

最近の肝疾患の診断・治療の動向

一口に肝疾患と言っても疾患は多岐にわたるため
今回は肝炎、肝臓に加え最近増加しているNAFLD、NASH
につき説明する

I. 肝炎

①B型慢性肝炎(HBV)

HBV持続感染者(キャリア)は約120万~150万と推定される。
感染経路はかつては母子感染、輸血が問題であったが
両者は激減している。現在ではセックスが主な感染経路(55%)
である。5%は医療行為に伴う針刺し事故である。

HBVのgenotype(遺伝子型)はA~Hの8種類が同定されており
日本ではCが85%と多くを占めB12%、C1.7%である。

genotypeCはseroconversionが起きにくい。

B型急性肝炎の慢性化率は約1%である。

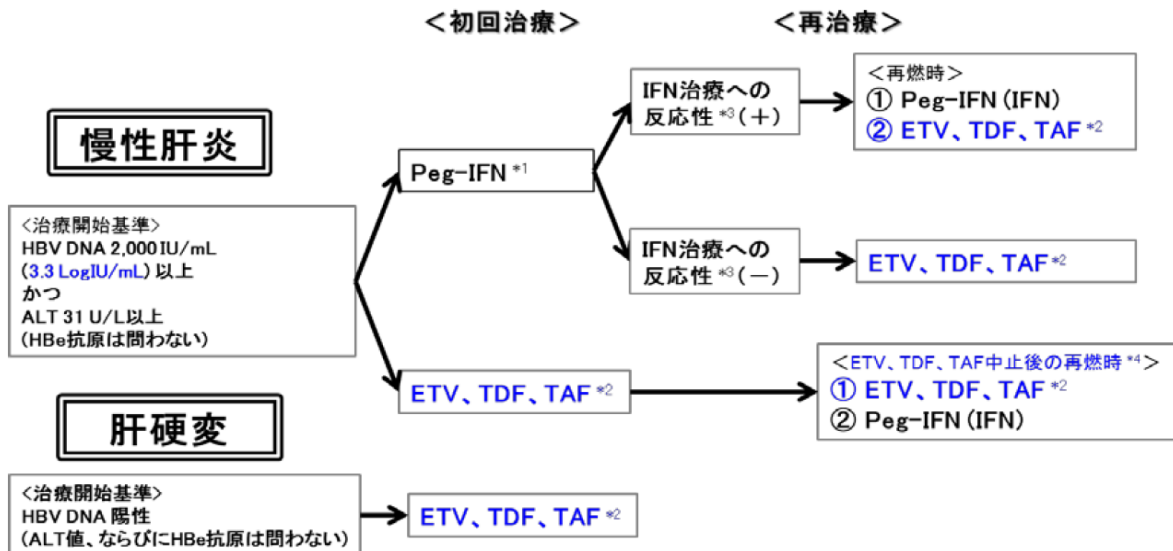
【治療】

日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン(第3版)」に基づき概説する
現時点でHBVを完全に排除できる治療法はない。

HBV DNA量を一定以下に減少させALT値が正常化すれば
肝炎の進展、発癌が抑制される。

治療対象はALT値31 IU/L以上かつHBV DNA量2000 IU/ml(3.3 logIU/ml)
以上である。

治療はPEG-INF治療と核酸アナログ製剤がある(図1)。



1) PEG-INF

概ね50歳以下で検討される。しかしHBe抗原seroconversion率や
HBV DNA陰転化率が高くない、治療効果の予測困難、副作用
(間質性肺炎、うつ病、発熱、脱毛など)のため、現実的には使用機会は
少ない。

2) 核酸アナログ製剤

ETV(パラクルード)、TDF(テノゼット)、TAF(ベムリディ)

がB型慢性肝炎の標準的抗ウイルス薬である。

服薬によりウイルス量が感度以下になりALTが正常化するが服薬中止後ウイルス量が元に戻り、ALTが再上昇する例が多く

長期間の継続投与が必要となる。また挙児希望の場合は投与は中止する。

②C型慢性肝炎

C型肝炎ウイルスに感染すると約70%の人が持続感染状態に陥る(キャリア化)という特徴がある。

現在の感染経路で輸血が原因となることは皆無であり

過去(1950年代~70年代)の覚醒剤等の薬物乱用、入れ墨等が原因であることが多いが、1990年代以降はHCVキャリアの新たな発生は殆どみられない状態で現在に至っている。

