

(別添1)

肝臓機能障害の認定基準に関する研究

研究分担者　八橋 弘 (独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター)

研究協力者　山崎 一美 (同 臨床疫学研究室長)

阿比留正剛 (同 肝臓内科医長)

釘山 有希 (同 肝臓内科)

研究要旨：

肝硬変患者の実態を明らかにする目的として Child 分類 A、B、C 毎にその実態と生命予後を検討した上で肝障害の身体障害認定について考察をおこなった。

C-P 分類 C 患者 の 3 年目の累積生存率は 30.7% と低く、本認定基準の対象者の約 7 割が 3 年以内に死亡していた。現行の認定基準をこのまま継続した場合、その福祉サービスを受給できる期間、対象者は限定的と考えられた。また、C-P 分類 B と C の病態は、基本的には不可逆的であり、その中から C-P 分類 A にまで改善する例は少ないと考えられた。

Child C-P 分類 スコアで 10 点以上の分類 C を必要条件とする現行の認定基準は今後 7 点以上の分類 B に基準を引き下げる等の改正をおこなうことで、肝硬変患者が適正に本制度の恩恵を享受することが可能になると考えられた。

A. 研究目的

平成 22 年度、肝臓機能障害が固定し、かつ永続していることを示す肝硬変の基準である Child-Pugh 分類 C の患者を対象とした肝障害の身体障害認定制度が導入された。しかし、患者団体等からは、Child-Pugh 分類 B などの肝硬変患者であっても日常生活の制限が長期間続いている者が少なくない等の理由で、認定基準の見直しを希望する意見が多く寄せられている。本研究では、肝硬変患者の実態を明らかにする目的で、肝硬変患者の診療録から Child 分類 A、B、C 毎にその実態と生命予後を検討した上で肝障害の身体障害認定について考察した。

B. 研究方法

対象は2009年10月1日から2010年9月30日までの期間に国立病院機構長崎医療センターに通院した肝硬変患者267例である。登録

の適応基準は過去の肝生検もしくは画像検査・血液検査によって臨床的に肝硬変と診断されている症例でかつ上記期間内に腹部超音波検査を受けた症例、登録除外基準は観察期間が1か月未満の症例である。観察開始日は2009年～2010年の腹部超音波検査施行日、最終観察日は2013年11月30日とした。(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱い、既に得られた診療情報を後ろ向きに分析した。なお、平成27年2月2日の長崎医療センターでの倫理審査委員会での承認(申請番号: 26114)を得て本研究班報告書を作成した。

C. 研究結果

対象肝硬変患者 267 名の背景を表1・表2. に示す。男性 139 名 (52.1%) 年齢の中央

値は 64 歳、肝癌合併例 56 例 (21.0%)、登録時の Child-Pugh (C-P) 分類は A210 名 78.7%, B46 名 17.2%, C11 名 4.1% である。観察期間は平均 3.5 年。観察期間中の死亡例は 37 例 13.9% であった(表 3)。

対象例全体の累積生存率は、1 年目 95.8%、2 年目 91.8%、3 年目 87.3% であった。C-P 分類別の 3 年目の累積生存率は、C-P 分類は A 93.5%, B 71.0%, C 30.7% であった(図 1)。

C-P 分類別の観察開始時と 3 年後の病態、予後を図 2 に示した。観察開始時 C-P 分類 A の患者の 76.4% は 3 年後も C-P 分類 A であった。観察開始時 C-P 分類 B の患者で 3 年後に C-P 分類 A に改善した患者の頻度は 12.8%、観察開始時 C-P 分類 C の患者で 3 年後に C-P 分類 B に改善した患者の頻度は 20.0% であったが、C-P 分類 A にまで改善した例は見られなかった。

肝硬変患者の総死亡に寄与する独立因子は C-P 分類、血清 Na 値、肝癌の有無、HBs 抗原の有無の 4 因子であった(表 4)。

表1.観察開始時の患者背景(n=267)

