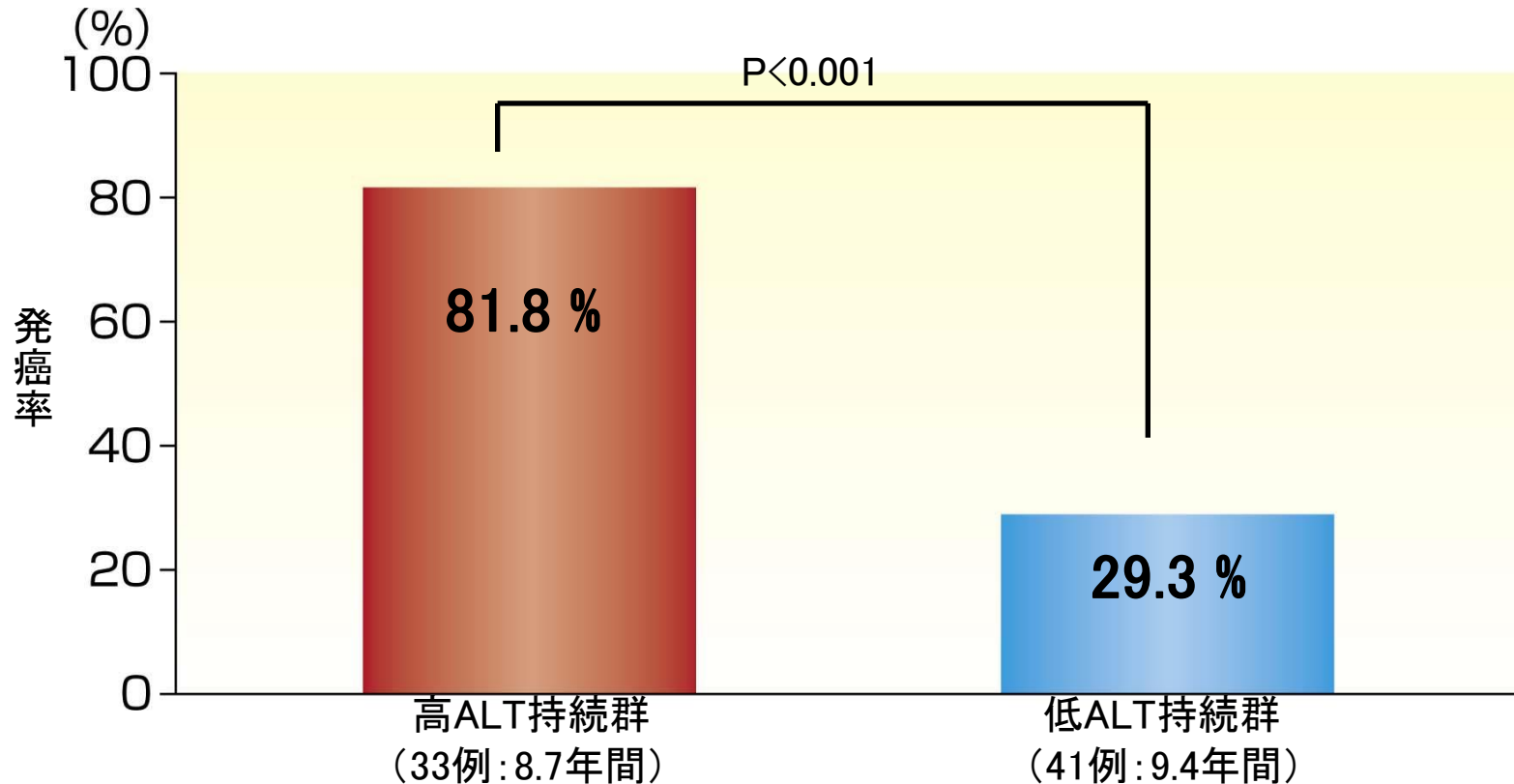
Japan Medicine No.048を改変

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？



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

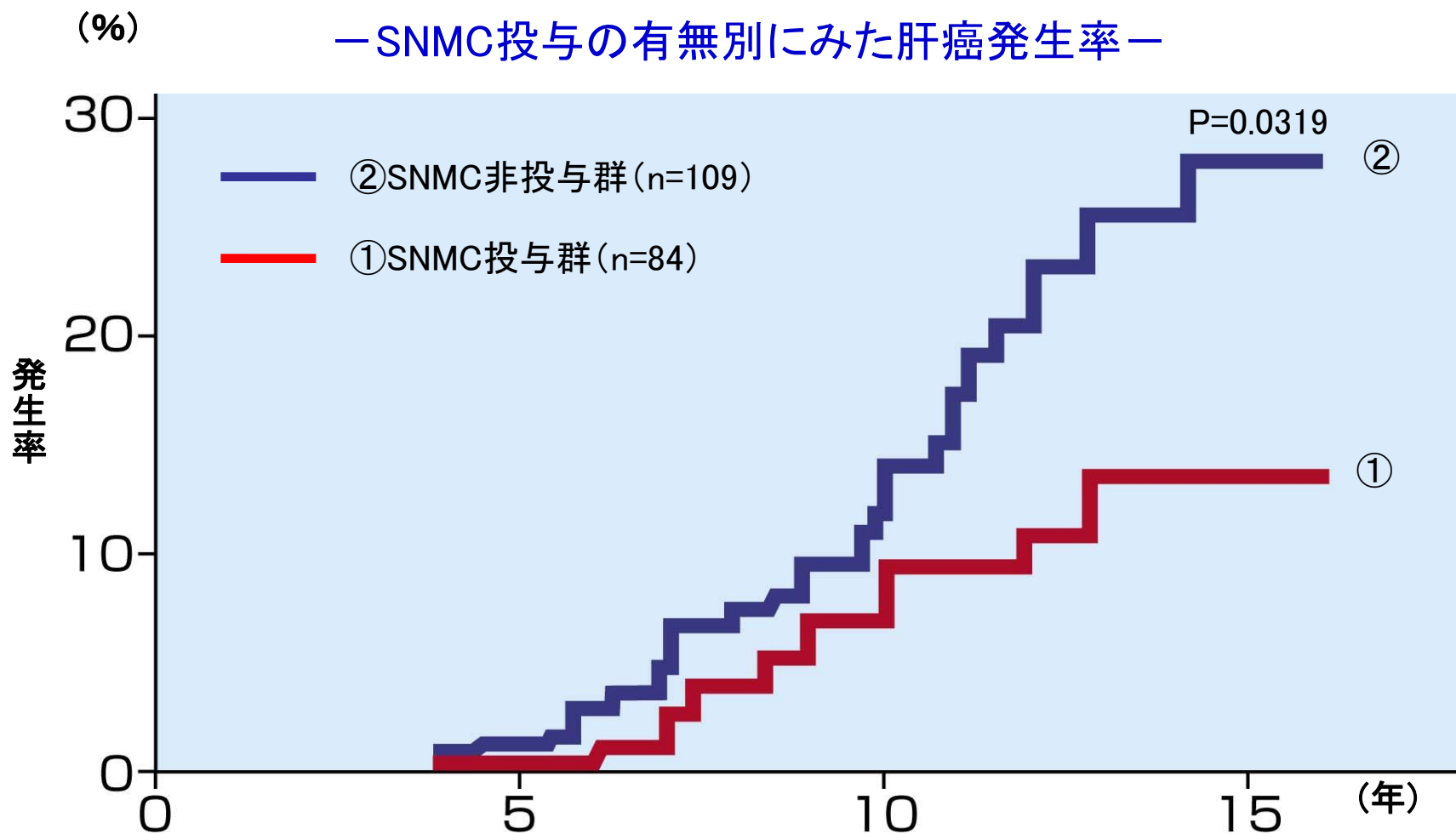


● C型肝炎由来肝硬変の肝発癌率は、ALT低値持続例（平均80単位未満/年）で有意に低率（両群ウイルス量には差無し）



肝底護療法(SNMC)でAST、ALTを低く保つことで肝癌の発症率は抑制

—SNMC投与の有無別にみた肝癌発生率—



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



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

川ロメディカルクリニック



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

肝庇護療法

肝機能を改善して肝炎の悪化を防ぐ

- ウルソデオキシコール酸

- ウルソ錠®

- ウルソデオキシコール酸錠®



- 胆汁の分泌促進して、胆汁のうっ滞を改善。
- 肝細胞に強い障害性の胆汁酸と入れ替わる。
- 体内の炎症性物質の産生を抑制。
- 下痢・・・ウルソデオキシコール酸が腸の中で水を引きつけることで便が緩くなる。



