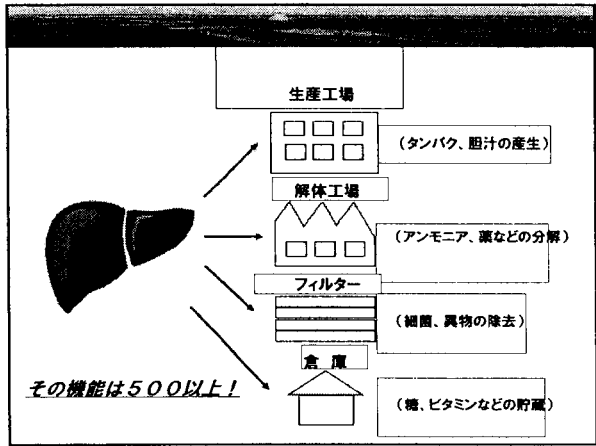


肝機能障害について (重症の肝機能障害)

長崎大学 移植・消化器外科
兼松 隆之

(平成21年1月29日)



●慢性の肝臓病が進行すると●

肝臓病では症状がない場合もあります。

疲れやすくなる

足がむくむことが多い

先に進むのを遅らせるには、生活習慣や服薬指導を守ることが大切です。

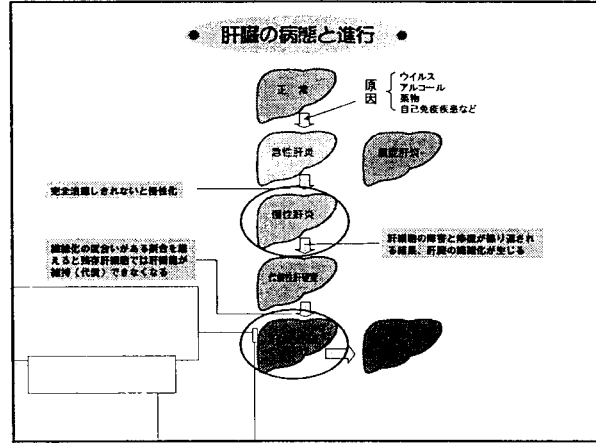
こむら返りが起こりやすくなる

脚腫が厚くなってきた

腹がぼーとすることが多い

顔色や唇くまから出血しやすくなる

肝臓が肝不全、肝硬変



C型慢性肝炎ではどのような症状が出るのか?

- 通常の肝炎症状(易疲労感、黄疸、皮膚掻痒感)など。
- 糖尿病の合併率はHCV陽性患者の21%(HBVは12%)。肝硬変患者ではHCV陽性で31%(HBV12%)。
- リンパ腫、糸球体腎炎、心膜炎、心筋炎、甲状腺炎

重症の肝機能障害(肝不全)では?

- 腹水、出血、黄疸など
- 日常生活不能、臥床のみ、経口摂取も困難

肝障害度の評価

-Childの分類-

項目	A(軽症)	B(中等症)	C(重症)
血清ビリルビン濃度 (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	3.0<
血清アルブミン濃度 (g/dl)	3.5<	3.0-3.5	<3.0
腹水	なし	コントロール容易	コントロール困難
脳神経症状	なし	軽微	重症～昏睡
栄養状態	大変よい	よい	悪い～消耗

肝臓病患者に対するアドバイス

- ・ 規則正しい生活習慣の徹底
- ・ 暴飲暴食を避ける（禁酒、禁煙）
- ・ 食後の安静
- ・ 適度な運動

慢性肝障害に対する一般的治療

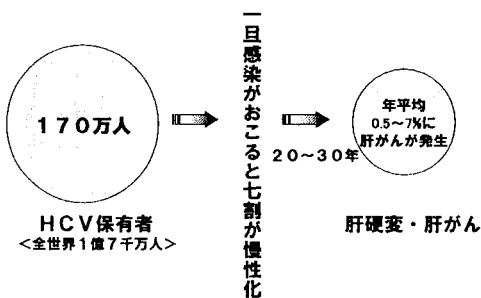
- ・ 生活指導
食事指導（禁酒、栄養バランスなど）、運動の指導、安静、入院
- ・ 肝機能の改善を目的としたもの
グリチルリチン製剤
- ・ 抗炎症、抗線維化を目的としたもの
ステロイド薬、6-メルカプトプリンなど

