

肝疾患の現況と将来の展望



医療と技術

竹原 徹郎*, 林 紀夫**

Current status and future prospects of liver disease

Key Words : Liver cancer, Hepatitis C, Hepatitis B, Non-alcoholic steatohepatitis

はじめに

肝臓は脳に匹敵するサイズをもつ生体内で最大の臓器のひとつです。解剖学的には血液の二重支配を受けていることが特徴で、通常の動脈だけでなく、消化管からはじまる門脈という特殊な血行の流入を受けています。肝臓は消化管で吸収された様々な栄養素を体が必要とするかたちに合成し、一方で、体が必要としない老廃物を分解し一部を胆道から排出しています。このようなことから、肝臓は生体内の合成と分解を一手に司る、生体内の工場の役割を持っていると喩えられます。

このような肝臓が危機に瀕しているといわれています。現在の大きな脅威はウイルス性肝炎です。そして、いままさに迫っている危機は過栄養という代謝負荷であるといわれています。本稿では肝疾患の現況についてご紹介し、今後の展望についてもお話ししたいと思います。

肝臓死の現状：急性肝不全と慢性肝不全

肝臓は生体における唯一にして最大の工場であるご紹介しました。したがって、肝臓の機能の広範な障害は生命活動の停止、すなわち死に直結します。幸い肝臓は予備力が豊富な臓器であり、約3分の1が正常に働くだけで、体の要求を満たすことができますといわれています。また、この3分の1がまったく正常であればもとのかたちにもどる、すなわち再生できることも大きな特徴のひとつです（実はこのことが生体肝移植という特殊な治療を可能にしています）。したがって、肝臓は一時的で軽度な侵襲に対しては予備力と再生力で対応できるのですが、残念ながら閾値を超えた急激な障害やあるいは長期にわたる障害には対応できません。前者を急性肝不全、後者を慢性肝不全と呼んでいます。

急性肝不全をおこす代表的な疾患は劇症肝炎とよばれるもので、ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎などが原因になります。以前は日本で年間5千人程度の発症があり、半分以上の患者さんが命を失っていました。幸い最近の発症数は千人程度にまで減少してきていますが、いまだに致死率の高い疾患です。発症後、肝不全をおこすまでの期間が早いタイプとゆっくりのタイプがあり、前者を急性型、後者を亜急性型とよびます。非常に遅い特殊なものを遅発性肝不全とよんでいます。治療としては肝臓の機能を代替することを目的として血漿交換（合成の代替）や血液濾過透析（分解の代替）などを行います。このような肝補助治療を行うことにより生命を維持し、その間に肝臓が再生してくると救命できるのですが、肝障害よりも再生不全が前面にでてくる病態では救命できません。一般に急性型では肝臓が再生してくることが多いのですが、亜急性型や遅発性肝不全は再生が不良です。治療法の最大の進歩は肝移植で、肝臓を入れ替えることにより約



* Tetsuo TAKEHARA

1959年8月生
大阪大学医学部卒業（1984年）
現在・大阪大学大学院 医学系研究科
消化器内科学 准教授 医学博士 消化器病学
TEL : 06-6879-3624
FAX : 06-6879-3629
E-mail : takehara@gh.med.osaka-u.ac.jp



** Norio HAYASHI

1947年9月生
大阪大学医学部卒業（1972年）
現在・大阪大学大学院 医学系研究科
消化器内科学 教授 大阪大学医学部附属病院 病院長 医学博士 消化器病学
TEL : 06-6879-3620
FAX : 06-6879-3629
E-mail : hayashin@gh.med.osaka-u.ac.jp

70%程度の患者さんを救命することができます。しかし、そのためには脳死ドナーあるいは生体ドナーが必要です。前者が現れることは極めて稀で(日本の脳死肝移植のドナー件数は現在までに33例にすぎません)、後者は健全な方にいろいろな負担を強いることとなります。それでも、劇症肝炎症例の約25%の患者さんが肝移植を受けていると推計されています。

