

第2回北摂リウマチ倶楽部

リウマチと肝炎・ 肝機能障害について

平成27年11月7日(土)

菱谷医院
菱谷 好高

肝機能検査の選択基準

	*肝疾患の発見のための		測定意義			経過観察	
	集検	ドック	肝細胞障害の診断	胆汁うっ滞の診断	重症度の判定	急性	慢性
AST (GOT)	○	○	○	○		○	○
ALT (GOT)	○	○	○	○		○	○
ALP	○	○	○	○		○	
γ-GTP (γ-GT)	○	○	○	○		○	○
総ビリルビン		○	○	○	○	○	○
直接ビリルビン		○	○	○	○	○	○
総タンパク		○	○		○		○
アルブミン		○	○		○	○	○
ChE			○		○	○	○
総コレステロール		○	○	○	○	○	○
プロトロンビン時間			○	○	○	○	○
ICG 試験					○		○
血小板数		○			○	○	○

◎：必須，○：できるだけ行う。

*HBs 抗原，HCV 抗体の測定を同時に行うことが望ましい。

[日本消化器病学会肝機能研究班：肝機能検査法の選択基準(7版)

2006年8月。日消誌2006；103：1414より引用，一部改変]

症例① 背景

- 50歳女性
- 主訴：肝障害、ドライアイ、ドライマウス
- 現病歴

H17年より肝障害を指摘され、近医にて強ミノCの注射を受けていた。
H20年初めころよりドライアイ、ドライマウスがみられるようになり、
耳鼻科受診したところ、シェグレン症候群疑われ、同年8月当院へ紹介された。

症例① 初診時検査所見

T-Bil	1.9
AST(GOT)	98
ALT(GPT)	76
ALP	343
LDH	161
γ GTP	226
ChE	212
ZTT	138
総コレステロール	338
TS	66
CRP	0.1mg/dL
AFP	3.2
白血球	3700
赤血球	363万
Hb	13.3g/dL

HBs抗原	(-)
HBs抗体	(-)
HCV抗体	(-)
IgG	1472
IgA	148
IgM	345
抗核抗体	$\times 20$
抗ミトコンドリア抗体	$\times 160$
SSA抗体	陽性
SSB抗体	陽性
TSH	4.2 μ U/mL
FT4	3.1pg/mL
抗サイログロブリン抗体	(-)
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体	(-)
腹部エコー	ほぼ正常

症例① 診断、経過

診断

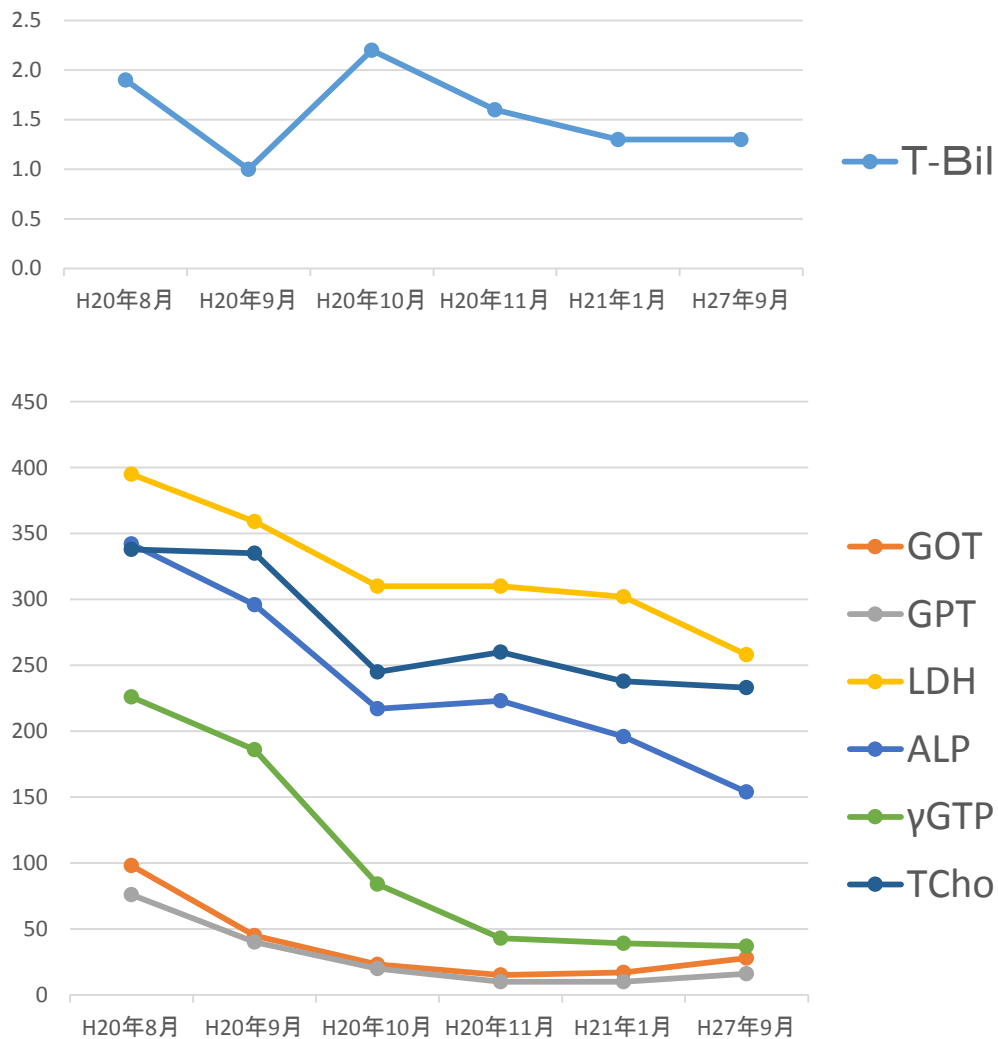
血液検査所見で、ALP・ γ GTPなどの胆管系酵素の上昇、抗ミトコンドリア抗体の上昇より原発性胆汁性肝硬変、SSA抗体、SSB抗体陽性と臨床所見よりシェグレン症候群と診断した。

経過

ウルソ6錠投与し経過をみたところ、ALP、 γ GTPなどの胆管系酵素は正常化し、経過順調で現在にいたっている。

症例① 臨床経過

	H20年 8月	H20年 9月	H20年 10月	H20年 11月	H21年 1月	H27年 9月
T-Bil	1.9	1.0	2.2	1.6	1.3	1.3
GOT	98	45	23	15	17	28
GPT	76	40	20	10	10	16
LDH	395	359	310	310	302	258
ALP	342	296	217	223	196	154
γGTP	226	186	84	43	39	37
TCho	338	335	245	260	238	233



原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成22年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
原発性胆汁性肝硬変分科会

概念

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis, 以下PBC)は, 病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である. 中高年女性に好発し, 皮膚掻痒感で初発することが多い. 黄疸は出現後, 消退することなく漸増することが多く, 門脈圧亢進症状が高頻度に出現する. 临床上, 症候性(symptomatic)PBC(sPBC)と無症候性(asymptomatic)PBC(aPBC)に分類され, 皮膚掻痒感, 黄疸, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など肝障害に基づく自他覚症状を有する場合は, sPBCと呼ぶ. これらの症状を欠く場合はaPBCと呼び, 無症候のまま数年以上経過する場合がある. sPBCのうち2mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するものをs2PBCと呼び, それ未満をs1PBCと呼ぶ.

原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成22年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
原発性胆汁性肝硬変分科会

1. 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、血清胆道系酵素(ALP, γ GTP)の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibodies, 以下AMA)が約90%の症例で陽性である。また、IgMの上昇を認めることが多い。

2. 組織学的所見

肝組織では、肝内小型胆管(小葉間胆管ないし隔壁胆管)に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下CNSDC)を認める。病期の進行に伴い胆管消失、線維化を生じ、胆汁性肝硬変へと進展し、肝細胞癌を伴うこともある。

3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い、骨粗鬆症、高脂血症が高率に出現し、高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

4. 鑑別診断

自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、慢性薬物性肝内胆汁うっ滞、成人肝内胆管減少症など

原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成22年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
原発性胆汁性肝硬変分科会

診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

1. 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。
2. AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。
3. 組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像及び経過からPBCと考えられるもの

症例② 背景

- 67歳男性
- 主訴:リウマチ性多発筋痛症の加療
- 現病歴

H22年よりPMRの診断で、阪大病院でステロイドの加療を受けていた。
経過順調のためH25年2月に加療継続のため当院へ紹介される。
来院時プレドニン3mg服用中。

症例② 検査所見

T-Bil	0.6
AST(GOT)	20
ALT(GPT)	19
ALP	145
LDH	220
γ GTP	16
総コレステロール	262
TG	162
Creat	0.51

RF	5
CCP抗体	陰性
抗ガラクトース 欠損IgG抗体	5.0未満
CRP	0.05以下
MMP-3	342.7
血沈	6mm/1時間

症例② 経過

引き続きプレドニン3mg投与で経過をみていたが、筋肉痛がなく、血液検査でもCRP、血沈が正常のため、プレドニンの減量を開始し、H26年2月には中止した。PMRの再燃はみられなかったが、5月ころより多関節痛がみられるようになり、関節リウマチと診断し、6月21日よりリマチル2錠投与開始した。