腹水、脳神経症状、栄養の対策

- ・ 腹水
安静と食事療法、利尿薬の投与
腹水穿刺、シャント手術
- ・ 脳神経症状
原因の除去（便秘の改善など）、食事蛋白の制限、薬物療法（抗生物質、ラクツロース、分子鎖アミノ酸製剤）、血漿交換
- ・ 栄養
高蛋白食、アルブミン製剤、経腸・経静脈栄養

ウイルスに起因する慢性肝障害例に対しては一般的な治療とともにウイルス対策は必須

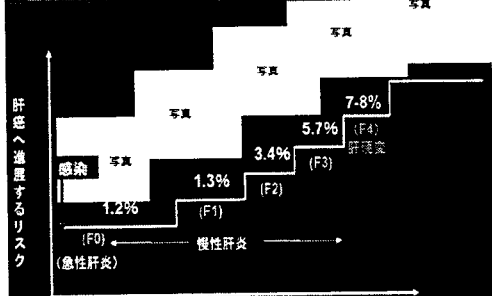
C型肝炎ウイルス（HCV）感染



C型肝炎について

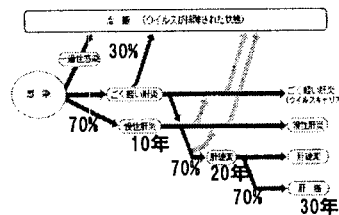
- ・ わが国では0.5%がC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性。
- ・ そのうちの70%がHCVキャリアで、100-200万人存在する。
- ・ HCVは一旦感染すると70%が持続感染化し、10-30年という歳月を経て、慢性肝炎より肝硬変、そして肝癌を発生する。
- ・ 実際、肝癌の75-80%がHCVが原因。

C型慢性肝炎の自然経過、線維化stageと発癌



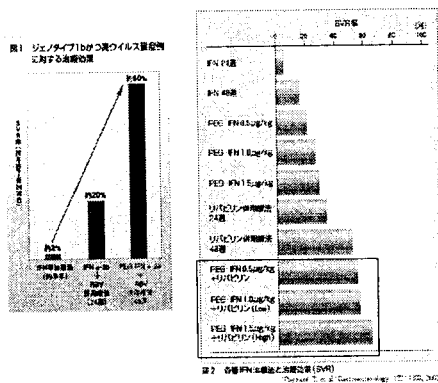
- ・感染者は40代以上の年齢層に多く見られる。
- ・多くの人は感染の時期がはっきりしない。
- ・ウイルスが発見される以前に輸血を受け、感染する例もある。

HCV感染の自然経過



- 感染後の経過の中で、矢印の方向に病状が変化することがある。
- ※ インターフェロン療法の効果大きい場合、矢印の方向に病状が変化する。

慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療の歴史



肝硬変に対するIFN治療

- ・わが国のC型肝炎の70%がgenotype 1b。有害事象発生率高い。
- ・線維化は改善する例もあり有効かもしれない。肝癌発生抑制の可能性もあり。特にSVR例では顕著。
- ・しかし欧米の大規模試験の結果も相反するものがあり、肝硬変に対するIFN治療が明らかに良いとする（特に肝不全例では）エビデンスは無い。
- ・ただし種々の肝硬変の患者にIFNを施行した内科医の経験では、HCVが陰性化しなくても長期間IFNが使用できれば肝機能も改善し、患者ADLも上がるように感じている。

治療とその予後

- ・PEGインターフェロン+リビリン療法の導入により、難治とされてきた1b型高ウイルス群も半数はSVR (sustained virological response) が得られる時代となってきている。
- ・全体では70%がSVR可能。
- ・副作用が強いため、新たな抗HCV薬の開発が期待されている。
- ・本邦では慢性C型肝炎患者は急速に高齢化しており、併用療法の無効例に加え、適応が困難な症例も増加している。

