

そこで、日本における肝疾患の原因として、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎というものがあります。通常、急性肝炎には、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎と均等にありますが、これを見ていただいても分かりますように、慢性肝炎、肝硬変、肝臓がんの中で、C型肝炎が約7割以上を占めており、B型肝炎が約15%を占めています。B型肝炎とC型肝炎が慢性肝疾患の主な原因であるということが以前からいわれております。

これは厚生労働省の人口動態統計から取った、最近の日本におけるがんの死亡者数の推移ですが、肝疾患と関係なく、今、男性において肺がんがすごい勢いで増加しております。胃がんは低下して、今は横ばいです。肝臓がんは一時期増加しましたが、最近はやや減少に転じています。それを追い抜くかのように今度は大腸がんが増えてきています。男性の場合、肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がんということで、肝臓がんは死亡原因の第4位になっておりますが、女性の場合は、大腸がん、肺がん、胃がん、乳がん、肝臓がんということで、肝臓がんは第5位の位置を占めているという状況です。

肝臓がんだけをまとめます。これを見ていただくと分かりますように、1970年代、1980年代から右肩上がりに急速に上昇して、2000年、2005年、そして、今のご報告にもありましたように、最近やっとなぜか峠を過ぎて低下傾向を示しています。男女別に見ますと、明らかに男性は女性の2倍以上になっています。1980年代～2000年にかけてなぜこのように急激に肝臓がんの方が増えたのかということを見ると、B型肝炎だけではなく、C型肝炎の影響ということで、1950年～1970年代にかけてのHCVの感染が肝硬変・肝臓がんに至って、がんの患者が増えているという年次的な推移が想像されます。

では、日本において肝臓がんがなぜこれだけ増えたかということで、諸外国と比べてみます。アジアはB型肝炎が非常にまん延している地域ですが、今お話ししましたように、日本は男性を含めて非常に肝臓がんが増えてきている方が多いということで、同じアジアのタイと比べても、はるかに数が多いです。欧米に比べてもその数の多さがお分かりいただけるかと思います。興味ある報告としまして、このように、同じアジアでも、日本だけがC型肝炎が約70%、B型肝炎が十数%ですが、アジアのほかの国、中国、韓国、台湾、インドのいずれも、B型肝炎が70%ぐらい、C型肝炎が十数%ということで、全く日本と逆転している分布を示しています。このように同じアジアで日本だけがこのような異なった分布を示すことから、日本独自の異なった背景があるということが想像されるわけです。

これはよく見掛けるスライドかと思います。肝臓がんが増えてくる方が西日本中心に多いということで、この分布はC型肝炎の分布に非常に似ています。つまり、C型肝炎の分布と肝臓がんの死亡率が非常に類似しているということで、C型肝炎による肝臓がんの死亡が関係しているということです。冬型の天気予報ではないですが、西高東低で、特に大阪、兵庫、広島、福岡で多くなっています。勘のいい方は何か感じられるかと思いますが、これに関しては、某広域暴力団が非常に活発であったところでこのようにC型肝炎がまん延しているということです。戦後、輸血に関しては、安易な貧血、売血および血液製剤の投与だけではなく、問題になったヒロポンをはじめとする覚せい剤がまん延したことが、今

の全日本の C 型肝炎の感染に非常に関係しているといわれています。

B 型肝炎と C 型肝炎に関して年齢的な比較をしてみますと、C 型肝炎が最も多いのは 60～70 歳代ですが、一方、B 型肝炎は 40～50 歳代がピークということで、B 型肝炎と C 型肝炎とがんの患者さんに関しては、年齢的な違いがあるということも特徴でございます。

大ざっぱに肝炎ウイルスと肝臓がんをイントロダクションとして少しお話ししましたが、今日のテーマである B 型肝炎と C 型肝炎についてお話しさせていただきます。

今の世界の人口が約 70 億人という中で、約 3 億 5,000 万人が B 型肝炎のキャリアーといわれています。先ほどもお話ししましたように、B 型肝炎はアジアでまん延しているわけです。中国とインドは人口だけでも 13 億人ぐらいつづきますので、世界の人口の約 4 割弱がアジアに存在するわけです。そんな中で、アジアの人口の増加に伴い B 型肝炎のキャリアーの数も多いということで、約 3 億 5,000 万人のうち、アジアには約 2 億人強の患者さんがいるといわれています。そして、世界では年間 100 万人近い方が B 型肝炎の関連疾患で亡くなっているといわれています。日本では約 100 万人強の患者さんが報告されていますが、肝硬変・肝臓がんに移行して、年間 3,000 人以上の方が亡くなっているという状況です。

そこで、B 型肝炎の感染経路はどこかということですが、一つは、感染者から感染する成人における水平感染です。その原因としては性交渉が多いといわれています。輸血に関しては、今は日赤でチェックしておりますので、ほとんどなくなりました。そのほかに、医療従事者における針刺し事故などによる感染がありますが、一番多い原因としては、性交渉や濃厚な接触による水平感染です。しかし、成人におきましては、慢性化率は約数%以下ということで、一過性の感染による重症化・劇症化を除けば、通常は慢性化する問題はありません。一方、慢性肝炎に移行しやすいものが、垂直感染、母児感染というものです。出産時・幼少期を含めて、母親から子どもに感染した場合には、約 90%以上の方が慢性化するといわれています。

