

肝臓疾患の近未来

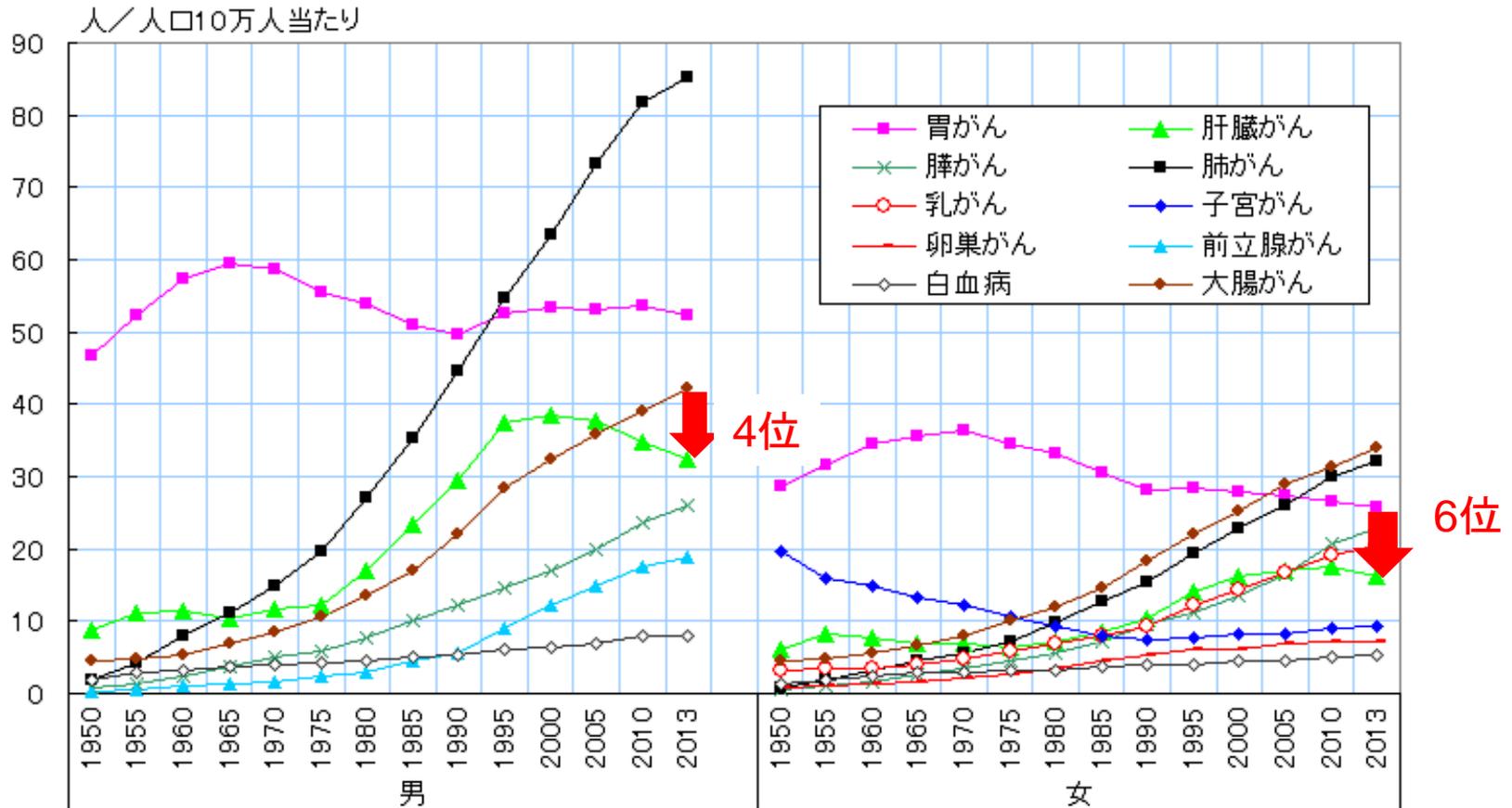
—ここだけはおさえしておこう—

川口メディカルクリニック

院長 川口光彦

主な部位別がん死亡率

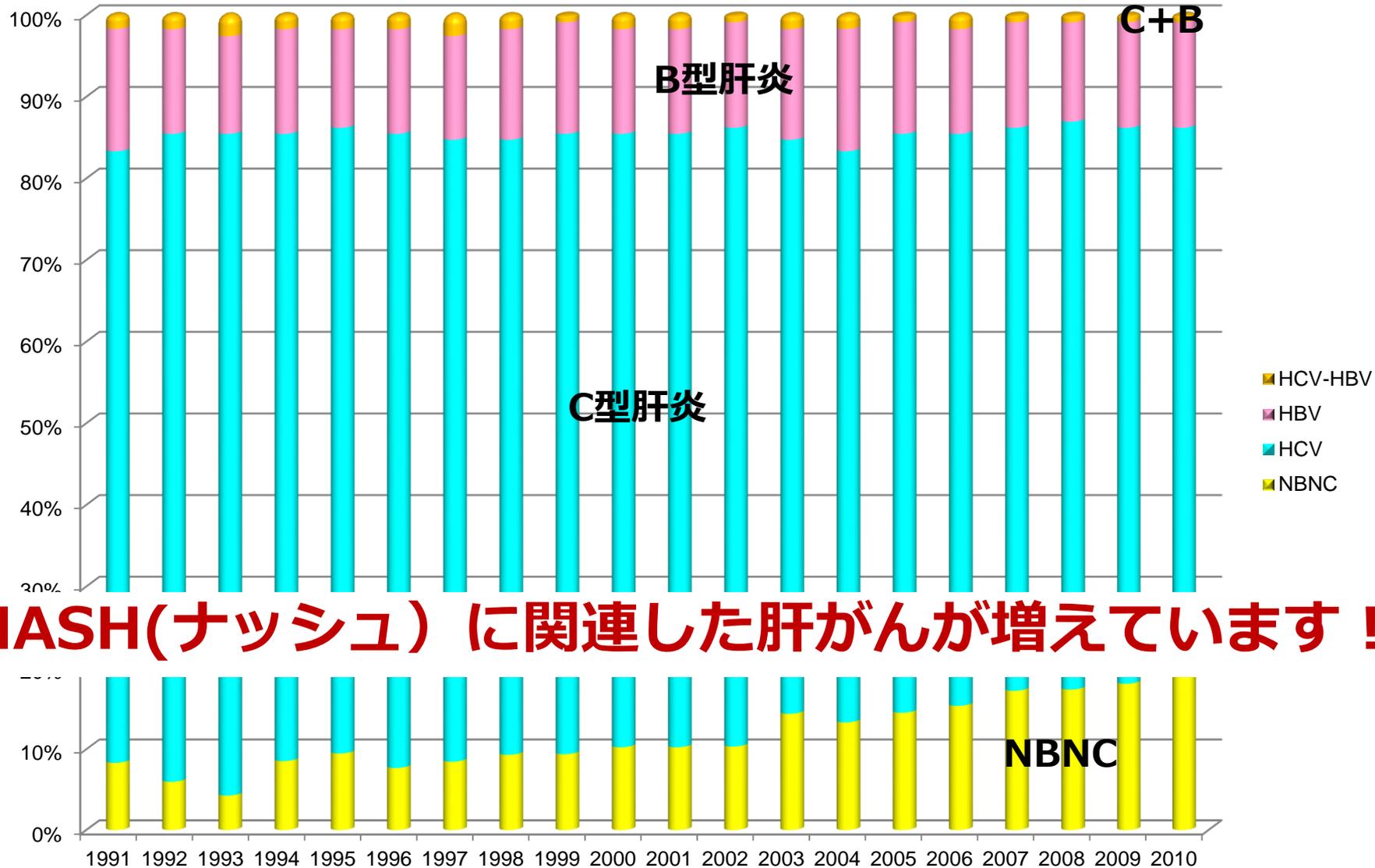
主な部位別がん死亡率の推移



男性:1位 肺がん、 2位 胃がん、3位 大腸がん、4位 肝がん、 5位 膵臓がん

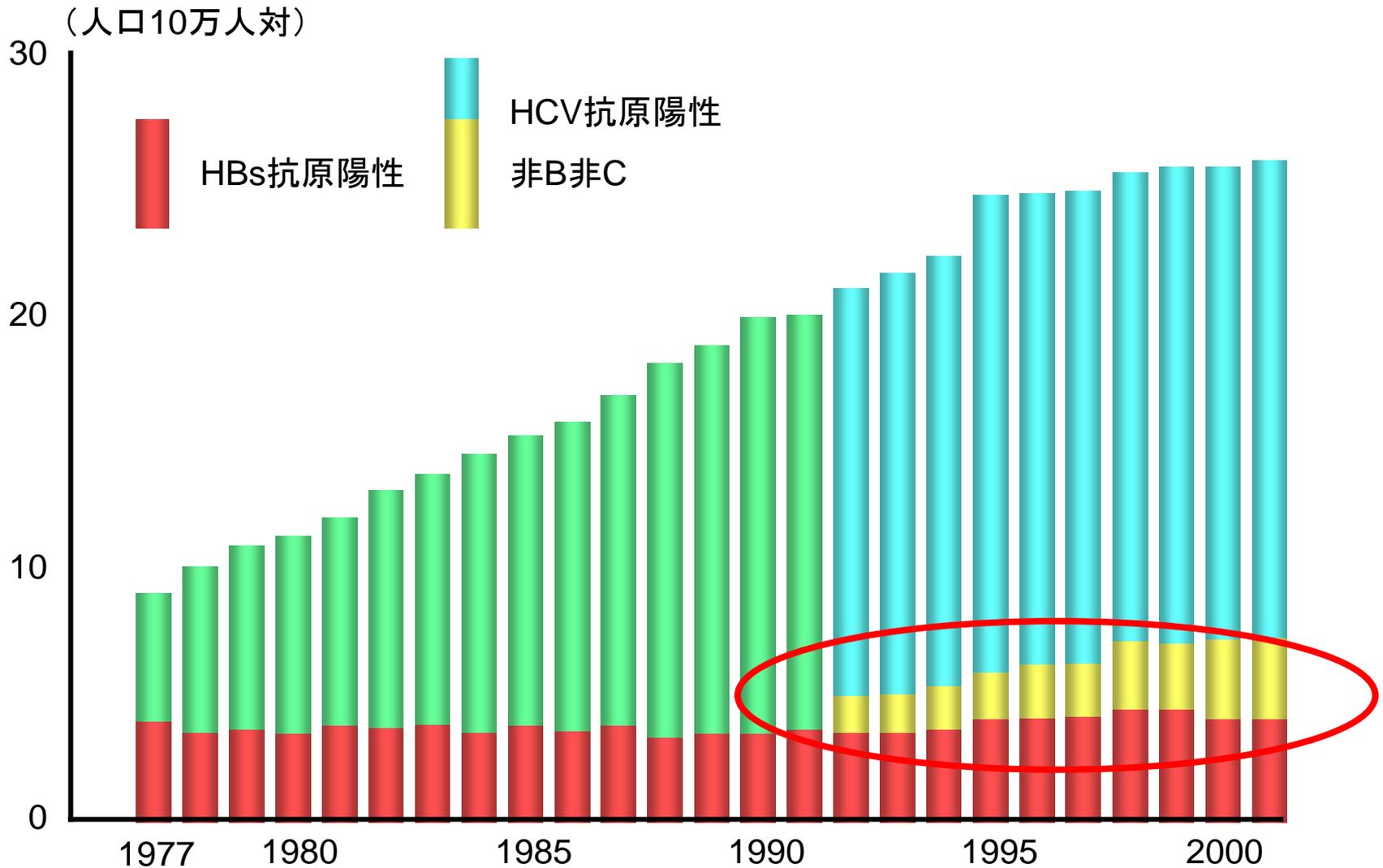
女性:1位 大腸がん、2位 肺がん、3位 胃癌、 4位 膵臓がん、5位 乳がん、6位 肝がん