慢性肝不全の原因は肝硬変と肝がんです。しかし、両者は独立した疾患ではなく、多くの肝がんは肝硬変を背景疾患として発生しています。以前は、肝硬変による死亡が肝がんによる死亡より多かったのですが、現在は肝硬変による死亡が年間1万5千人、肝がんによる死亡が3万5千人程度と言われています。肝硬変で亡くなる方が減ったのは、肝硬変の合併症に対する治療、すなわち食道静脈瘤からの出血に対する内視鏡治療、腹水の管理法、肝性脳症の対策など内科的な治療が進んだためです。肝硬変だけでは患者さんを失わなくてよい時代になってきました。しかし、肝硬変は代謝障害(腹水、黄疸、肝性脳症)や血行動態の異常(食道静脈瘤)以外に、肝がんを発生させるという生物学的な特徴を持っています。代謝や血行動態に対する治療が進歩しそれによる肝硬変死が減少したのですが、そのことが肝がんの発生数を増やしているとも言えるわけです。

肝がんに対する治療も進歩しました。超音波やCTなどの画像で認識できる限局した腫瘍であればラジオ波焼灼術で経皮的に(開腹せずに)治療することができます。しかし、肝がんが多発するという特徴はここでもおおきな障害になります。治療した後も再発を繰り返し、結局は進行性の肝がんになってしまうわけです。慢性肝不全による死亡というのは残念ながら、総数として大きくかわっていないといわれています。年間5万人の内訳が肝硬変を死因とするものから、肝がんを死因とするものになったわけです。しかし、以前は肝硬変の方は5年程度で亡くなっていたわけですから、肝硬変の患者さんのQOLを保った生存期間は明らかに延長しています。肝硬変や肝がんによる慢性肝不全に対しても究極的な治療法として肝移植が選択されることがあります。2004年1月から生体肝移植が健康保険適応となりました。このことは肝移植が、高度先進医療ではなく、通常の医療になったことを意味します。

生体肝移植は年間約500例行われています。その大半が肝がんを伴った非代償期肝硬変ですが、慢性肝不全の死亡の総数から考えると、極めて特殊な治療であるということがご理解いただけだと思います。

肝がんの原因：ウイルス性肝炎

肝疾患による死亡の最大の原因は慢性肝不全であり、その大半は肝がんによる死亡です。年間3万5千人の肝がんの患者さんはどのような原因で発症しているのでしょうか？ 1970年代半ばから肝がんによる死亡が急増しています。原因別の内訳をみますと、B型肝炎による肝がんは年間5千人程度で大きく変わっていません。1980年代まではB型肝炎によるもの(HBs抗原陽性)と、それ以外(HBs抗原陰性)に分けられていたのですが、1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)が発見され、急増していたそれ以外による肝がんの大半がC型肝炎によるものであることがわかりました(図1)。

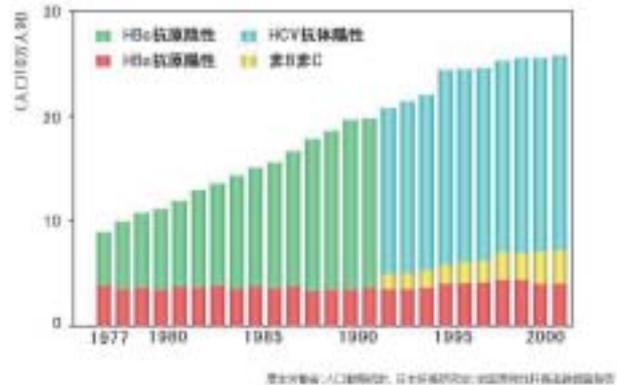


図1. 肝細胞がんによる死亡の年次推移

C型肝炎は血液を介して感染します。6カ月以内に20~30%の患者さんで自然のウイルス排除が起こりますが、残りの70~80%の患者さんでは持続感染に移行し、これ以降の自然のウイルスの排除は極めて稀で、たとえ多く見積もっても年間0.2%以下であろうといわれています(図2)。日本にはHCV持続感染者が160~170万人いると推計されています。持続感染に陥ると、慢性肝炎を発症し、20~30年の経過で肝硬変に至り、肝硬変からは年率8%という高率で肝がんが発症します。肝硬変に至っていないC型慢性肝炎からもこれよりは低率ですが着実に肝がんが発症します。C型肝炎の自然経