B 型肝炎にはいくつかの genotype、遺伝子型があります。ここに書いていますように、地理的分布によって、A、B、C、D、E、F、G、H とあります。A というのはアフリカ・欧米に多いのですが、日本を含めたアジアでは B と C が多いといわれています。日本では C が約 85%、B が 12%となっていますが、genotype によって病態が少し違うといわれていますので、あとで少しお話しさせていただきたいと思います。同じアジアでも、韓国はほとんどが C で、逆に台湾は B が多いです。アメリカでは、A、B、C がほぼ均等にありますが、ヨーロッパでは A と D というかたちで、地域によって genotype が異なっているということがお分かりいただけるとと思います。

そこで、genotype によって臨床的な特徴がどう違うかということですが、最近、日本において、急性肝炎に A の欧米型のものが多くなり、この慢性化率が約 10%となっております。先ほどお話ししました数%以下に比べて、慢性化率が高いということが問題になっています。日本において多いとお話ししました C 型肝炎は、ここに書いていますように、いずれ

もウイルス量が多く、変異も多く、インターフェロン治療効果が低いです。また、肝硬変への進行率も高く、発がんも多いということで、日本人に多い C 型肝炎は治療にてこずるタイプだということがお分かりいただけると思います。

日本における B 型肝炎の特徴をまとめますと、新規の急性肝炎において genotype A のものが増えてきており、慢性化率が 10%と増えてきていることが問題となっています。先ほどお話ししましたように、キャリアーはだいたい 50 歳ぐらいが最も多いです。垂直感染に関しましては、日本においては 1986 年から母児感染予防法ができ、B 型肝炎ワクチンを接種することによって激減しておりますので、今は、B 型肝炎についてはキャリアーの減少がいられています。

しかし、B 型肝炎についてわれわれ医師が特に注意しないといけないことは、ここに書いてありますように、B 型肝炎は C 型肝炎と異なって、いきなり肝臓がんが出てくることがあるということです。先ほどお話ししましたように、genotype の C は日本人に多いタイプで、肝硬変やがんの発生率が高いです。e 抗原陽性でインターフェロン治療を始めても、治療の反応性が非常に低いです。また、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアーで、ウイルス学的にはおとなしい状態の方からも肝臓がんが出てくることが、臨床的に注意を要する点ではないかと思えます。

これは、一般的に言われています B 型肝炎の自然経過をまとめたものです。先ほどお話ししましたように、B 型肝炎の母児感染による垂直感染の場合、約 90%が慢性化の経過をたどります。その後、約十数%は慢性肝炎・肝硬変になって、その中から肝臓がんが出てきます。しかし、80%~90%はウイルス学的には「セロコンバージョン」といって、e 抗原陽性から e 抗体が出てきて、ウイルス学的には改善が見られて、いわゆる無症候性のキャリアーとなります。しかし、こういう方は治ったのかということになると、頻度は少ないのですが、いきなり肝臓がんが発生するといわれていますので、注意しないといけません。

B 型肝炎の治療に関しましては、大きく 3 つの流れがあります。今は、臨床的に非常によく使われている抗ウイルス薬と、一般的な肝庇護剤、免疫調節作用を有するものの 3 つの柱があります。従来はインターフェロン中心の治療が行われていたのですが、B 型肝炎に関してはあまりいい成績が得られませんでした。現在は、その後登場しました、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルを中心に、核酸製剤による治療が主流になっています。そのほかにグリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸など肝庇護剤の投与が行われています。B 型肝炎はインターフェロンでは治療効果をうまく得られないということで、ステロイド離脱療法やプロパゲルマニウムなどによる特殊な治療も行われていましたが、現在行われている抗ウイルス剤による治療が主流と考えられています。

これは、主な治療薬としてのインターフェロンと核酸製剤の比較をまとめたものです。インターフェロンのさまざまな副作用は皆さまもお聞きになっているかと思いますが、インターフェロンの良い点は何かという、やめたいときにやめることができるのと、

ウイルスの耐性が出ることがないところです。良くない点は、注射薬で、非経口薬であるところと、発熱等の副作用があるところです。核酸アナログの良い点は、経口薬で、ほとんど副作用がないところです。ウイルスの増殖を非常に強力に抑制する作用があるということで、効果が期待できるわけです。しかし、厄介な点としては、一度開始すると中止が困難であるという点があります。また、投与していても耐性ウイルスが出てくるという問題がありまして、当初使われていましたラミブジンに関しては薬剤耐性率が20~30%高いということで、その後アデホビルという核酸製剤と併用するようになりました。最近ではエンテカビル単剤で耐性の出現率が非常に低いということで、B型肝炎ではこれを主流とした核酸製剤が使用されています。

これは、B型肝炎硬変に対してラミブジンを投与すると本当に肝臓の病気が良くなるかということに対して報告された結果です。投与しない群に比べると明らかに肝病変の進行を抑えますし、肝臓がんの発生も、投与しない群に関しては、ラミブジンを投与することによって発生が抑えられるということで、ウイルスを抑え込むことによって病変の進行および発がんを抑えるということが報告されています。

従って、B型肝炎慢性肝炎の治療の目標としてわれわれが短期的に考えないといけないことは、まずは肝臓の数値のAST・ALTを良くすることです。それと、ウイルス学的にはDNAを陰性化して、e抗原陽性からセロコンバージョンというウイルス学的な改善を認めることです。そして、組織学的な改善も目指しているということですが、長期的な意味合いでは、肝硬変・肝臓がんへの進展を阻止し、肝不全への発症を阻止し、最終的にはやはり生命予後を改善するという長期的な目標を持ってB型肝炎の治療を行っています。