肝障害度の評価

— Childの分類 —

項目	A (軽症)	B (中等症)	C (重症)
血清ビリルビン濃度 (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	3.0<
血清アルブミン濃度 (g/dl)	3.5<	3.0-3.5	<3.0
腹水	なし	コントロール容易	コントロール困難
脳神経症状	なし	軽微	重症～昏睡
栄養状態	大変よい	よい	悪い～消耗

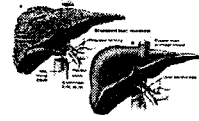
肝臓移植

肝臓の機能が低下し、生命の維持が困難な状況となった末期肝疾患に対する治療法。現在の医学を以ってしても、他に治療法がない場合に肝臓移植が行われる。

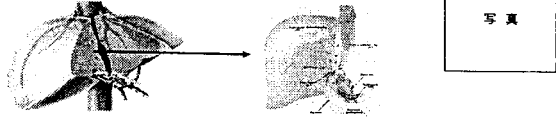
肝移植

A. 脳死肝移植

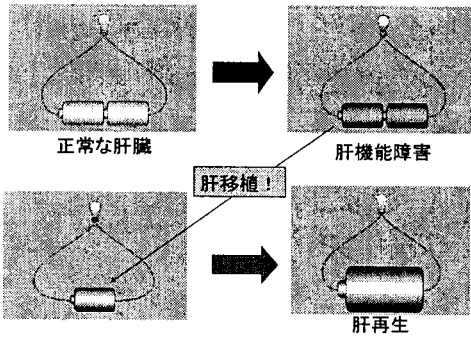
1. 全部の肝臓を移植
2. 肝臓を分割して二人に移植
3. 肝臓を小さくして（子供に）移植
4. ドミノ移植



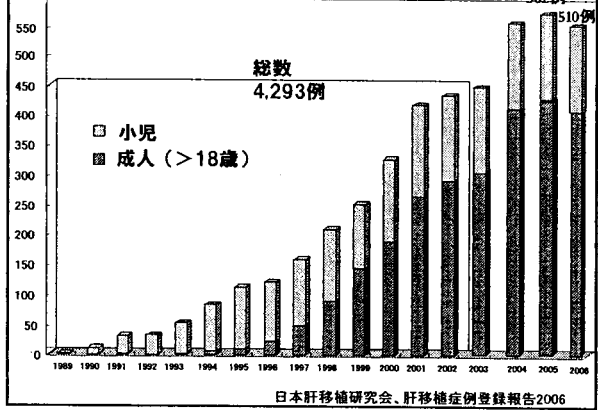
B. 生体部分肝移植



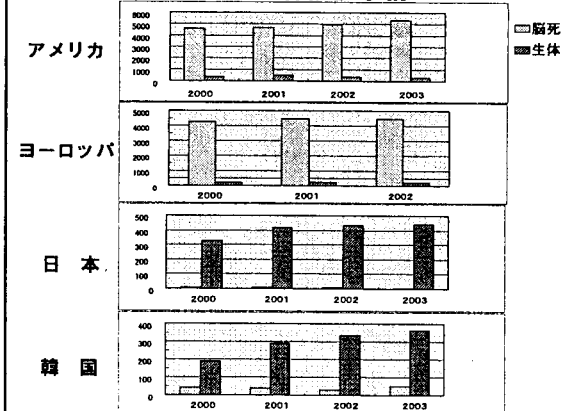
生体肝移植のイメージ



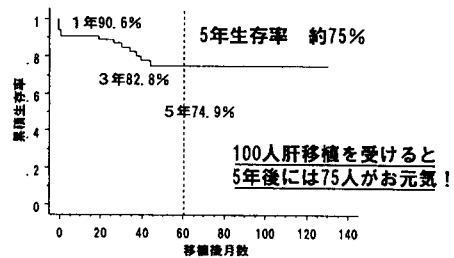
日本における肝移植実施数



各国での肝移植事情



肝移植後の生存率



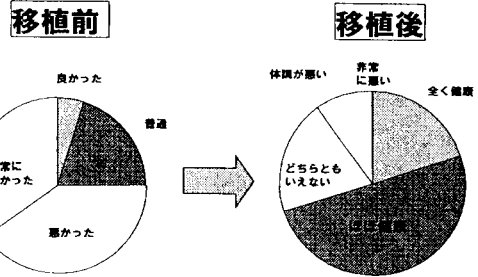
(日本肝移植研究会、肝移植症例登録報告2006)