肝がん背景肝疾患の推移

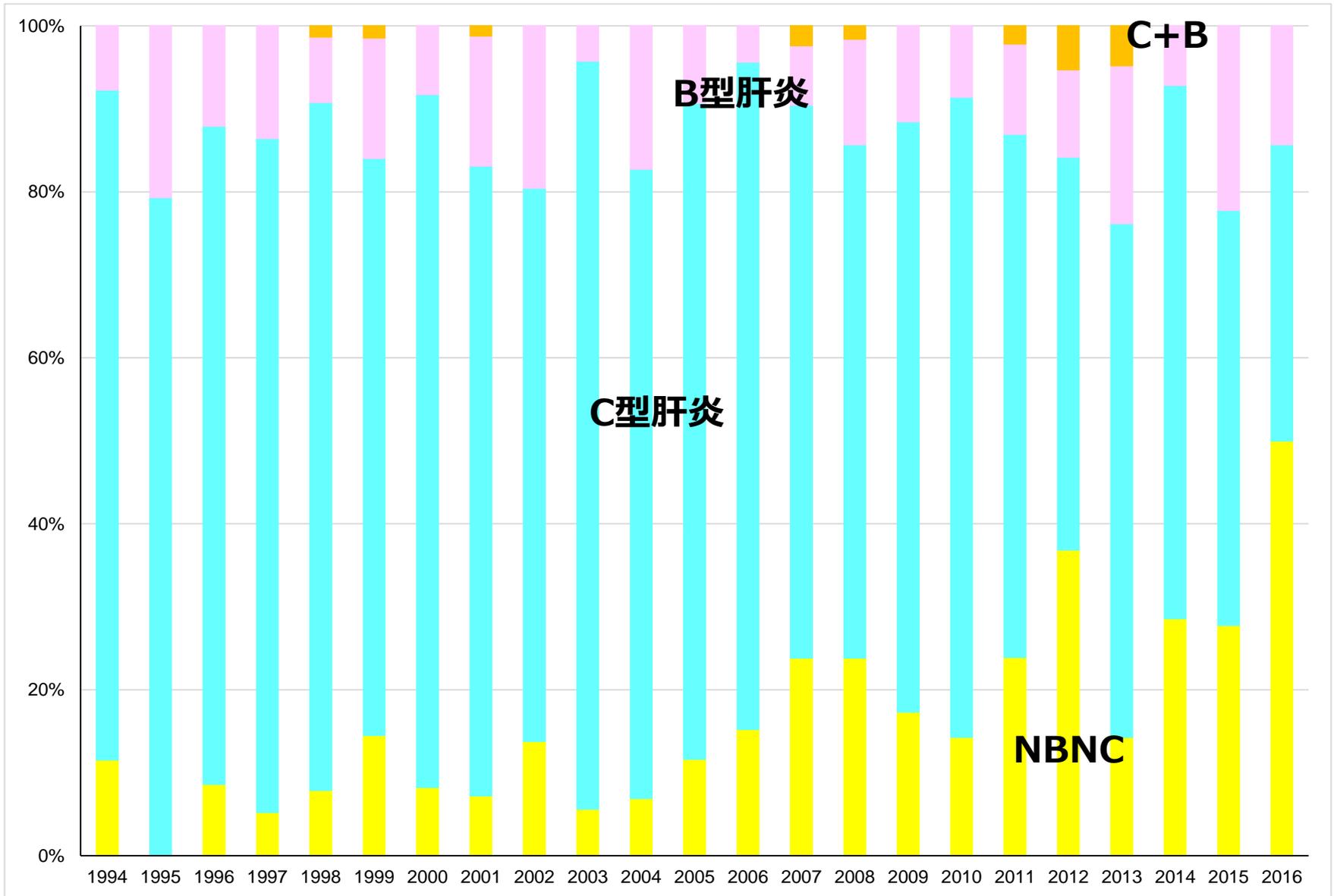


NASH(ナツシュ)に関連した肝がんが増えています！

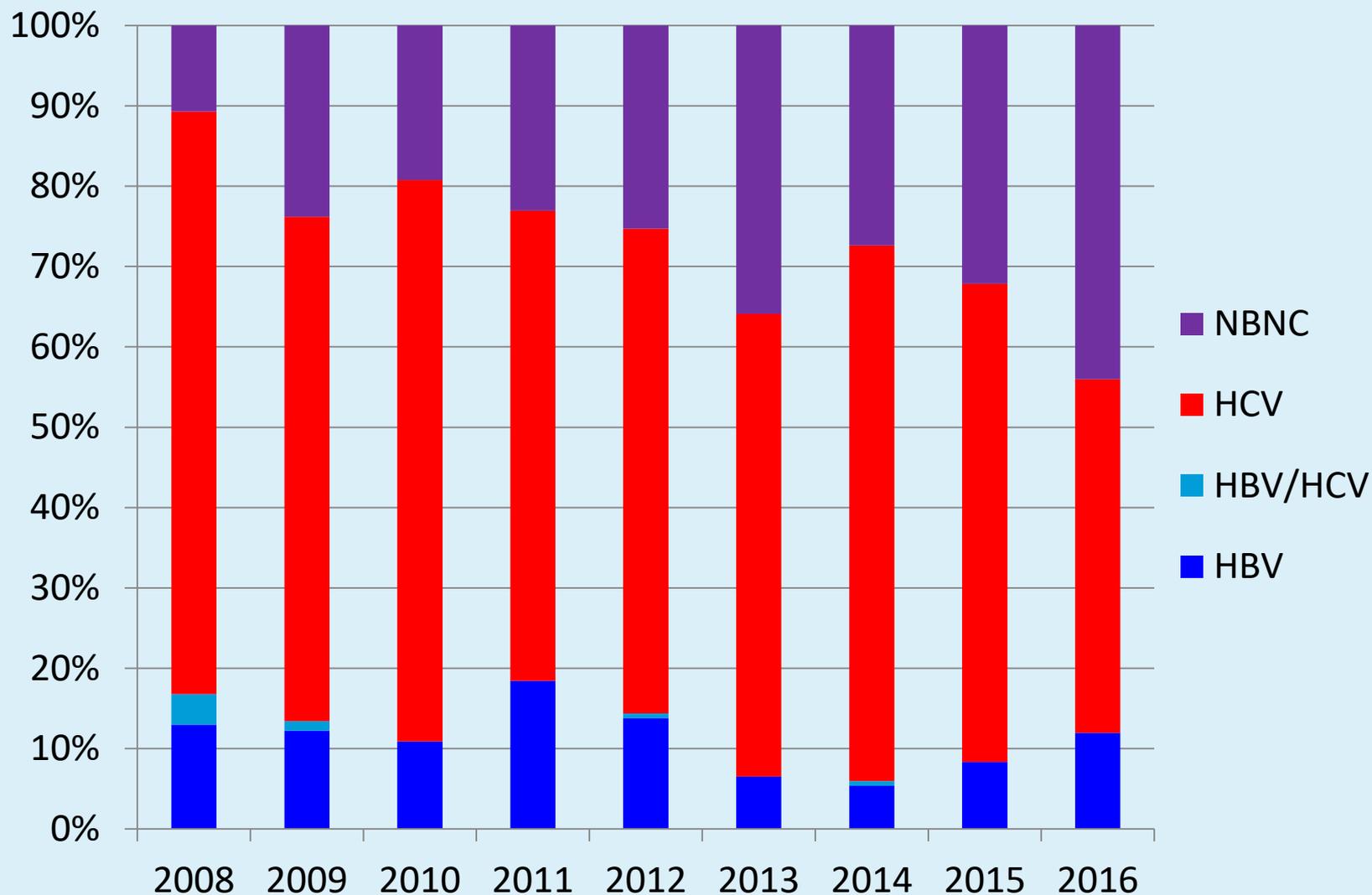
肝細胞がんによる死亡と原因の年次推移



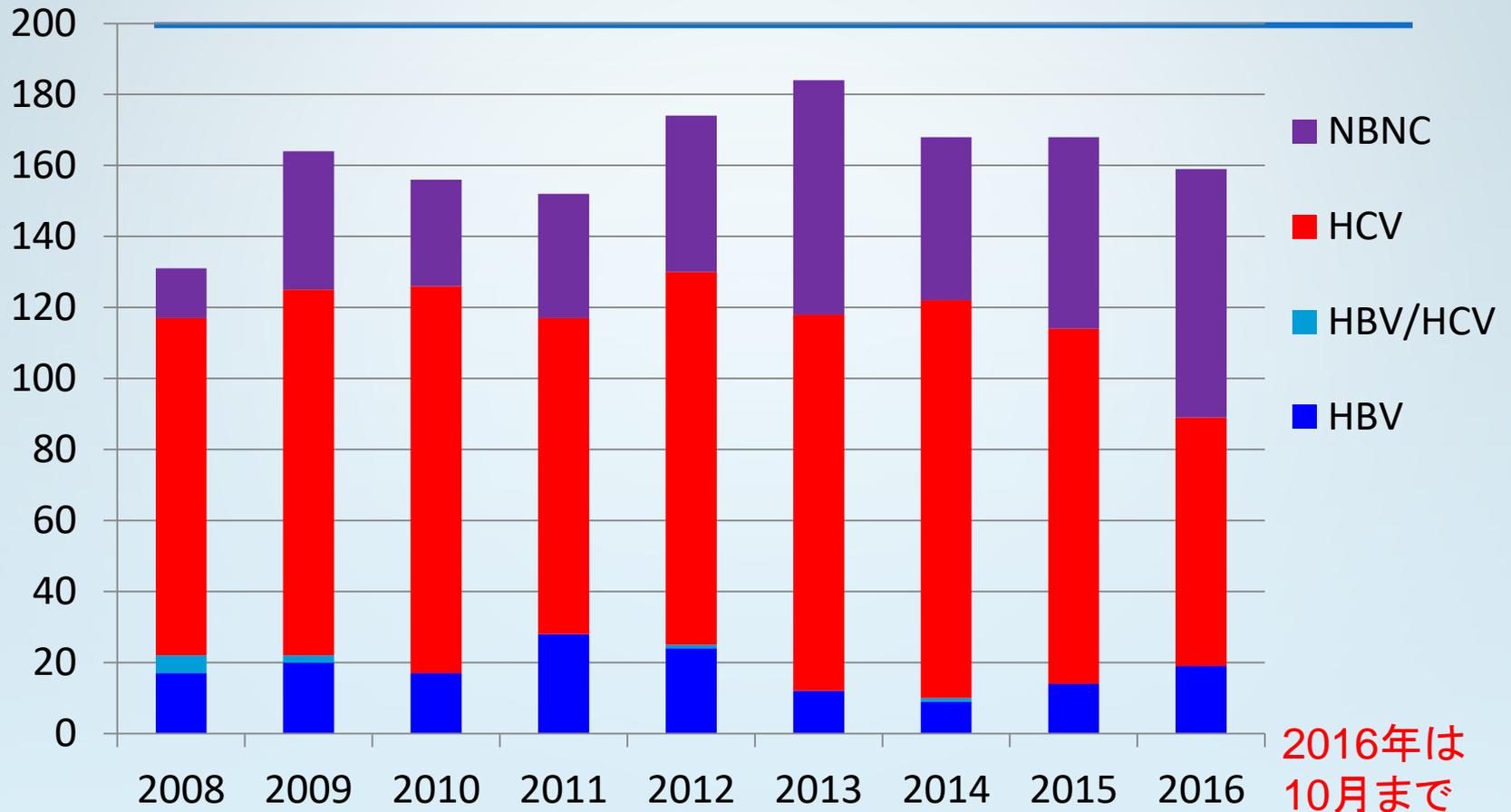
当院における肝がん背景肝疾患の推移



当院におけるHCC背景因子の割合



岡山市立市民病院における 肝細胞癌年間症例数の推移



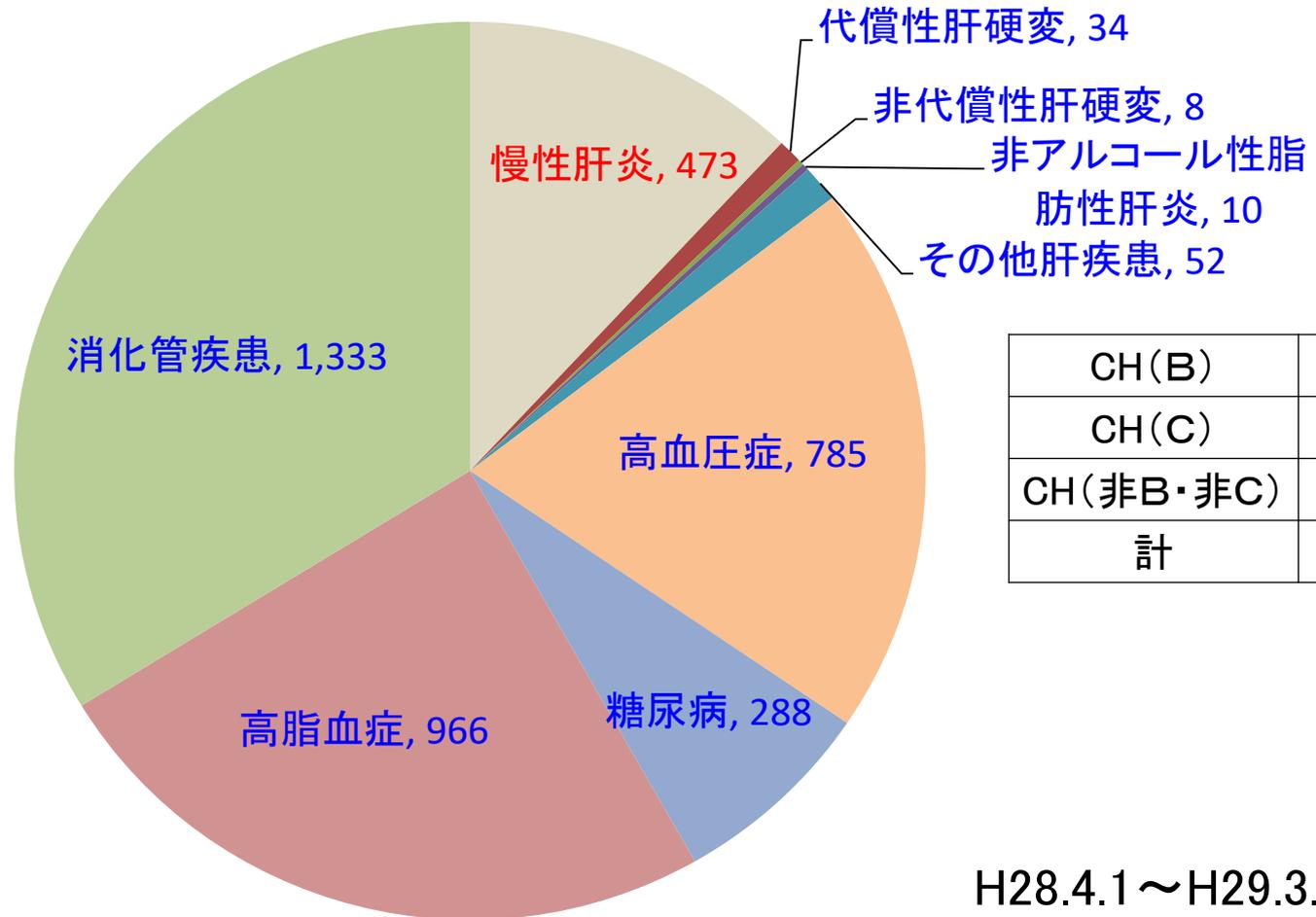
肝臓診療で大きく変わったところ

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

血液検査の基準値の標準化

		新基準	現行
AST	F/M	13~30U/L	13~33U/L
ALT	M	10~42U/L	8~42U/L
	F	7~23U/L	6~27U/L
γGT	M	13~64U/L	10~47U/L
	F	9~10 U/L	//

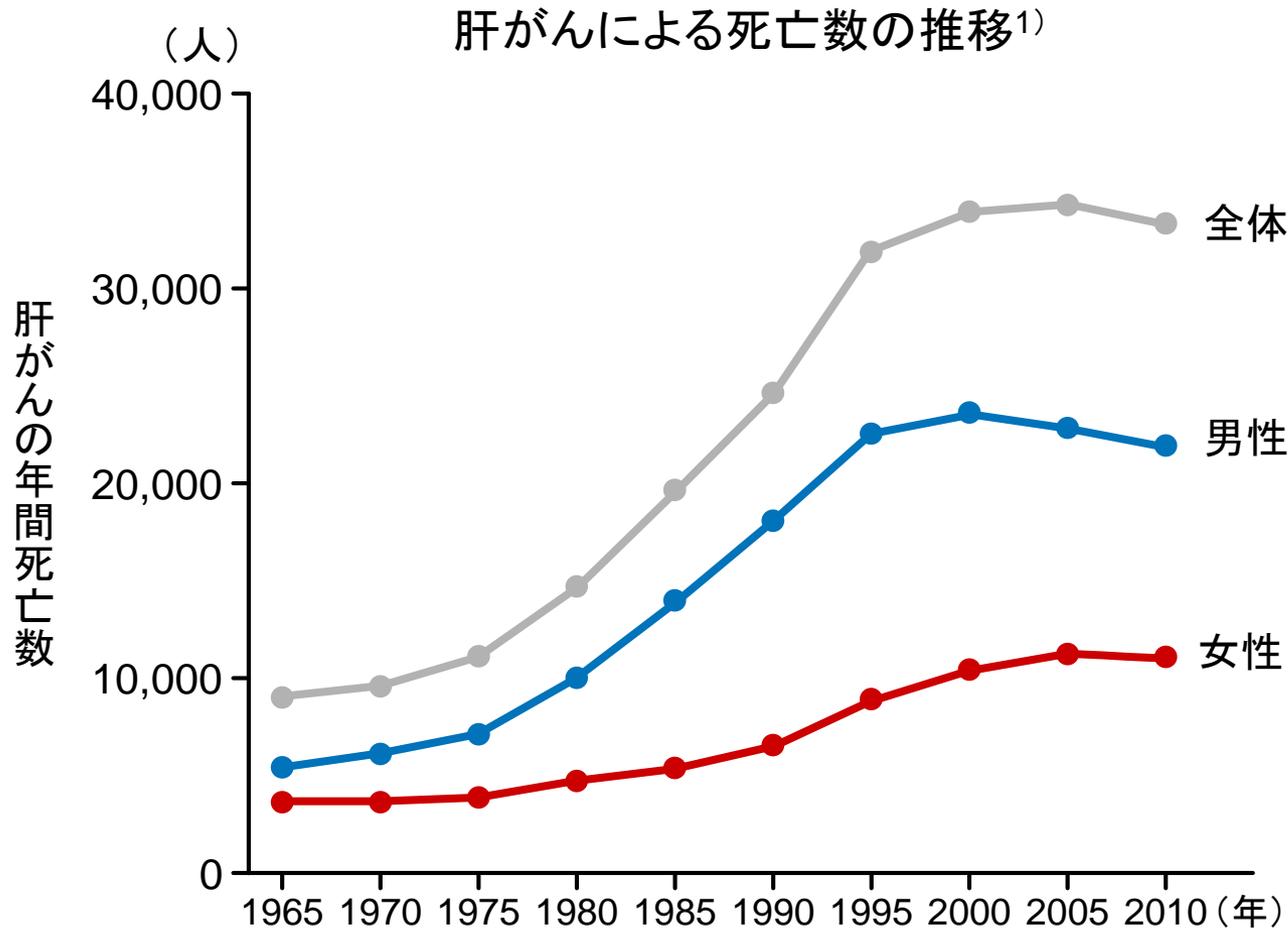