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+SNMC 60～100ml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

川ロメディカルクリニック



細胞増殖因子・サイトカイン含有量定量試験

健康教室 H26.3.22

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

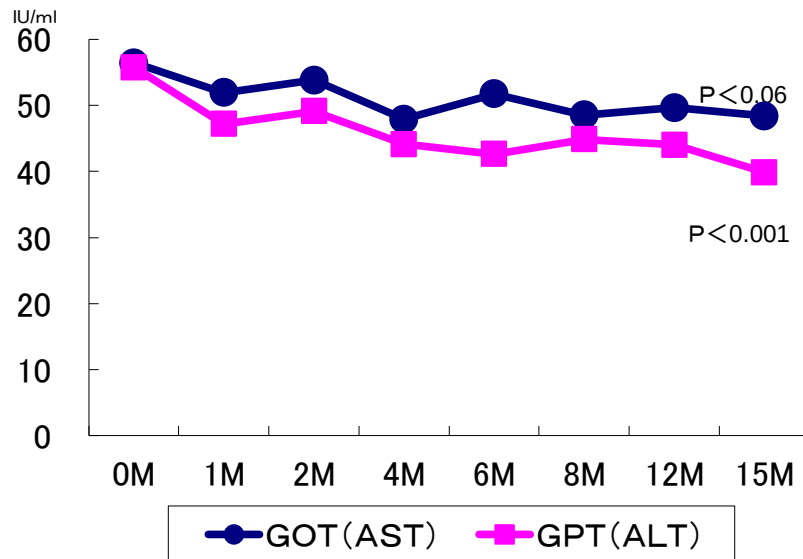
日本生物製剤じから提供
ELISA法で測定

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

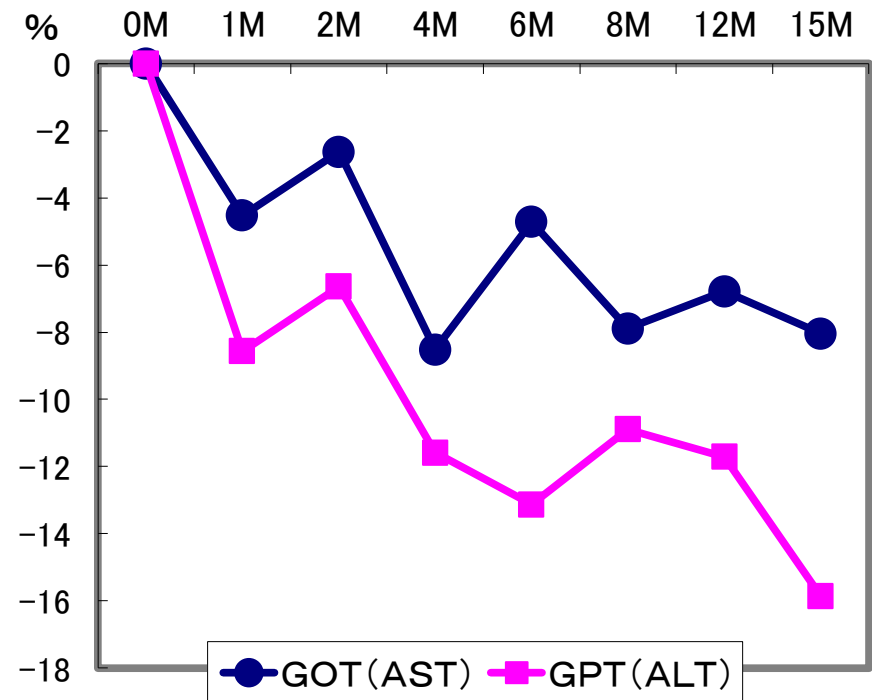
AST・ALT値の推移 (N=134)

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%



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+SNMC 60~100ml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

