

- 39) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther.* 2007; 12: 1295-303.
- 40) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 41) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res.* 2005; 32: 173-84.
- 42) Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol.* 2009; 51: 468-74.
- 43) Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2009; 52: 176-82.
- 44) Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 52: 886-93.

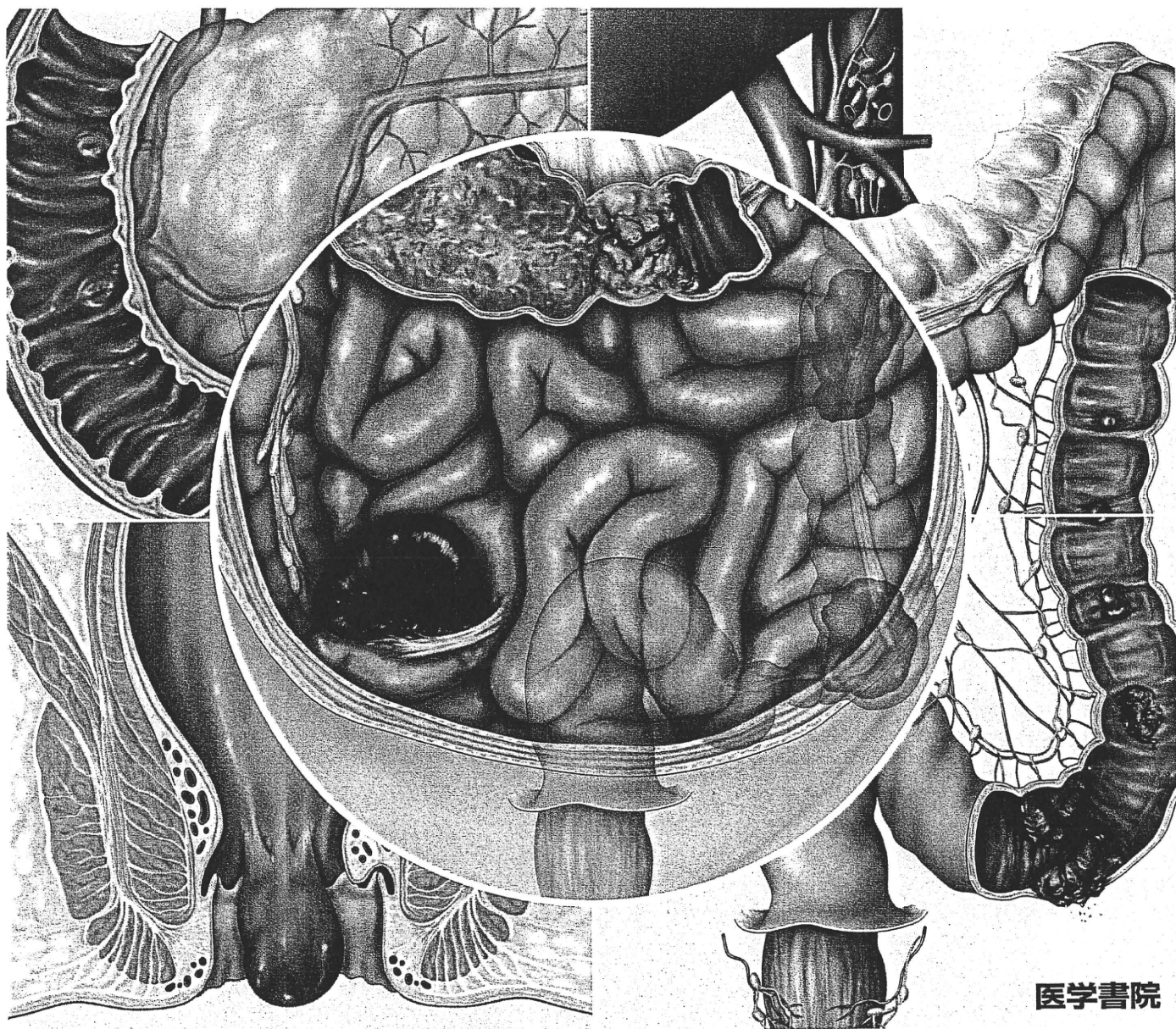
人体の構造と機能からみた

病態生理 ビジュアルマップ

2

消化器疾患

編集 ● 佐藤千史 / 井上智子



医学書院

全体マップ

病因

- 肝細胞癌：ほとんどがウイルス肝炎による
- 胆管細胞癌：原因は不明
- 転移性肝癌：他臓器の癌が肝臓に転移（増悪因子）飲酒，喫煙，食事

病態生理

- 肝臓癌は原発性肝癌と転移性肝癌に分けられ，原発性肝癌は肝細胞癌と胆管細胞癌に分けられる
- 肝細胞癌：95%以上に慢性肝炎または肝硬変の合併を認める。多発する傾向にあり（多中心性発癌），再発する可能性が高い
- 胆管細胞癌：肝内胆管上皮細胞から発生し，リンパ行性に転移。肝細胞癌に比べ予後不良
- 転移性肝癌：病態は原発巣を反映して多彩

症状

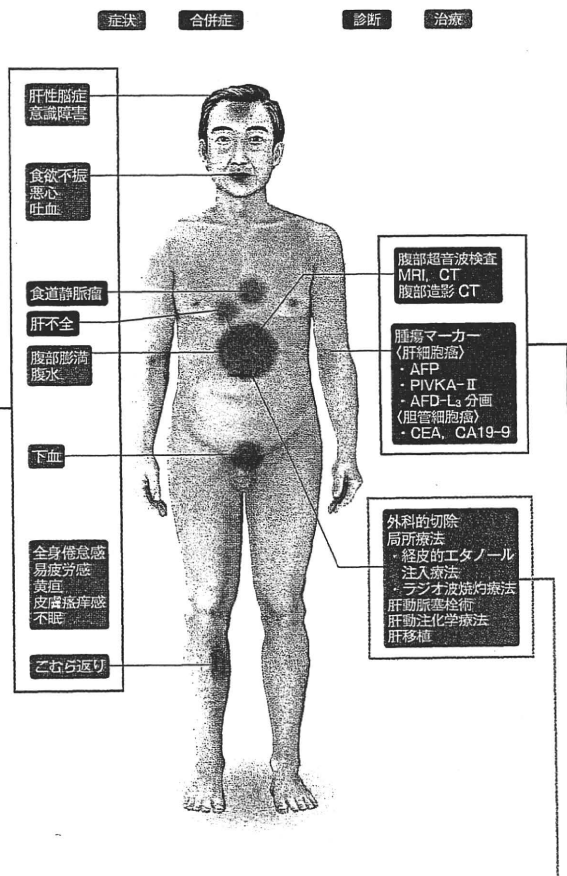
- 肝細胞癌：特有の症状はない。部位や大きさによって疼痛をきたすこともあるが，背景疾患である肝硬変に伴う症状が主
 - 胆管細胞癌：肝門部付近の胆管に発生した場合は黄疸が初発症状。末梢の胆管に発生した場合は症状出現時には手遅れであることが多い
 - 転移性肝癌：特有の症状はない。進行すると疼痛や悪液質による全身状態悪化
- 〔合併症〕
- 腫瘍が破裂すると貧血，疼痛，低血圧，ショック
 - 門脈に浸潤すると食道静脈瘤
 - 肝不全

診断

- 肝細胞癌：B型・C型の慢性肝炎・肝硬変患者は定期検査（サーベイランス）を行う。腹部超音波検査では低エコーパターン，モザイクパターンとして描出される。腫瘍マーカー（AFP，PIVKA-II，AFP-L₃）は早期発見，再発の指標として有用。これらの検査で肝細胞癌が疑われたら，画像検査（ダイナミックCT，MRI，血管造影，造影超音波）により診断を確定する
- 胆管細胞癌，転移性肝癌：腹部超音波，CTを組み合わせて画像診断する

疫学

- 肝細胞癌：75%がC型肝炎ウイルス，20%がB型肝炎ウイルスによる
- 胆管細胞癌：好発年齢は60歳以降
- 転移性肝癌：胃癌と大腸癌の頻度が高い〔予後〕切除不能例は予後不良