男性	139 (52.1%)	腹水あり	39 (14.6%)
年齢(y/o)	64.0 [26 - 86]	脳症あり	29 (10.8%)
T-Bil(mg/dL)	1.0 [0.3-19.2]	肝癌合併あり	56 (21.0%)
AST(IU/L)	39 [13-291]	AFP(ng/mL)	5.5 [1-1,057.4]
ALT(IU/L)	32 [7-314]	C-P 分類	:A 210 (78.7%) :B 46 (17.2%) :C 11 (4.1%)
Alb(g/dL)	4.1 [1.9-5.4]	HBsAg陽性	89 (33.3%)
PT(%)	83.1 [24.1-116.9]	HCV RNA陽性	117 (43.5%)
Plt(×10 ³ /μL)	10.4 [1.0-51.5]	HCV SVR後	7
Cre(mg/dL)	0.7 [0.4-8.6]	HCV RNA自然消失後	1
Na(mEq/L)	140 [129-150]	大量飲酒(%)	21 (7.9%)
K(mEq/L)	4.1 [2.2-5.8]		
Cl(mEq/L)	106 [96-114]		

* 最終観察日2013年11月30日
number(%)もしくはmedian[ranges]で表示

表3.観察終了時の患者背景

	観察期間中央値	3.5年[0.1-4.1]
最終転帰	生存	198例 (74.2%)
	死亡	37例 (13.9%)
	不明	32例 (12.0%)
死因	肝癌	15例 (40.5%)
	肝不全	5例 (13.5%)
	他病死	12例 (32.4%)
	不明	4例 (10.8%)

* 最終観察日2013年11月30日
number(%)もしくはmedian[ranges]で表示

図1.肝硬変患者の累積生存率

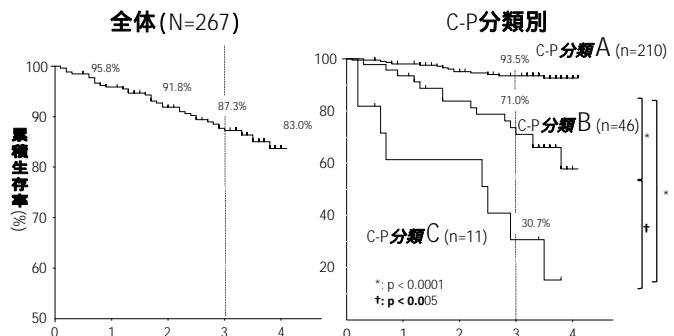


表4.肝硬変患者の総死亡に寄与する因子

(Cox比例ハザードモデル stepwise selection)			
	寄与因子	Hazard ratio	P value
C-P分類	A	1	
	B・C	3.86 (1.96 - 7.58)	0.000
血清Na値	140	1	
	< 140	3.32 (1.64 - 6.71)	0.001
肝癌	none	1	
	definite	2.33 (1.21 - 4.48)	0.011
HBs抗原	negative	1	
	positive	0.08 (0.01 - 0.61)	0.014

D. 考察

障害者総合支援法における障害福祉サービス等を受給するためには、身体障害者手帳等の取得、もしくは障害者総合支援法対象疾病(平成 26 年 3 月現在 151 疾病)であ

る必要がある。身体障害者福祉法では身体障害の種別が定められており、また、その施行規則では身体障害の等級が定められている。平成 25 年 4 月に障害者総合支援法が施行され、現在では身体障害の等級に関わらず、障害者等の多様な特性その他の心身の状態に応じて必要とされる標準的な支援の度合いを総合的に示す障害支援区分に応じた必要な障害福祉サービス等が受けられることとなっている。

一方で、上記の障害福祉サービスとは別に、身体障害者手帳の等級に応じて、所得税の減免、旅客運賃の割引、医療費の自己負担分の軽減などの自治体や民間企業が実施するサービスが提供されている。障害福祉サービス等を受けるための入り口の一つである身体障害者手帳の認定基準そのものについても、各障害種間の公平性に配慮しつつ、公平・公正に判定可能な認定基準とするために医学的知見等を収集する必要がある。