当院の疾患構成(肝疾患・高血圧・糖尿病・高脂血症・消化管疾患) <患者数 4,604人>



H28.4.1～H29.3.31

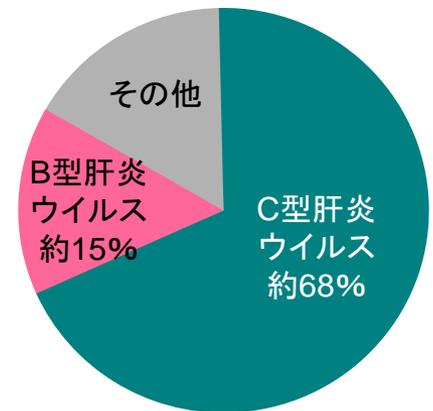


肝がんの死亡数と原因



肝がんの原因²⁾

肝がんの原因の約80%が肝炎ウイルスの感染です。



1) 国立がんセンターがん対策情報センター: 人口動態統計によるがん死亡データ(1958~2012年)より改変

2) 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005年)より改変

B型肝炎診療の実際

当院のB型肝炎患者数

H27.4.1~H29.3.31

(人)

慢性肝炎B型	161
代償性肝硬変B型	9
非代償性肝硬変B型	1

合計 171人

表 1 自然経過の良い症例と悪い症例の鑑別点

鑑別点	良い症例	(境界値)	悪い症例
年齢	若年者	(25 ~ 35 歳)	中年以降
性別	女性		男性
家族歴	なし		あり
ALT 値	高値	(150 IU/ℓ)	低値
HBV DNA 量	低ウイルス量	(7 log copies / mℓ)	高ウイルス量
遺伝子型	B 型		C 型