12
肝臓癌

治療

- 肝細胞癌：肝障害度，腫瘍の個数，大きさによって外科的切除，局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法），肝動脈塞栓術を単独あるいは併用。これらが適応とならない場合は肝動注化学療法，肝移植
- 肝細胞癌は再発の可能性が高いため，治療後は3~4か月ごとにダイナミックCTを行う
- 胆管細胞癌：早期発見例では外科的切除。発見が遅く，治療の適応とならないこともある
- 転移性肝癌：原発巣によっては化学療法が試みられるが，効果は期待できないことが多い

病態生理マップ

肝臓に原発する原発性肝癌のほとんどは肝細胞癌である。肝細胞癌は多発傾向があり、再発の可能性も高い。

●肝臓癌は、肝臓に原発する原発性肝癌と、他臓器の癌が肝臓に転移する転移性肝癌に分けられる。原発性肝癌には、肝細胞から発生する肝細胞癌(95%)と、肝内胆管上皮細胞から発生する胆管細胞癌(肝内胆管癌)の2種類がある(図12-1)。

【肝細胞癌】

- 95%以上に慢性肝炎および肝硬変の合併(その85%以上は肝硬変の合併)が認められる。
- C型肝炎ウイルス(以下HCV) HCVはRNAウイルスであり、持続感染すると、長い時間をかけて少しずつ肝硬変へと進行していく。それに対して宿主は肝細胞を再生しようとするが、その過程で増殖能の高い癌細胞が生き残って発癌すると推測されている。
- B型肝炎ウイルス(以下HBV)はDNAウイルスであり、肝細胞の染色体を直接変化させることにより、癌抑制遺伝子の不活性化などを引きおこし、発癌を促すと考えられる。このためHCVと比べて、慢性肝炎の早い段階でも発癌することがあり、注意が必要である。
- 肝細胞癌は多発する傾向にあり、これを多中心性発癌とよぶ。発見時にすでに複数の部位に発癌していることもある。また、一度癌を治療したあとも再発の可能性が高いため、癌治療後も慎重な経過観察が必要になる。
- 正常な肝細胞が癌化することは非常にまれである。

【胆管細胞癌】

●肝内胆管上皮細胞から発生し、肝硬変やウイルス肝炎とは関連性が低い。リンパ行性に転

移し、肝細胞癌と比較して予後不良のことが多い。慢性肝炎の合併との関連性は低いとされている。

【転移性肝癌】

●他臓器の癌が肝臓に転移したもので、その病態は原発巣を反映して多彩である。

病因・増悪因子

【肝細胞癌】

●前項で述べたように、肝炎および肝硬変が発生母地である場合がほとんどである。原因としてウイルス肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、薬物や金属への曝露による肝炎などがあるが、ほとんどがウイルス肝炎による。

【胆管細胞癌】

●原因は不明。慢性的な胆管の炎症による機械的な刺激が原因とも推測されている。

【転移性肝癌】

●他臓器の癌から腫瘍細胞が肝内に流入して転移する。

疫学・予後

【肝細胞癌】

- 約75%がHCVの持続感染、約20%がHBVの持続感染に起因する。
- HCV感染肝細胞癌の好発年齢は60歳代であるのに対し、HBV感染肝細胞癌の好発年齢は40~50歳代である。
- 男性に多くみられるが(約4~7倍)、その原

因は不明である。

●ほかに、アルコール多飲、高齢がリスクファクターになる。

【胆管細胞癌】

●好発年齢は60歳以降にあり、男女差はほとんどない。

【転移性肝癌】

- 原発性肝癌の3倍程度の頻度である。
- さまざまな癌が肝臓に転移するが、門脈行性の転移が多く、胃癌と大腸癌の頻度が高い。

病因

ウイルス性肝炎

アルコール性肝障害

非アルコール性脂肪肝炎

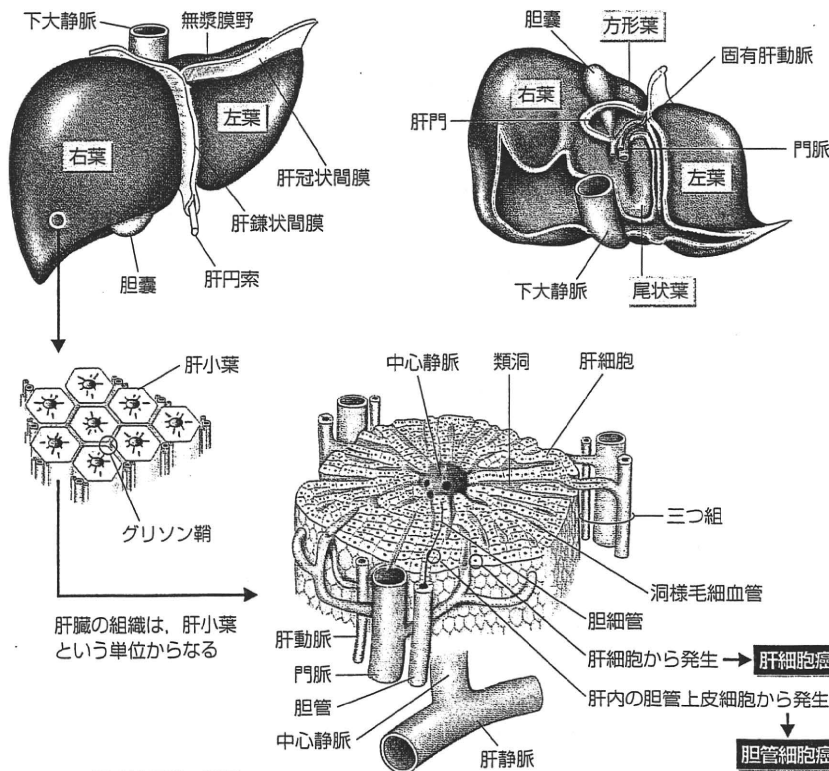
自己免疫性肝炎

原発性胆汁性肝硬変

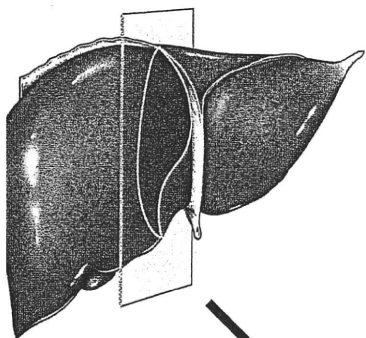
など

病因

慢性的な胆管の炎症?

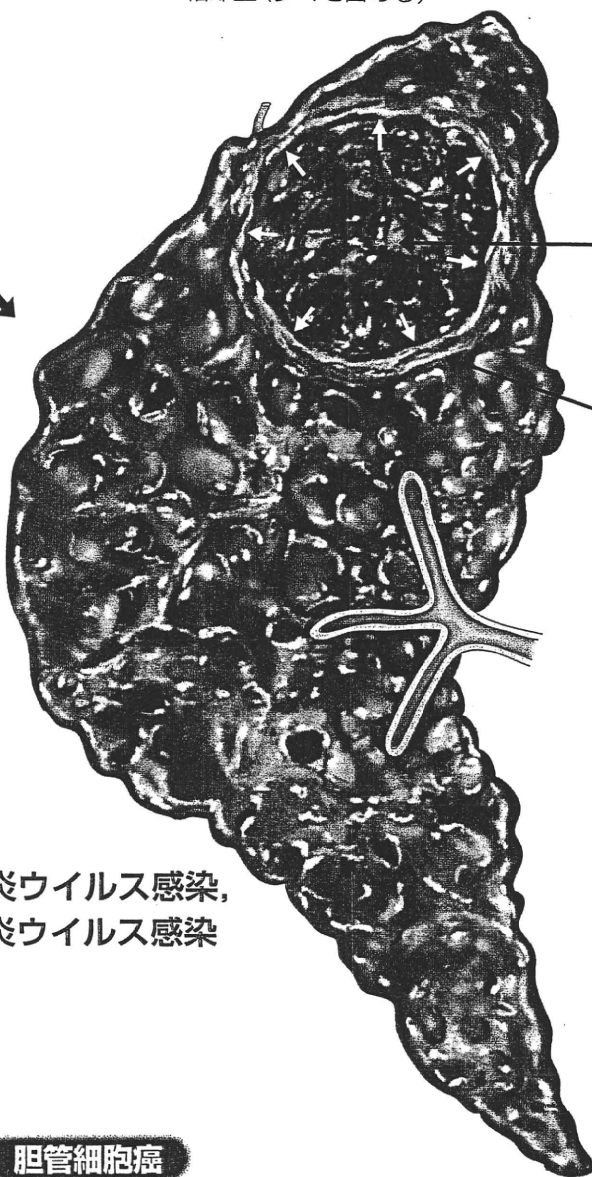
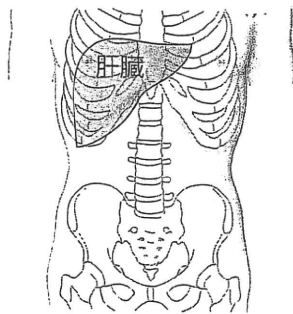