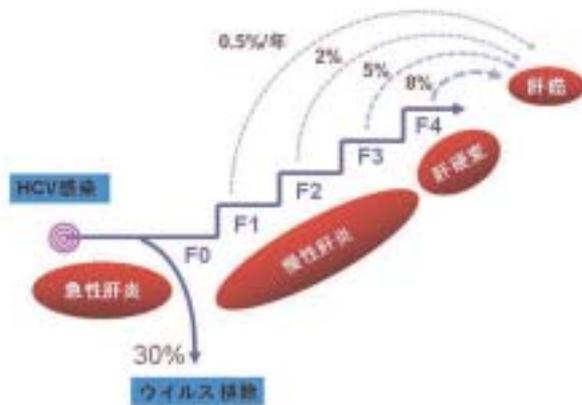


図2 . HCV 感染の自然経過

過は一本道であり、肝がんの発症は確率に支配されているのです。

このようなC型肝炎の経過を修飾する介入手段としてインターフェロン治療があります。1990年代初頭に登場したこの治療は現在ペグインターフェロンとリバビリンの併用治療法として進化し、多くの患者さんからウイルス排除を起こすことができます。治療効果はウイルス側の因子により左右されることが知られており、1型ウイルスを高ウイルス量でもつ患者さんがもっとも難治性であり、併用治療を48週間行います。48週間というのは患者さんにとって極めて長い治療期間ですが、このような治療を行うことにより40～50%のかたのウイルス排除を行うことができます。1型高ウイルス量以外の患者さんでは24週間の併用治療で70～80%の患者さんでウイルス排除をおこすことができます。このような抗ウイルス治療が画期的だったのは、ほとんど0%であった持続感染からの離脱を高率に起こすことができるということだけではありませんでした。10年以上にわたるインターフェロン治療の歴史が示したものは、インターフェロンが肝臓の線維化を改善すること、そして肝がんの発症を低下させること、そして最終的には肝疾患関連死を抑制することを示したことです。C型肝炎の自然経過である一方通行の階段を引き返すことができること、そして肝がん発症のリスクを下げるができることがわかったわけです。

現在、C型肝炎に関しては献血時のスクリーニングが行われており、年間100万件を超える輸血事例のなかでのHCV感染の発症はほぼゼロであるとい

われています。理論的には検査で捕捉できないウィンドウ期間があるのでゼロにはできないのですが、輸血による新規感染はほぼ完全にブロックされているといえます。しかしそのような状況下にあっても、年間5千人程度の急性C型肝炎が発症しているといわれています。多くは若年層であり、薬物（覚醒剤など）の使用などが契機になっています。このなかのやはり70～80%が持続感染に陥りますから、将来の発がんを考えるとこのようなC型肝炎の新規感染が抱える問題は無視できないということが言えます。

同様のことはB型肝炎でも言われています。B型肝炎の持続感染ルートは垂直感染（母子感染）です。日本では1986年から当時の厚生省が「B型肝炎母子感染防止事業」を開始し、B型肝炎ウイルス（HBV）に感染した母親からの新生児に対して免疫グロブリンとワクチンの接種が行われるようになり、現在の若年世代におけるB型肝炎の感染率は0.02%まで低下しています。これよりも上の世代の感染率が1～1.5%ですから際立った違いになっています。いまのところB型肝炎からの肝がんの発生は減少していませんが、彼らが発がん世代に入る数十年後にはB型の発がんが確実に低下するであろうことが期待されていました。しかし、ここにきてひとつの問題が上がってきています。B型肝炎の水平感染に基づく慢性化の問題なのです。以前から、日本でのHBV水平感染（成人になってからの感染）は持続感染を起こさないが、欧米では持続感染に移行する例が10%ほどあり、このような差が何にもとづくものなのかは理解されていませんでした。漠然と人種による差やHIV感染の合併の差が推察されるのみでした。最近、HBVにも遺伝子型があることが明らかにされ、日本に存在する遺伝子型はBとC、欧米ではAが主であることがわかりました。そして、このA型ウイルスによるB型肝炎は日本においても約10%で持続感染に移行することがわかってきたのです。近年、このA型のHBVによる水平感染が特に都市部を中心に増加しているといわれています。輸血に伴うHBVの感染は年間数例であり、輸血による感染ルートがほぼ断たれた今、B型肝炎の感染は性感染が主要なルートになっています。国際化に伴い、日本にもA型のHBVが侵入し、これによる慢性感染の増加が危惧されています。