今回 Child 分類 A、B、C 毎に肝硬変患者の生命予後を検討したところ、C-P 分類 C 患者 の 3 年目の累積生存率は 30.7% と低く、本認定基準の対象者の約 7 割が 3 年以内に死亡していることが明らかとなった。現行の認定基準をこのまま継続した場合、その福祉サービスを受給できる期間、受給可能な対象者は限定的と考えられる。現在の制度では肝臓移植を行っていない肝硬変患者を対象とした場合、肝機能障害の 1 級から 4 級までの等級に関係なく Child C-P 分類スコアで 10 点以上の分類 C が現行の肝臓機能障害の身体障害基準の必要条件となっている（表 5）。

今後、肝硬変患者での本基準の再検討が必要と思われるが、仮に Child C-P 分類 スコアで 7 点以上の分類 B に基準を引き下げた場合でも、この集団での 3 年目の累積生存率は 71.0% と必ずしも高くない。またこ

の集団で 3 年後に病態が改善した者の頻度は 12.8% であり、残りの 87.2% の患者の病態は現状維持か病態が悪化していた。また、観察開始時 C-P 分類 C の患者で 3 年後に C-P 分類 B に改善した患者の頻度は 20.0% であったが、C-P 分類 A にまで改善した例は見られなかった。以上のことから C-P 分類 B と C の病態は基本的には不可逆的であり、その中から C-P 分類 A にまで改善する例は少ないと考えられた。

2008 年の第 44 回日本肝臓学会総会で報告された肝硬変患者 33379 例での成因別頻度によると C 型肝炎は 60.9%、B 型肝炎は 13.9%、アルコール性肝炎は 13.6% で C 型肝炎の頻度が最も高い。その一方で、近年の C 型肝炎の抗ウイルス療法には著しい進歩が見られている。今まででは副作用のあるインターフェロンをもちいない限り C 型肝炎ウイルスを体内から排除させることはできなかったが、現在では内服薬だけで高率にウイルスを駆除することが可能となっている。具体的な治療成績を下記に示す。

ソホスブビル (SOF) は核酸型ポリメラーゼ阻害薬で 1 日 1 回 400 mg、レジパスビル (LDV) はダクラタスピルと同様の NS5A 阻害薬で 1 日 1 回 90 mg 投与をおこなう。海外では既に HCV ジェノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎治療として、レジパスビル 90 mg とソホスブビル 400 mg を含有した配合薬であるレジパスビル/ソホスブビルが既に承認され使用されており、わが国でも、2015 年の後半にその配合剤の承認が予定されている。レジパスビル/ソホスブビル併用療法の HCV ジェノタイプ 1 型患者 341 例による国内第 3 相臨床試験では、未治療患者の 100% (n=83/83) が、また治療歴のある患者の 100% (n=88/88) が SVR12 (治療 12 週目の血中 HCV RNA 陰性化率：ウイルス排除率) を示し、合わせて 171 例中 171 例全員で HCV が排除されたことが報告されている。また

レジパスビル/ソホスビルにリバビリンを併用した患者では、未治療患者の 96% (n=80/83) および治療歴のある 患者の 100% (n=87/87) が SVR12 を示したと報告されている。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者での SVR12 は 99% (n=75/76) であったという。主な有害事象は鼻咽頭炎 24.9 %、頭痛 6 .3%、倦怠感 5 .3%などの軽度なものであったと報告されている。これらの治療法の進歩により、今後 C 型慢性肝炎から肝硬変に進展する者は著しく減少することが期待される。

E. 結論

肝硬変患者の実態を明らかにする目的として Child 分類 A、B、C 毎にその実態と生命予後を検討した上で肝障害の身体障害認定について考察をおこなった。

C-P 分類 C 患者 の 3 年目の累積生存率

は 30.7% と低く、本認定基準の対象者の約 7 割が 3 年以内に死亡していた。現行の認定基準をこのまま継続した場合、その福祉サービスを受給できる期間、対象者は限定的と考えられた。

また、C-P 分類 B と C の病態は、基本的には不可逆的であり、その中から C-P 分類 A にまで改善する例は少ないと考えられた。

Child C-P 分類 スコアで 10 点以上の分類 C を必要条件とする現行の認定基準は今後 7 点以上の分類 B に基準を引き下げる等の改正をおこなうことで、肝硬変患者が適正に本制度の恩恵を享受することが可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