■図12-1 原発性肝臓の種類



肝細胞癌

結節型 (多くを占める)



膨張性・圧排性に増殖

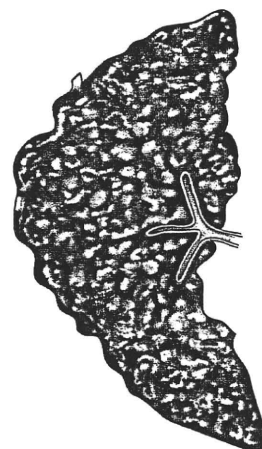
境界が明瞭

背景に肝硬変あり



約75%がC型肝炎ウイルス感染、
約20%がB型肝炎ウイルス感染
に起因する

びまん型

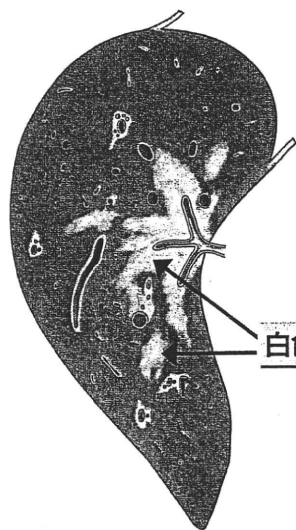


肝臓全体で発癌

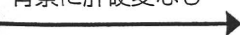


肝臓癌

胆管細胞癌



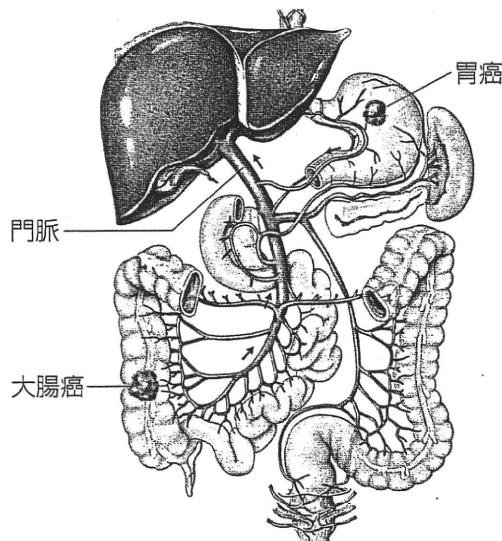
背景に肝硬変なし



白色・充実性の腫瘍

原因は不明

転移性肝癌



大腸癌, 胃癌が門脈を経て
転移するケースが多い

症状マップ

肝細胞癌、転移性肝癌に特有の症状はないが、胆管細胞癌では黄疸に注意する。

症状

【肝細胞癌】

- 本症に特有の症状はあまりないが、部位や大きさによって疼痛をきたすことがある。
- それ以外は、背景疾患である肝硬変に伴う症状が主である(「11. 肝硬変、門脈圧亢進症」の項を参照)。

【胆管細胞癌】

- 肝門部付近の胆管に発生した場合には、黄疸が初発症状になることがある。末梢の胆管に発生した場合、症状が出現したときにはすでに手遅れであることも多い。
- このため、肝細胞癌と比べると、一般に予後不良である。

【転移性肝癌】

- 本症に特有の症状はない。進行すると、疼痛や悪液質による全身状態の悪化を伴う。

合併症

- 腫瘍が破裂することがある。腫瘍内出血のみであれば貧血や疼痛が主症状としてあらわれる。腹腔内に出血すると低血圧やショックが出現することもある。
- 腫瘍が門脈に浸潤すると、門脈圧が高まることにより食道静脈瘤を発症する。
- 肝内において腫瘍の占拠が進むと、正常肝細胞が減少し、肝不全をきたすことがある。



無症状で進み、これらが初発症状のこともある

■図 12-2 食道静脈瘤、腫瘍の破裂

Key word

●悪液質

悪性腫瘍や慢性心不全などの慢性疾患において、重度の栄養不足のため全身状態がきわめて不良な状態をさす。体重減少、低タンパク血症、脱毛などがみられる。

症状

合併症

肝性脳症
意識障害

食欲不振
悪心
吐血

食道静脈瘤

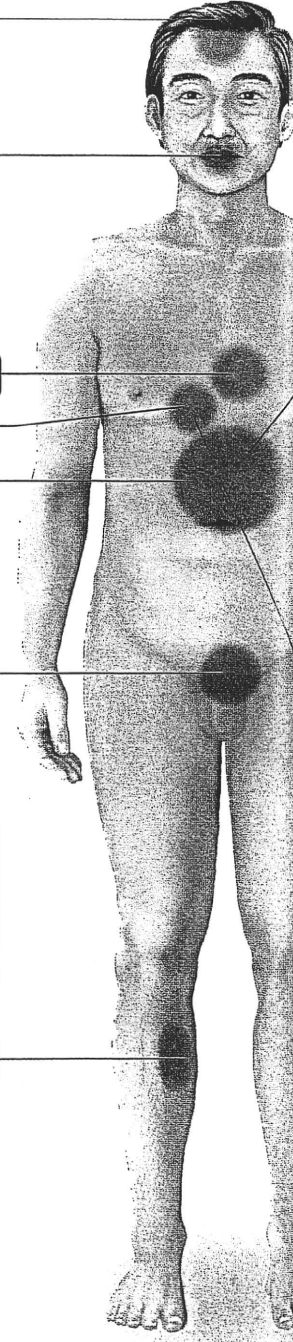
肝不全

腹部膨満
腹水

下血

全身倦怠感
易疲労感
黄疸
皮膚掻痒感
不眠

こむら返り



腹部超音波検査、腫瘍マーカーによって肝臓癌が疑われたら、ダイナミックCT、MRI、造影検査などの画像検査を追加して診断を確定する。ハイリスク患者には定期的な検査が必要である。

診断

治療

腹部超音波検査
MRI, CT
腹部造影 CT

腫瘍マーカー
(肝細胞癌)
- AFP
- PIVKA-II
- AFD-L₃ 分画
(胆管細胞癌)
- CEA, CA19-9

外科的切除
局所療法
- 経皮的エタノール
 注入療法
- ラジオ波焼灼療法
肝動脈塞栓術
肝動注化学療法
肝移植

診断・検査値

【肝細胞癌】

- 肝細胞癌は、そのリスクファクターがはっきりわかっているため、ウイルス持続感染などのハイリスク患者に対して定期的な検査(サーベイランス)を行う必要がある。サーベイランスの実際は表 12-1 のとおりである。
- 腹部超音波検査(図 12-3)：ほとんどの肝細胞癌が低エコーパターン、モザイクパターンとして描出されるが、高エコーパターンであっても肝細胞癌の可能性は否定できない。
- 腫瘍マーカー：AFP(αフェトプロテイン)、PIVKA-II(ビタミンK欠乏タンパクⅡ)、AFP-L₃分画の3種類がある。腫瘍マーカーのみでは診断確定できないが、早期発見の予知や再発の指標として有用である。なお、ワルファリンカリウムを服用している患者ではPIVKA-IIが異常高値を示すため注意する。
- 上記検査において肝細胞癌の発症が疑われた場合、適宜、表 12-2 の検査を追加する。