B型肝炎はC型肝炎とは異なりワクチンという感染を確実にブロックする方法があります。しかし、いったんB型肝炎の持続感染が成立すると、本当の意味でウイルスの排除をおこすことは極めて難しいウイルスです。実はインターフェロン治療は日本ではC型肝炎よりもB型肝炎に対して先に承認されました。しかし、B型肝炎に対するインターフェロン治療は確かに10～30%の患者さんでウイルスを減少させ肝炎を鎮静化させる効果があるのですが、C型肝炎でおさめた成功ほど画期的なものではありませんでした。一方、B型肝炎に対しては最近臨床に登場した核酸アナログ製剤(ラミブジン、アデホビル、エンテカビル)が安定した抗ウイルス効果を示す薬剤として成功しています。これらはB型肝炎ウイルスのポリメラーゼ活性を直接抑制する薬剤です。問題点として、インターフェロンと異なり休薬するとウイルスが再増殖すること、長期の使用により耐性ウイルスが出現することが問題となっています。このようなことから、薬剤の長期使用を余儀なくされる若年者に対しては、むしろインターフェロン治療が推奨されています。

増加が危惧される非B非C型の肝がん

日本における肝疾患の対策は国民病といわれるB型肝炎、C型肝炎に重点がおかれてきました。そのような影にあって目立たなかったのですが、非B非C型の肝がんが着実に増加してきています(図1)。この中の約半数が過栄養による脂肪肝によるものではないかといわれています。肝臓における生活習慣病としては誰もがアルコールによる肝障害を思い浮かべるのですが、実は非アルコール性の脂肪肝が深刻な肝臓病として浮かびあがってきています。

現在、成人の健康診断受診者の20～30%に脂肪肝があるといわれています。脂肪肝は肝細胞に中性脂肪が沈着して肝障害をおこす疾患の総称で、アルコールによる肝障害でもおこりますが、肥満や糖尿病でも同様の肝障害がおこり、これを非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD))とよんでいます。従来、非アルコール性の脂肪肝は過栄養による単純な肝細胞への脂肪滴の沈着であり、減量により正常化する予後良好な疾患であると考えられてきました。しかし、近年このような脂肪肝のなかに、肝臓内に壊死・炎症・線維

化をみとめる例があり、このような場合は肝硬変・肝がんに進展し得ることが明らかになってきました。すなわちNAFLDのなかには単純性脂肪肝だけではなく進行性で不可逆的な病態があることがわかってきたのです。このような病態を非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis (NASH))とよんでいます。

NAFLDはその重症型としてNASHを約10%の頻度で含んでおり、将来肝硬変・肝がんに進展することが危惧される疾患です。現在、日本には約100万人のNASH患者がいると推計されています。なぜ、脂肪肝の一部の患者さんがNASHを発症するのでしょうか? その機序はよく分かっていないのですが、最も妥当な仮説として“two-hit theory”が提唱されています。インスリン抵抗性を基盤として肝細胞への中性脂肪の沈着がおこり(1st hit)、さらに酸化ストレスを中心とした肝細胞障害が加わることにより(2nd hit)、NASHを発症すると考えられています。このように脂肪性肝炎はインスリン抵抗性を基盤に発症することが多いのですが、一方、アルコール、薬剤、HCV感染も原因になることが知られており、一種の症候群であるとも考えられます。このような病態に対する治療法はまだ確立していませんが、食事療法と運動療法による肥満対策がまず重要であり、さらにインスリン抵抗性治療薬であるチアゾリジン誘導体やメトフォルミン、抗酸化療法(ビタミン、瀉血治療)、高脂血症治療薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などが試みられています。