川ロメディカルクリニック



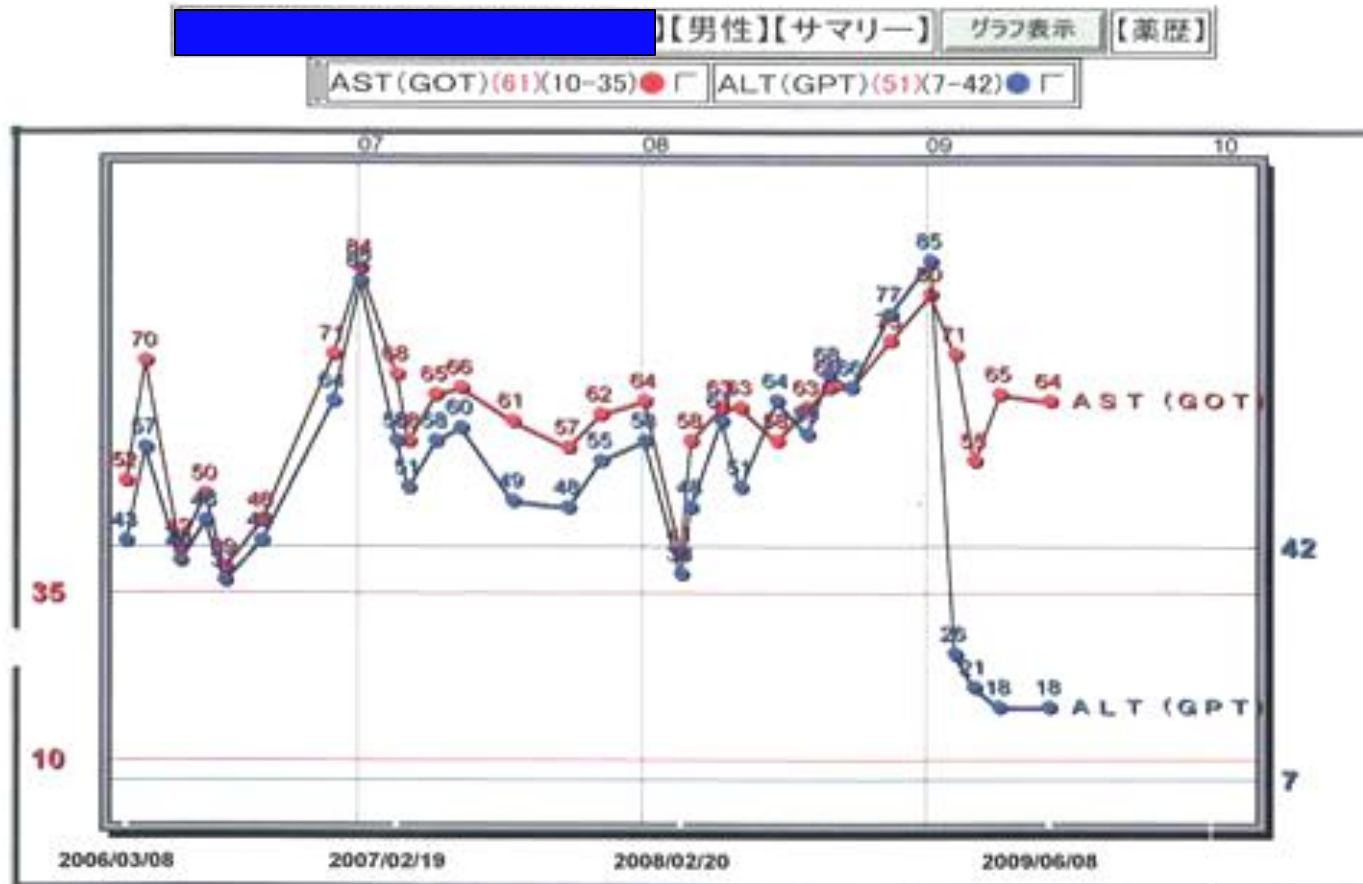
BDD: Biphenyl Dimethyl dicarboxylate (GPT低下薬)
チョウセンゴミシの有効成分Schizandrin Cのアナログ
製剤。1977年にウイルス性肝炎の治療薬として中国で
開発された。中国ではB型肝炎の治療薬として使用さ
れている。

<http://www.shincyuukuen.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！





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

川ロメディカルクリニック



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回の割合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。ここまでの初期瀉血です。