【胆管細胞癌】

- 腹部エコー、造影CTを組み合わせる。本症に特異的な腫瘍マーカーはないが、CEAやCA19-9が高値となることがある。

【転移性肝臓】

- 腹部超音波、CTを組み合わせる。腫瘍マーカーはそれぞれの原発巣に応じたものを測定する。

■表 12-1 肝細胞癌に対するサーベイランス

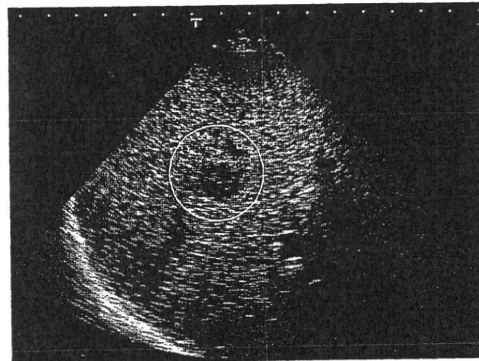
超高危険群：B型肝硬変、C型肝硬変

- 3～4か月ごとの腹部超音波検査
- 3～4か月ごとの腫瘍マーカーの測定
- 6～12か月ごとのCT/MRI検査(オプション扱い)

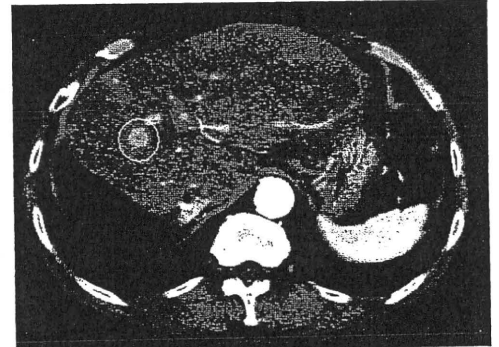
高危険群：B型慢性肝炎、C型慢性肝炎/肝硬変

- 6か月ごとの腹部超音波検査
- 6か月ごとの腫瘍マーカーの測定

(日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン、2009。肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム(図1)より一部改変)



■図 12-3 腹部超音波像
○で囲まれた黒い箇所(低エコー域)が早期の肝臓癌である



■図 12-4 ダイナミックCT像(動脈優位相)
○で囲まれた箇所(低濃度域)が癌である

■表 12-2 肝細胞癌の画像検査法

ダイナミックCT(図 12-4)	典型的には動脈優位相で濃染し、門脈優位相(平衡相)で低濃度域として描出される。
MRI	各種造影剤を用いて肝細胞癌を描出する。
血管造影(およびCT血管造影)	血管造影カテーテルを挿入して肝動脈および門脈に造影剤を注入し、同時にCTを撮影する。腫瘍の個数と局在を厳密に診断する目的で施行される。
造影超音波	造影剤ベルフルブタン(ソナゾイド)を用い、その造影パターンを基に診断する。

治療マップ

治療法は、肝障害度、腫瘍の個数、大きさによって選択される。肝障害度が低ければ外科的切除、局所療法、肝動脈塞栓術の適応になる。胆管細胞癌、転移性肝癌では治療の適応にならない例も多い。

治療法

【肝細胞癌】

- 外科的切除：周囲の肝組織を腫瘍もとも外科的に切除する。
- 局所療法：超音波で腫瘍を描出しながら経皮的に針を刺入して治療する方法(図12-5)。高濃度のエタノールを注入する経皮的エタノール注入療法(PEIT)、ラジオ波によって腫瘍を焼灼するラジオ波焼灼療法(RFA)がある。近年、とくにRFAの治療成績(5年生存率、無再発生存期間)の向上は目ざましく、条件を満たせば外科的切除に匹敵するようになってきた。ほとんどが経皮的に行われるが、腹腔鏡を併用して行う場合もある。
- 肝動脈塞栓術：血管造影と同様の方法により、目的とする肝動脈の枝にカテーテルを挿入したうえで、造影剤をまぜた抗癌剤を注入し、ゼラチンスポンジなどの塞栓物質により肝動脈を詰め、腫瘍を壊死させる(図12-5)。これは、肝細胞癌が肝動脈だけから栄養されているのに対し、正常肝細胞は肝動脈だけでなく門脈からも十分な血流を受けているという特性を利用したものである。
- 上記治療が適応とならない場合には、リザーバーを用いた肝動注化学療法、肝移植などの選択肢もある。
- 肝細胞癌は、その性質上再発の可能性があるため、治療後も定期的な経過観察を怠ってはならない。一般に、治療後は3~4か月に1度のダイナミックCTでフォローする。
- 分子標的薬の内服：進行した肝細胞癌に対して生命予後の改善がみられる。

【胆管細胞癌】

- 早期発見できたものについては外科的切除が行われるが、発見時すでに進行していることも多く、治療の適応にならないことがしばしば見受けられる。

【転移性肝癌】

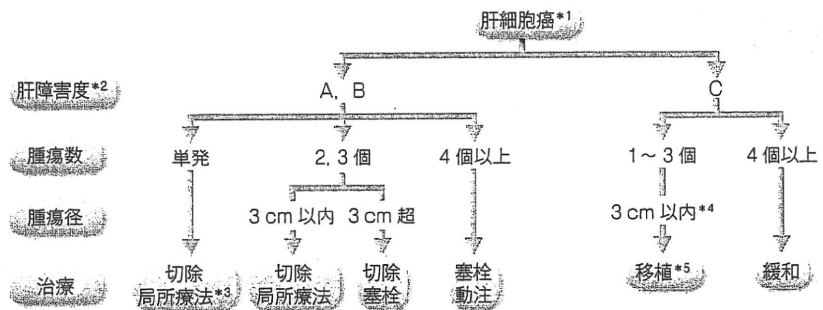
- 経験上、大腸癌の転移の場合には、腫瘍の個数と局在部位により肝部分切除が行われることもある。それ以外の場合、原発巣によって抗癌剤による化学療法が試みられることもあるが、治療効果はあまり期待できないことが多い。

Key word

●肝動注化学療法

肝癌に効率的に抗癌剤が届くように癌を栄養する肝動脈にカテーテルを留置して抗癌剤(フルオロウラシルやシスプラチン)を流し込む治療。抗癌剤は皮下に埋め込んだポートとよばれる器具から定期的に注入される。

肝臓癌の病期・病態・重症度別にみた治療フローチャート



*1: 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載
 *2: 肝障害度は下表を参照
 *3: 肝障害度 B、腫瘍径 2 cm 以内では選択
 *4: 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内
 患者年齢は 65 歳以下

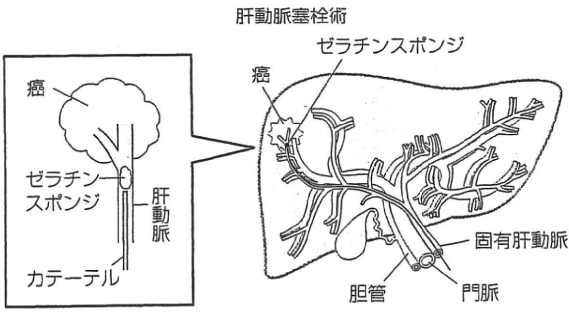
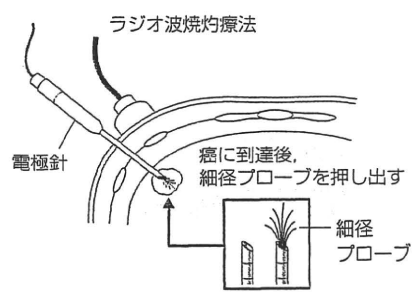
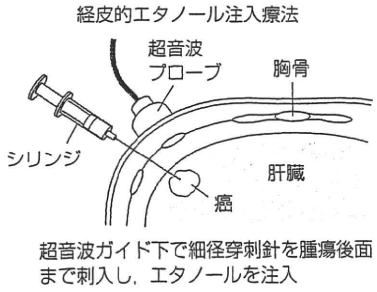
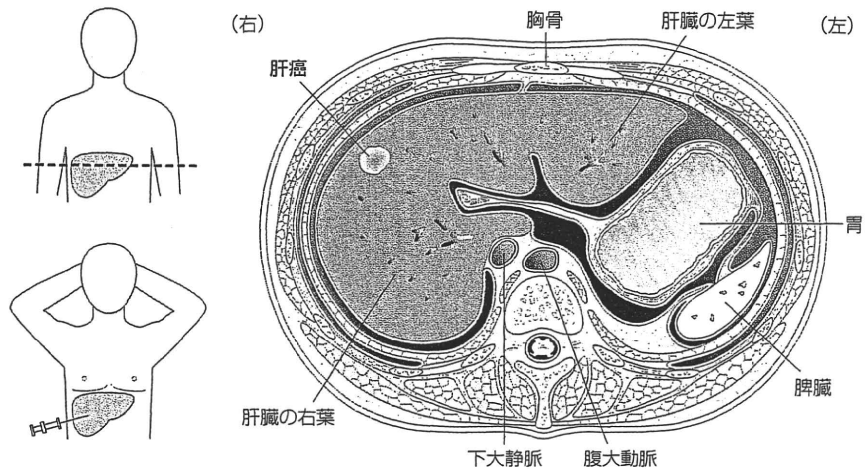
(日本肝臓学会編：科学的根拠の基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版, 2009, 肝細胞癌治療のアルゴリズム(図 2) より)