C型肝炎ウイルス陽性患者さんに対する肝移植

- 生体肝移植4,183例中、
HCV肝硬変に対する肝移植 293例 (7.0%)
HCV+肝癌に対する肝移植 479例 (11.5%)
- HCV肝硬変での移植後生存率は
1年 75.0%、3年 69.4%、5年 65.8%
- HCV+肝癌での移植後生存率は
1年 82.9%、3年 72.3%、5年 65.8%
- 脳死肝移植は3/32例 (9.3%)

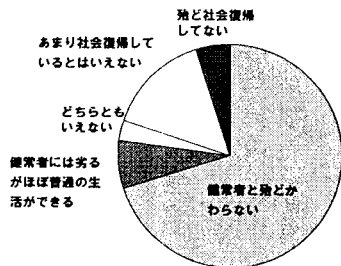
(2006年末までの集計)

肝移植を受けた患者さん(over all)の暮らしぶり -肝移植レシピエントの体調の変化-



日本移植者協議会2007

肝移植を受けた患者さん(over all)の暮らしぶり -肝移植レシピエントの社会復帰-



日本移植者協議会2007

C型肝炎患者さんの生涯医療費

- 35歳の患者さんを想定すると、平均余命はインターフェロンを投与した場合は36.8年、投与しなければ34.3年となる。生活の質を調整した場合は31.7年、27.3年となる。
- 生涯医療費はインターフェロンを投与すると681万円、しないと775万円となり、投与しない方が生涯医療費は高くなる。インターフェロン療法をおこなって余命を1年延ばすのに120万円かかり、治療費対効果が非常に高い。
- アメリカでの生涯医療費はC型肝炎患者で、肝移植が医療費の25%をしめる。日本の場合は肝癌治療が占める割合が高い(約20%)。
- 肝移植のみの費用は、長崎大学での経験ではドナー手術代なども含めて850万円(合併症なしの場合)であるが、限度額認定制度(以前の高額医療制度)がある。

<山口大学 医療情報部 井上 裕二
「日本とアメリカの診療方式の違いからみた
C型肝炎肝臓に対するインターフェロン
療法の費用対効果分析の比較」より>

肝機能障害に関する論点整理

1. 肝機能障害と身体障害の関係について

(1) 一定の障害が存在するか

①どの程度の状態を「一定の障害」と捉えるのか。

(これまでの会議でいただいたご意見)

- ・ 肝機能障害は個体差があるが、多くは無症状であり、ある程度進行しないと症状が出ない。

②医学的に肝機能の評価する方法がいくつかあるが、どのようなものを指標とするのが適当か。

(参考1「肝機能障害の評価法」)

(2) 障害が、固定あるいは永続しているといえるか。

治療を継続的に行っている肝機能障害を障害として捉えることは可能か。

(主なご意見)

- ・ 治療を行っている中で、ある程度の重症度で障害の永続・固定と判断することができるのか。
- ・ 重症の肝機能障害を起こしている場合でも、治療の結果改善することがあることについて、いかに解釈するか。

(3) どのような日常生活活動の制限があるか

肝機能障害による日常生活活動とはどのようなものか。

(ヒアリングにおいて示された日常生活活動制限の例)

- ・ 足がつりやすくなる
- ・ 出血傾向
- ・ 腹水
- ・ 肝性脳症
- ・ 易疲労性

にといった症状に起因する、生活の困難性

2. 必要なサービスについて

肝機能障害を持つ人が必要としているサービスとはどのようなものか。

(ヒアリングにおいて示された必要なサービスの例)

- ・ 障害福祉サービス
介護
- ・ その他
交通費、医療費の軽減等

(参考2 「身体障害者のための主な福祉サービスについて」)