7月20日より全身倦怠感と皮膚の発疹と掻痒感をきたしたため、リマチルによる薬疹と考え中止し、血液検査を実施した。

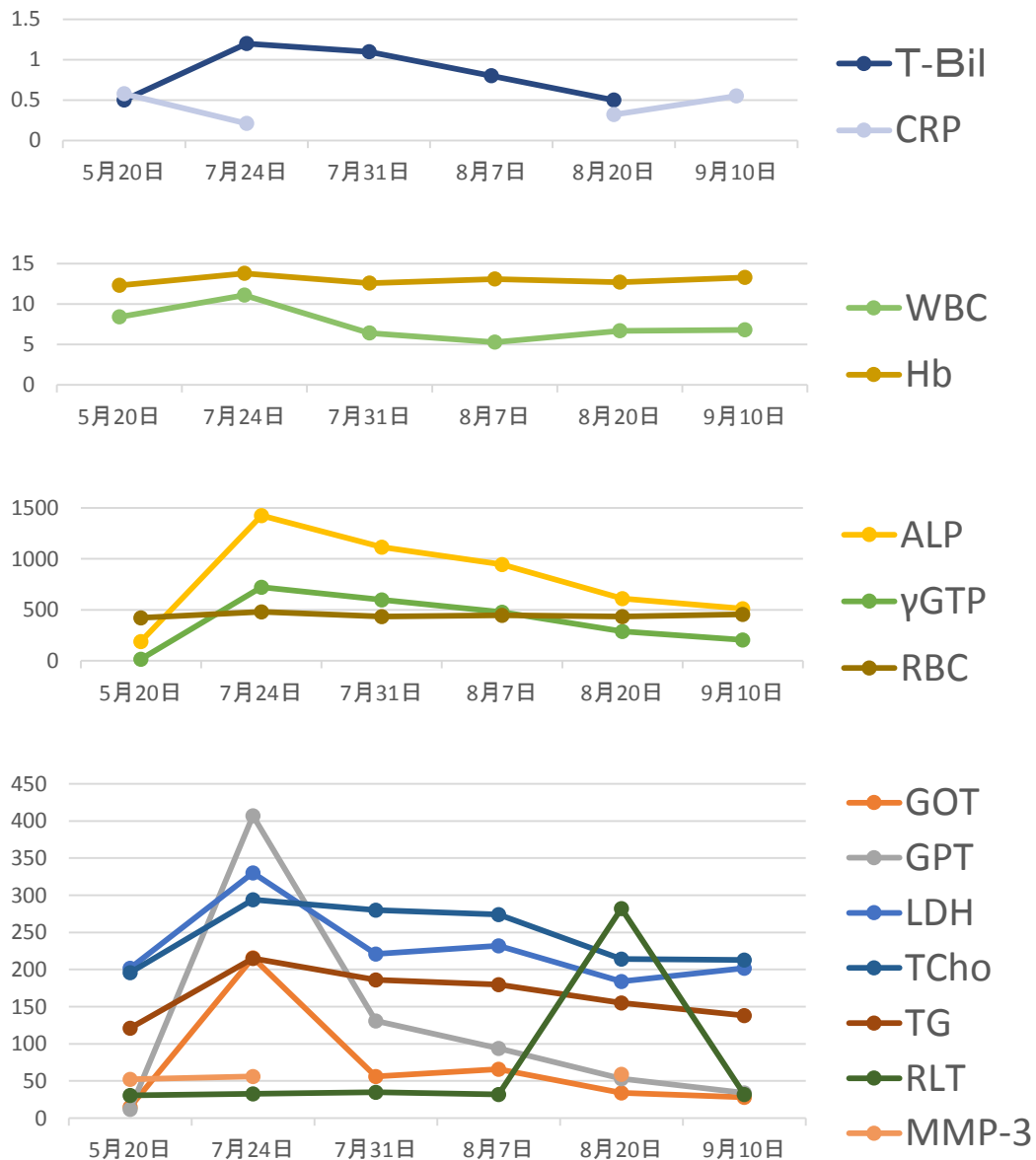
症例② 経過中 血液検査所見(7/24)

T-Bil	1.2
AST(GOT)	216
ALT(GPT)	407
ALP	1426
LDH	336
γGTP	72.2
総コレステロール	294
TG	218
白血球	11100
白血球分類 好酸球	12%
赤血球	480万

Hb	13.8g/dL
血小板	337万
CRP	0.21
MMP-3	56.1
HBs抗原	(-)
IgM HA抗体	0.2以下
HCV抗体	0.1以下
EBウイルス VCA IgM HA抗体	陰性
DLST	リマチル陽性

症例② 臨床経過

H25	5月 20日	7月 24日	7月 31日	8月 7日	8月 20日	9月 10日
T-Bil	0.5	1.2	1.1	0.8	0.5	
GOT	15	216	56	66	34	28
GPT	12	407	131	94	53	34
ALP	190	1426	1116	945	611	512
LDH	202	330	221	232	184	202
γGTP	15	722	600	479	288	204
TCho	196	294	280	274	214	213
TG	121	215	186	180	155	138
WBC	8.4	11.1	6.4	5.3	6.7	6.8
RBC	423	480	435	448	434	456
Hb	12.3	13.8	12.6	13.1	12.7	13.3
RLT	30.5	32.7	34.7	32.0	282	31.8
CRP	0.58	0.21			0.32	0.55
MMP-3	52.5	56.1				59



症例② 結果

肝機能検査時に胆管系の上昇がみられたが、肝炎ウイルス検査はいずれも陰性で、腹部エコーでは閉塞性所見がみられなかった。リマチル投与後 2週間で発症していること、肝内胆汁うっ滞の血液検査所見より、リマチルによる薬剤アレルギー性肝炎と診断した。念のためリマチルによるDLST試験を行ったところ陽性であった。

本例はリマチル中止後、急速に肝障害が軽快したため、特にステロイドの治療は行わず経過観察した。約2ヶ月で肝機能は正常化した。

薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
1.発症までの期間					
a.投与中の発症の場合					
投与開始からの日数	5～90日	1～15日	5～90日	1～90日	+2
	<5日、>90日	>15日	<5日、>90日	>90日	+1
b.投与中止後の発症の場合					
投与中止後の日数	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	+1
	>15日	>15日	>30日	>30日	0
2.経過	ALTのピーク値と正常上限との差		ALTのピーク値と正常上限との差		
投与中止後のデータ	8日以内に50%以上の減少		(該当なし)		+3
	30日以内に50%以上の減少		180日以内に50%以上の減少		+2
	(該当なし)		180日以内に50%未満の減少		+1
	不明または30日以内に50%未満の減少		不変、上昇、不明		0
	30日後も50%未満の減少か再上昇		(該当なし)		-2
投与続行および不明					0
3.危険因子	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		
	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒、妊娠なし		0
4.薬物以外の原因の有無	カテゴリー1,2がすべて除外				+2
	カテゴリー1で6項目すべて除外				+1
	カテゴリー1で4つか5つが除外				0
	カテゴリー1の除外が3つ以下				-2
	薬物以外の原因が濃厚				-3

薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型	スコア
5.過去の肝障害の報告 過去の報告あり、もしくは添付文書に記載あり なし			+1 0
6.好酸球増多(6%以上) あり なし			+1 0
7.DLST 陽性 疑陽性 陰性および未施行			+2 +1 0
8.偶然の再投与が行われた時の反応 単独再投与 初回肝障害時の併用薬と共に再投与 初回肝障害時と同じ条件で再投与 偶然の再投与なし、または判断不能	肝細胞障害型 ALT倍増 ALT倍増 ALT増加するも正常域	胆汁うっ滞または混合型 ALP(T.Bil)倍増 ALP(T.Bil)倍増 ALP(T.Bil)増加するも正常域	+3 +1 -2 0

症例③ 背景

- 73歳男性
- 主訴：関節痛、肝障害
- 現病歴

H17年より関節リウマチのため当院へ通院中であった。

H24年10月ころより血液検査で肝障害がみられるようになった。

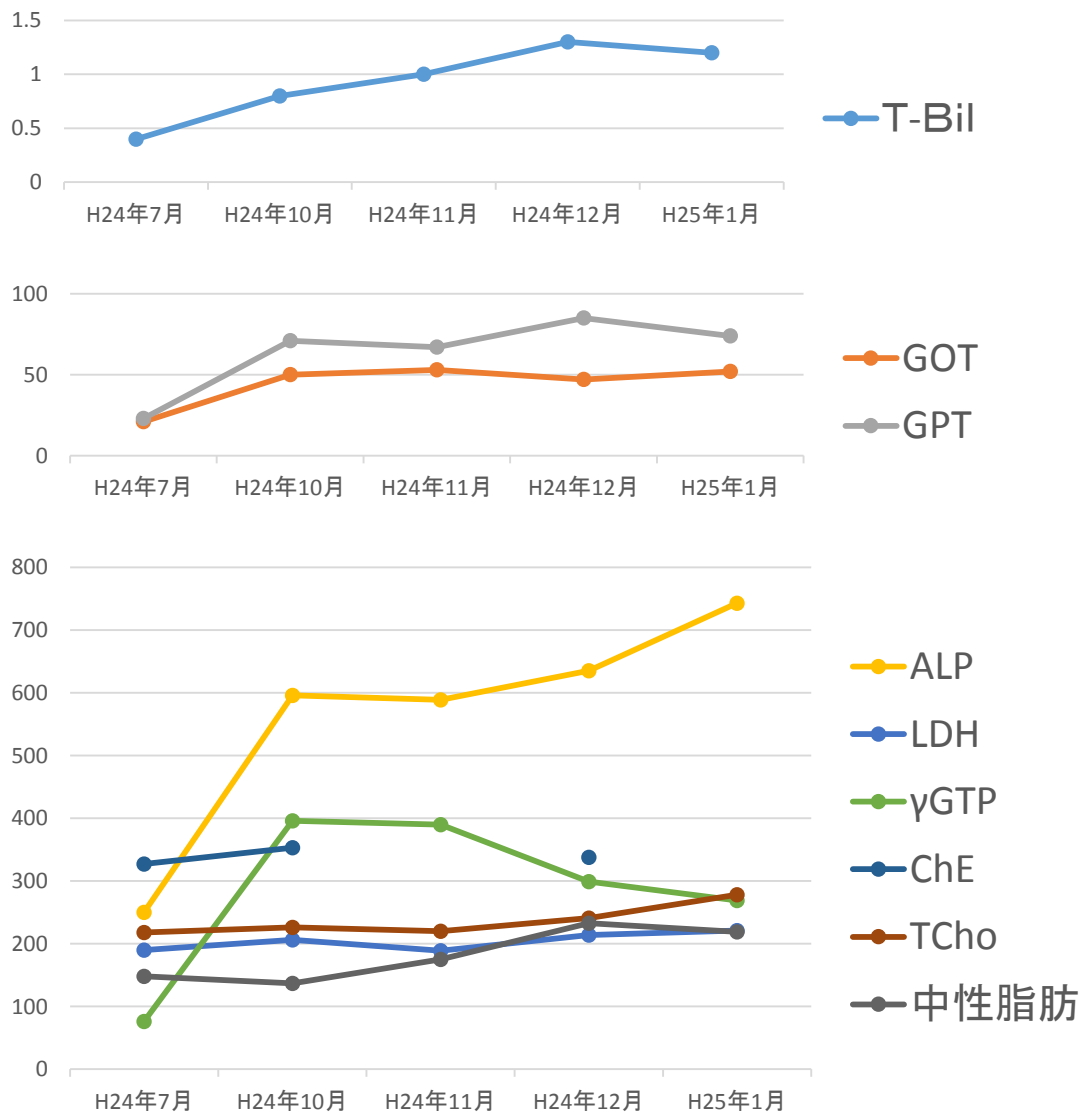
症例③ 検査所見(H24年10月)

T-Bil	0.8
AST(GOT)	50
ALT(GPT)	71
ALP	396
LDH	189
γGTP	390
Tcho	226
白血球	5100
赤血球	388万
血小板	23.2万