肝障害度(liver damage)

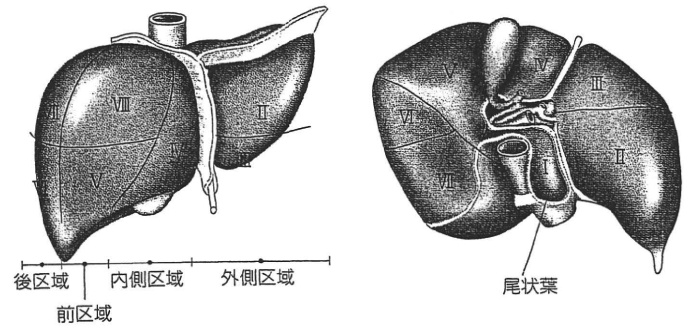
各項目別に重症度を求め、そのうち 2 項目以上が該当した肝障害度をとる。2 項目以上の項目に該当した肝障害度が 2 か所に生じる場合には高いほうの肝障害度をとる。また、肝障害度 A が 3 項目、B、C がそれぞれ 1 項目の場合は B が 2 項目相当以上の肝障害と判断して肝障害度 B と判定する。

項目	肝障害度		
	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0~3.5	3.0 未満
ICG R ₁₅ (%)	15 未満	15~40	40 超
プロトロンビン 活性値(%)	80 超	50~80	50 未満

(日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第 5 版, 金原出版, 2008 より)



■図 12-5 肝細胞癌の治療



肝切除術において切除範囲の決定のために用いられている。肝臓を左の8区域に分ける

■図 12-6 肝臓の区域(クイノーの分類)

(田中智大・泉 並木)

肝臓癌は病期や病状によりケアのポイントが異なる。闘病の局面を理解したうえで、全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す支援が重要となる。

病期・病態・重症度に応じたケア

肝臓癌は病期や病状によりケアのポイントが異なり、5つの時期に分けて考えることができる。

肝細胞癌患者の病期による5つの闘病の局面に応じた看護

- ①前発癌期：発癌リスクにおびえながら肝炎や肝硬変により平均数十年もの長期療養を続け、肝炎を熟知し、自己管理による奮闘を通じて病者としての自覚の芽ばえる時期。肝炎の脅威と折り合う継続療養の支援、元気を保つ自己管理の促進や長い療養を糧とすることが重要なケアとなる。
- ②発癌期：長い療養にもかかわらず癌になってしまった衝撃に揺らぎながらも生き抜く方略を探求する時期。癌の衝撃から立ち直る援助、治療法の決断の支え、苦痛コントロールの支援、癌治療後の新たな療養生活の後押しがケアのポイントとなる。
- ③再発期：単発的に癌の再発を繰り返し、現実化する難治性と折り合う構えを形成していく時期。繰り返す治療の負担の軽減、難治性と折り合う後押し、信念の構築を見まもるなどの支援が大切になる。
- ④多発期：同時多発性に癌を生じる脅威に、闘病の信念を貫き立ち向かう時期であり、急激な身体症状と苦痛の緩和、多発の脅威を生き抜く信念の支援が必要となる。
- ⑤衰退期：癌の転移や肝不全が進行し、死が差し迫った病態で、苛酷な末期を生きる奮闘の時期。肝不全症状の緩和と安楽の保持、望む療養の支援、闘病への誇りを保ち生きる支えが非常に重要なケアとなる。

※以上の時期別のケアのポイントから、肝臓癌患者の病期を通じた特徴は、肝臓癌による未体験の深刻化する脅威に苦悩しながらも翻弄されず、闘病への信念を誇りに人生を全うしていく奮闘であり、全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す支援（＝癌緩和ケア看護）が重要である。

肝臓癌患者への癌緩和ケア看護の要素

全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す看護の要素として次の6つがあげられる。

- ①苦痛症状の発現予防と積極的な緩和：肝臓癌の再発や進行に備え、症状のコントロール感覚をはぐくむ支援や末期の治療困難な状況での納得のいく治療を支えることが大切である。
- ②生き抜く強い信念の推進：患者は、苦悩が増すほど、静かに自分の気持ちや内面的な強さをくみとってくれる対応に安堵することがある。
- ③疾患をかかえた人生の肯定的な受けとめの後押し：患者の全人的理解や人生の振り返りと意味づけの手だすけにつながる継続的対話が重要である。それと同時に、つねに不安定な気持ちでいる患者には、見まもり存在し続けることによる安心感の提供が強く求められる。
- ④大切な人々との深い絆の支持と促進：とくに末期の肝臓癌患者は黄疸や腹水などで衰弱し、さらに衰えた姿をさらすことを恥じるために、限られた周囲の人々との深いかわりを支援することが大切である。
- ⑤自己管理と納得のいく療養を支える情報提供：肝炎の早期発見と治療で肝臓癌予防につなぐ啓発が重要であり、見通しのつかない療養の不安の軽減や、納得のいく治療を受ける権利の擁護でも情報提供は不可欠である。
- ⑥一貫した継続支援の維持：末期肝臓癌患者は、長期に信頼し治療を受けてきた医師に身を託すことを望むことが多い。一方近年の病院の役割分化で、末期に転院を促されることで見捨てられたという思いをいだく患者もあり、長い療養を通じつねに患者が望む医療を受けたいと納得できる支援が重要である。

ケアのポイント

肝切除後患者のケア

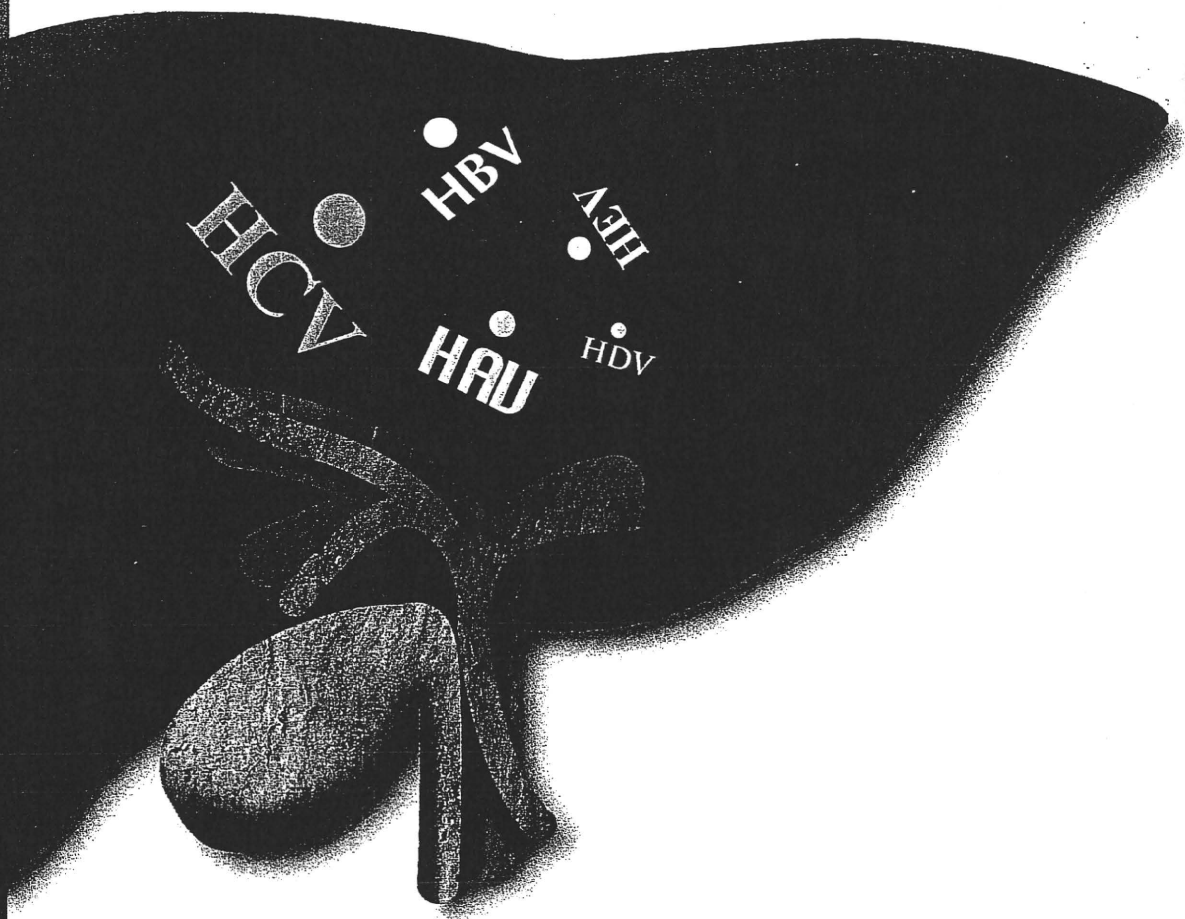
- 肝臓癌の大半を占める肝炎ウイルスを持つ患者は、慢性肝炎や肝硬変による長い療養で身につけてきた療養上の対処法により状況に対応していることも多く、対処法をケアに生かす発想も大切である。
- 初期の癌治療では再発率が高いことから、多岐にわたる治療選択にとまどうことが多く、選択に伴う不確かさや葛藤をかかえており、意思決定の支援は重要である。
- 術前の精査では、一般的な術前検査に加え、病巣部位や肝障害診断の目的でさまざまな検査が課せられるため、不安や結果へのとまどいや苦痛も大きく、支援を必要とする。肝切除術は、肝予備能と切除範囲により合併症の危険度が異なるため、心身を支えつつ術前の病状を正確に把握するよう努めることが重要である。
- 術後は出血、肝不全、呼吸不全、胆汁瘻などの合併症のリスクがある。とくに肝臓は血液が豊富なため後出血に注意し、適切な酸素供給と安静による肝血流を維持するようなケアが重要である。切開創が大きく疼痛が強いため苦痛緩和や精神的支援も大切である。
- 肝臓癌の8割以上に肝硬変を併発するため、肝臓に直接侵襲が及ぶ肝切除術前・後は、心身の綿密なアセスメントに基づく合併症予防や回復促進のためのケアが重要である。また、術後は回復促進とともに不安なく退院できるよう指導・準備を支援することが重要である。