次に、C型肝炎ウイルスについてお話ししていきたいと思います。これは腹腔鏡で肝臓の表面を見たものです。平滑肝というのは、ほぼ正常に近い、表面が平滑な肝臓ですが、慢性肝炎になると、このようにやや溝状の陥凹ができて、表面が平滑ではなくなってきます。結節肝というのはいわゆる肝硬変のことですが、このように大小ほどの結節があって、その中でこういうがんが発生してきます。C型肝炎は急性肝炎になって慢性化しますが、それが非常に問題になっています。約70~80%が慢性化して、慢性肝炎になります。慢性肝炎からいきなり肝硬変になることはなく、年余にわたる炎症を繰り返して徐々に病変が進行して、約30年で肝硬変になって、そこから肝臓がんが発生してきます。肝硬変になると、年率7~8%でがんが出てくるといわれていますので、肝硬変の患者さんを10例拝見すると、70~80%の方にがんが出てくるということです。この絵を見ても、肝硬変は肝臓が硬くなる機能障害ではなくて、まさに肝臓がんの前がん病変というイメージで理解できるのではないかと思います。

先ほど慢性肝炎の進行度に関して「徐々に」とお話ししました。組織学的にF4というのは肝硬変ですが、このように組織検査をしますと、F1では肝臓の門脈域中心に炎症が起こり、線維化が起こります。F2はbridging fibrosisと書いていますように、門脈の血管を結ぶような、ブリッジするような線維化が起こってきているということです。F3になると、

小葉にひずみが起こってきます。肝硬変まではいきませんが、小葉構造が少しひずんできます。肝硬変になると、このように結節が出てくるということで、組織学的に F1~F4 まで、ステージングというかたちで病変の進行を示しています。これは肝臓のマニュアルによく記載してある図をお借りしたのですが、先ほどお話ししましたように、感染して慢性化した場合、段階的に F1、F2、F3、F4 と肝硬変に進展して、最終的に肝硬変から肝臓がんになるということです。

先ほど「肝硬変から肝臓がんになる率が高い」と申しましたが、F3 のような慢性肝炎であっても、年率 3%~5% で肝硬変の患者さんの半分くらいが発がんを起こすということに注目しなければいけません。ところが、F1、初期の段階では 0.5% と非常に少ないのですが、やはり発がんする可能性があるわけです。つまり、このように C 型肝炎は感染して、ステップワイズに病気が進行して、最終的には肝硬変からがんへという経過を示すということです。肝生検は針刺のある検査ですので、行うのは大変なのですが、ぜひ日ごろの血液検査で血小板数に目を配っていただきたいと思います。血小板数は約 20 万ですが、15 万に減っていれば、F2、慢性肝炎としては中くらいになっていますし、血小板数がもし 10 万以下なら、肝硬変に至っているという一つの目安になるとよくいわれています。これは C 型肝炎について言えることですが、簡単な末梢血の検査で肝臓の慢性化の程度を予測することができるといわれています。

C 型肝炎の感染経路に先ほど少し触れましたけれども、日本においてなぜこれだけ C 型肝炎がまん延したかということです。C 型肝炎のウイルスが同定されたのは 1989 年ということで、たかだか 20 年強の歴史しかないわけですが、以前は非 A・非 B、輸血後肝炎といわれて、輸血製剤による感染が非常に多かったわけです。そのほかに、マスコミなどでも問題になった血液製剤、血友病の患者さんに対する第 8 因子製剤をはじめとする血液凝固性剤の投与、フィブリノゲンなどの血液製剤による感染、注射針を介した薬物常習者による感染が問題になっています。最近は輸血によるものはなくなってきましたので、薬物常習者による C 型肝炎の感染が問題になっております。そのほかに入れ墨によるものがありますし、先ほど B 型肝炎で医療従事者についてお話ししましたように、C 型肝炎についても針刺し事故で約数% 肝炎を発症するリスクがあるということで、この点についてもやはり注意しなければいけません。

また、B 型肝炎においては母児感染や性行為について非常に注意しないといけないのですが、C 型肝炎は B 型肝炎に比べてそのリスクは低く、母親から子どもにウイルスが感染する可能性は低いです。しかし、可能性はゼロではありません。性交渉による夫婦間の感染も頻度は低いのですが、可能性はあるといわれています。

C 型肝炎には、一過性感染と持続感染があります。ウイルスに感染して、ウイルスが血液中にあることによって肝炎が引き起こされますが、一過性感染ではウイルスは排除されます。C 型肝炎の検診を含めたルーティン検査で使われる抗体は、感染してから約 2 カ月で上がってくるといわれていますが、ウイルスが消失すると、その抗体価も徐々に下がってき

ます。一方、持続感染の場合は、感染してウイルスが血液中にあると、HCV抗体が上昇して、高値のまま持続します。健康診断などでHCV抗体陽性とみられた場合、抗体価が非常に重要になります。ここに書いていますように、「既往感染者」というのは、感染しているが、現在はウイルスがないという方です。そういう方の抗体価は非常に低力価ですので、プラスマイナスだけではなくて力価を見ていただくといいですし、HCV-RNAを見て確認していただけたらいいと思います。

B型肝炎のところでお話ししましたように、「無症候性キャリアー」という、ウイルスはいるが、肝機能の値が正常だという方がいらっしゃいます。実際にこういう方は、血液検査でウイルスは陽性ですが、肝機能は正常です。こういう方を治療するかどうかという議論がされていたのですが、肝臓の組織を見て正常の方もいらっしゃる反面、すでに慢性肝炎になっている方もいらっしゃいますので、最近では無症候性キャリアーにも状況に応じた治療をしたほうがいいといわれています。