抗核抗体	(-)
抗ミトコンドリア抗体	(-)
HBs抗原	(-)
HCV抗体	(-)
腹部エコー	特に所見なし

症例③ 臨床経過

	H24年 7月	H24年 10月	H24年 11月	H24年 12月	H25年 1月
T-Bil	0.4	0.8	1	1.3	1.2
GOT	21	50	53	47	52
GPT	23	71	67	85	74
ALP	250	596	589	635	743
LDH	190	206	189	214	221
γGTP	76	396	390	299	269
ChE	327	353		338	
TCho	218	226	220	241	278
中性脂肪	148	137	175	233	219



症例③ 経過

肝障害が続くため、H25年1月に腹部エコー再検したところ肝内胆管拡張と肝門部に結節腫瘍エコーを認めたため阪大病院へ紹介した。

阪大病院結果

腹部CT、ERCP、肝血管造影で胆管癌と診断し、抗癌剤で治療開始した。

胆道癌診療ガイドライン

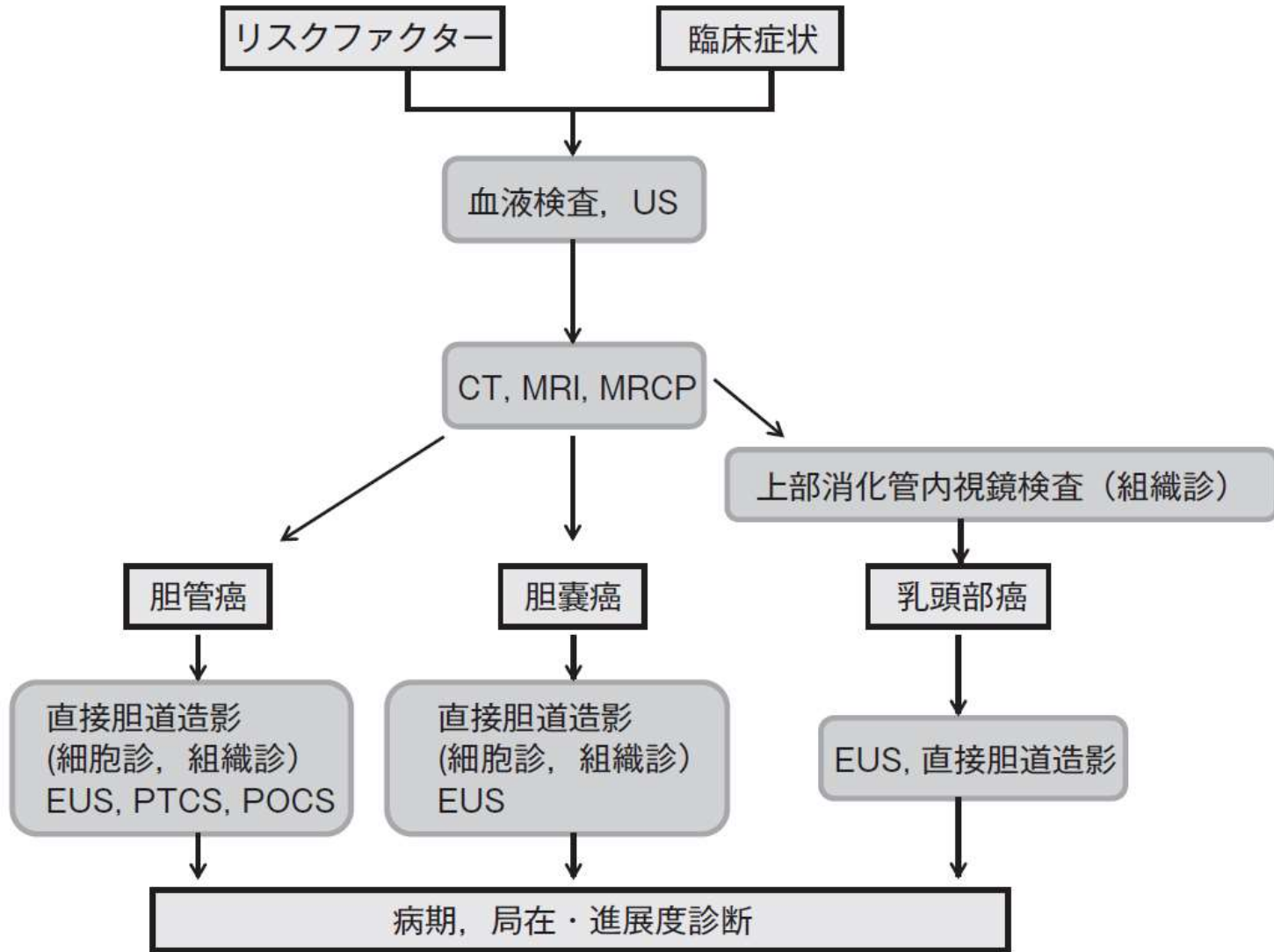


図1 診断アルゴリズム

症例④ 背景

- 60歳男性

- 現病歴

H17年関節リウマチ発症、近医にて加療を受けていたが軽快せず、
H20年8月当院へ受診した。

リマチル、アザルフィジン無効、MTX全身倦怠のため服用できず、
プレドニン4mg投与されていた。

症例④ 初診時 検査所見 (H20年8月)

T-Bil	0.8
T. P	6.8g/dL
AST(GOT)	37
ALT(GPT)	90
ALP	137
LDH	237
γGTP	30
chE	412
Tcho	241
TG	194

Creat	0.92
白血球	8200
赤血球	345万
Hb	11.4
血小板	230万
HBs抗原	(-)
HCV抗体	(-)
腹部エコー	脂肪肝

症例④ 経過、考察

経過

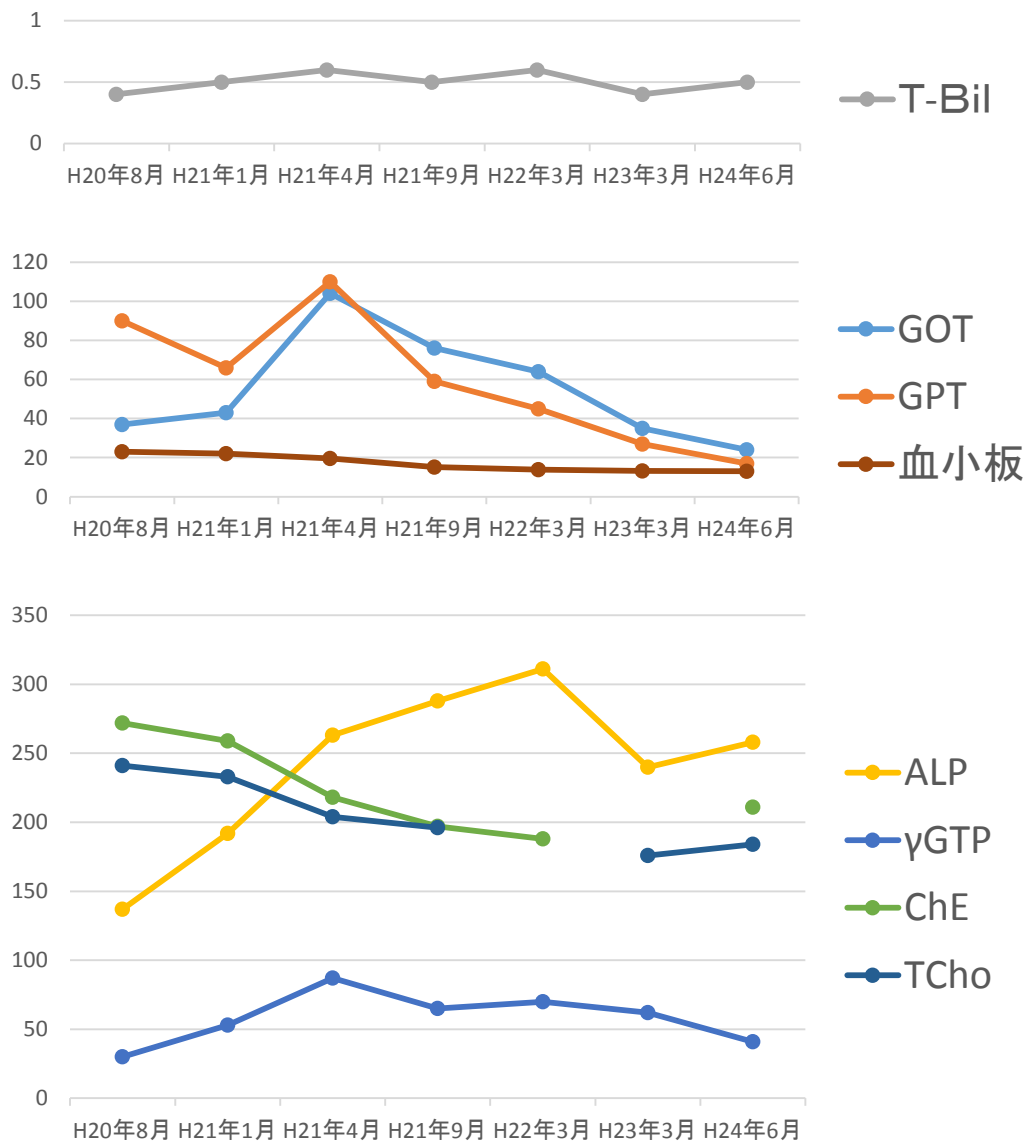
リマチル、アザルフィジン無効のため、MTXを再投与した。2cap/週から増量し、4cap/週で関節痛は軽快し、炎症反応も正常化したため、投与を継続した。経過中、GOT、GPTの軽度上昇は続いていたが、MTXはそのまま継続した。H24年6月に腹部エコーを再検したところ、肝臓に脂肪肝の所見はみられなかったが、肝辺縁は鈍で表面に凸凹がみられ、肝実質エコーには結節エコーを認め、初期の肝硬変パターンと診断された。

考察

本例は軽度のGOT、GPTの上昇が続いたが、肝炎ウイルス陰性、自己免疫性肝炎の抗体が陰性であったため、MTXによる肝障害と思われた。しかしながら当初腹部エコーで脂肪肝がみられていたことと、最終的に初期の肝硬変へ進展したことより、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)と診断した。

症例④ 臨床経過

	H20年 8月	H21年 1月	H21年 4月	H21年 9月	H22年 3月	H23年 3月	H24年 6月
GOT	37	43	104	76	64	35	24
GPT	90	66	110	59	45	27	17
T-Bil	0.4	0.5	0.6	0.5	0.6	0.4	0.5
ALP	137	192	263	288	311	240	258
γGTP	30	53	87	65	70	62	41
ChE	272	259	218	197	188		211
TCho	241	233	204	196		176	184
血小板	23.0	22.1	19.6	15.1	13.8	13.2	13.0



