

肝臓病学の変遷と今後の展望

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

竹原 徹郎

Key words : 肝炎, 肝硬変, 肝癌, 脂肪肝

はじめに

医学・医療の領域はどのような分野においても常に日進月歩であるが、特に肝臓病領域はこの40年間の進歩・変遷が目覚ましい。C型肝炎に代表されるように、新たな疾患が発見され、その治療法が開発されると、それにより疾病構造が大きく変貌してきた。私はちょうどその黎明期に大学を卒業し、医師としてのキャリアを歩み始めたが、いままで治療法がなかった肝疾患に根治的な治療法が現れ、疾患に苦しむ患者の予後やQOLを劇的に改善したことを目の当たりにし、まさに隔世の感がある。一方、B型肝炎に対してはC型肝炎と異なり未だ根治的な治療法が存在しないこと、生活習慣に伴う肝疾患の蔓延に対して新たな課題が山積するなど、今後に残された課題も多い。本稿では、これまでの肝臓病学の変遷を改めて見直すとともに、現在の課題、今後の展望について考えてみたい。

1. 40年前の肝臓病診療

わたしは1984年に大学を卒業したが、その頃の教科書にはC型肝炎という文字はなく、単に慢性肝炎や非A非B型肝炎という言葉があるのみであった。一方、肝癌は1970年代の中頃から急増し、病棟では肝癌患者が多数入院していた。同

時に、進行した肝硬変患者も増加しており、腹水や肝性脳症で入退院を繰り返し、加えて静脈瘤の出血で救急外来に担ぎ込まれる患者も多かった。このような中には、明確にB型肝炎と診断される患者も存在したが、多くはHBs抗原が陰性であり、飲酒歴があることからアルコール性疾患と診断されたり、あるいは先ほどの非A非B型肝炎、結局は原因のわからない慢性肝炎として捉えられたりしていた。

静脈瘤の出血に対しては、緊急的なSBチューブの挿入、内視鏡的硬化療法が行われ、肝癌に対しては肝動脈塞栓療法（TAE）が行われていた。画像診断機器の性能の限界もあり当時の肝癌は今日に比べると比較的大きなサイズで発見されることが多く、また経皮的肝癌治療の嚆矢となる経皮的エタノール注入療法（PEIT）が行われるようになるのは1990年代に入ってからであった。

大学ではB型肝炎に対して国産のインターフェロン製剤の治験が実施されており、B型肝炎に対するインターフェロン治療は1980年代後半に世界に先駆けて日本で承認された。しかし、この時の投与期間は1カ月であり、そうであるがゆえにその効果も限定的であった。

急増する慢性肝炎、肝硬変、肝癌、このような疾患とともに、当時の診療現場で大きな問題になっていたのが輸血後肝炎である。全国の輸血件数は年間100万件程度であったが、その10%

略歴は135頁に記載

前後で輸血後肝炎が発症していた。肝硬変に伴う静脈瘤出血や肝癌の腹腔内破裂などとは異なり“静かな疾患”ではあったが、若年者においても、外傷あるいは手術に伴う輸血を契機に“一過性の”肝機能異常が多数出現していた。その多くは肝底護療法により見かけ上は軽快していったが、実はウイルスが排除されるのは少数であり、多くがC型慢性肝炎に移行していたことが判明するのは1990年代に入ってからのことであった。

2. C型肝炎

C型肝炎が発見されたのは1989年である。米国のカイロン社はその前年に遺伝子配列の一部を欧州特許局に申請していたが、実際の論文の発表は1989年のScience誌上であった。よく知られているようにC型肝炎ウイルスの発見は、ウイルスそのものの発見ではなく、その遺伝子断片の発見である。しかし、これをもとに、C型肝炎の非構造領域のタンパクが作成され、これに対する抗体アッセイ系が開発され、献血スクリーニングが行われるようになった。また、遺伝子配列情報をもとにPCR法によるウイルスの検出も可能になり、これがNAT（核酸増幅検査）として献血血液のスクリーニングに用いられるようになり、2000年以降、輸血によるC型肝炎の発症はほぼゼロになった。また、C型肝炎ウイルスの発見は、それまで原因のわからなかった慢性肝炎や肝硬変の多くがC型肝炎であることを明らかにした。血液感染により肝炎を発症し、約70%が持続感染となり、慢性肝炎から長い年月をかけ肝硬変・肝癌に進展するという慢性肝疾患の自然史が明らかになり、我が国をはじめ多くの国で、20世紀前半から後半にかけて感染が爆発的に広がっている実態が明らかになった。日本では2009年に「肝炎対策基本法」が制定され、ウイルス肝炎が国民の健康における重大な脅威であることが明文化され、行政的にも種々の対策が取られるようになった。