そこで、職場の健診も含めて、C型肝炎の発見の契機にはどういうものが多いかということです。われわれの病院にご紹介いただく場合でも、健康診断でご紹介いただく場合が非常に多いです。人間ドックおよび健康診断、もしくは日赤などで献血時に引っ掛かってご紹介いただきます。7割以上がこういうかたちで指摘されています。

では、HCV抗体というスクリーニング検査で引っ掛かった場合、次にどうするかということ。先ほどのスライドでもお話ししましたように、ウイルスがいるかどうかということで、まずはHCV-RNAを測定してみます。治療を考えた場合、C型肝炎のウイルスのタイプであるgenotypeもしくはグループを測定して、治療方針を決定しなくてはなりません。そのほかに末梢血、一般的な肝機能検査、腫瘍マーカーなどを測るわけですが、肝臓がんのことも含めて、画像検査である簡便的な腹部超音波検査をぜひ行っていただきたいと思います。最終的に組織学的な検索が必要な場合は、肝生検を行っていただくというかたちで、C型肝炎の治療を行っております。

ここには、C型肝炎に対するインターフェロン治療のこれまでの歴史的な経緯を示しています。先ほどお話ししましたように、1989年にC型肝炎が発見されました。われわれがC型肝炎に対するインターフェロン治療を開始できたのは1992年で、今から約20年前になります。その後約9年近くは、インターフェロン注射を毎日打ったり、週に3回打ったり、いろいろな治療法が各施設で試みられるなど、なんとか治療効果を上げたいということで施設間での努力が行われたのですが、ウイルスのタイプや量によってはいい結果が得られませんでした。しかしその後、2001年にリバビリンという新しいお薬が登場したことにより、インターフェロンとリバビリンを併用することによって治療効果が上がるようになりました。

また、1型高ウイルス量という難治性のC型肝炎に関しては、ペグインターフェロンというPEG製剤のインターフェロンが出現して、リバビリンとの併用が認められました。その後少しずつ治療効果が得られるようになりまして、長期の投与などが出てきたわけです。

が、一昨年(2015年)の11月に新しい治療法として、1型高ウイルス量といわれる難治性のC型肝炎に関して、ペグインターフェロンとリバビリンとテラプレビル(ソフィア)の3剤を用いた半年間の治療が認可されました。これが昨年来、第一線で行われている最も強力な治療といわれています。

今お話ししましたように、C型肝炎の治療に関わることとして、ウイルス側の因子が1型なのか、2型なのか、ウイルス量は多いのか、遺伝子の情報によってコアの70番・92番の変異があるか。また、患者さん側の問題として、人種・体重・性差等があるのですが、最近話題になっているのは、患者さんの遺伝子多型です。IL-28Bを調べることによってインターフェロンの治療効果が大きく変わってくるということで注目されています。また、薬剤側の因子としては、PEG化されたインターフェロンやリバビリンを使うもの、投与量をどうしたらいいかと。それとともに、今、新しいDAAと書いてあるdirect antiviral agentが開発中で、その登場を待っているところです。

これまでのインターフェロン治療の歴史的なことを踏まえて考えますと、1992年から開始したインターフェロン治療単独の時代、インターフェロン治療による治療効果は、約数%、10%以下と、決して満足できるものではありませんでした。しかし、リバビリンの登場によって約20~30%になってきました。そして、つい最近まで行っていましたペグインターフェロンとリバビリンの併用によって、1型高ウイルス量というなかなか手ごわいC型肝炎であっても、約半数の患者さんがウイルスを消すことができるという成績を得ることができました。一方、C型肝炎でも、2型という比較的インターフェロン治療の効果期待できるタイプや、1型であってもウイルス量が低い人に関しては、インターフェロン単独でも30%、併用すると約7~8割の方がウイルスを消すことができます。PEG化することによって約9割の方がウイルスを消失させることができるということで、非常に良好な成績が得られています。

われわれの施設においても、C型慢性肝炎、特に1型高ウイルス量において、ペグインターフェロンとリバビリンでの治療を一昨年まで行っていました。これは治療後の経過を示したものです。治療期間は48週や72週ということで、非常に長期にわたって患者さんにこの治療をお受けいただくわけですが、4週と8週を見ていただくと、治療に反応して4週で消えた方は、最終的には100%うまくいきます。8週、2カ月は90%ということで、非常に早期にウイルスの消失が得られました。Early responseやrapid responseとって、治療効果を見ながら最終的な治療効果のある程度予測できるということで、最近ではresponse-guided therapy、レスポンスを見ながら治療法を考えるという考え方もあります。

しかし残念なことに、3カ月以上に関しましては、3カ月で60%で、半年で消えた人の約4分の1しか最終的にはうまくいきません。半年で消えない方も、まず消えません。つまり、3カ月以上の人に関しては再発が非常に多いということで、一度は消えたものが、治療を終了すると結局再発して、40%もしくは75%の人にまたウイルスが出てきます。現在こういう方に関しては、48週ではなくて、もう半年間延ばして72週投与することによ

て、ウイルスの消失率を約 20%上げることができるといわれております。

インターフェロンやリバビリンなどの治療に関して、副作用を非常に心配しておられる方が多くいらっしゃるということをお聞きになっていると思います。副作用によってやむなく減量もしくは中止せざるを得ないということですが、ペグインターフェロンに関しましては、約 8 割以上の量の投与をしないと十分な効果が得られません。リバビリンもそうです。約 8 割以上のものが必要だということで、ウイルス学的な消失を得るためには、本来投与すべき量の約 80%の量を投与しないといけないといわれています。