退院指導・療養指導

- 今回の肝臓癌に対する治療効果と肝障害の程度について説明する。
- 肝臓癌は慢性疾患であること、再発の可能性が高いこと、長期にわたる内服治療と通院・検査の継続の必要性を理解しているか確認する。
- 指示された薬物の確実な服用：適宜、薬剤師と連携をとる。
- 肝障害度と合併症の程度に応じた食事指導：適宜、栄養士と連携をとる。
- 飲酒は肝不全を悪化させるので、禁酒の必要性を説明し、認識を確認する。
- 肝防護のため激しい運動や重労働、睡眠不足を避け、安静を保ちつつ適度な軽い運動を心がけるよう指導する。
- 危険な症状、徴候と受診のタイミングについて情報を提供する。

(庄村雅子)

Therapeutic Strategy
for Viral Hepatitis



症例から学ぶ

ウイルス肝炎の 治療戦略

編集

工藤正俊 近畿大学医学部消化器内科学教授

泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長



序 文

日本ではウイルス肝炎のうち A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, E 型肝炎などが重要である。特に B 型, C 型肝炎については慢性化し, 肝硬変を経て肝癌に至るという点で治療介入が必須である。

肝癌の一次予防としては B 型および C 型肝炎ウイルスの感染予防が重要である。B 型肝炎は HBs 抗原キャリアの母親から産まれる児のワクチン接種が功を奏し, キャリアは確実に減少してきている。C 型肝炎についてもその感染経路が明らかになり, 若年層におけるキャリアは激減してきている。

肝癌の二次予防としてのウイルス肝炎の治療は本書の中心的な内容であるが, B 型肝炎については核酸アナログとしてラミブジン, アデホビル, エンテカビルなどの製剤が現在, 日本では使用可能である。

すでに B 型・C 型などのウイルス肝炎の治療は厚生労働省班会議のガイドラインが作成されており, 多くの実地医家に参照されている。しかしながら, 実際の臨床では B 型肝炎のどの症例に核酸アナログ製剤による治療を行うのか, あるいはインターフェロン治療などを行うのかといった適応に迷うことが多い。すなわち治療適応は, 個々の症例で異なり, 年齢や経過など様々な要素を勘案したうえで決定していかねばならない。

以上のような点を重視して編集にあたった本書の特長を以下に列挙する。

① 専門家がどのような治療を行っているのかを知ることは極めて重要であるとの考えで, 肝炎治療の専門家に一例, 一例示唆に富む症例を呈示して頂き, 詳説をお願いした。

② 一方, C 型肝炎の治療はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が主体であるが, これに関しても工夫が必要である。特に特殊な症例について具体的な治療方法を知ること大いに学ぶ点である。したがって, 本書ではこの点についても個々の症例呈示によつて的確に学ぶことができるよう御執筆をお願いした。

③またウイルス肝炎については、重症化の問題、肝移植後の治療の問題、自然経過の問題、インターフェロン抗体の問題など残された懸案が多岐にわたるが、それについても症例を呈示しながら詳しく解説して頂いた。いわば応用篇といえるような症例である。

④肝癌の三次予防としての肝癌根治後のインターフェロン治療についても、evidenceは集積されつつあるものの、個々の症例がどのような経過を辿り、どのように治療に工夫がなされているかという点を症例ベースで実際の症例から学ぶことは極めて意義深い。ゆえに、その点についても詳述していただいた。

⑤また、E型肝炎は輸入感染例に加えて近年、日本土着のE型肝炎が報告されており、急速に注目を浴びるようになってきている。従来の検査でA型、B型、C型肝炎が否定された急性肝炎においてはE型肝炎も念頭に置くことも重要であろう。したがって、この点についても的確な解説をお願いした。

本書の全体の構成は、上記のようなウイルス肝炎の最近のトピックスを網羅した「第1部 総論」とともに、その最近のトピックスを踏まえた「第2部 症例呈示」では、各領域のエキスパートに示唆に富む症例を様々な角度から呈示して頂き、その経過、問題点(problem lists)および解決方法(solution)、具体的な治療などについて解説を交えて示したものとなっている。

したがって本書では、ポイントを絞った最新の知識が得られるものと確信する。

そのような点で本書は、消化器病、肝臓病の初学者・一般内科医はもちろん、肝臓専門医にも勧められるアップデートな知識・情報が盛り込まれており、必ずや診療の一助となると信じるものである。

2010年6月

近畿大学医学部消化器内科学教授 **工藤正俊**
武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長 **泉 並木**

肝疾患 クリニカルスタンダード

必携 ベッドサイドで必ず役立つ
臨床肝臓病学のエッセンス

Standard Handbook of
Clinical Hepatology

[編集]

田中榮司

信州大学教授

宮川眞一

信州大学教授

角谷眞澄

信州大学教授

文光堂

肝疾患クリニカルスタンダード

田中榮司

し耐糖能異常の時点でも、潜在するインスリン抵抗性を病態の根底にして、高トリグリセリド血症、低 HDL 血症などによって、動脈硬化症のリスクが増大していると考えられている。糖尿病の動脈硬化は高血糖による細小血管合併症とは異なったより早い時間軸で進行するようである。

◆参考文献

- 1) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al : Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16 : 434-44, 1993
- 2) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339 : 229, 1998
- 3) Evans M, Khan N, Rees A : Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease : new perspectives. *Curr Opin Lipid* 10 : 387-391, 1999
- 4) 島野 仁 : 糖尿病患者の高脂血症治療. *糖尿病* 45 : 17-19, 2002

(島野 仁)

D NASH

脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD)は、過剰な中性脂肪が肝臓内に蓄積した状態である。栄養過剰、運動不足に伴う内臓脂肪蓄積が背景にある。1980年代から欧米で肥満の増加とともに、脂肪肝とその進行型である脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis : NASH)の病態、NASHによる肝不全や肝細胞癌が注目されてきた。