日本医事新報No.4388 “B型肝炎の最新治療” 田中榮司氏から引用

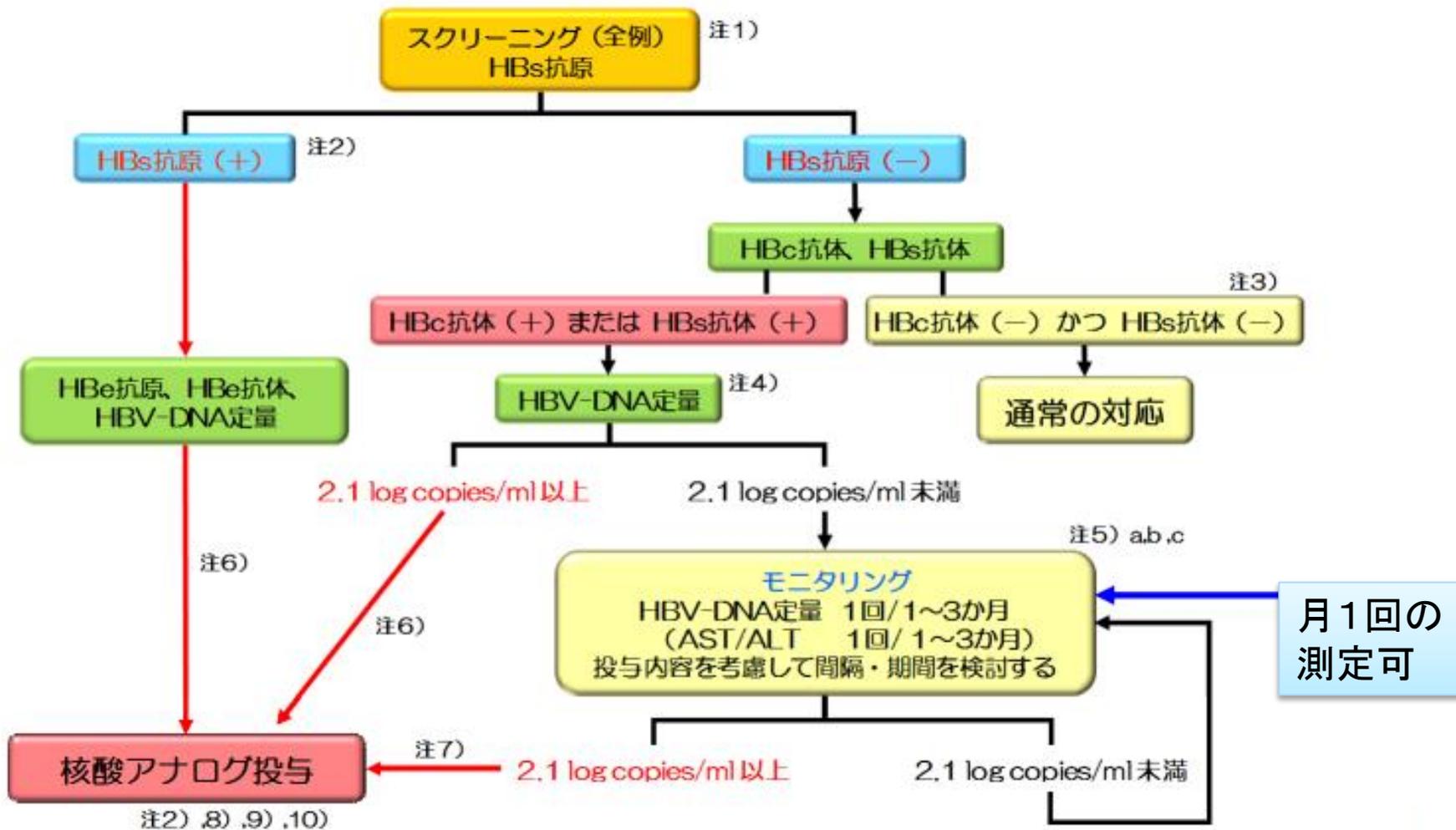
B型肝炎の再活性化



<参考>

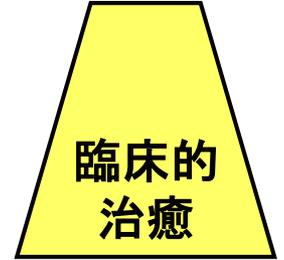
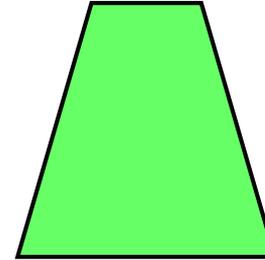
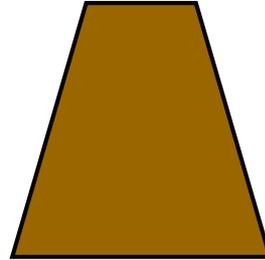
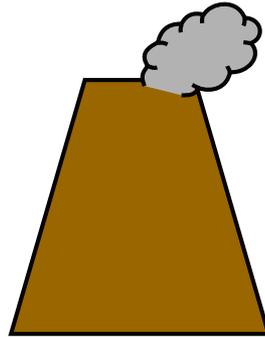
免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会： 肝臓 2013 54 (6) 402



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

休眠火山

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

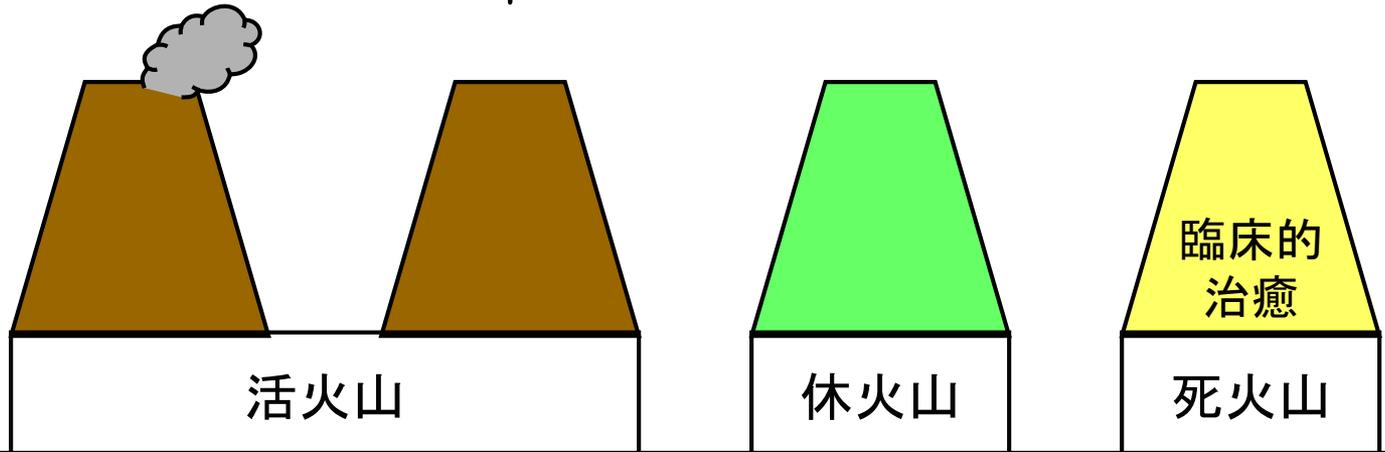
正常

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

肝臓の
状態



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%)	-

当クリニックのB型肝炎の状況 2016.5.31現在

B型慢性肝炎患者総数 193例

核酸アナログ投与なし 119例

男49例(50.4歳)、女70例(50.4歳)

核酸アナログ投与あり 74例

男48歳(51.9歳)、女26例(56.7歳)

バラクルード単独 51例

テノゼット単独 19例

テノゼット+ゼフィックス 3例

テノゼット+バラクルード 1例

(バラクルード耐性)

B型肝炎治療の指南

- 残念ながらB型肝炎を完治させる治療方法はまだない。肝炎治癒の最終目標は、HBs抗原が陰性化しHBs抗体が陽性になり、血液中からウイルスが検出されなくなることです。
- 元々B型肝炎から肝臓がんになる症例数は多くないので、ウイルスを抑える薬を服用しておれば、そう心配する肝炎ではない。
- ただし、放置しておく大きな肝臓がんとして見つかることがあるので、年に1-2回の画像検査、血液検査は必須です。

C型肝炎



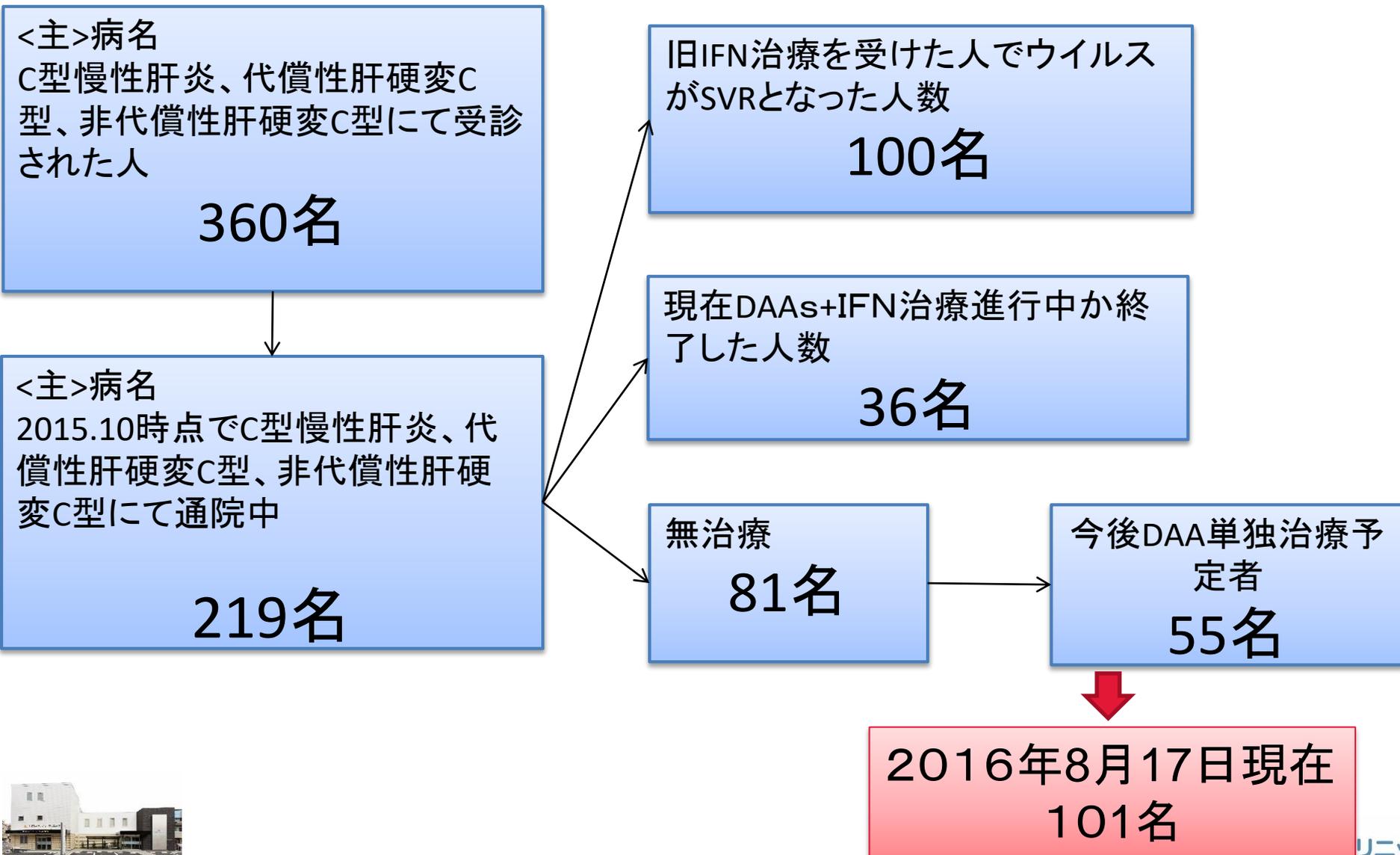
C型肝炎の治療をめぐる主な出来事

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。(SVR:6%) 新幹線のぞみの登場 毛利さん宇宙へ
2001年	リバビリン発売。IFN、リバビリンの併用(24週)が可能に。(SVR:20%)
2003年	PEG-IFN発売。PEG-IFN単独投与(24~48週)が可能に。(SVR:24%)
2004年	PEG-IFN、リバビリンの併用療法(48週)が可能に。(SVR:43~59%)
2009年	IFN β 、リバビリンの併用療法(48週)が可能に。肝硬変の症例の抗ウイルス療法開始。
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。(SVR:73%)
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。(SVR:88.6%)
2014年~ 2015年	2型のC型肝炎治療にソバルディ+リバビリン治療が可能に。(SVR:95.6%) 1bに対してハーボニー治療が可能に。