これはインターフェロン治療と肝発がんの累積発がんの関係を見たものです。インターフェロン治療でウイルスを消すことにはどういう意味があるかということ、単にウイルスがいなくなることによって病変の進行を抑えるだけではなくて、肝発がんという意味でも、ウイルスを消失することによって抑えることができます。これは無治療の方に比べて、インターフェロン治療をすると明らかに発がん率が減っているということです。ウイルスを消すことができなくても、炎症を抑えて肝機能が正常化することによってもこれだけ抑えられているということです。これは無効群、残念ながらウイルスが消えなかった方々ですが、それにおいても治療をしない群よりはいいということで、5 年の累積発がん率を見ても、無治療の人が約 5%、治療したら約 3%、インターフェロン治療で肝機能が正常化してウイルスが消えると、1%ということで、約 3 分の 1～4 分の 1 に発がん率が減ってくるといわれています。

しかし、日本人における C 型肝炎患者さんの高齢化などの問題があり、残念ながらインターフェロン治療ができない方や、インターフェロン治療が無効の方に対しては、通常の肝庇護剤の UDCA や強力ミノファージェンシーの注射を行ってきたわけです。しかしこれに加えて、肝炎の沈静化や発がんの予防も含めて、インターフェロンの少量長期投与を何年か行うという治療法も最近では行われています。また、瀉血という治療も保険で行えるようになりました。しかし、インターフェロンの副作用を心配している患者さんが多くいらっしゃるわけです。

これは、われわれが多数の患者さんに治療を行ってまとめたものですが、副反応と言っているものとして、必ず血液の数の減少が起こります。貧血になりますし、白血球・血小板が低下してきます。また、インターフェロン投与による熱、悪寒等、いわゆるインフルエンザ様の症状、発疹、かゆみなど、ほとんどの患者さんでこういう症状が出てくることは予測できますので、こういうインフルエンザ様の症状に関しては対症的な治療はできるわけです。

中期になりますと、全身倦怠（けんたい）感、食欲不振、味覚異常ということで、「苦みが出てきて食事がおいしくない」とよくおっしゃって、体重減少を来します。また、不眠、不安などの精神神経症状。特に不眠には注意を払うべきだと思ひまして、毎回来られるときに「夜は眠れるか」とお聞きします。人間は眠れないとかなりのストレスになりますので、こういうものが精神神経症状の悪化につながらないように、入眠剤を投与します。3



カ月以降は、もう一つの問題である脱毛も起こります。こういうものがインターフェロン治療である程度予測されることですが、医師が十分注意しないといけない重篤な副作用として、発現頻度は低いのですが、うつ状態・間質性肺炎・糖尿病の悪化、インターフェロンによる網膜症での眼底出血、甲状腺異常などを起こしますので、こういうものは定期的に検診でチェックしていかないといけないといわれています。

最後に、一昨年(2015年)の11月に認可されましたテラプレビルという新しいお薬についてお話しさせていただきたいと思います。ペグインターフェロンとリバビリン治療を一昨年まで行っていたわけですが、新しく登場したこのテラプレビルは、C型肝炎ウイルスの増殖を果たしているといわれる、非構造タンパクのNS3-4A セリンプロテアーゼをブロックすることによってウイルスの増殖を抑制するというお薬です。これは日本における第III層の臨床試験を借用したのですが、ペグインターフェロン、リバビリン、テラプレビルの3剤併用で治療した結果です。従来、1型高ウイルス量という抵抗性だと約半数の人がうまくいくのですが、この新しい3剤を使うと、約20%強上乗せされて、73%の方がウイルスを消失することができます。

その中でも、以前ウイルスが消えた方で、治療の中止とともにまたウイルスが出てきた方を「再燃」と呼んでいるわけですが、再燃の方はインターフェロンに対する反応性がいいのか、3剤の治療をすると、実に9割弱の方がウイルスをうまく消すことができます。インターフェロン治療で全然ウイルスを消すことができない方、無効の方においては34%、約3分の1の方がウイルスを消すことができるということで、この3剤は非常に強力な抗ウイルス治療薬だといえます。

インターフェロンの副作用も問題ですが、この3剤の治療の問題として、副作用が非常に重篤だといわれています。ここに3剤のときと2剤のときの副作用が書いてありますが、特に問題になるのは貧血です。この3剤を使うことによって著明な貧血を来しますので、その場合には3剤の中でリバビリンを減らさなければいけません。また、インターフェロンのときからも発疹や薬疹様のものがあつたのですが、かなりひどい皮膚病変を起こします。それとともに、従来のインターフェロンとリバビリンのときにはあまりいわれなかった腎機能障害が、この3剤で問題となっています。

その特徴となる皮膚病変の重症度ですが、Grade2・Grade3 という、体の約半分以上に病変がある非常に重症の皮膚病変が、この3剤で出てきます。従来のインターフェロンでは非常に軽度なもので、抗ヒスタミン剤等の投与で軽快するものがほとんどだったのですが、今回は非常に重篤なものが多いということです。しかも、皮膚病変の発現時期が非常に早いということで、1カ月以内に、このように Grade1・2・3 と、軽いものも含めて早くから発現してきているという特徴があります。従って、3剤における皮膚病変の特徴として重症のものが多いこと、1カ月以内を含めて発現時期が早いこと、皮膚病変の罹患(りかん)面積が広いこと、2剤のときと違って、非常に重篤な粘膜病変や表皮の剥離を伴った重症な薬疹が多いこと、これらが問題になっています。