C型肝炎に対するインターフェロン治療はウイ

ルス発見以前から臨床開発試験が行われており、日本では1992年に24週治療が保険承認された。また、2000年代にペグインターフェロンとリバビリンの併用治療が標準治療として確立し治療成績が向上したが、治療期間が長期に及ぶこと（最長72週）、特有の副作用があること、遺伝子型1型の患者に対しては約50%の効果しかないことなどの問題を抱えていた。1998年にウイルス複製系、2000年代に感染系が開発され、C型肝炎に対して特異的にウイルス増殖を抑制する薬剤の開発が加速し、2011年にはじめての直接作用型抗ウイルス薬（DAA）が登場した。初期のDAAはペグインターフェロンとリバビリンを併用する3剤治療として開発されたが、2014年からは異なる作用機序のDAAを組み合わせる使用インターフェロン・フリー治療が可能になり、2019年からは非代償性肝硬変に対しても治療ができるようになった¹⁾。

現在では、ほとんどの患者でウイルス排除が可能になったが、まだ未治療患者が存在すること、IDU（Injection drug user）を中心に新規感染がみられることなどが課題になっている。また、ウイルス排除後も発癌などのリスクが残存することから、線維化ステージに応じた経過観察が必要である²⁾。

3. B型肝炎

B型肝炎の治療については、C型肝炎に先んじて開発が進んだが、現況はC型肝炎に比して周回遅れの状況になっている。インターフェロンの開発は日本がインターフェロンβで世界を牽引し、1987年にB型肝炎に対する治療薬として世界に先駆けて承認された。当初、投与期間は28日間であり効果も限定的であったが、2002年に6カ月投与になり、2011年からはペグインターフェロンも使用されるようになって、効果が安定した。一方、B型肝炎の抗ウイルス薬として、抗ウイルス効果がより顕著なのは核酸アナログ薬である。2000年に承認されたラミブジンを嚆矢として、

2006年にエンテカビルが登場し、耐性ウイルス出現の懸念も大幅に減少した。ただし、核酸アナログ薬はB型肝炎ウイルスの生活環の逆転写過程を抑制する薬剤であり、ウイルス増殖は強力に抑制するが鋳型DNAからのウイルス遺伝子の発現を抑制できず、またウイルスそのものも排除することができない。したがって、肝炎を鎮静化し、病態の進行も抑制することができるが、発癌リスクは長期にわたって変化せずに残存する。

このような課題を解決するには、B型肝炎ウイルスの遺伝子発現を低下させ、そして最終的にはC型肝炎と同様にウイルスを排除する必要がある。現在、このような課題に向けて多くの薬剤が臨床開発中であり、近い将来に、B型肝炎の「機能的治癒」を目指した新規の治療法が出現することが期待されている。

4. 疾患構造の変化

日本の肝臓による死亡は2000年代の中頃にピークを迎え年間3万5千人にのぼったが、その後漸減し、現在2万4千人程度で推移している。ウイルス肝炎の発生予防、治療の推進が進んだ成果といえる。実際に、1990年代の肝臓死の80%近くがC型肝炎によるものであったが、現在はこれが50%程度になっている。一方、B型肝炎の頻度は約10%と大きな変化がない。代わって増加が著しいのが、非ウイルス性の肝臓病である。これは多くは生活習慣によるものであり、アルコール性肝障害や、肥満に伴う脂肪肝を基盤とした発症が増えている³⁾。

肝硬変についても同様のことが言える⁴⁾。日本肝臓学会は5年ごとに全国の肝硬変の発生状況の調査を行っているが、それによると以前はウイルス性の肝硬変が大多数を占めていたが、最近の肝硬変の約半数がやはり非ウイルス性の疾患であり、生活習慣に伴う肝疾患の対策が喫緊の課題になっている。

5. 脂肪肝

肝臓に脂肪が蓄積することをはじめて正式に報告したのは19世紀前半に活躍した英国のトーマス・アジソンである。その後、脂肪肝は、飲酒者や高度肥満者にみられること、糖尿病とも関係していること、そして肝硬変や肝臓癌を合併することが知られるようになった。20世紀になると、アルコール性の肝硬変や肝臓癌は深刻な問題ととらえられたが、過栄養や肥満に伴う脂肪肝は、肝炎を伴うアルコール性の脂肪肝とは異なり、可逆性であり減量すれば良性の経過をたどると考えられるようになった。このような誤った考え方を劇的に転換したのが1980年のメイヨー・クリニックの病理医ルートヴィヒの報告である。彼は飲酒を伴わない脂肪肝においても病理学的に脂肪肝炎と診断できる症例が存在することを明らかにし、これをNASH(Non-alcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪肝炎)と命名した。その後、NASHを包含する概念としてNAFLD(Non-alcoholic fatty liver disease、非アルコール性脂肪性肝疾患)という用語が使われるようになり、NAFLDの10~20%がNASHであり、NASHは将来肝硬変、肝臓癌に至る進行性の肝疾患であるということが理解されるようになった。