表2.観察開始時の患者背景(n=267)

	C-P分類: A	C-P分類: B	C-P分類: C	計
HBV	82	3	1	86
HCV	92	25	5	122
HBV+HCV	3	0	0	3
ALD	10	8	3	21
Others	23	10	2	35
Total	210	46	11	267

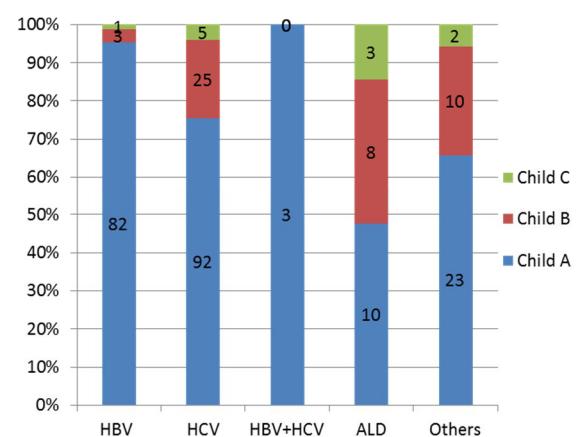
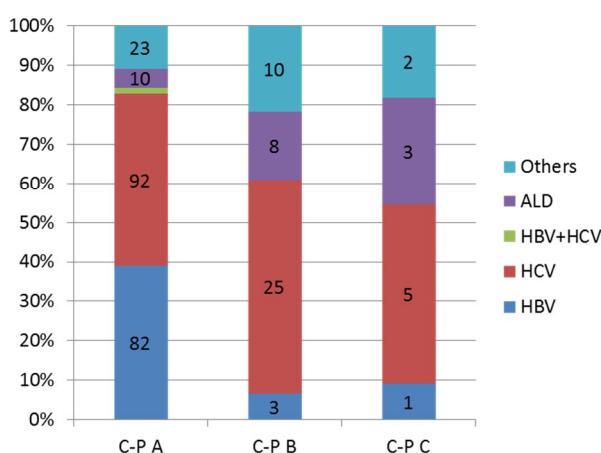