脂肪肝の長期の natural course も検討されるようになった。わが国では長期予後の検討は少ないが、進行した NASH では肝癌合併例の予後が著しく悪いとの報告がなされている¹⁾。一方、脂肪性肝疾患の死因としては、悪性腫瘍、虚血性心疾患が肝不全、肝癌などの肝臓病関連死より多いことなどが報告されている²⁾。脂肪肝では、肝硬変症や肝癌といった進行した症例に対する対策とともに、脂質異常症、糖尿病、高血圧などを合併しているメタボリックシンドロームにおける肝臓での表現型であるとの観点で、診療を行っていくことが重要となってきた。

疫学的にみると、検診者の 20~30%が脂肪肝と診断される。検診センターにおける腹部超音波検査によって診断される脂肪肝症例の成績を示す(図

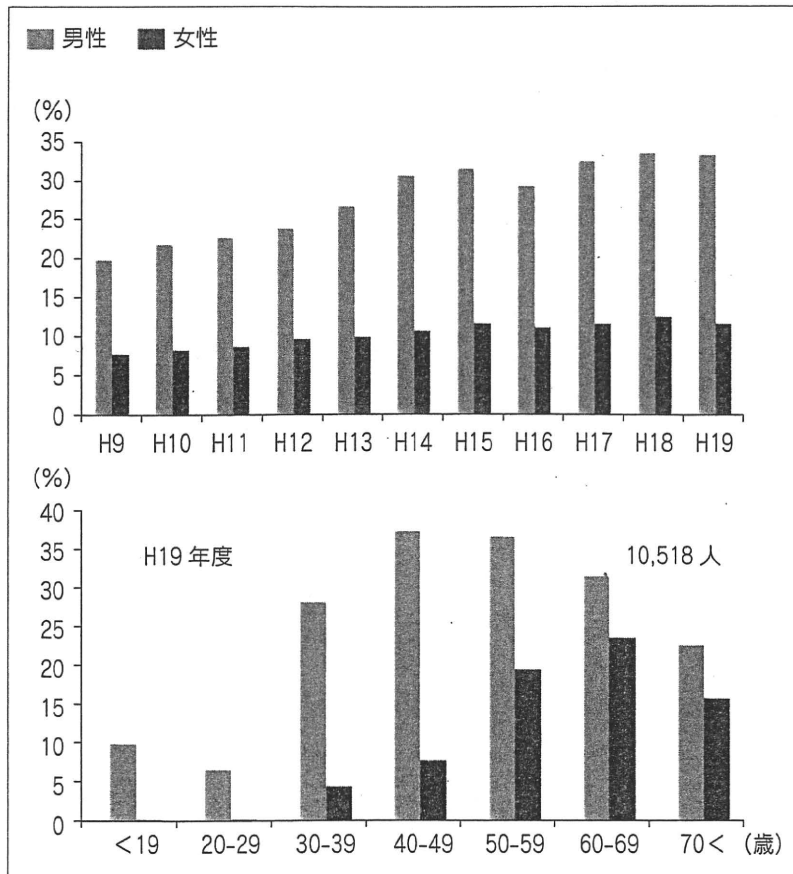


図 I-15 検診者の脂肪肝の割合
 上段：年度別の男女比率の推移 下段：平成 19 年度の年齢別の推移
 [アルメイダ検診センター年報より改変引用]

I-15). 男性は 30 歳代から上昇し、女性は閉経後に脂肪肝の合併頻度は上昇する。NASH については、わが国では肝硬変症例の 2% 程度に観察され³⁾、一部に発癌症例も報告されるようになった。わが国においても食習慣の欧米化に伴い、今後さらに NASH を背景にした肝硬変症や肝癌の症例の増加が予想されている。

1 ● NASH とは

脂肪肝は、食事中の中性脂肪や末梢脂肪組織由来の脂肪酸の肝への供給と酸化のバランスの不均衡により生じる。血中や脂肪組織の中性脂肪は、加水分解を受け、遊離脂肪酸となり、肝細胞に取り込まれる。また、糖質から

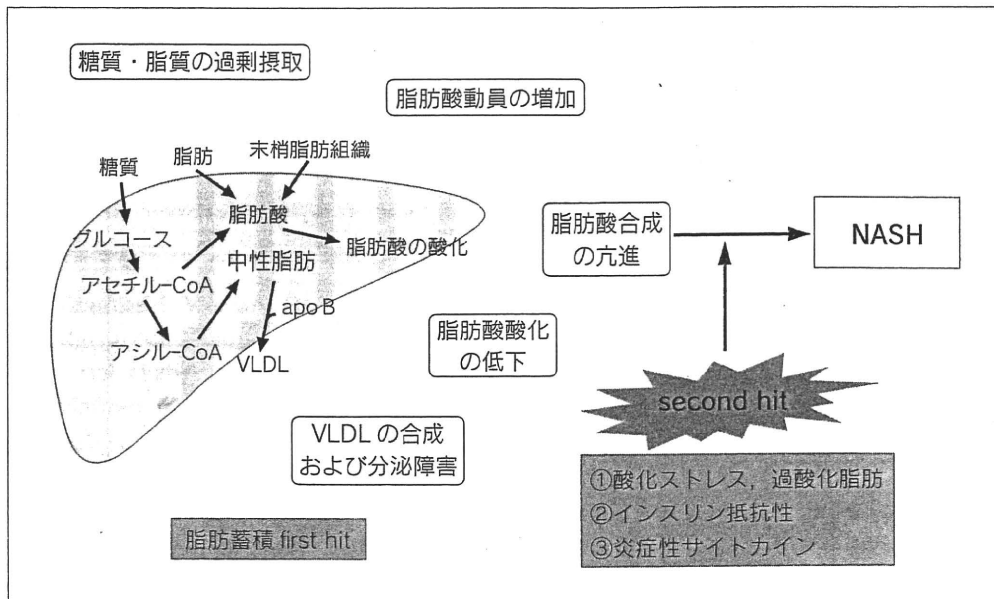


図 I-16 脂肪肝および NASH の発生機序 : two hit theory

FFA が供給される経路もある。脂肪酸はアシル CoA へと変換され、ミトコンドリア内で β 酸化を受けアセチル CoA へと変換される。アシル CoA は一部 TG となり、リン脂質や apoB の修飾をうけ VLDL となり血中へと分泌される。脂肪酸の取り込みの増大、脂肪酸合成の亢進、脂肪酸の β 酸化の低下、VLDL の合成低下、VLDL の放出低下などが脂肪肝の原因となる(図 I-16)。インスリン抵抗性発症にも関与し、酸化ストレスが加わることにより NASH の病態にいたると考えられている⁴⁾。この経過は、いわゆる two hit theory⁴⁾として知られており、first hit として脂肪肝があり、second hit として酸化ストレス、エンドトキシン、炎症性サイトカイン、などの要因が加わって NASH が発症するとされている(図 I-16)。

酸化ストレスとは、ROS(reactive oxygen species)が過剰な状態で、細胞傷害の原因となる。サイトカインでは TNF- α が Key の炎症性サイトカインである。すでに、TNF- α レセプターの欠損したモデルマウスでは肝臓の脂肪蓄積や線維化が減少することが明らかにされている⁵⁾。マウスに LPS の負荷により TNF- α を誘導すると、脂肪酸合成のメカニズムの重要な転写調節因子である SREBP-1c の発現・活性化を促進し、インスリン抵抗性を惹起し、脂肪蓄積が誘導される⁶⁾。同様に TNF- α は、肝細胞のアポトーシスを促し線維化を生じさせる。腸内細菌により TNF- α が誘導され、FFA の

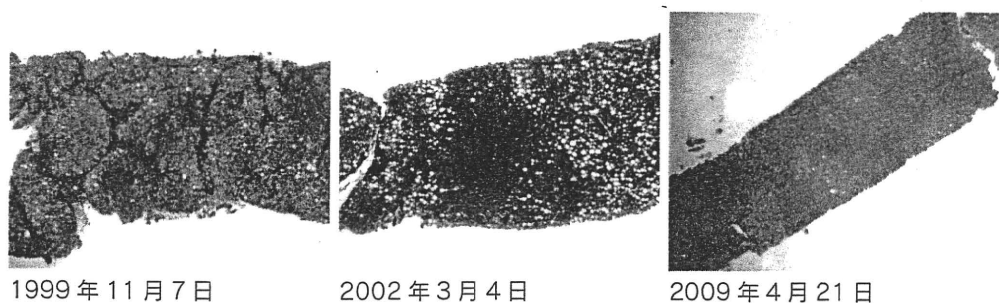


図 I-17 体重制御と薬物療法により治癒した NASH の例

症例：54 歳，男性．1999 年，NASH と診断しその後 10 年間治療した結果，線維化と脂肪化が改善した．AM (Azan-Mallory stain) 弱拡大