1. NAFLDの定義

- 脂肪性肝疾患とは肝細胞に中性脂肪(TG)が沈着して、肝障害をきたす疾患の総称である。
- 明らかな飲酒歴がない脂肪性肝疾患を非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) と呼ぶ。NAFLD は予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分かれる。
 - ◆ 明らかな飲酒歴がないとはアルコール量20g/日以下を意味する。
 - ◆ ウイルス性、自己免疫性などの慢性肝疾患は除外する。
 - ◆ メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などはリスクファクターである。
- NASHは肝組織で診断され、脂肪変性に壊死・炎症や線維化を伴う脂肪肝炎 steatohepatitis を呈する。

2. NAFLDの疫学

- 成人健康診断受診者の20～30%はNAFLDである。
 - ◆ 男性が女性より高頻度で、女性は50歳以上で増加する。
 - ◆ 肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧ではその頻度は高い。
- NASHは少なくとも成人の1%と推定される。
- NAFLDにおける、脂質異常症、高血圧、高血糖の合併頻度は各々約50%、約30%、約30%で、メタボリックシンドロームの合併率は約40%である。
- NASHにおける、脂質異常症、高血圧、空腹時高血糖の合併頻度は各々約60%、約60%、約30%で、メタボリックシンドロームの合併率は約50%である。

3. NAFLDの病因・病態

I. 病因

- NAFLDは、肥満とそれに基づくインスリン抵抗性が主な病因である。また、NAFLDはインスリン抵抗性の独立した要因である。
 - ◆ インスリン抵抗性とはインスリン感受性が低下し、糖代謝に対するインスリン作用が十分発揮されない状態で、反応性にインスリン産生が亢進し高インスリン血症を呈する。
- 脂肪変性は、肝細胞へTGの増加要因（流入と合成）と減少要因（消費と放出）のバランスで規定される。
- TGは3分子の脂肪酸がグリセロールにエステル結合した分子であり、脂肪酸代謝が重要である
- TGはアポ蛋白B-100 (apoB-100)、リン脂質、コレステロールとともにVLDLとなり肝より血中に放出される。
- 極端な低栄養状態 (kwashiorkor など) ではVLDL産生障害により脂肪肝となる。
- 肝障害に関与する代表的要因として以下が想定されている。
 - ①酸化ストレス ②エンドトキシン ③脂肪酸 ④サイトカイン/アディポサイトカイン
- 遺伝子多型とNAFLD/NASHの関連性が報告されている
- NASHの発症機序としては、肝細胞へのTG沈着 (脂肪肝) が起こり (first hit)、さらに肝細胞障害要因や遺伝的素因 (second hit) などが加わり発症するとされるtwo-hit theoryが広く支持されている。近年、これら2つの病態はそれぞれ独立して起こるのではなく、多因子を想定したmultiple-hit theoryも提唱されている。

II. 病態

- 特徴的な自覚症状はなく、他覚所見も肝腫大程度である
- 大部分のNAFLDは肥満、糖尿病、高インスリン血症、脂質異常症を伴っている。
- その他、薬剤 (タモキシフェンなど)、中心静脈栄養、極端な栄養不良でもNAFLDと同様の病態を示すことがある。

4. NAFLDの予後

I. NAFLDの予後

- 単純性脂肪肝は病態が進行することは稀で病的意義は少ない。
- NAFLDでは心血管イベントと肝疾患の死亡リスクが地域住民に比べ高く、生命予後が低下する。

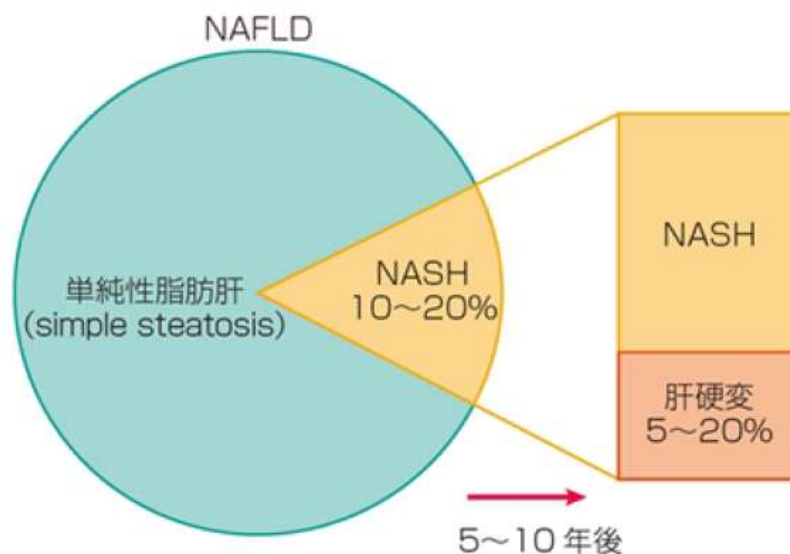


図1 NAFLDの予後

NAFLDの10~20%がNASHで、治療介入がない場合は5~10年で5~20%の症例が肝硬変に進行する。

II. NASHの予後

- NASHは線維化をほとんど認めない症例から肝硬変まで幅広い。予後は線維化の進行度で決まる。
- 自然経過のメタアナリシスによると、平均観察期間5.3年で、線維化は38%進行、41%不変、21%が改善である。
 - ◆ 肥満や生活習慣病の是正されない症例で、病態は進行する。
- NASHの5～10年の経過観察の報告では5～25%が肝硬変へ進行する。

III. NASH肝硬変

- NASHは自覚症状がないことが多く、診断時すでに肝硬変と診断される症例が10～20%である。
- NASH肝硬変を疑う所見は、高齢者、高度の肥満、2型糖尿病、AST/ALT比が1以上（NASHではALT値がAST値より高値であるが、肝硬変に進行するとAST値が優位となる）、血小板数低値、線維化マーカーの上昇（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sなど）、肝機能低下（ビリルビン上昇、プロトロンビン時間延長）である。なお、AST・ALT値は肝硬変で低下してくるので、肝硬変の診断には有用でない。
- NASH肝硬変では、肝細胞癌5年発癌率は11.3%、5年生存率は75.2%、死因は肝細胞癌47%、肝不全25%であった。発癌を視野に入れ年に2～3回の画像診断を含む経過観察が必要である。
- 進行したNASH肝硬変では脂肪変性などの病理学的特徴所見が消失する。これをburned-out NASHと呼ぶ。
- NASH肝細胞癌合併例の平均年齢は70歳で、性差は男性がやや多い。多中心性発癌である。

5. NAFLDの血液検査所見

I. NAFLDのスクリーニング診断

- 原則として飲酒なし(アルコール量:20g/日以内).
- 下記の血液検査によりウイルス性肝炎や自己免疫性肝疾患を除外し, さらにヘモクロマトーシス, Wilson 病など代謝性疾患を否定する必要がある. ただし, NASHの20%前後は抗核抗体(ANA)が陽性(160倍以下)である.

ウイルス性肝炎: HBs抗原, HCV-RNA

自己免疫性肝疾患: 抗ミトコンドリア抗体, 抗核抗体

代謝性疾患: セルロプラスミン, α_1 アンチトリプシン, トランスフェリン飽和度など

- 画像検査で脂肪沈着を認める例はNAFLDが疑われ, NASHでは肝生検による確定診断が必要となる.

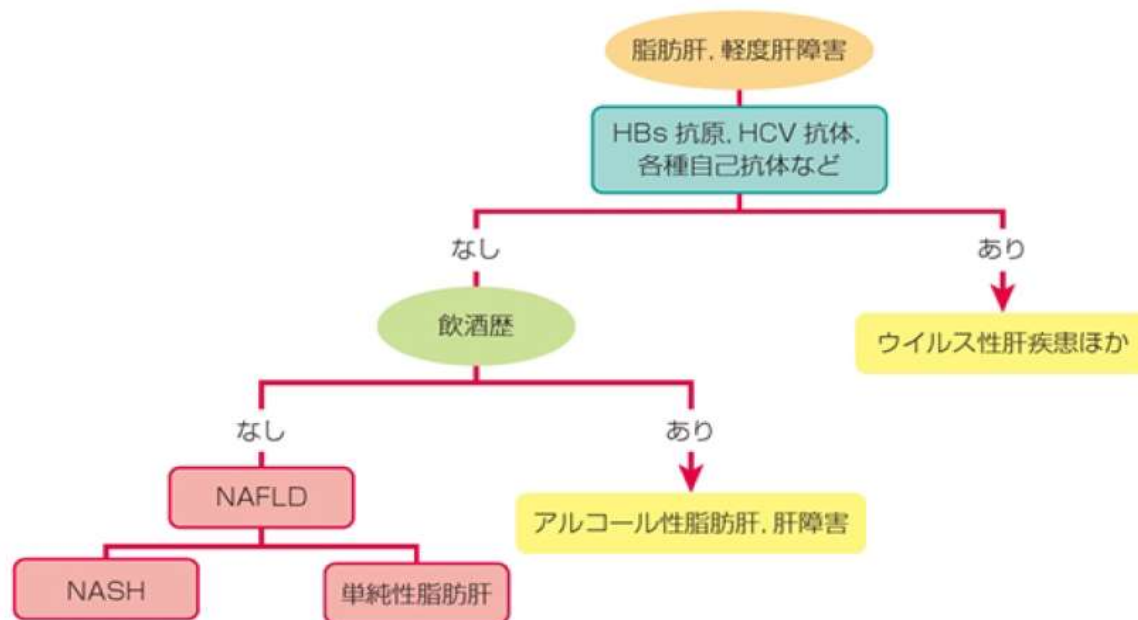


図2 NAFLDのスクリーニング診断

II. NAFLDにおける血液検査所見

- 一般的な血液生化学検査では NAFLD, NASH の診断は難しく, NASH の確定診断には肝生検組織診断が必要とされている. 侵襲を伴う肝生検検査に代わって NASH の診断に有用な特徴的な血液マーカーの開発が急がれる.
- NAFLD においては, 軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めることが多いが, 正常のこともある. また, 糖尿病, 脂質異常症など生活習慣病に関する血液検査は異常となる.
- NAFLD, 特に NASH では血清フェリチンや血清鉄の高値を認めることが多い.
- NASH と単純性脂肪肝の鑑別には高感度 CRP, サイトケラチン 18 (CK18) 断片などが役に立つことが多い.
- スクリーニング検査で NAFLD が疑われる症例のうち, NASH, 特に線維化の進展した NASH が疑われる症例では, 肝生検による確定診断が必要である.
 - ◆ ALT 値・AST 値の高値, ALT/AST 比が 1 以下, 血小板数の低下, K_{ICG} の低値, ヒアルロン酸の高値, 肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧などの重複合併, インスリン抵抗性 (HOMA-IR) 高値, 高感度 CRP 高値など

6. NAFLD の病理所見

- 病理標本で脂肪滴を伴う肝細胞が 30% 以上認められる症例は画像診断でも脂肪沈着症 (steatosis) が強く疑われ, 臨床では一般に脂肪肝と呼ばれているが, 最近では 5% 以上認められれば脂肪肝とする考えもある
- NAFLD は単純性脂肪肝と肝細胞変性・壊死, 炎症や線維化を伴う NASH に大別される.
- Matteoni の分類は, NAFLD を, type 1 (単純性脂肪肝), type 2 (脂肪変性 + 炎症性細胞浸潤), type 3 (脂肪性肝壊死), type 4 (type 3 + Mallory-Denk body あるいは fibrosis) に分類し, type 3, 4 を NASH と診断する.
- Brunt の分類は NASH の病理所見を炎症 (grading) と線維化 (staging) の程度で評価・分類する.
- NAFLD activity score (NAS) は, 脂肪変性, 肝細胞風船様変性, 実質炎症の程度をスコア化し, 経過や治療効果判定に用いられる.