図2.C-P分類別 肝硬変患者の観察開始時と3年後の病態と予後

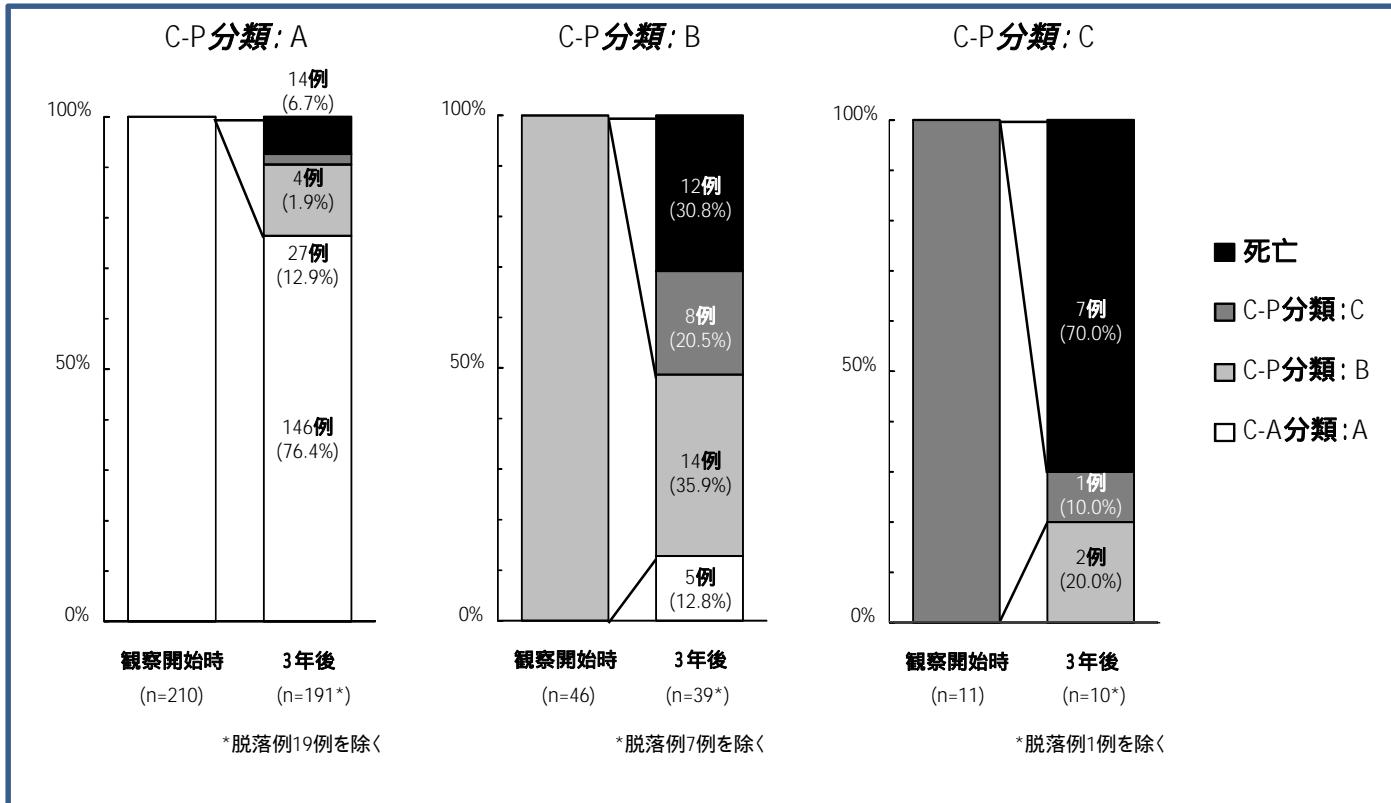


表5.参考資料1. 肝臓機能障害 身体障害認定基準

(1)等級表1級に該当する障害は、次のいずれにも該当するものをいう。

ア Child - Pugh分類(注)の合計点数が10点以上であって、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち1項目以上が3点の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもの。

イ次の項目(a～j)のうち、5項目以上が認められるもの。

- a 血清総ビリルビン値が5.0mg/dl以上
- b 血中アンモニア濃度が150μg/dl以上
- c 血小板数が50,000/立方ミリメートル以下
- d 原発性肝がん治療の既往
- e 特発性細菌性腹膜炎治療の既往
- f 胃食道静脈瘤治療の既往
- g 現在のB型肝炎又はC型肝炎ウイルスの持続的感染
- h 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び易疲労感が月7日以上ある
- i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30分以上の嘔気が月に7日以上ある
- j 有痛性筋けいれんが1日に1回以上ある

(2)等級表2級に該当する障害は、次のいずれにも該当するものをいう。

ア Child - Pugh分類(注)の合計点数が10点以上であって、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち1項目以上が3点の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもの。

イ(1)のイの項目(a～j)のうち、aからgまでの1つを含む3項目以上が認められるもの。

(3)等級表3級に該当する障害は、次のいずれにも該当するものをいう。ア Child - Pugh分類(注)の合計点数が10点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもの。

イ(1)のイの項目(a～j)のうち、aからgまでの1つを含む3項目以上が認められるもの。

(4)等級表4級に該当する障害は、次のいずれにも該当するものをいう。ア Child - Pugh分類(注)の合計点数が10点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもの。

イ(1)のイの項目(a～j)のうち、1項目以上が認められるもの。

(5)肝臓移植を行った者については、抗免疫療法を要しなくなるまでは、障害の除去(軽減)状態が固定したわけではないので、抗免疫療法を必要とする期間中は、当該療法を実施しないと仮定して、1級に該当するものとする。

Child - Pugh分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度(・)	昏睡(・以上)
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dl超	2.8～3.5g/dl	2.8g/dl未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0mg/dl未満	2.0～3.0mg/dl	3.0mg/dl超

G. 研究発表

1. 学会発表：釘山有希、肝硬変慢性肝不全の病態進展と生命予後、日本肝臓学会総会（東京）平成 26 年 5 月 29 日、抄録番号（WS5-16）。

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

2. 論文発表

1. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsuhashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.

2. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662

3. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