これに関して、現在日本においては「皮膚科の専門医と連携を取りなさい」ということで、われわれ肝臓専門医と皮膚科の専門医とで連携を取ってこの3剤の併用を行っています。従って、こういう病変が起これば、テラプレビル、抗ウイルス剤を中止するだけではなくて、さまざまなアレルギー剤、ステロイド、あるいはステロイドの全身的な投与を含めて対応するようと言われていています。

これは、本年度、2012年度のC型肝炎に対する初回の治療のガイドラインです。今お話ししましたように、抗ウイルス作用の強いインターフェロンとリバビリンとテラプレビルを、まず3カ月、12週使う。そのあと、ペグインターフェロンとリバビリンをもう12週、計6カ月、24週使う。これが、今、1型の高ウイルス量に対するガイドラインで勧められている治療法です。しかし、この1型高ウイルス量は、患者さん側の因子であるIL-28Bという遺伝子的な情報や、ウイルス側の変異の情報も踏まえて治療を行うといいといわれています。しかし、日本におけるC型肝炎患者の高齢化ということで、副作用が強いテラプレビルが難しい場合には、一昨年まで行っていたインターフェロン・リバビリンを選択するのもいいということが示されています。

ほかには高度の貧血を来すということに注意しないといけません、その場合にはリバビリンを減量しないといけません。そのほかにも重篤な皮膚病変があるということで、皮膚科の専門医と連携を取ってやっていきなさいといわれています。また、あとでも少しお見せしますが、3剤による腎機能障害ということで、尿酸が高くなります。それに関係しているか関係していないかは分かりませんが、急性の腎機能障害を来す例があるということも、一つの大きな合併症として注意しないといけないといわれている点です。

治療を開始して1年強ですので、数多くやっているわけではありませんが、24週の投与を終えた20例に関して、われわれの病院の成績を少し紹介したいと思います。いずれも年齢的には60歳の男性が最も多いです。テラプレビルの投与量は、開発試験では2,250mgという量が使われましたが、日本人は欧米人に比べると体格も小さいですので、1,500mgを使った例が約60%ございました。初回治療の人が約半数です。このグラフを見ていただくと、いかに抗ウイルス効果が強いかが分かります。すべての症例において、4週以内にウイルスがほぼ感度以下になっています。しかし残念なことに、4日後に急性腎不全を呈して、このように治療の中止とともに急激にウイルスが増えてきています。うつ状態になった人も投与中止とともに上昇していますが、早期のウイルスの消失を見ていただくと、実に1カ月でウイルス量が約10万分の1から100万分の1に減っているということになります。

これは投与終了24週時です。いずれも約9割、8割と、ウイルスの消失率・陰性化率が高い治療効果が得られています。このように24週で見ると、IL-28Bの違いが出てくるのがお分かりいただけだと思います。TTというのはメジャーアレル群といって非常に効きやすいタイプで、TGが効きにくいタイプですが、これによって、同じ治療を行っているにもかかわらずやはり治療効果が異なっているということで、IL-28Bを測ってTTの人

は、積極的にこの治療を導入したほうがいいのではないかということがうかがえます。

われわれの施設では20例と言いましたが、そのうちの約6例が重篤な合併症を来しました。ここに書いてありますように、テラプレビルを中止したり、3剤ともやめたりしています。赤く書いている副作用について少しお示ししたいと思います。第1例目は、スティーブンス・ジョンソン症候群といいまして、かなり強い皮膚の表皮剥離・壊死(えし)を起こした症例です。最近ではもっとひどい中毒性皮膚の壊死で亡くなった方も報告されていますが、こういう強い皮膚病変を起こした症例と、投与4日目に急性腎不全を呈した症例をお見せします。

この方はスティーブンス・ジョンソン症候群で強い皮膚病変を合併しました。もともとは1型の高ウイルス量で、インターフェロン治療の効果も期待できるのではないかということで治療を開始した女性の方です。テラプレビルも1,500mgと、通常よりは少し少ない量で開始したのですが、約1カ月後、このような紅斑が手足に認められました。約1カ月半でこのように非常に強い病変がありましたので、皮膚科の先生に組織を採っていただくと、表皮の細胞が好酸性壊死を起こしているということが分かりました。この方はスティーブンス・ジョンソン症候群ということで、一時期は3剤ともやめて、インターフェロンだけは継続投与しました。その後プレドニンの全身的な投与によって皮膚病変は改善して、また新たにリバビリンだけを追加しました。この方は一時期中止したのですが、今はうまくウイルスを消失して、経過良好です。

もう一例は本当に驚いた例です。インターフェロン治療を開始して4日目に、急激に腎機能値のクレアチニンなどが急激に上昇してきました。また、尿素窒素もこのように上昇してきて、急激な腎不全を呈して、やむなく透析を施行しないといけない状況になりました。これを見ていただいても分かりますように、ウイルスは1週間後には約1.5となり、かなり抗ウイルス効果は強かったのですが、予測することができずに、4日目に急性腎不全という状況になりました。今は尿酸に対してザイロリックなども投与しながら治療するといわれていますが、この方の場合は尿酸値も非常に高くなっているということで、尿酸の上昇および急性腎不全の関連ということもいわれて、時期を予測するのが難しいということを感じた症例です。