7. NAFLDの治療

- NASHは脂肪変性から進展すると考えられることから、脂肪肝を放置しないことが大切である。
- NAFLDに対する治療の原則は食事療法、運動療法などの生活習慣の改善により、背景にある肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を是正することである。
- 酸化ストレスやインスリン抵抗性などNASH発症に重要な因子に対する治療を行う。
- 種々の病態改善を目指した治療法が試みられ、その有効性が報告されているが、確立した治療法はないのが現状である。

I. 日常生活の指導

- 標準体重あたりのエネルギー摂取量は25～35kcal/kg・日、蛋白質摂取量は1.0～1.5g/kg・日とする。
- 脂肪は飽和脂肪酸を抑え、エネルギー摂取量の20%以下に制限する。
- 精製された糖類は控えめにし、精製されていない穀類などから炭水化物を摂取することを勧める。
- 運動療法は内臓脂肪減少やインスリン抵抗性改善に有効である。

II. 薬物療法

- インスリン抵抗性改善薬ではピオグリタゾンが2型糖尿病に対する保険診療上認可されている。

処方例

ピオグリタゾン(アクトス[®]) 15~45 mg 1日1回, 朝食前または後

【適応】2型糖尿病, ただし, 食事・運動療法などの治療で十分な効果が得られず, インスリン抵抗性が推定される場合に限る。

【禁忌】重篤な肝・腎機能障害など

- ビタミンE(α トコフェロール)の長期投与は, 食事療法を継続しているNASHのALT値を改善する。

処方例

トコフェロールニコチン酸エステル(ユベラN[®]) 300~600 mg 分3

【適応】高血圧症, 脂質異常症に伴う随伴症状, 閉塞性動脈硬化症に伴う末梢循環障害

【注】肝機能障害は禁忌ではない。

III. その他の治療

- 胃内留置バルーン療法, 腹腔鏡下胃バンディングなどの外科的治療が行われることがある。
- NASHによる肝不全に対しては肝移植が行われている。

表4 ウイルス性肝炎を除く慢性肝障害の鑑別

疾患	診断に関連した項目	参考事項
薬物性肝障害	皮疹 発熱 関節痛 好酸球増多 IgE 高値 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) 薬剤の服用歴の聴取と除外診断 (直接的な確定診断は原則不可能)	肝機能の悪化と薬剤服用期間との時間的關係, 服用中止後の肝機能の改善が重要 サプリメントや健康食品などは薬剤と認識していないことがあり, 意識して聴取する
脂肪肝	肥満 糖尿病 飲酒歴 栄養障害 (過激なダイエット) 脂質異常 AST, ALT 上昇は軽度 (50 ~ 150U/L 程度) 超音波検査でエコー輝度の上昇や肝腎コントラストの増加	食事指導や運動指導による生活習慣の変化によりデータは改善
自己免疫性肝炎	中年以降の女性に好発 高γグロブリン血症 (IgG が 2g/dL 以上) 抗核抗体などの自己抗体が陽性	副腎皮質ホルモンが有効で診断的治療が行われることがある
原発性胆汁性肝硬変	中年以降の女性に好発 初発症状は皮膚掻痒感が多い 胆道系酵素上昇 (特に ALP) 総コレステロール上昇 IgM 上昇 抗ミトコンドリア M2 抗体陽性	
アルコール性肝障害	日本酒 1 日 3 合相当以上, 5 年以上継続の飲酒歴 トランスアミナーゼ上昇 (AST > ALT) γ-GTP 高値 MCV 高値 IgA 高値 禁酒後の肝機能・肝腫大の改善	飲酒歴の聴取が最も重要であり, 同居の家族からも聴取する

症例⑤ 背景、経過

- 62歳男性
- 主訴：関節痛
- 現病歴

H20年ころより多関節痛、朝のこわばりがみられるようになり当院へ受診。

臨床所見、血液検査所見より関節リウマチと診断される。

- 経過

最初アザルフィジン2錠投与し当初有効であったが、H22年4月には関節痛が再びみられるようになったため、MTX3cap/週投与した。以後、関節痛がみられず経過は順調であった。

H23年3月に肝機能 GOT、GPTの上昇がみられたため、原因を精査したところC型肝炎と判明した。

症例⑤ 検査所見(H26年3月)

T-Bil	0.7
AST(GOT)	101
ALT(GPT)	172
ALP	157
LDH	239
γ GTP	58
Tcho	232
TG	84
Creat	0.52
白血球	3500
赤血球	413万
Hb	13.3
血小板	211万

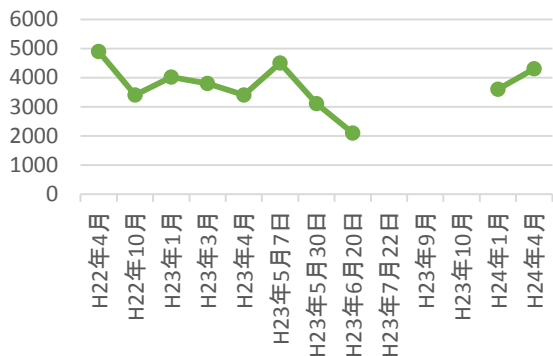
CRP	0.06
MMP-3	69.5
抗核抗体	(-)
HBs抗原	陰性
HCV抗体	12.0以上
HCV RNA	0.1logIU/mL
HCV群別	グループ2

症例⑤ 経過

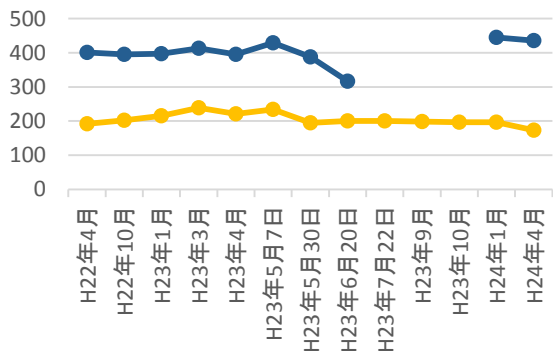
H23年5月よりPEGインターフェロン、リバビリン併用療法を開始し、連続24週間投与した。なお経過中、全身倦怠感が強く、MTXは中止した。HCVは完全に陰性化し、現在まで再発していない。

インターフェロンリバビリン療法中、関節リウマチの再燃はみられず、ほか特に問題点はなかった。また治療終了後、現在まで関節痛はみられず、現在投薬なしで経過観察中である。