NAFLDはメタボリックシンドロームの肝臓での表現型であると考えられてきました。しかし、一方で肝臓の脂肪沈着そのものがメタボリックシンドロームの元凶ではないかという考え方があります。最近、日本の糖尿病患者の死因のトップは心血管系合併症ではなく、肝がんを含めた肝疾患関連死であることが報告されています。日本の糖尿病患者は800万人を超えていると言われていますが、その中に潜在的な肝疾患患者が隠れていることが危惧されます。糖尿病はインスリンの作用不足に基づく疾患なのですが、その発症には肝臓の代謝異常が深くかかわっているといわれています。このように考えるとNAFLDそのものを心血管系合併症のひとつのリスクとしてとらえる必要があるともいえます。

肝疾患の今後の展望

肝不全の治療

急性肝不全に対する現在の治療の主体は人工肝補助療法と肝移植です。病態の中心である広範肝壊死と再生不全に対しては介入手段がないこととなります。非常に致死率が高い超急性型に対しては肝細胞死のコントロールが必須ですし、また亜急性型や遅発性肝不全に対しては再生不全に対する対策が必要です。このような治療は急性肝不全だけではなく慢性肝不全に対する治療法にも直結する重要な課題です。再生不全に対してはHGF(肝細胞増殖因子)などの増殖因子の投与や骨髄細胞による再生治療が試みられています。しかし、なお一段のブレイクスルーが必要なようです。細胞死のコントロールにはcaspases(アポトーシスの遂行分子群)の阻害剤などが注目されますが、ウイルス性肝炎の肝障害のコントロールには有用であることが報告されていますが、まだ肝不全の治療法としては臨床試験が行われていません。細胞死、肝再生、肝幹細胞などに対する基礎研究とその成果を臨床に橋渡しする研究がまだまだ必要です。

肝炎ウイルスの新規感染に対する対策

B型肝炎については新規持続感染ルートとして性感染が看過できない問題として浮上してきています。日本では従来B型肝炎ウイルスの感染対策として、母子感染の防止に主力を注いできました。一方、欧米では就学時にHBVワクチンを全員に接種するという対策を取ってきました。国際化の時代にあっては、日本も従来の個別接種からユニバーサルワクチンへの移行を考慮しないとイケない時代に入ってきたともいえます。一方、C型肝炎については、現在有効な予防法がありません。幸いB型肝炎ウイルスに比べると感染力は低いのですが、中和抗体の同定やワクチンの開発などが望まれています。従来HCVの感染系としてはチンパンジーへの接種実験しかありませんでした。最近、HCVを培養細胞に感染させるシステムやマウスの肝臓をヒト化したキメラマウスを用いた感染実験が可能になってきました。このようなシステムを用いるとHCVの肝細胞へのエントリーについての解析が可能になってきますので、停滞していたHCVのワクチン開発に一石を投げかけるかもしれません。また、世界レベルで

みると肝炎ウイルスの感染予防はさらに大きな問題です。世界ではHBV感染者が約3億5千万人、HCV感染者が1億7千万人いると推計されています。そして、どの地域においてもこれらの感染が肝がんの最大のリスク要因であり、年間50万人以上の肝がんが発生はしているといわれています。肝炎ウイルスの感染対策は日本のみならず世界レベルでの大きな健康対策上の課題になっています。