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>

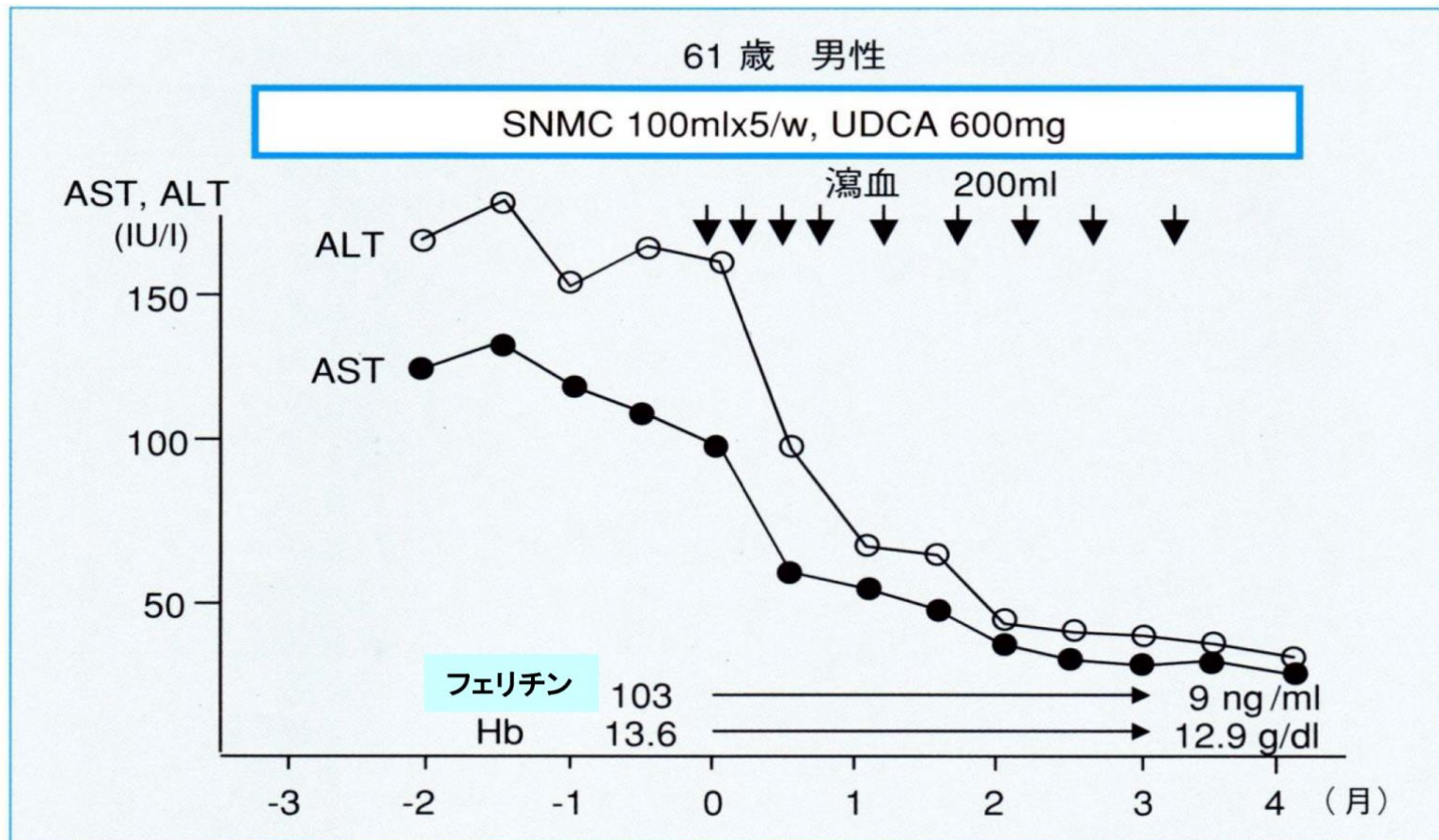


図4 瀉血療法が奏効したC型肝炎の1例 (参考図書より引用)