症例⑤ 臨床経過

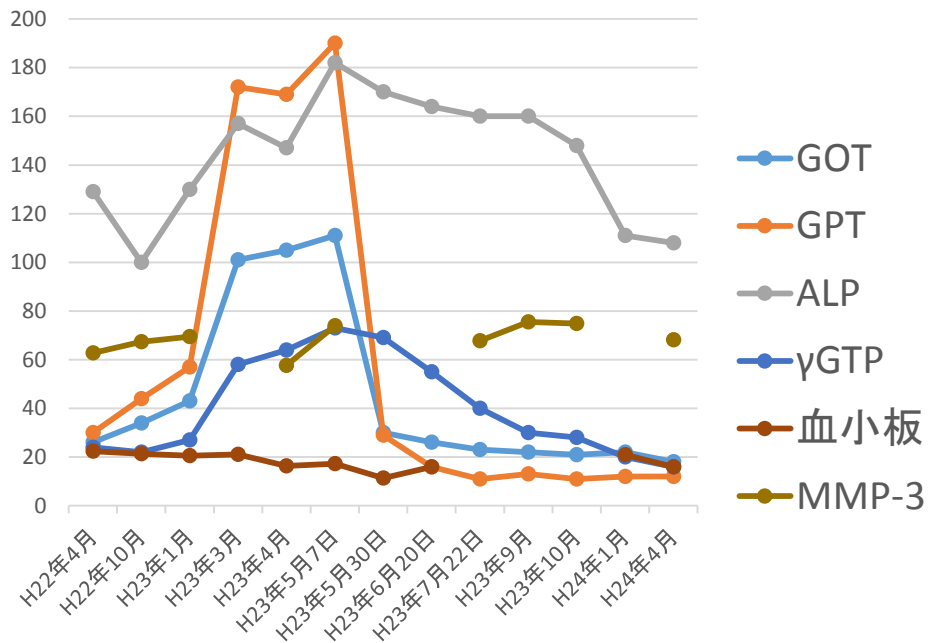


白血球

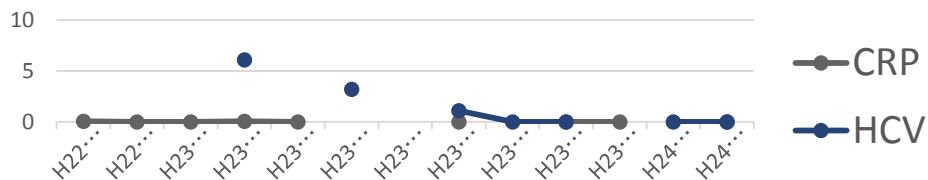


LDH

赤血球



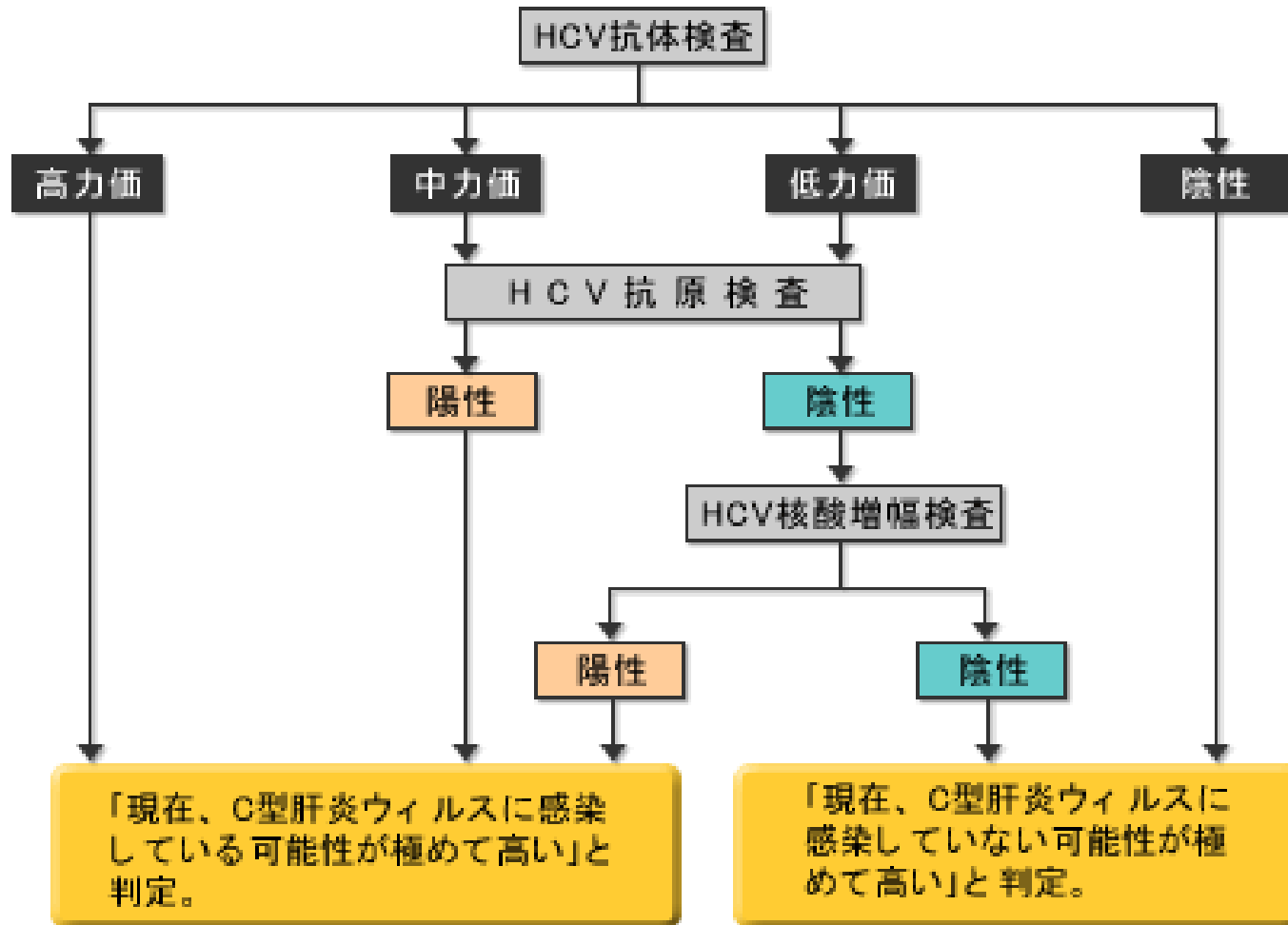
GOT
GPT
ALP
γGTP
血小板
MMP-3



CRP
HCV

	H22年 4月	H22年 10月	H23年 1月	H23年 3月	H23年 4月	H23年 5月7日	H23年 5月30日	H23年6月 20日	H23年 7月22日	H23年 9月	H23年 10月	H24年 1月	H24年 4月
GOT	26	34	43	101	105	111	30	26	23	22	21	22	18
GPT	30	44	57	172	169	190	29	16	11	13	11	12	12
ALP	129	100	130	157	147	182	170	164	160	160	148	111	108
LDH	192	202	215	239	221	234	195	200	200	198	197	197	173
γGTP	24	22	27	58	64	73	69	55	40	30	28	20	16
白血球	4900	3400	4020	3800	3400	4500	3110	2100				3600	4300
赤血球	401	395	397	413	395	429	388	317				445	436
血小板	22.4	21.3	20.6	21.1	16.3	17.2	11.3	16				21	15.9
CRP	0.05-	-	-	0.06-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MMP-3	62.7	67.4	69.5		57.6	73.9			67.8	75.5	74.8		68.2
HCV				6.1		3.2		1.1-					

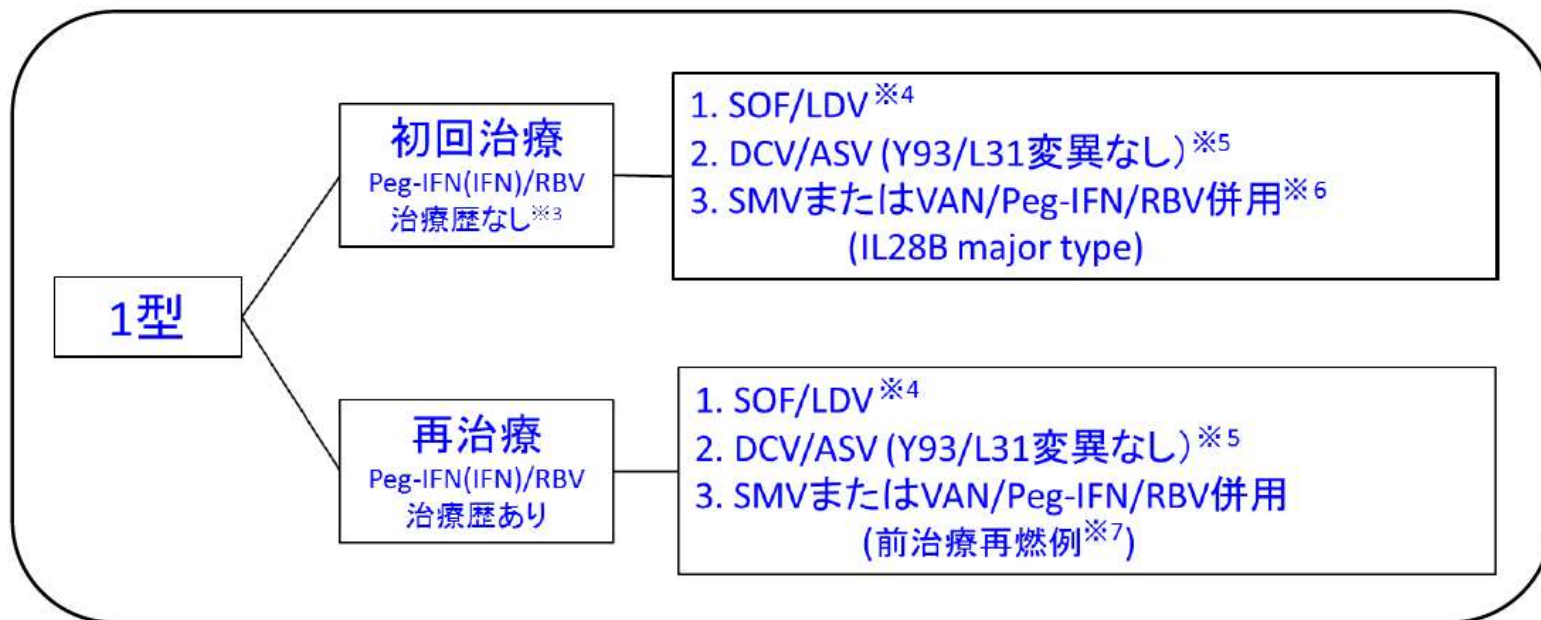
C型肝炎ウイルス検査



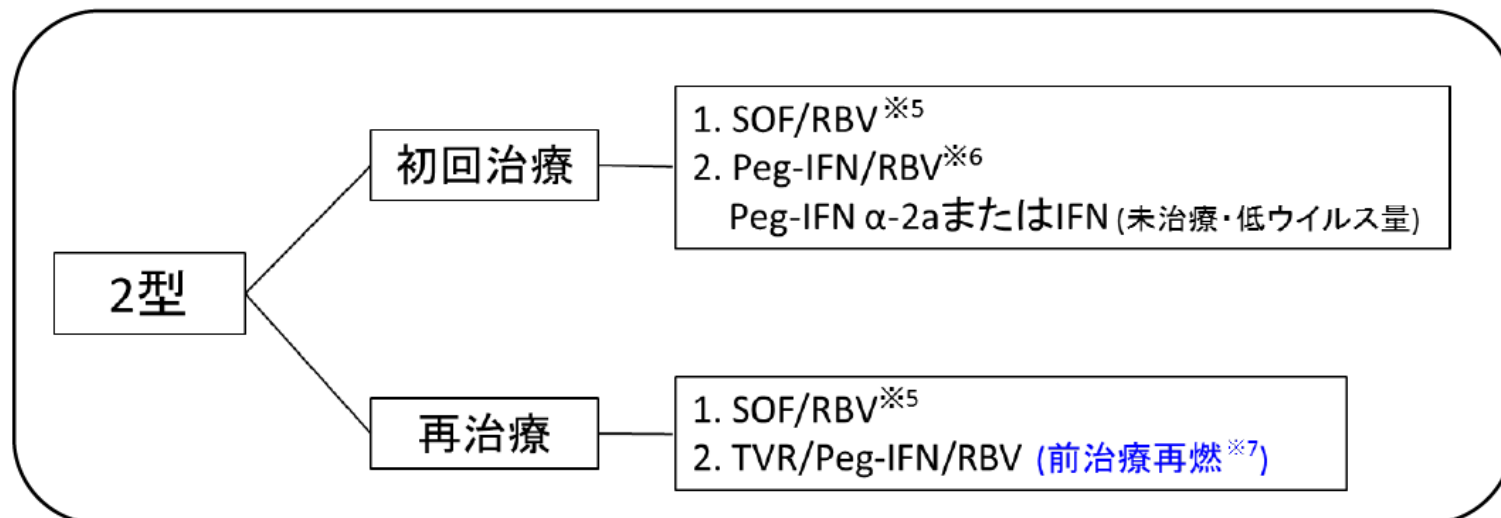
経口内服薬/インターフェロンフリー療法

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 ステージ	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：スンペプラ	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)	ブリストル・マイヤーズ
ソフォスブビル〔Sofosbuvir〕 商品名：ソバルディ	ソフォスブビル + リバビリン	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
ソフォスブビル〔Sofosbuvir〕 商品名：ソバルディ レディパスビル〔Ledipasvir〕 合剤商品名：ハーボニー	ソフォスブビル + レディパスビル	ジェノタイプ 1b型	<u>承認</u> <u>(2015/7)</u> <u>発売 (2015/8)</u>	ギリアド・サイエンシズ
バリタブレビル/リトナビル オムビタスビル	バリタブレビル/リトナビル +オムビタスビル	ジェノタイプ 1b型、2型	承認 <u>(2015/9)</u>	アッヴィ合同会社
<u>グラゾプレビル (grazoprevir)</u> <u>エルバスビル(elbasvir)</u>	<u>グラゾプレビル+エルバスビル</u>	<u>ジェノタイプ</u> <u>1b型</u>	<u>第3相治験中</u>	<u>MSD</u>
<u>ダクラタスビル</u> <u>アスナプレビル</u> <u>ベクラブビル</u>	<u>ダクラタスビル + アスナプレビル</u> <u>+ベクラブビル</u>	<u>ジェノタイプ</u> <u>1b型 (*注2)</u>	<u>第3相治験中</u>	<u>ブリストル・マイヤーズ</u>

1. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型(DAA 治療歴なし)*1*2



4. 慢性肝炎/ゲノタイプ2型^{※1 ※2 ※3 ※4}



症例⑥ 背景

- 70歳女性
- 主訴：B型肝炎キャリアー
- 現病歴

H20年当院で市民健診を受け、B型肝炎キャリアーを指摘される。
自覚症状は特になし。

症例⑥ 初診時 検査所見

T-Bil	0.8
T. P.	72g/dL
γGL	28.1%
ZTT	19.7
AST(GOT)	39
ALT(GPT)	50
ALP	403
γGTP	62
ChE	330
Tcho	173
AFP	(-)

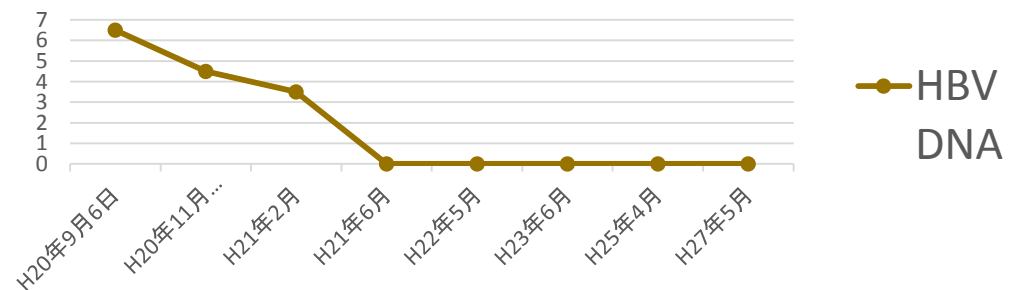
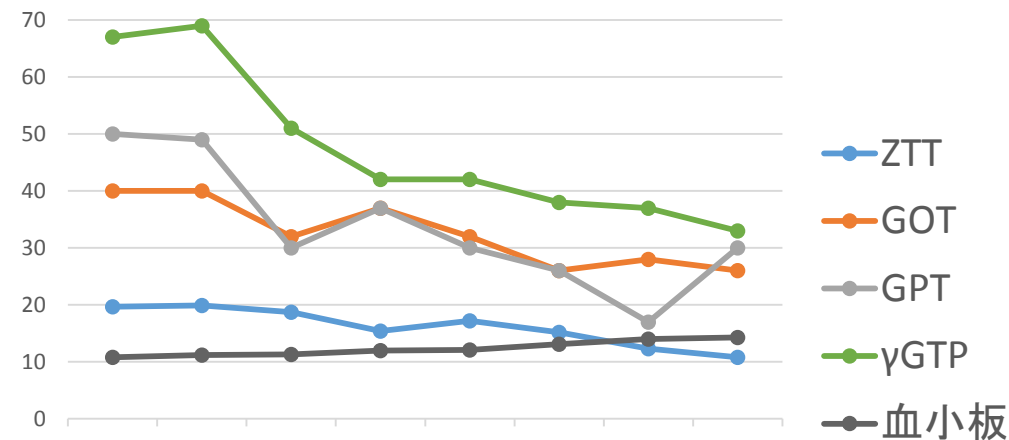
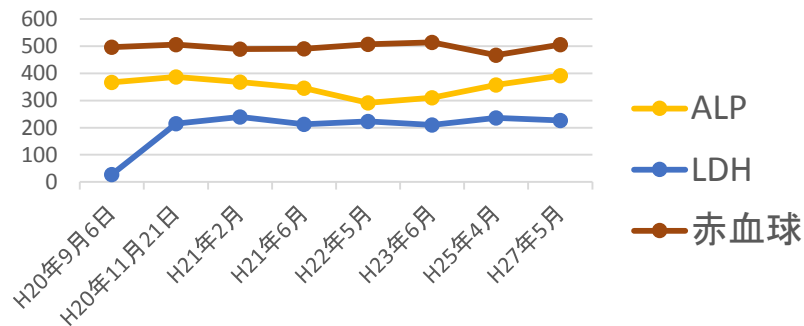
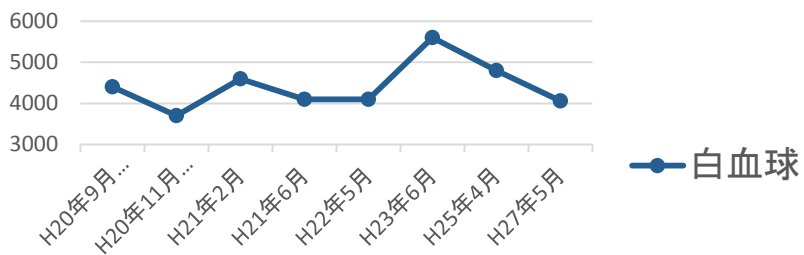
白血球	4400
赤血球	520万
血小板	11.8万
HBs抗原	陰性
HBe抗原	0.2
HBe抗体	99.4
HBV DNA	6.3LC/mL
腹部エコー	慢性肝炎像、脾腫(+)

症例⑥ 経過

HBe抗原陰性、HBe抗体陽性であったが、GOT、GPTの軽度であるが上昇していること、HBV DNA量が6.3と中等度の上昇がみられたこと、腹部エコーで慢性肝炎の所見がみられたことより、予後不良と診断し、バラクルード2cap投与した。

結果、HBV DNAが感度以下に低下し、GOT、GPT、ZTTなどの肝機能検査は正常化し、現在にいたっている。

症例⑥ 臨床経過



	H20年 9月6日	H20年 11月21日	H21年 2月	H21年 6月	H22年 5月	H23年 6月	H25年 4月	H27年 5月
ZTT	19.7	19.9	18.7	15.4	17.2	15.2	12.3	10.8
GOT	40	40	32	37	32	26	28	26
GPT	50	49	30	37	30	26	17	30
ALP	367	387	368	346	291	310	357	391
LDH	27	215	240	212	223	210	236	227
γGTP	67	69	51	42	42	38	37	33
白血球	4400	3700	4600	4100	4100	5600	4800	4060
赤血球	496	506	489	490	507	514	467	506
血小板	10.8	11.2	11.3	12.0	12.1	13.1	14.0	14.3
HBV DNA	6.5	4.5	3.5	-	-	-	-	-

B型肝炎の歴史

- HBVに関わる臨床研究の歴史は1964年のBlumbergらによるオーストラリア抗原(後のHBs抗原)の同定にはじまる。その後、Princeら・大河内らにより、オーストラリア抗原が肝炎の発症に関係することが報告され、さらにHBVに感染しても肝炎を発症しない、いわゆる無症候性キャリアが存在することや、HBVが慢性肝疾患の原因となることなど、新たな事実が次々に判明した。HBVの本態であるDane粒子が同定されたのは1970年、HBe抗原が発見されたのは1972年である。1979年にはウイルス粒子からHBVゲノムがクローニングされ、ウイルス遺伝子(HBV DNA)の測定が可能となった。
- 本邦では、1972年に日本血液センターにおけるHBs抗原のスクリーニング検査が開始された。さらに、1986年に開始された母子感染防止事業に基づく出生児に対するワクチンおよび免疫グロブリン投与により、垂直感染による新たなHBVキャリア成立が阻止され、若年者におけるHBs抗原陽性率は著しく減少した。しかし、一方で性交渉に伴う水平感染によるB型急性肝炎の発症数は減少せず、近年では、肝炎が遷延し慢性化しやすいゲノタイプAのHBV感染が増加傾向にある)。

表1 B型肝炎ウイルスマーカーの臨床的意義

HBs 抗原	HBVに感染している(通常HBc抗体も陽性) HBs抗原量は肝細胞中HBV cccDNA量を反映
HBs 抗体	HBVの感染既往(多くはHBc抗体も陽性) HBVワクチン接種後(HBc抗体は陰性)
HBc 抗体	HBVに感染している(HBs抗原も陽性) HBVの感染既往(多くはHBs抗体も陽性)
IgM-HBc 抗体	B型急性肝炎(高力価:COI \geq 10.0) B型慢性肝炎の急性増悪(低力価)
HBe 抗原	HBVの増殖力が強い
HBe 抗体	HBVの増殖力が弱い
HBV DNA	HBV量を反映
HB コア関連抗原	核酸アナログ非使用時:HBV量を反映 核酸アナログ使用時:肝細胞中HBV cccDNA量を反映
HBV 遺伝子型	感染経路や予後を推定, 抗ウイルス療法の選択
HBV 遺伝子変異	病態や予後を推定