HCVのキャリア率は約1.2%と推定され、約100万人前後と推定される。

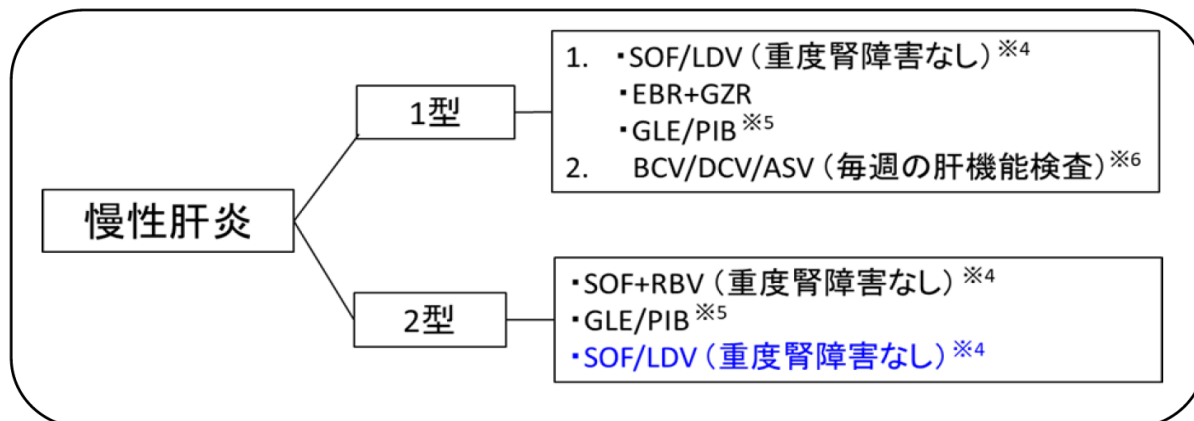
genotype 1bが約70%と多く2a、bが

約30%である。genotype 1bは治療抵抗型であったが現在の抗ウイルス薬(DAA製剤)の出現により著明に改善した。

【治療】

この数年間でC型慢性肝炎の治療は大きく変化し、治療成績も

格段に改善した。治療の中心はINF(インターフェロン)から経口ウイルス薬(DAA製剤)に移行した(図2)。



抗ウイルス薬の適応は非代償性肝硬変を除く全てのC型肝炎が対象となる。DAA製剤は副作用が少なく高齢者でも治療が完遂できる。治療期間は8週~12週で、95%~100%の治療効果が見込まれる。

1) genotype 1b型(DAA治療歴なし) マヴィレット、ハーボニーが第一選択となる

2) genotype 2型(DAA治療歴なし) マヴィレットが第一選択となる

3) 代償性肝硬変(初回治療、再治療) genotype 1型ではマヴィレット、ハーボニー genotype 2型ではマヴィレットが第一選択となる

いずれも日本肝臓学会専門医の下で処方可能であり、医療費助成制度があり収入に応じ月1万~2万で治療が受けられる。

当院には日本肝臓学会専門医が常勤しており治療に関し相談・対応している。

II NAFLD、NASH

NAFLD(非アルコール性脂肪肝疾患)は明らかな飲酒歴がないにも関わらずアルコール性肝障害に類似した大滴性の肝脂肪沈着を特徴とする肝障害をさす。

単純性脂肪肝と進行性のNASH(非アルコール性脂肪肝炎)に分けられる。

NAFLDはメタボリックシンドロームの急増に伴い、成人男性の40%女性では20%と見込まれる。肥満、糖尿病、高脂血症などはリスクファクターである。

【検査所見】 超音波、CT、MRIでは単純性脂肪肝とNASHの鑑別は困難である。確定診断には肝生検による病理診断が必要である。

【治療】

- ①肥満の改善:運動、食事療法
- ②糖尿病、高脂血症の治療に加え、抗酸化療法(VitC、E)
- ③NASHによる末期肝硬変では肝移植も検討される。

【予後】 単純性脂肪肝では病態が進行することは殆どない
NASHは5~10年で5~20%で肝硬変に進行する
NASH肝硬変では肝細胞癌発癌率は5年で11.3%であり、5年生存率は75%と報告されている。

III 原発性肝細胞癌(HCC)

HCCは我が国ではHCVが約60%、HBVが約15%とウイルスが原因となる場合が大半である。肝炎の進行に伴い肝の線維化が進みそれとともにHCCのリスクが高くなる。