C型肝炎の治療の変遷と将来像です。歴史的な治療として、インターフェロン単独の治療、あるいはインターフェロンとリバビリンを使った治療、ペグインターフェロン、リバビリン、テラプレビルを使った治療ということで、今はここまで来たわけです。今も新たなお薬が開発試験中ですので、プロテアーゼインヒビターでも、第二世代でもっと副作用が少ないお薬や、direct antiviral agentなどを含めて、経口剤によるインターフェロン治療がここ数年で来るのではないかと期待されています。

私は以前、神奈川県にいましたが、東京都は大学病院が多くて、肝疾患医療センター事業といって、厚生労働省がこういうセンター事業を立ち上げて、大学病院を中心に都道府県で行っています。東京都では虎ノ門病院と武蔵野赤十字病院がセンター病院になってい

まして、われわれの病院は専門医療機関ということです。

ここにおいては、患者さんとの関係でわれわれは診ているわけですが、かかりつけの医師とともに、三者によって専門医療機関と連携を取って、副作用の問題や治療効果について情報交換をしていくということで、肝炎の重症化や肝がんの予防を図るために診療体系を整備して、肝炎ウイルスや家族の相談する体制をこういうセンターの方に担っていただいて、われわれ専門機関は肝炎の診療にあずかっているというかたちのセンター事業が行われています。

最後のスライドになりますが、これをまとめにしたいと思います。肝がん撲滅のための対策ということで、今日はB型肝炎とC型肝炎のお話を中心にさせていただきました。感染しない環境の整備は当たり前ですが、企業を含めた職域における検査として、やはりHBs抗原やHCV抗体の検査を導入しないといけません。特に輸血や血液製剤、透析を受けているハイリスクの方には、当然検診を受けていただいたほうがいいと思います。それとともにB型肝炎ワクチンを徹底化していかななくてはなりません。2番・3番・4番は、われわれ消化器内科医が担当するところで、今日お話しした慢性肝炎や肝硬変、がんに関しても、早期発見・早期治療していくということで、肝がんの撲滅に日々努力していきたいと思っています。

そうした中で、今日はこのような公開講座がございますが、一般の方に対する講演会や市民公開講座を行うとともに、肝臓の専門医と病診連携を図っていきたいと考えています。以上、長らくご清聴いただきありがとうございました。雑ばくな話で申し訳ございませんでした。これにて終わりたいと思います。

### 3. 「メタボリック症候群の肝病変 非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) その診断と治療」

演者：橋本 悦子（東京女子医科大学消化器内科教授）

座長：渡辺 哲（東海大学医学部基盤診療学系 公衆衛生学）

渡辺哲：渡辺先生、どうもありがとうございました。質問は最後にお受けしますので、次の演題に移ります。

次は、東京女子医科大学消化器内科教授の橋本悦子先生による「メタボリック症候群の肝病変 非アルコール性脂肪性肝疾患 その診断と治療」というタイトルの講演です。簡単に先生のご略歴をご紹介します。先生は1977年に東京女子医科大学を卒業され、そのまま消化器病センターに入られております。1987年～1989年まではメイヨー・クリニックのほうに留学されております。その後はまた大学病院のほうに帰られまして、1996年から消化器内科の講師、2005年に助教授、2007年から教授になっておられます。先生は肝臓学会や消化器学会の評議員もされております。多くの方がこの非アルコール性脂肪肝を研究されていますが、おそらく先生は、きちんとした肝生検で、間違いなくこれは非アルコール性脂肪肝という症例を日本で一番たくさんお持ちですので、その実態や予後についてのお話をしていただけるとと思います。では、よろしく願いいたします。

橋本：東京女子医大の橋本です。よろしく願いします。渡辺先生、このような発表の機会を与えていただきましてありがとうございます。先ほど東海大学の渡辺先生が素晴らしいご講演をされましたが、私の講演は少し優しい講演となります。分かりきったことが何回か出てきてしまうかと思えますけれども、45分間お付き合いいただければ幸いです。

脂肪肝といいますと、メタボの肝病変ということですので、最初に少しメタボのお話をさせていただきます。メタボになる一番の理由は、運動不足と食べ過ぎであります。わが国では肥満が国民病となってきました。肥満の定義は皆さんもよくご存じですけれども、Body Mass Index(BMI)というもので表します。体重 (kg) を身長 (m) × 身長 (m) で割ったものであります。つまり、例えば60キロの人で身長が1メートル55ですと、60キロを1.55×1.55で割ると、24.9となります。これがBMIであります。日本では、この肥満の定義が25を超えますと、肥満ということになってきます。

こちらのグラフは2009年の『国民衛生の動向』ですけれども、オレンジのバーが平成19年の肥満度で、青のバーが約20年前の肥満度であります。横が年齢、縦がパーセンテージですけれども、男性では各年代において肥満が増えていることがよくお分かりになるかと思えます。30代を超えますと、日本人の3人に1人が肥満ということになってきます。女性はこのように年齢とともに上がってきまして、50歳、閉経を越えた辺りから急に肥満者が多くなってきます。また、子どもの肥満も大きな問題になっております。ここ数年は保健医の先生方のご努力によって肥満は減ってきていますけれども、男子、女子ともにこれが10歳ですけれども、1割前後の子どもが肥満といわれる時代になってしまいました。