SVR:100%



当院でのC型肝炎症例の変遷 (2006年～2016年)



最終段階のC型肝炎治療 (IFNfreeのDAA治療)

**C型肝炎の撲滅
を目指して！**

DAA(Direct Acting Antivirals)製剤

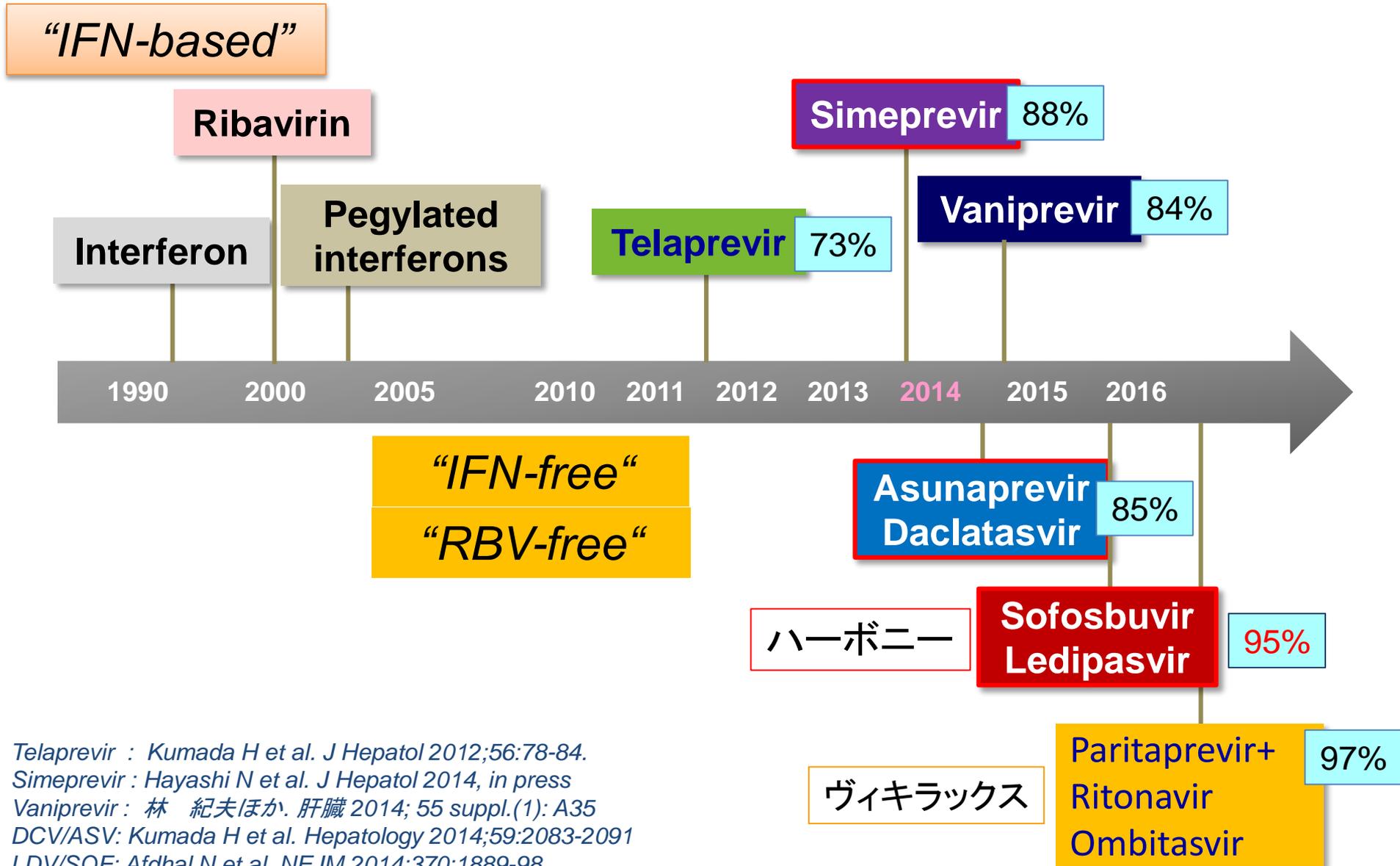
C型肝炎の撲滅を目指して

本当に撲滅できるのか？

⇒C型肝炎の撲滅は難しい。

C型肝炎ウイルス感染は、ほぼ
撲滅できそう。

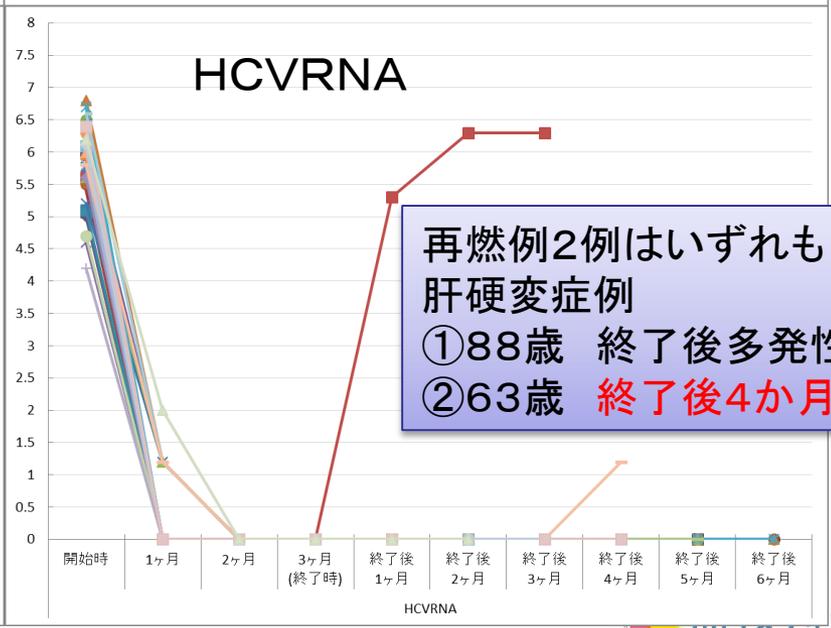
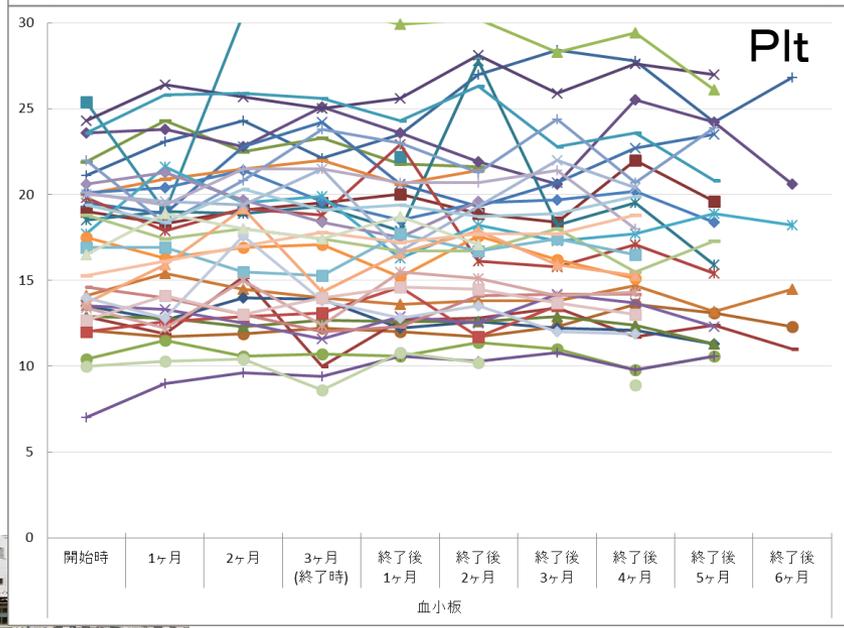
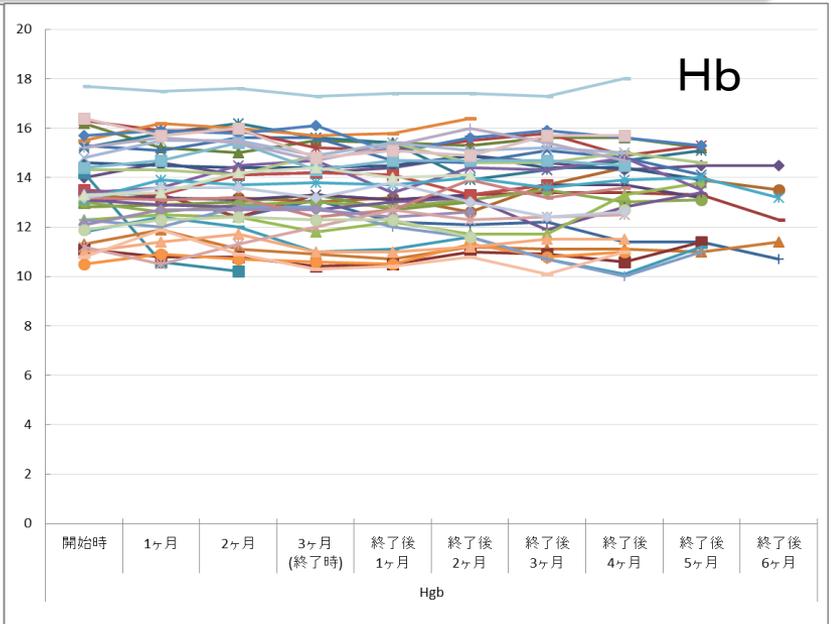
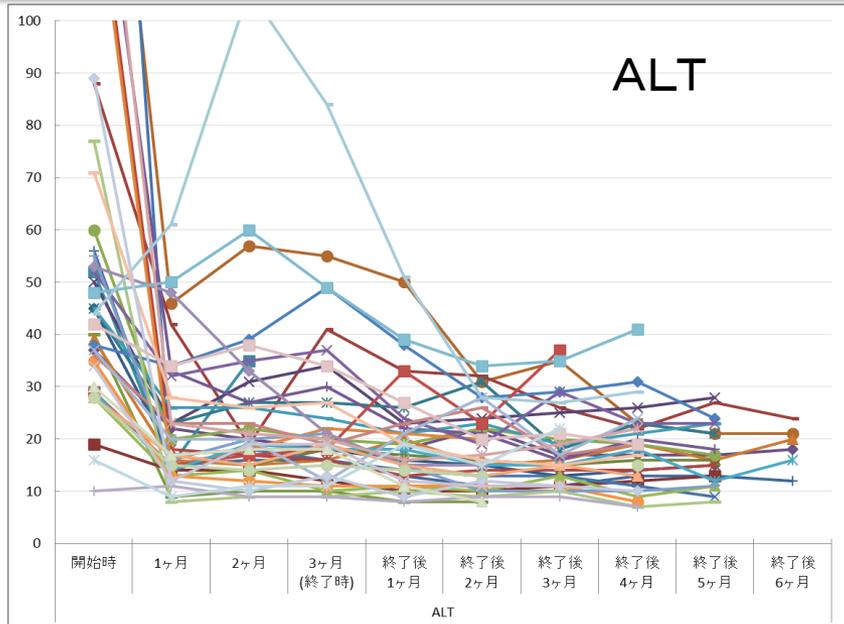
Genotype 1: C型肝炎治療の変遷とSVR率