【参考1】 肝機能障害の評価法

1. 個別の検査

○肝機能や肝機能障害関連する症状を評価するための検査

(例1) 主な肝機能検査の目的と検査項目

目的	検査項目	正常値
肝細胞傷害をみる	AST ALT 総ビリルビン	12~35 IU/l 5~35 IU/l 0.3~1.2 mg/dl
胆汁うっ滞をみる	ALP γ-GTP<男> <女> 総ビリルビン 直接ビリルビン 総コレステロール	120~367 IU/l 8~50 IU/l 6~30 IU/l 0.3~1.2 mg/dl 0.1~0.4 mg/dl 120~220 mg/dl
重症度をみる	総蛋白 アルブミン プロトロンビン時間 総ビリルビン 直接ビリルビン 総コレステロール コリンエステラーゼ	6.8~8.3 g/dl 4.2~5.1 g/dl 10~12 秒 70~130% INRO. 85~1.15 0.3~1.2 mg/dl 0.1~0.4 mg/dl 120~220 mg/dl 109~249IU/l
慢性度をみる	ガンマグロブリン IgG IgA IgM 血小板数 ZTT TTT	10.8~24.2% (0.77~1.98g/dl) 870~1700mg/dl 110~410mg/dl 35~220mg/dl 20 万以上 4~12KU 1.5~7KU
肝腫瘍：肝細胞がん 胆管がん	AFP AFP L3 分画 PIVKA II CA19-9 CEA	<10ng/ml <10% <40mAU <37U/ml <2.5ng/ml
原因をみる	肝炎ウイルスマーカー EBV/CMV 抗体 自己抗体 Fe<男> <女> Cu セルロプラスミン 脂質 ALP 分画	陰性 陰性 陰性 44~192 μg/dl 29~164 μg/dl 71~132 μg/dl 21~37mg/dl

(出典：朝倉内科学 第9版)

(例2) 肝性脳症の昏睡度分類 (高橋 1982)

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしなく、気にとめない態度	retrospective にしか判定できない場合が多い
II	指南力(時・場所)障害、物を取り違える(confusion) 異常行動(例: お金をまく、化粧品をゴミ箱にすてるなど) 時に傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し、会話ができる) 無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる	興奮状態がない 尿、便失禁がない 羽ばたき振戦あり
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠状態(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、または従えない(簡単な命令には応じえる)	羽ばたき振戦あり(患者の協力が得られる場合) 指南力は行動に障害
IV	昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激に反応する	刺激に対して、払いのける動作、顔をしかめるなどがみられる
V	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない	

(出典: 朝倉内科学 第9版)

→このほかに留意しておくべき個別の検査はないか?

2. 重症度の判定

○肝機能障害の重症度を評価するためには、個別の検査を組み合わせることが一般的。

(例) 肝硬変の 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	

(出典: 八橋構成員提出資料)

→このほかに留意しておくべき重症度の評価方法はないか?