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**

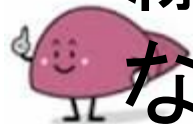
鉄制限: 肝臓の炎症を抑えるため

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



対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

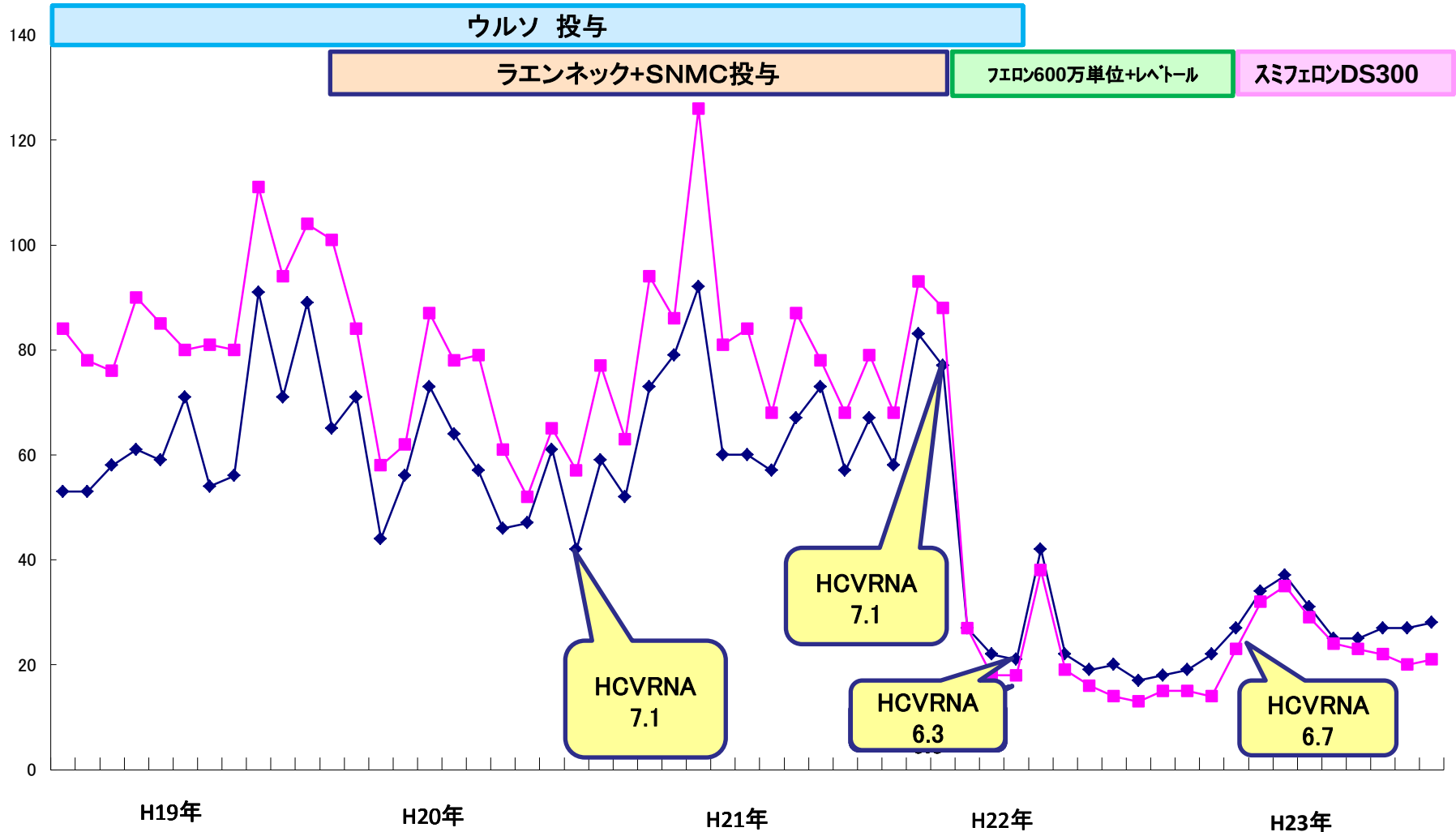
ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC 60~100ml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**

IFN少量長期:58歳 男性



Q:お酒はどうしたらよいのでしょうか？



肝臓がアルコールを分解する時、同時に中性脂肪を合成する働きも活発になる。

① **禁酒**，節酒

② 栄養素のバランスのとれた食生活を心がける



川ロメディカルクリニックのホームページ

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