Telaprevir : Kumada H et al. J Hepatol 2012;56:78-84.
Simeprevir : Hayashi N et al. J Hepatol 2014, in press
Vaniprevir : 林 紀夫ほか. 肝臓 2014; 55 suppl.(1): A35
DCV/ASV: Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091
LDV/SOF: Afdhal N et al. NEJM 2014;370:1889-98
ABT: Chayama K et al. Hepatol Int 2014; 8: S168-169

ハーボニーの治療経過(49人)

女:29例(67.9歳 **最高88歳**)、男:20例(68.7歳 **最高82歳**)



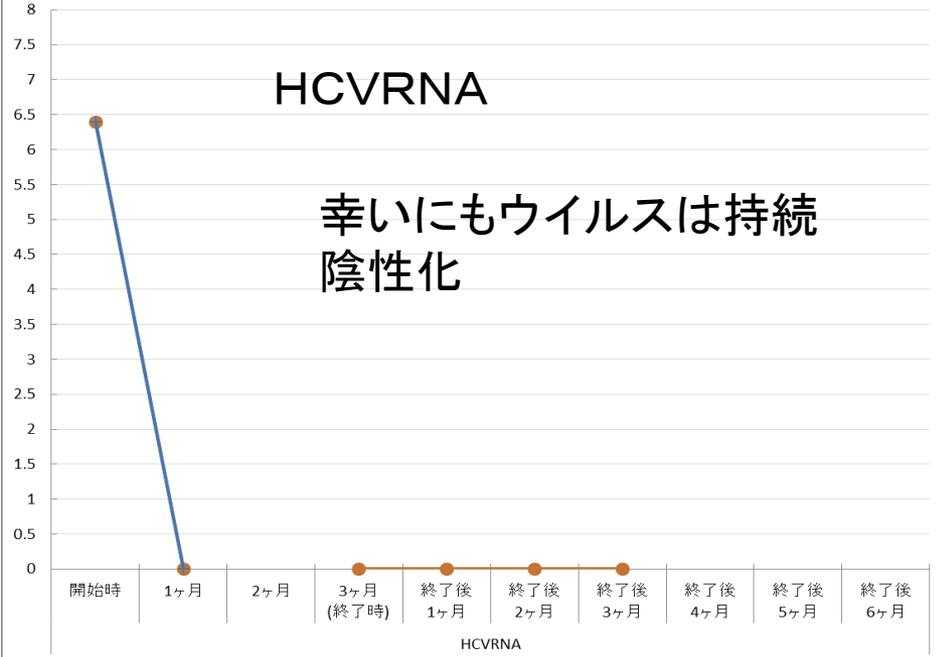
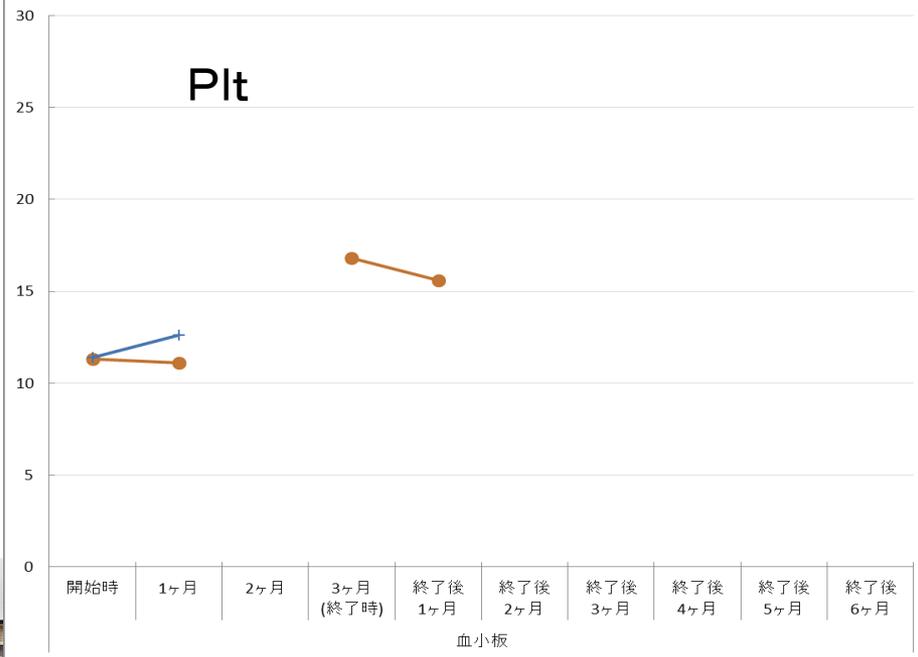
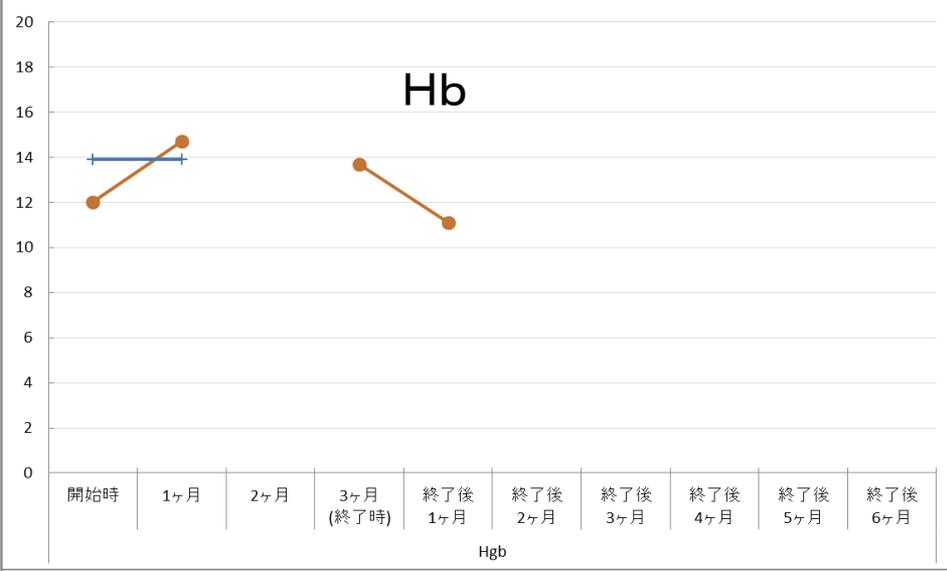
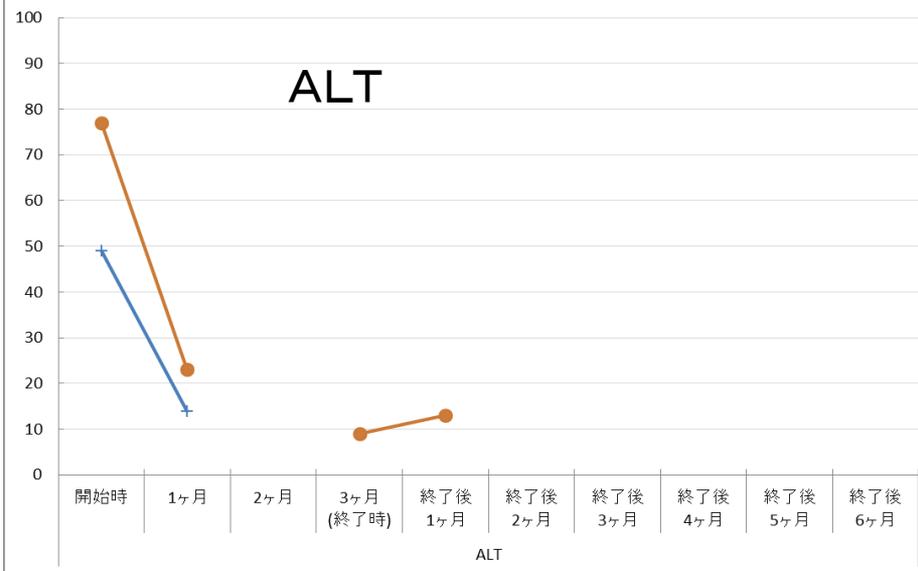
再燃例2例はいずれも
肝硬変症例

- ①88歳 終了後多発性HCC
- ②63歳 終了後4か月目に再燃



ヴィキラックスの治療経過(2人) 69歳男性 代償性肝硬変(C)

下痢症状が続き、食欲不振が増悪し、8週間で中止 (タコツボ心筋炎)



Genotype 2: C型肝炎治療の変遷とSVR率

“IFN-based”