アルコールはさらに発癌を促進するのでキャリアは禁酒すべきである。

肝硬変になるとHCC発生率は年率7%と推定され、20年以内に90%にHCCが発生する計算になる。

従ってHBV、HCV慢性肝炎の場合、それぞれ核酸アナログ製剤、DAA製剤によるウイルス抑制・排除が肝癌診療ガイドラインでも強く推奨されている。

また最近では前述した糖尿病の増加に伴い、NASHを背景としたHCCの増加も問題である。

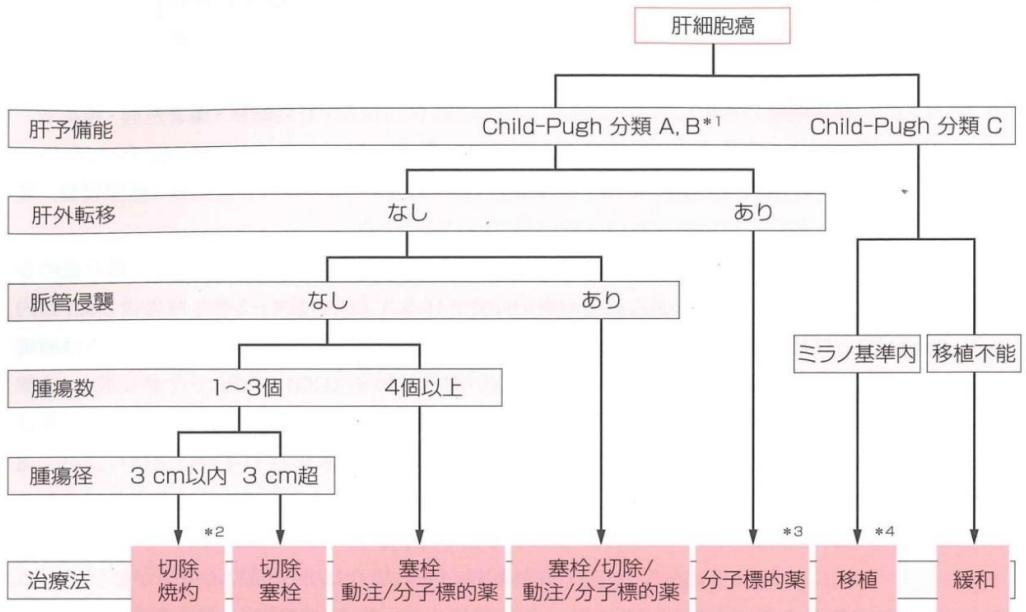
不幸にしてHCCが発見された場合にどのように対処すべきであるか？

患者さんの年齢、PS(performance status)を考慮した上で以下の点で決めることになる。

肝機能、腫瘍数、腫瘍径、腫瘍部位、肝外転移の有無、脈管浸潤の有無などである。

肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムを御参照下さい(図3)。

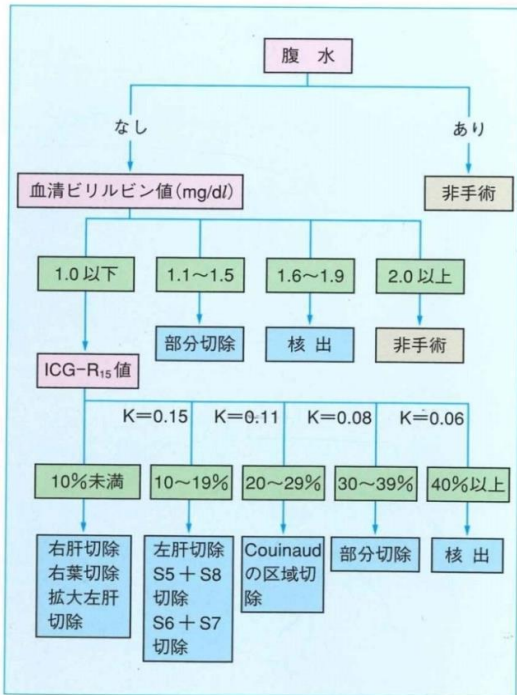
治療アルゴリズム



*1: 肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨
 *2: 腫瘍数 1 個なら①切除, ②焼灼
 *3: Child-Pugh 分類 A のみ
 *4: 患者年齢は 65 歳以下

以下治療法につき述べる。

①肝切除術: Child-Pugh分類A、Bが対象となり ICG検査で肝機能評価を行い幕内基準(図4)に基づき術式を検討する



肝癌診療ガイドラインでは腫瘍数3個以下が対象となる。手術手技、手術器具の進歩、画像診断の進歩による残肝機能の評価による手術適応の精度向上により安全に施行しうようになった。当院では日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を持つ専門医のもとに肝切除を施行している。