ウイルス性肝炎に対する新規の抗ウイルス治療の開発

昨年はインターフェロンが発見されてちょうど50年目の年でした。インターフェロンはその後によく発見されたサイトカインのプロトタイプとでも言うべきものですが、同時に臨床的に最も成功しているサイトカインであるともいえます。そのなかにあってもC型肝炎に対するインターフェロン治療は、その治療効果、対象患者数の多さを考えると画期的であると考えられます。しかし、一方でペグインターフェロン/リバビリン併用治療を持ってしてもウイルス排除をすることができない患者さんが1型高ウイルス量例で50%、その他の例で20%存在します。このような患者さんに対する新規の抗ウイルス治療の開発が喫緊の課題となっています。現在、HCVの増殖に必要なプロテアーゼやポリメラーゼに対する阻害剤の臨床開発が進められています。これらはHBVに対する核酸拮抗剤と似たような作用機序をもつ薬剤ですが、臨床試験の結果はHBVにおける成功ほどには期待されたものにはなっていません。まず、単剤での使用では非常に高頻度に耐性ウイルスの出現をみるのが問題になっています。これにはHCVがHBVとは異なり変異が入りやすいRNAウイルスであることが関係しているからかもしれません。現在、ペグインターフェロンやリバビリンとの併用が模索されていますが、両剤に反応しなかった患者群にどの程度有効であるのが今後の課題です。HIVに対するカクテル療法のようにHCVに対する阻害剤を複数使用するというプロトコールも必要であろうと考えられます。B型肝炎については、拡散アナログ製剤の使用は持続感染者からの劇症肝炎の発症の予防や肝がんの発生の抑止に有用であろうと考えられます。問題はエンテカビルでも出現するといわれている耐性ウイルスに対する対策です。

ひとつ間違えると多剤耐性細菌に対する抗生剤の開発のように、いたちごっこになる恐れがあります。

慢性肝疾患からの肝発がんに対する抑止法の開発

ウイルス性肝炎を基盤とした慢性肝疾患からなぜこのように肝がんが多発するのでしょうか？ 肝炎ウイルスが宿主肝細胞の正常の機能を修飾することと、臓器の慢性炎症が発がんを誘導することが指摘されていますが、正確なメカニズムは明らかになっていません。このような問題を解決することは、慢性肝疾患患者からの肝がんの発生を抑止する方法につながります。また、肝がんは初回治療後に再発を繰り返すことが大きな問題ですが、再発抑止法の開発にもつながります。HCV 感染から離脱すること、HBV 感染のレベルを低下させることは肝がんの発症を抑制します。しかし、それでも発がんをベースラインまで低下させることはできません。ウイルス側の因子をコントロールできない患者さんも沢山存在します。また、今後増加が予想される NASH による発がんはウイルス以外の要因による発がんです。このような患者さんの発がんを抑止するために、肝がん発症の基礎的な研究をさらに推進していく必要があります。

代謝臓器としての肝臓の理解と NASH に対する対策

最近約 20 年間の肝疾患の研究と臨床はウイルス性肝炎の撲滅に力が注がれてきました。しかし、ここにきて肥満人口の増加を背景に過栄養による肝疾患が急増しており、このような生活習慣病が第二の国民病にならないように対策がいそがれています。脂肪肝はその一部が進行性の NASH であり、将来の

肝硬変・肝がんの発症につながるとともに、脂肪肝そのものが心血管系合併症のリスクであるということが指摘されています。したがって、脂肪性肝疾患の低侵襲な診断法と治療法の確立は重要な課題であり、そのためにはその病態の解明が必要です。肝臓の代謝に関する研究は栄養学の一部として長い歴史がありますが、最近の肝臓学がウイルス研究にシフトしていたこともあり、代謝臓器としての肝臓の理解は分子生物学的な意味では少し遅れている側面があります。また、肝臓は代謝の中心臓器であり、きわめて複雑なネットワークを有しています。肝臓の代謝を今一度分子レベルで解析することが必要ですし、そのような還元的手法とともに、肝臓の代謝のネットワークを解明し、さらに肝臓が生体全体に与える影響をも俯瞰的にとらえる必要があります。

本稿では肝臓のコモンな疾患を取り上げました。国民病といわれているウイルス性肝炎や生活習慣病に分類可能な脂肪肝などです。しかし肝臓には難病に指定されている自己免疫疾患やその他多くの疾患があります。肝臓の憂いはつきないということになります。

参考文献

- ・ Hayashi N, Takehara T. Anti-viral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 41: 17-27, 2006.
- ・ 消化器疾患治療マニュアル, 監修林紀夫, 金芳堂, 京都, 2007
- ・ 別冊NHKきょうの健康「肝炎・肝硬変・肝がん」, 総監修林紀夫, 日本放送出版協会, 東京, 2006