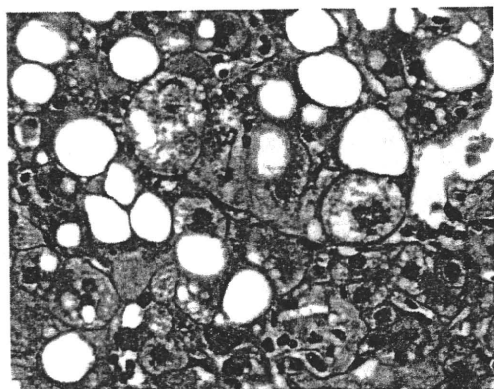
脂肪酸の β 酸化の抑制と UCP-2 の発現低下が TNF- α 抗体で改善することも明らかにされた⁷⁾．

NASH は，①非飲酒者で，②病理組織診断で steatohepatitis を有し，③他の肝疾患を除外された場合，に診断される．非飲酒者の定義はあるものの，飲酒量に関してコンセンサスは得られていない．肝細胞の ballooning，中心静脈周囲の線維化が特徴である．Mateoni らは，type1~4 に分類し，脂肪化と炎症所見のみを有する type1, 2 に比し，ballooning や線維化を有する type3, 4 が NASH として進行性であると報告した⁸⁾．NASH で進行する例は 30~50% とされている．一方，治療で改善した報告も見られるようになった．NASH と診断され 10 年後に組織所見の改善した 1 例を示す(図 I-17, 18)．NASH と NAFLD を鑑別する有効な血清学的については現在開発が進んでいる．NAFLD Fibrosis Score など数式モデルが開発されているが，煩雑である⁹⁾

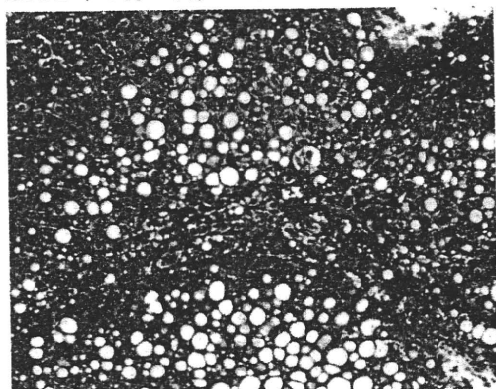
2 ● 心血管障害と NAFLD (NASH)

最近長期の観察で，脂肪肝と糖尿病，メタボリックシンドローム発症のリスクについて報告がなされている．肝臓の脂肪蓄積がインスリン抵抗性の発症にきわめて重要である．肝や骨格筋における余分な脂肪蓄積は臓器でのインスリン感受性の低下を伴い，さらにインスリンが分泌され，高インスリン血症をもたらす．高インスリン血症は肝における IRS-2 の発現・リン酸化の低下を招き，肝におけるインスリン抵抗性をさらに悪化させる．

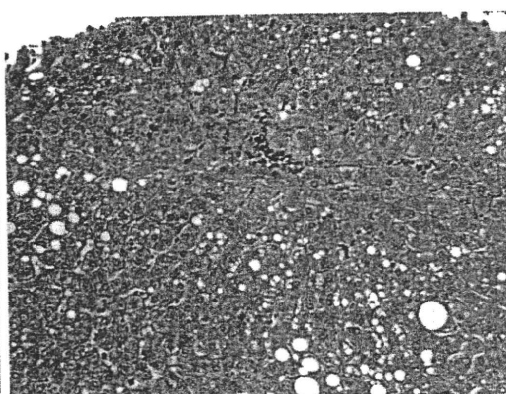
Fukuchi らは食事性肥満ラットを用いて，体重増加のない 4 週で肝臓と腹



2002年3月4日, HE 強拡大



2002年3月4日, AM 弱拡大



2009年4月21日, AM 弱拡大

図 I-18 NASH の組織

2002年には ballooning と intracytoplasmic expression+chronic inflammation および perivenular fibrosis+pericellular fibrosis がみられ典型的な NASH の所見であるが、治療後 2009 年には改善している。HE : Hematoxyllin Eosin stain. AM : Azan-Mallory stain.

腔内に脂肪蓄積が生じ、肥満が生じる 20 週でインスリン抵抗性が発現することを示し、インスリン抵抗性発症における肝臓と腹腔内の脂肪蓄積の重要性を指摘した¹⁰⁾。インスリン抵抗性に加え、脂肪組織から分泌される、アディポネクチン、レプチン、レジスチンなどアディポカインは脂肪肝と糖尿病、メタボリックシンドロームと心血管障害を関連づける factor である¹¹⁾。特にアディポネクチンは脂肪肝では低値であり、糖尿病、メタボリックシンドロームと心血管障害の発症に強く関連がある。さらに、脂肪肝で生じる血管内皮の機能異常、endocannabinoids や炎症は心血管障害の発症につながる。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)と糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管障害との関連が報告されている。特に Goessling らは Framingham Offspring Heart Study による 20 年間の経過観察で、NAFLD

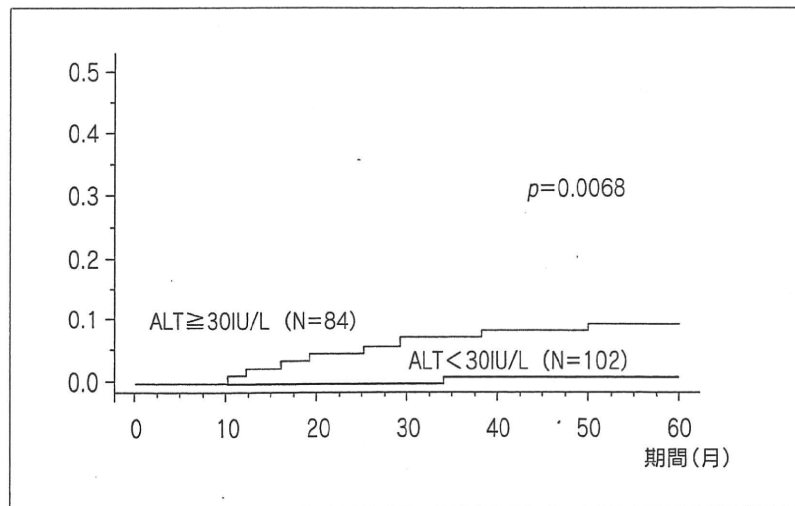


図 I-19 脂肪肝を合併した糖尿病における心血管イベントの発症率

と糖尿病発症，メタボリックシンドロームの発症の関連を指摘した。特に ALT が正常範囲内であっても高い場合は，糖尿病やメタボリックシンドロームの発症リスクが高いことが示唆された^{12,13)}。さらに Hoorn Study では ALT が高い場合は心血管障害が多いことが明らかにされた¹⁴⁾。

当院においても糖尿病で加療中の脂肪肝症例に対して，腹部超音波検査で脂肪肝と診断された 300 例の症例を 5 年間追跡した。その結果，ALT が 30 IU/L 以上では明らかに心血管イベントが多く，血清の総コレステロールや中性脂肪以上に強い関連が示唆された(図 I-19)。ALT を目安にした脂肪肝と生活習慣病の管理の上で，ALT の基準値についての検討が必要である。さらに ALT によるメタボリックシンドロームや心血管障害の評価管理についても検討が必要である。

3●肝・骨格筋・脂肪組織

最近，分岐鎖アミノ酸(BCAA)のさまざまな生理活性が報告されている。脂肪肝のマウスに BCAA を投与することにより，肝・脂肪組織・骨格筋で脂肪酸の取り込みが減少し，脂肪酸の uncoupling protein(UCPs)を介して脂肪酸の酸化が促進されていた。その結果，脂肪肝は著明に改善した¹⁵⁾。脂肪肝の病態を考える上で，肝臓，脂肪組織，骨格筋など臓器の相関を踏まえ戦略を立てる必要があることを強く示唆するものである。