NASHという病名は近年では一般の市民にもよく知られるようになったが、2023年6月にそれまでのNASH/NAFLDの病名をMASH(Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)/MASLD(Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)に呼称変更するという国際合意が発表された⁵⁾。背景には、非アルコール性というのが除外診断であることや、fattyやalcoholicという名称が特に欧米ではスティグマであるということがあったが、重要なことは、これによりすべての脂肪肝を包括する概念として脂肪性肝疾患(Steatotic liver disease: SLD)という枠組みが提示されたことである。さらに、従来病名すらなかった“そこそこ飲む脂肪肝”にもMet-

ALDという新しい病名がつけられた。MetALDはMASLDよりも進行した肝疾患を多く含むとの報告もあり、注意を要する疾患群である。なお、日本肝臓学会と日本消化器病学会では、このような新しい病名に対して日本語名も決定したため、詳しくはホームページをご確認いただきたい⁶⁾。

脂肪肝については、飲酒量を評価する定量的な指標が保険承認されていないこと、炎症や線維化ステージを評価する肝生検に代わる非侵襲的なバイオマーカーが確立していないことなど診断における課題が多い。また、ウイルス肝炎に比べて、罹患患者数が極めて多いことから、リスク群を効率的に拾い上げるバイオマーカーの開発が求められている。MASHに対しては、食事療法や運動療法、合併症の治療以外に有効な治療法がないのが現況であるが、現在多くの薬剤が臨床試験中である。その中には、主要評価項目である組織学的な改善効果を達成した薬剤も出てきており、近い将来にこの領域にも画期的な治療薬が登場することが期待されている。

6. 肝癌

1990年代に入り慢性肝疾患の自然史が明らかにされるとともに、肝炎ウイルス検査を行うことにより肝癌のリスク群を特定し、機能の向上した画像診断機器でスクリーニングすることにより、肝癌を早期に診断することが可能になった。また、2000年代に入ると、PEITに代わってラジオ波焼灼(RFA)が局所治療の中心となり、日本の肝癌の早期診断と治療は国際的にも極めて高いレベルになった。いわゆる3 cm以内3個までの肝癌については、内科的な焼灼療法の治療効果は肝切除に対して遜色ないレベルとなった。薬物療法が主体となる進行した肝癌に対しては、2009年にソラフェニブが承認されて以降、それ以外の治療選択肢がなかったが、2017年以降、二次治療薬とともにソラフェニブに対して非劣勢を示す一次治療薬が承認されるようにな

り、2020年にはソラフェニブに対して優越性を証明した免疫複合療法も登場し、現在では二つの免疫治療レジメンが一次治療として推奨されている。最近では、薬物療法により腫瘍が消退したり、部分著効後に根治治療の適応になったりするような症例も増えており、進行肝癌の予後は大幅に改善している。

一方、肝癌は根治的な治療をしても再発しやすいという特徴がある。これは、肝癌を発症する慢性肝疾患が背景にあるためであり、肝癌の多中心性発癌という特徴が関与している。多くの癌では5年生存をもって完治とすることが多いが、一般に治療により1年生存するとその後の5年生存率は右肩上がりに上昇する。これをサバイバー曲線というが、最も難治とされる膵癌を含めて多くの癌が右肩上がりで上昇する中で、肝癌だけは常に30%前後で推移する。そういう意味で極めて難治の癌であるということが出来る。一方、肝癌の治療を毎年のように受けながら10年、15年と長期に生存する患者も多数存在する。さきほど肝癌の死亡者数は年間2万4千人程度で減少傾向にあると紹介したが、発生数は3万5千人程度で決して減少していない。また、繰り返し治療を受けている患者も多く、肝癌の罹患数は多いということになる。

肝癌は再発率が高い癌であるが、肝癌に罹患していても元気で長期に生存できるような、そして非肝疾患関連死で寿命を全うできるような画期的な治療法が今後も開発されることが望まれている。

おわりに

本稿では、肝疾患、特に慢性肝疾患に対して、C型肝炎発見以前の状況から今日までの変遷を概説した。誌面の関係上、自己免疫疾患やアルコール性疾患など、多くの重要な疾患については言及することができなかった。日本の慢性肝疾患の疾患構造が変貌していく中、多くの課題が山積しており、最新の研究により、これらの諸問

題が解決されていくことが望まれる。

文 献

- 1) 竹原徹郎：C型非代償性肝硬変の治療. 日本内科学会雑誌 111：30-35, 2022.
- 2) 竹原徹郎：C型肝炎ウイルス排除後の肝発癌リスクと課題 (特集：肝炎ウイルス克服時代の肝臓病学). 日本内科学会雑誌 107：44-49, 2018.
- 3) Tateishi R, et al：A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan：2011-2015 update. J Gastroenterol 54：367-376, 2019.
- 4) Enomoto H, et al：Etiological changes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in Japan：Updated nationwide survey from 2018 to 2021. Hepatol Res 54：763-772, 2024.
- 5) 竹原徹郎：奈良宣言 2023 とNAFLDの呼称変更 (特集：慢性肝臓病の克服を目指して). 日本内科学会雑誌 113：10-15, 2024.
- 6) 日本肝臓学会：脂肪性肝疾患の日本語病名に関して. 20240822_oshirase982.pdf