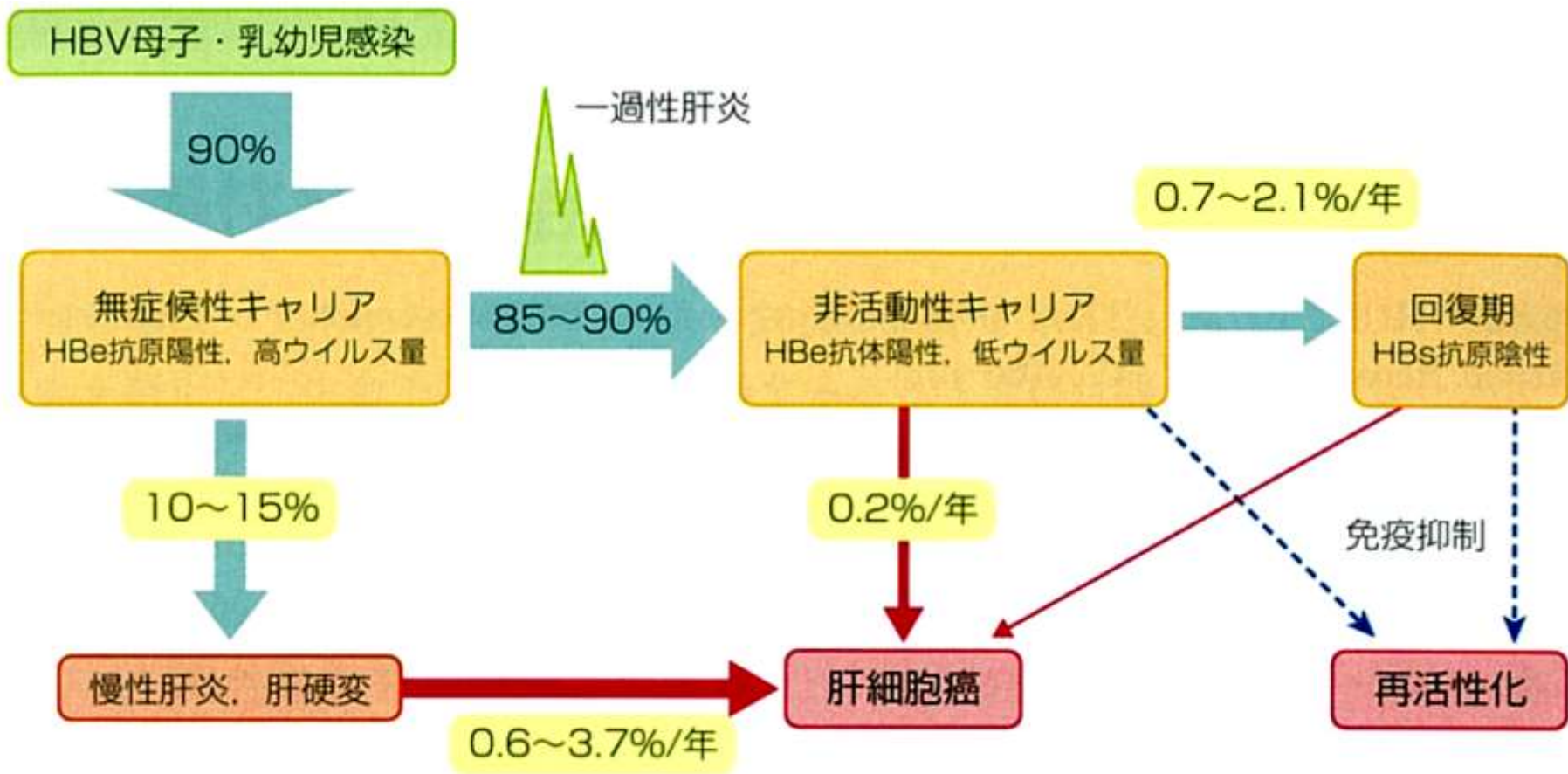


図1 HBVキャリアの自然経過

表2 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

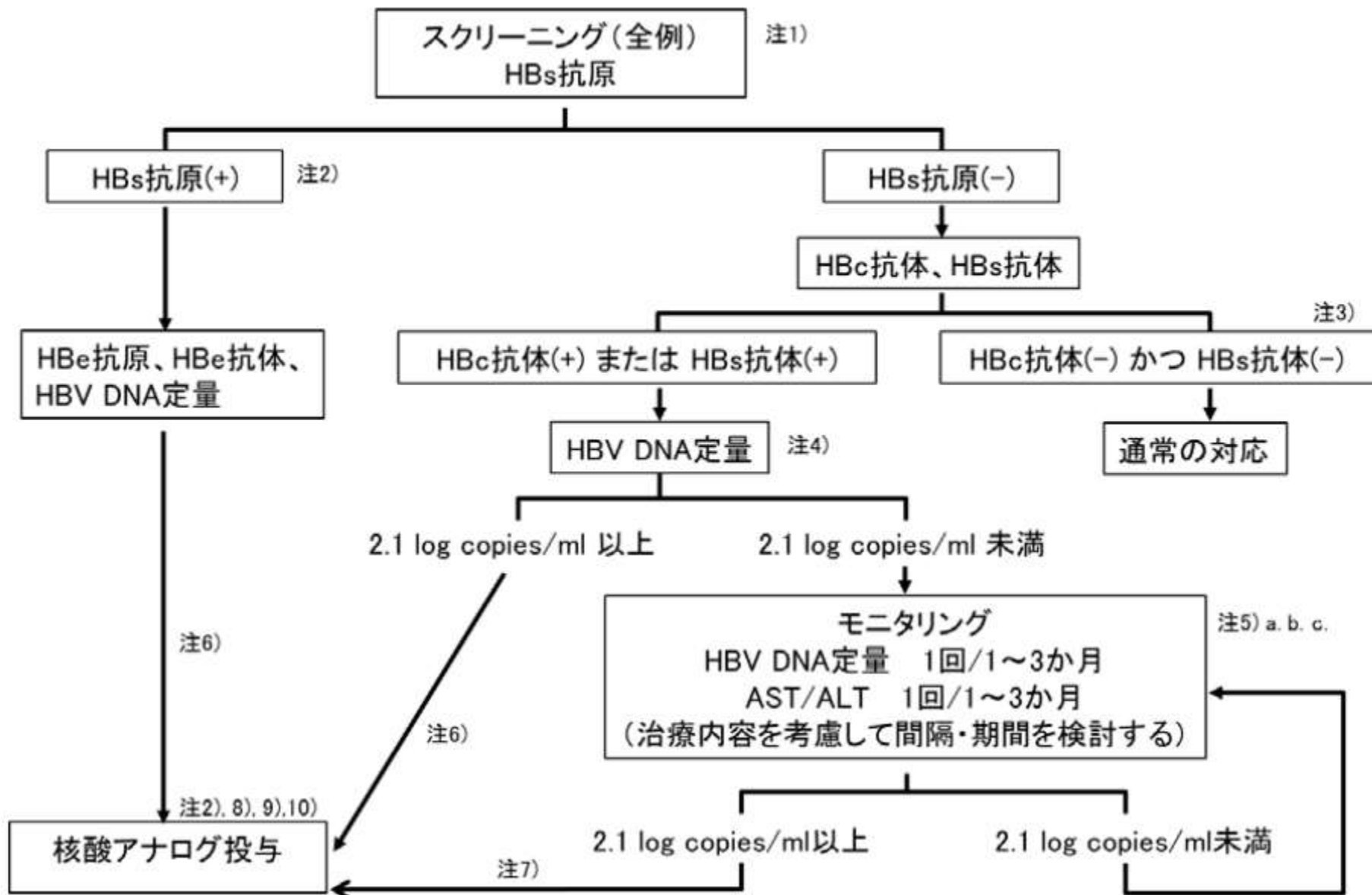
	HBe 抗原	HBV DNA 量	
		≥ 7 log copy/mL	< 7 log copy/mL
35 歳未満	e 抗原陽性	<ul style="list-style-type: none"> ① ペグインターフェロン α-2a (48 週) またはインターフェロン長期投与 (24~48 週) ② sequential 療法 (エンテカビル+インターフェロン連続療法) ③ エンテカビル 	<ul style="list-style-type: none"> ① ペグインターフェロン α-2a (48 週) またはインターフェロン長期投与 (24~48 週) ② エンテカビル
	e 抗原陰性	<ul style="list-style-type: none"> ① sequential 療法 (エンテカビル+インターフェロン連続療法) ② エンテカビル 	<ul style="list-style-type: none"> ① 経過観察またはエンテカビル ② ペグインターフェロン α-2a (48 週)
		血小板 15 万未満または F2 以上の進行例には最初からエンテカビル	
35 歳以上	e 抗原陽性	<ul style="list-style-type: none"> ① エンテカビル ② sequential 療法 (エンテカビル+インターフェロン連続療法) 	<ul style="list-style-type: none"> ① エンテカビル ② ペグインターフェロン α-2a (48 週) またはインターフェロン長期投与 (24~48 週)
	e 抗原陰性	<ul style="list-style-type: none"> ① エンテカビル ② ペグインターフェロン α-2a (48 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ① エンテカビル ② ペグインターフェロン α-2a (48 週)

(平成 23 年度厚生労働省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドラインより改変)

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

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

図8 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



添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤

一般名	商品名
アダリマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL, 20mgシリンジ0.4mL
アバタセプト(遺伝子組換え)製剤	オレンシア点滴静注用250mg
レフルノミド製剤	アラバ錠10mg, 20mg, 100mg
インフリキシマブ(遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用100
エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤	エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL, バイアル
ゴリマブ(遺伝子組換え)製剤	シンポニー皮下注50mgシリンジ
セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤	シムジア皮下注200mg シリンジ
トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠5mg
トリシズマブ(遺伝子組換え)製剤	アクテムラ点滴静注用80mg, 200mg, 400mg, 皮下注162mg
メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg

リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも6か月間は月1回のHBV DNAのモニタリングが望ましい。6か月以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する(レベル4、グレードB)。

【Recommendation】

- HBV再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行う全ての患者に、治療前にHBV感染をスクリーニングする(レベル1b、グレードA)。
- HBV感染のスクリーニングは、HBs抗原検査、HBc抗体およびHBs抗体検査、HBV DNA定量検査を感度の高い測定法で系統的に実施する(レベル1b、グレードA)。

【Recommendation】

- HBs抗原陽性の非活動性キャリア、および治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNAが2.1 log copies/ml以上の既往感染者に、再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログの投与を開始する(レベル1b、グレードA)。
- 治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNAが 2.1 log copies/ml未満の既往感染者に対しては、治療中および治療終了後にHBV DNAのモニタリングを行い、HBV DNAが2.1 log copies/ml以上となった時点で核酸アナログの投与を開始する(レベル4、グレードB)。
- 核酸アナログはエンテカビルを推奨する(レベル3、グレードA)。
- 核酸アナログの中止基準は、HBs抗原陽性例に対する投与では核酸アナログの投与終了基準に準ずる。既往感染者に対する投与では免疫抑制・化学療法終了後も少なくとも12か月間は投与を継続し、この継続期間中にALTの正常化とHBV DNAの持続陰性化がみられる場合は投与終了を検討する(レベル5、グレードB)。
- 核酸アナログ投与終了後も少なくとも12か月間はHBV DNAモニタリングを含めた経過観察を行う。経過観察中にHBV DNAが2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を再開する(レベル5、グレードB)。