SVR率



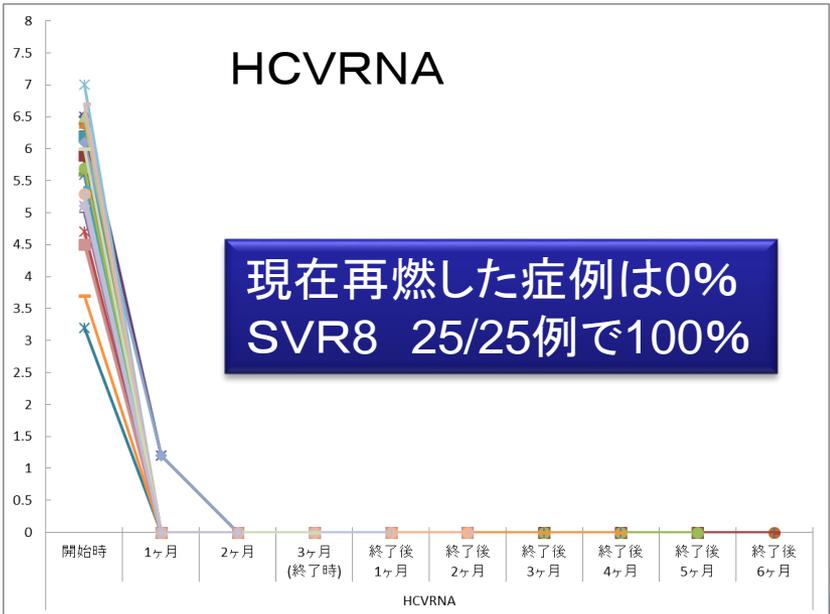
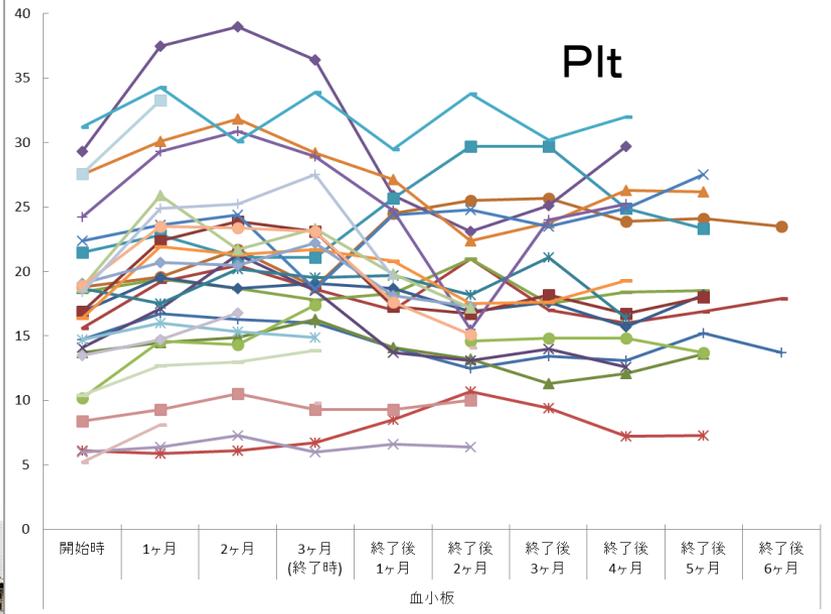
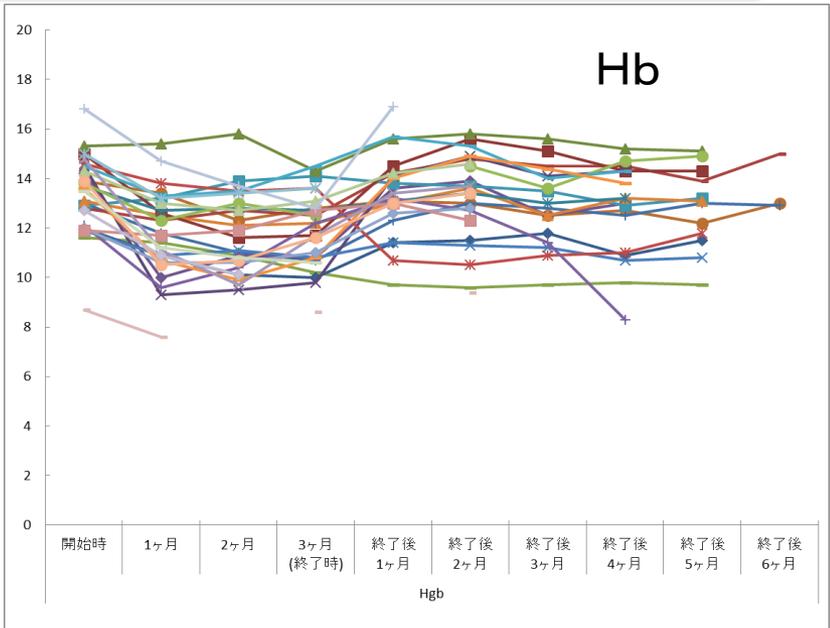
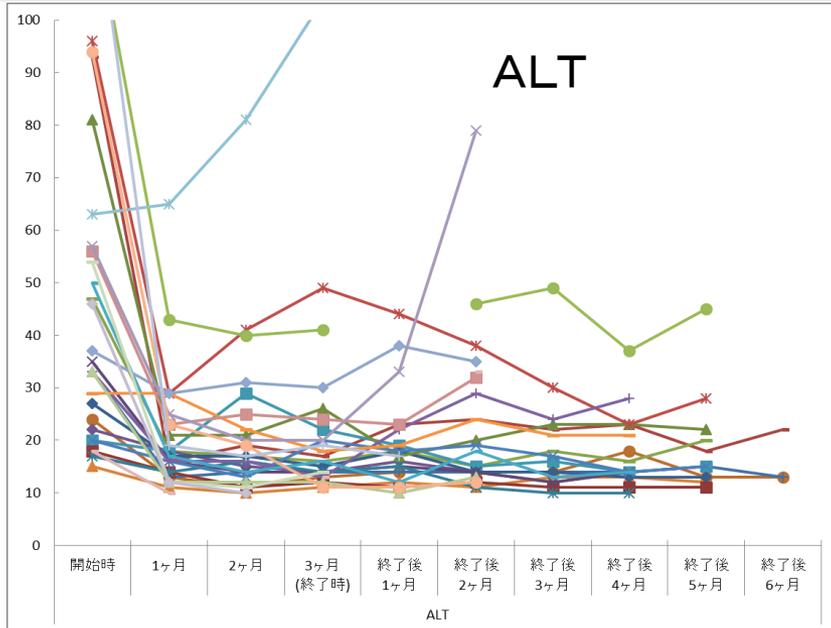
2aタイプはIFNでも80%のSVRであったが、2bタイプのSVRが悪かった。

“IFN-free”



経口2剤(ソバルディ+コペガスorレベトール)の治療経過(29人)

女: 18例(61.8歳)、男: 11例(59.5歳) コペガス23例 レベトール6例





1軒家が建つ！！



〔経口内服薬/インターフェロンフリー療法〕(2016年5月改訂版/最後部3項目追加)

一般名・開発コード 〔 〕内は英語表示	レジメン (薬剤適用組合せ)	HCV 遺伝子型	国内開発 ステータス	発売元
ダクラタスビル (DCV) (Daclatasvir) 商品名: ダクルインザ アスナプレビル (ASV) (Asunaprevir) 商品名: スンヘブラ	ダクラタスビル+アスナプレビル	ジェノタイプ 1型 (*注1)	発売(2014/9)	ブリistol・マイヤーズ
ソフォスビル (Sofosbuvir) 商品名: ソバルディ	ソフォスビル+ソビパリリン	ジェノタイプ 2型	承認(2015/3) 発売(2015/5)	ギリアド・サイエンシズ
ソフォスビル (Sofosbuvir) 商品名: ソバルディ レディバスビル (Ledipasvir) 合剤商品名: ハーボニー	ソフォスビル+レディバスビル	ジェノタイプ 1b型	承認(2015/7) 発売(2015/8)	ギリアド・サイエンシズ
パリタプレビル/リトナビル オムビタスビル 合剤商品名: ワキラックス	パリタプレビル/リトナビル +オムビタスビル	ジェノタイプ 1b型	承認(2015/9) 発売(2015/11)	アッヴィ合同会社
グラソプレビル(graesoprevir) エルバスビル(ebasvir)	グラソプレビル+エルバスビル	ジェノタイプ 1b型	第3相治験中	MSD
ダクラタスビル アスナプレビル ベクラブビル	ダクラタスビル+アスナプレビル +ベクラブビル	ジェノタイプ 1b型 (*注2)	第3相治験中	ブリistol・マイヤーズ
パリタプレビル/リトナビル オムビタスビル 合剤商品名: ワキラックス	パリタプレビル/リトナビル +オムビタスビル	ジェノタイプ 2型 (*注3)	承認申請中	アッヴィ合同会社
ソホスビル+レディバスビル 合剤商品名: ハーボニー	ソホスビル+レディバスビル	ジェノタイプ 2型 (*注3)	第3相治験中 2型用として治験中	ギリアド・サイエンシズ
ABT493+ABT530	ABT493+ABT530	1型, 2型~6型(*注4)	第3相治験中 2型用として治験中	アッヴィ合同会社

今後のDAAsの発売予定と 治療方向

(*注2): ダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル(ジベンシー)は、ベクラブビルを加えることによって効力を増すと共に、効き難かった11a型の著効率が上がるという報告がある。

(*注3): ジェノタイプ1型では発売済みですが、ジェノタイプ2型用として治験又は申請中。
(2016年5月5日追記)。

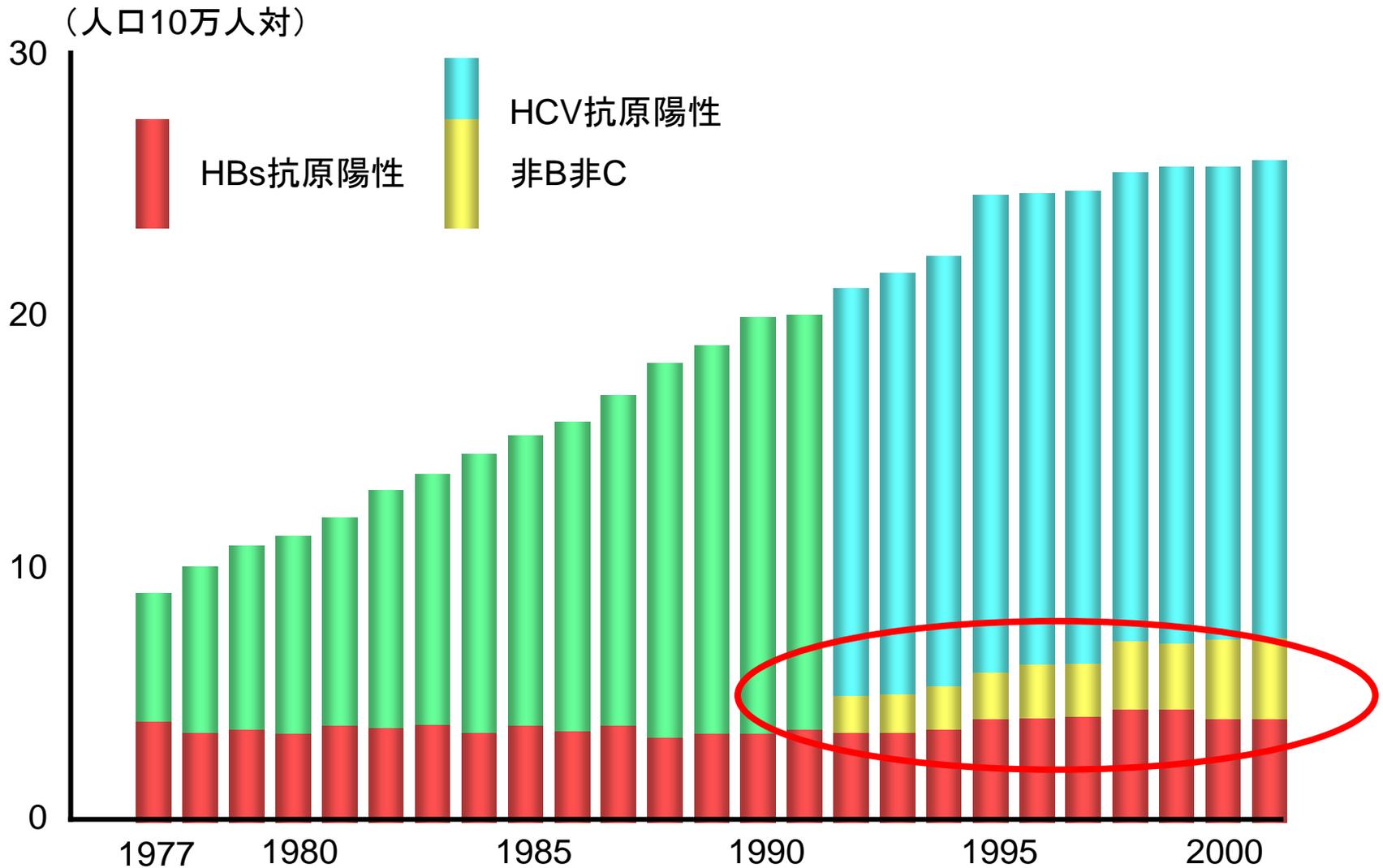
(*注4): ジェノタイプ1型~6型のすべての型に対して治験中。しかも標準治療期間は8週間(2ヶ月)に短縮される予想である。
(2016年5月5日追記)。パンジェ

口

C型肝炎の治療状況

- C型肝炎ほぼ撲滅できそう。
- 90歳になるまでウイルスを持っていて、肝硬変、肝臓がんになっていない方の死亡原因は、他病死と考えてよい。したがって、90歳以上の抗ウイルス療法は見合わせてもよいと思います。本人の希望があれば別です。
- 逆に80歳までで、お元気な方は、C型肝炎ウイルスは消しましょう。