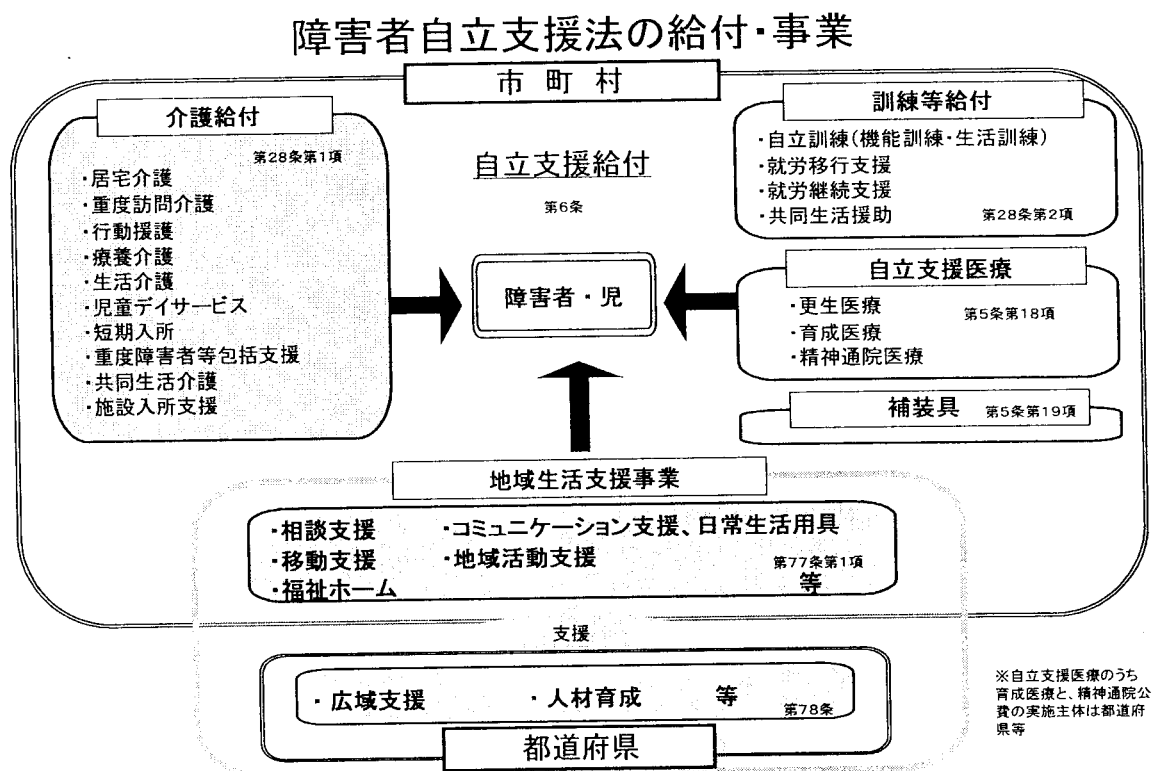
【参考2】 身体障害者のための主な福祉サービスについて

(注)

* 本資料は、国、自治体、企業等が所管する多くの障害者福祉施策の一部を紹介するものであり、実際の運用については、自治体等によって異なる場合があるため、詳細については、各省庁担当部局、自治体窓口、事業者等に直接照会願います。

1. 各種福祉サービス

(1) 障害者自立支援法に基づくサービス



(詳細については、別添パンフレットによる)

(2) 身体障害者福祉法に基づくサービス

身体障害者社会参加支援施設

施設の種類		内 容	利 用 料	申 込
身体障害者福祉センター	身体障害者福祉センター (A型)	身体障害者の各種相談に応じるとともに、機能訓練、スポーツ及びレクリエーションの指導、ボランティアの養成、身体障害者社会参加支援施設の職員に対する研修その他身体障害者の福祉の増進を図る事業を総合的に行う施設。	無料又は低額	当該施設
	身体障害者福祉センター (B型)	身体障害者が通所して、創作的活動又は生産活動の機会の提供、社会との交流の促進、ボランティアの養成その他身体障害者が自立した日常生活及び社会生活を営むために必要な事業を行う施設		
	障害者更生センター	身体障害者又はその家族に対し、宿泊、レクリエーションその他休養のための便宜を供与する施設		
視覚障害者情報提供施設	点字図書館	点字刊行物及び視覚障害者用の録音物の貸出しその他利用に係る事業を主として行うもの		
	点字出版施設	点字刊行物の出版に係る事業を主として行う施設		
	聴覚障害者情報提供施設	聴覚障害者用の録音物の製作及び貸出しに係る事業を主として行う施設		
補装具製作施設		身体障害者の補装具の製作又は修理を行う施設		
盲導犬訓練施設		視覚障害者が利用する盲導犬の訓練を行うとともに、視覚障害者に対し、盲導犬の利用に必要な訓練を行う施設		

2. その他の身体障害者に対する代表的なサービスの例

JR・航空・その他の公共交通機関の運賃割引、有料道路の通行料金の割引、NHK放送受信料の減免、NTT無料番号案内、郵便料金の減免、駐車禁止規制の適用除外、公営住宅の優先入居生活、郵便による不在者投票、福祉資金の貸付け、税制上の特別措置、地方自治体単独の事業(医療費の助成、福祉パスやタクシーチケットの交付 等)

など