②RFA(Radiofrequency Ablation)療法

RFAの適応は基本的にChild-Pugh分類A、Bの症例で腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以下である。

経皮的に超音波ガイド下に施行する。肝切除に比し低侵襲であることは大きなメリットである。しかし超音波probeの死角になる部位の腫瘍は不可能であり、超音波穿刺術の術者のskillに依存する。

当院では2019年4月よりHITACH社製ARIETTA 850というHigh-endの超音波装置を導入し、超音波画像とCT、MRI画像を融合したReal-time Virtual Sonographyで穿刺ラインをNavigatorしつつRFAが可能となります。日本肝臓学会専門医かつ日本超音波医学会専門医の資格を持つ専門医が高い技術力で施行可能です(図5)。

進化した RVS 機能

2003年にReal-time Virtual Sonography(RVS)を世に送り出してから、つねに臨床現場のニーズに応え続けてきた日立のRVSが、ARIETTA 850と共にさらなる進化を遂げました。



[3D Sim-Navigator]

単数・複数本穿刺の際に、RVSでターゲットへのナビゲーションをしながら、穿刺ラインをシミュレーションします。CTなどのボリュームデータから作成した3Dボディマークと、穿刺ラインとの直交断面を表示するC-planeを利用することにより、マークしたターゲットと穿刺ラインの位置関係をリアルタイムに三次元的に把握できます。




[E-field Simulator]

RFA治療時の電極の配置から決定される電氣的物理量(電場)をCTなどの画像上に表示します。複数本穿刺の際にもあらゆる電極配置に合わせて電場をシミュレーション可能なので、穿刺ライン検討の自由度が大幅に高まります。これまでの手技を大幅に改善することが期待されます。



[Body Motion Tracking]

CT/MR撮影時に、omniTRAXブラケット(Civco社製)を装着することで、簡便な位置合わせが可能です。また、RVS検査中、被検者の位置を検出し、体位変換等による位置ずれがあっても同期した状態を保つことができます。

[Needle Tracking]

VirtuTRAXブラケット(Civco社製)を用いて針先を追跡することで、RFA焼灼中の針先位置が確認可能となります。

③TACE(Transarterial Chemoembolization)

TACEとは兎径動脈より肝動脈に選択的にカテーテルを誘導し冠動脈を塞栓させ肝癌を壊死に陥らせる治療である。

肝癌治療ガイドラインでは腫瘍個数4個以上、Child-PughA、Bの患者さんが対象となる。肝動脈造影で腫瘍濃染像を示す多血性肝細胞癌に対し有効である。

近年のカテーテル、ガイドワイヤーシステムの進歩により腫瘍栄養血管の同定、超選択的なカテーテル挿入が可能となり大量の化学塞栓物質の注入が可能となり治療効果が向上した。

一方、肝区域間や肝表面に位置するHCCでは肝外からの側副血行路の存在により局所再発の頻度が高い。

④分子標的薬治療

原発性肝細胞癌(HCC)は高頻度に再発を繰り返し

最終的に外科手術、TACE等が出来なくなる場合も多い。

肝外転移を伴うstageIVHCCや上記の治療が困難な場合、

PS(performance status)が良好でChild-PughA症例に対し

一次治療としてソラニフェブ、レンバチニブによる治療が行われる。

二次治療としてレゴラニフェブが行われる。

⑤肝移植

非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内のHCCに対し

肝移植の適応がある。

ミラノ基準とは肝外転移がなく、単発では腫瘍径5cm以下、

多発では腫瘍個数3個以下かつ腫瘍径が3cm以下をさす。

日本では生体肝移植が施行される場合が多い

⑥放射線治療

HCCに対する体幹部定位放射線治療、粒子線治療(陽子線治療、

重粒子線治療)はいずれもエビデンスレベルは低く標準治療ではない。

肝癌診療ガイドライン(2017年)では弱い推奨となっている。

以上肝癌治療の診断・治療の最近の動向につき

概説した。2019年4月より肝がん・重度肝硬変治療研究

促進事業が開始されます。光生会病院も同事業の医療機関の

指定を受けています。これにより患者さんの医療費負担が

軽減されることとなります。

光生会病院でも2019年4月より月曜日午後に肝臓専門外来を

開始いたします。肝炎、肝硬変、肝癌等でお困りの方は

全力で治療にあたらせていただきます。