肝細胞がんによる死亡と原因の年次推移



肥満が増えていきます！！



肥満とは？

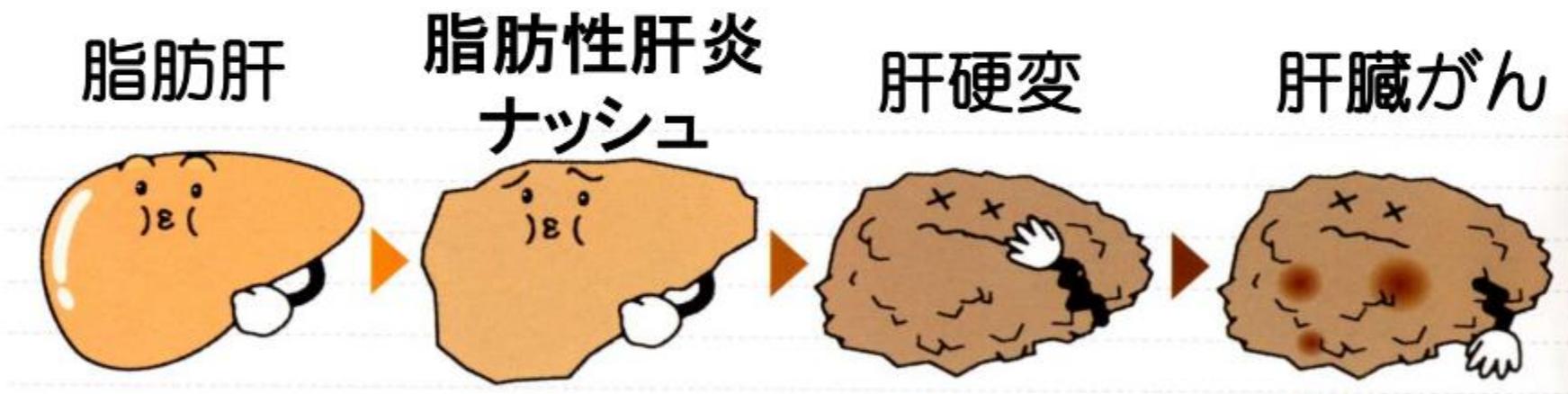
BMI:Body mass index
体重(kg)/身長(m²)



判定	150cm	160cm	170cm
低体重	42kg以下	47Kg以下	53kg以下
普通体重	42-56Kg	47-64kg	53-72kg
肥満(1度)	56-67kg	64-77kg	72-86kg
肥満(2度)	67-78kg	77-90Kg	86-101kg
肥満(3度)	78-90kg	90-102Kg	101-115kg
肥満(4度)	90kg以上	102Kg以上	115kg以上

BMI 25は肥満です！

脂肪肝で肝硬変や肝臓癌になる！



肝がんのリスクを上昇させるもの

危険因子

- 肝硬変
- C型肝炎
- B型肝炎
- 男性
- 高齢
- アルコール摂取
- 喫煙
- **肥満**
- **糖尿病**

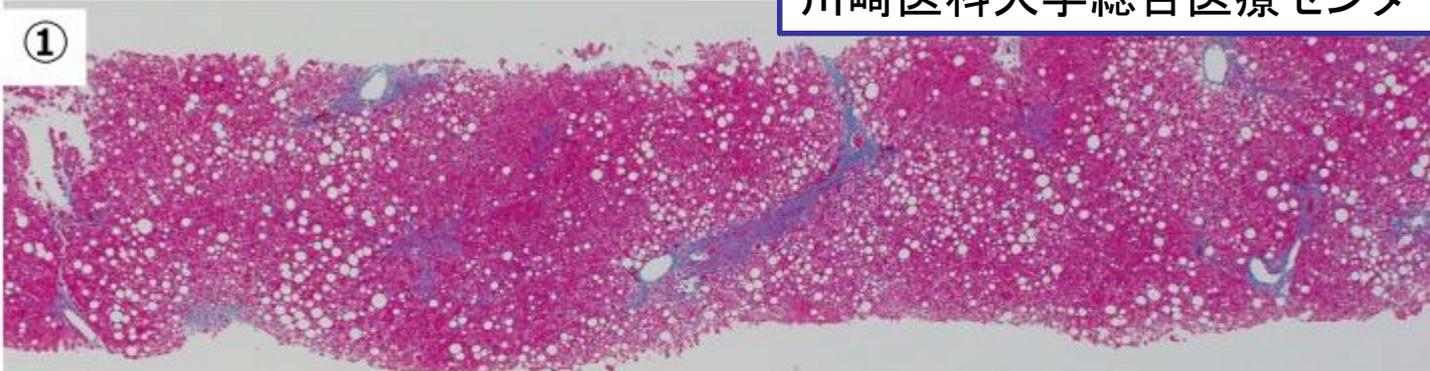
肝癌診療ガイドライン2013年度版
診断およびサーベイランス



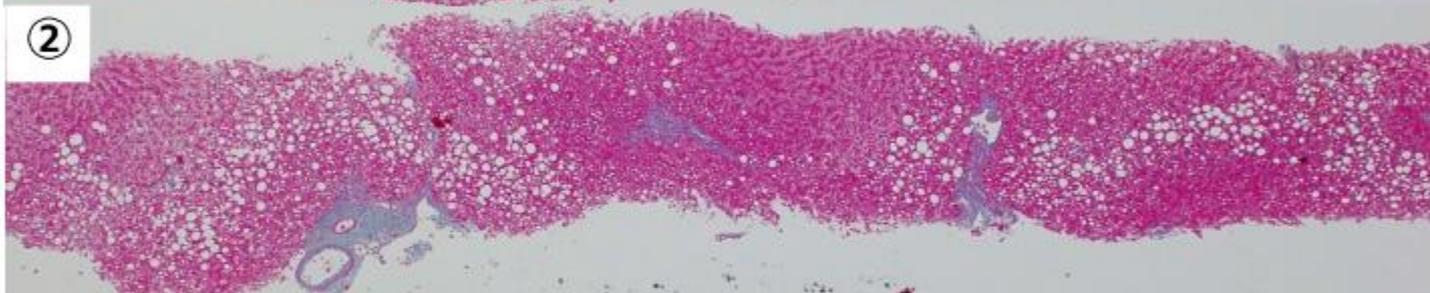
肥満と糖尿病は肝細胞癌の独立した危険因子

Case

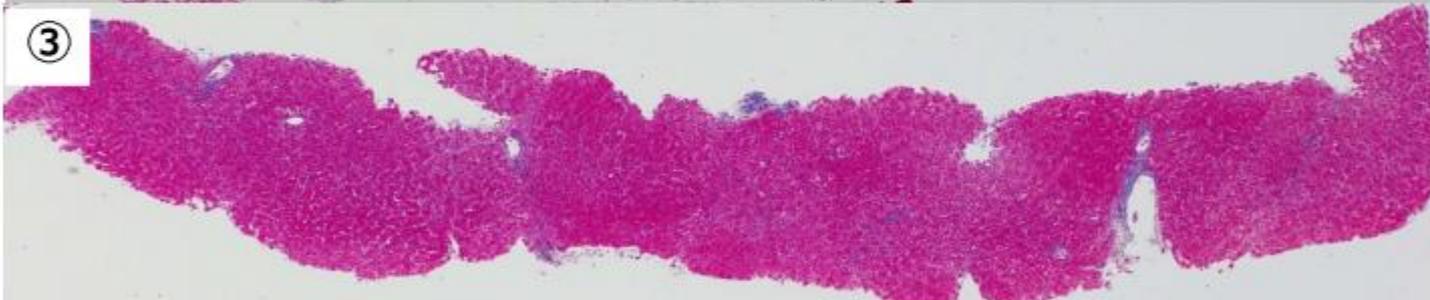
川崎医科大学総合医療センター 川中先生から提供



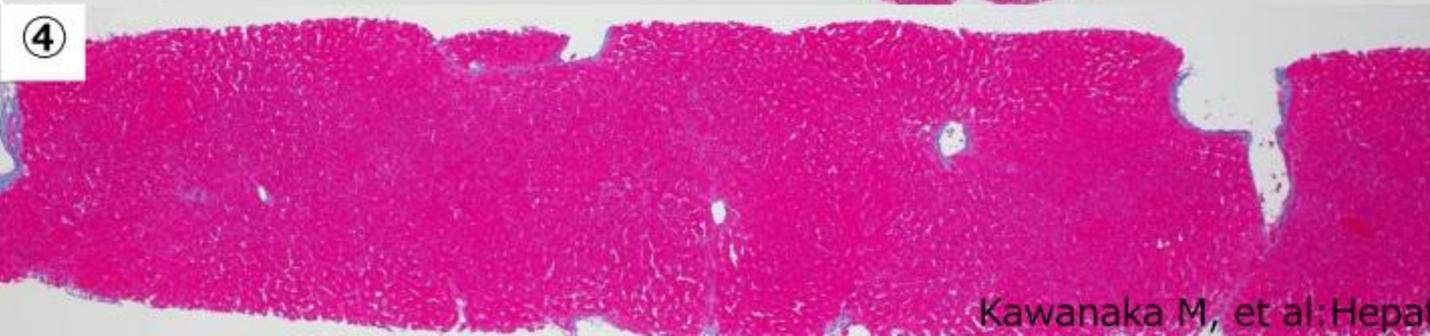
110Kg (BMI40.7)



98.4Kg (BMI37.0)



81.9Kg (BMI30.7)



74.6Kg (BMI28.0)

しかし、食べるのを減らすだけではいけません⇒
サルコペニア肥満になります！

食事制限だけで3Kg減った場合
脂肪1.5Kg減
筋肉1.5Kg減

食べて3Kgリバウンドした場合
脂肪3Kg増
筋肉減ったまま・・・

食事だけでなく運動療法は大切です

運動療法

有酸素運動 20～30分/日以上行う

運動強度

少し汗をかくくらいの早足の歩行



40歳を過ぎたら、筋肉を維持するためには少しでも
歩くことが大事です！

肝臓にならないためには？

-肥満や脂肪肝をよくすることが大事です-

そのためには食事の総カロリーを考え、日常に動いて消費しながら筋肉を鍛えることが大切



太っている上、飲酒する・・・はダメ×

さいごにメッセージ

肥満や脂肪肝、糖尿病は肝臓がんの原因のひとつになります。
肥満、脂肪肝、とくに糖尿病があるひとは少なくとも年1回は
腹部画像検査を受けましょう。

希望が生まれるがん治療—「三大療法だけじゃない!!」

あなたもできる! あきらめない がん治療

抗がん剤の副作用でお困りの方がんとどのように向き合えばいいのか、わからない方へ、
生きる希望を



医学博士
川口 光彦



九州大学 名誉教授
白塚 賢隆



九州大学大学院
助教 黒塚 輝一郎

協力

あなたもできる! あきらめないがん治療



ISBN978-4-909921-0-4
COD47 9500E



定価 1,800円+税
本体



あなたもできる! あきらめない がん治療

- 第1章 出会い
- 第2章 奇跡
- 第3章 抗がん剤との相乗効果
- 第4章 臨床研究
- 第5章 症例報告
- 第6章 広がる可能性



肝臓病

川口光彦

になったら 真っ先に 読む本

在宅で「困った症状」が治せる
奇跡のコウノメソッド



7月中頃
発刊予定

7月中頃
発刊予定

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

ご清聴ありがとうございました