これは少し古い新聞ですが、肥満児はやはり世界中の問題であります。これは中国の男の子ですが、肥満の対策が練られていますし、英国は給食の献立からケーキなどを外すという試みもされているということでもあります。厚生労働省「健康日本 21」のメインテーマが「肥満の克服」ですが、果たして肥満は BMI だけでいいのかという問題があります。これは『ランセット』という一流の医学誌から取ってきた写真です。この写真をご覧くださいと、こちらの方がどちらかというと肥満です。どちらも外科医と書いてありますけれども、こちらは端正な感じですが、BMI でいきますと、どちらも 22.3 ですが、脂肪をスキャンしますと、こちらのドクターは脂肪だらけ、こちらは脂肪はありません。こちらの人は毎日マラソンをしているそうですが、こちらの人は「走るといったら、閉じかかったエレベーターに乗るぐらい」だそうです。特に筋肉が入りますので、BMI だけでは肥満度は表せないということになってきました。

素人の写真で申し訳ないですが、肥満にはいわゆるリンゴ型肥満と洋梨型肥満があります。現在、CT を撮りますと、脂肪が測定できます。これが皮膚のところ、この間、格子模様になっているところが脂肪ですが、ここからこの間が皮下脂肪で、この間が内臓脂肪となってきます。リンゴ型肥満というのは、内臓脂肪がたくさんある肥満であります。一方、女性に多い下腹部が出た肥満というのは、皮下脂肪が主な肥満ということになってきます。それまで私どもは「脂肪細胞は全部同じ」と習ってきたのですが、皮下脂肪と内臓脂肪の働きは違うことが明らかになりました。皮下脂肪というのは主に脂肪を蓄えているだけですが、内臓脂肪はたくさんのサイトカインあるいはホルモンを出すということで、体の中の最大のホルモン臓器であるといわれています。ここから出るサイトカインがインスリンを効きにくくして、それがメタボの原因となるといわれています。つまり、今いわれているのは、内臓肥満から起こるものがメタボリックシンドロームであるということです。

メタボリックシンドロームというのは、「まず内臓肥満を考えて、それによって起こる病態を考えていこう」という肥満による病態を一元的に捉える考え方があります。こちらは「日本人で、腹部を CT で測ったときが 100 平方センチの方は、内臓脂肪が付き過ぎです」ということでもあります。それに当たる腹囲を測りますと、男性では 85 センチ、女性では 90 センチ以上ということになって、これが内臓脂肪の定義となったわけです。

しかし現在、男性が 84 センチ、女性がより多い 90 センチというのは日本だけですので、現在はこの見直しもいわれているということです。テレビでも、男優の方が皆さん方の健康診断をされるときにおなかを測っているというのが、この内臓肥満であります。

受診していただくことによってメタボの診断を行います。そのベースになるのが腹腔内の脂肪面積です。CT で測る場合には、男女ともに 100 平方センチ以上。腹囲で測る場合には、男性は 85 センチ、女性は 90 センチとなってきます。ベースにあるこの内臓脂肪に加えて、中性脂肪が 150、あるいは HDL コレステロール、善玉のコレステロールが 40 以下の脂質異常症、そして、上の血圧が 130、下の血圧が 85、そして、血糖値が 110 以上、こ

のうちの2つがあればメタボという診断になってきます。いずれも非常に厳しく切っております。その理由としましては、このようなものが2つあると、相乗的に心血管イベントのリスクが増えるからです。

これも少し古い新聞ですけれども、このころからメタボという言葉がよく使われるようになりました。2006年、この日の四大新聞すべてのトップページがメタボということで、日本を挙げて、厚生労働省を挙げて、メタボ対策が取られているのですが、なかなか良くなっていないというのが現状だそうです。

こちらは、『東京都医師会雑誌』に東大の門脇先生が書かれた図をスライドにしたものです。ここ50年で脂肪摂取量は4倍に増えています。つまり、総摂取カロリーはそれほど増えていないけれども、脂肪の摂取量が増えたということです。肥満者が4倍になって、今は2,300万人の人が肥満です。つまり日本人の4人に1人が肥満といえます。そして、ここ50年で糖尿病は、予備軍を含めると32倍にも増えたといわれています。こちらは少し古いデータですけれども、糖尿病の進行と何がパラレルであるかということを見たものです。パラレルであるのは、自動車、運動をしなくなってきたということです。もちろん肥満度もそうですし、脂肪摂取量が糖尿病の進行にパラレルで、総摂取カロリーはそれほど変わっていないということでもあります。この中に栄養士の先生方もいらっしゃると思うのですが、脂肪が増えたということが問題ではないかと思えます。

こちらは、1950年～2000年までの国民1人当たりの総摂取エネルギーです。総エネルギーは変わっていないけれども、脂肪が一番増えて、タンパク質はそれほど増えていません。ただし、タンパク質の中身が変わっています。今までは大豆などのタンパク質だったのが、動物性になっています。今は炭水化物ダイエットなどいろいろされていますけれども、歴史を見ますと、日本人の食生活が変わったということが、やはり肥満者・糖尿病が増えたことの一の原因ではないかと思っています。

厚生労働省「健康日本21」のホームページに行きますと、「生活習慣病を知ろう」ということで、糖尿病、心臓病、高血圧、肥満、高脂血症、脳卒中などが出てきますけれども、残念ながら、今日のメインテーマの脂肪肝は出てきません。やはりこれが問題であると思うのですが、脂肪肝はこれらの病気によって起こるとともに、糖尿病のリスクにもなります。つまり、この間で悪循環を来すということが知られていますので、今後は生活習慣病の中に脂肪肝が入らなくてはいけないと考えております。

先ほど渡辺先生のお話にもありましたように、人間ドックをすると、今は4人に1人が肝障害であります。先ほどのお話にもありましたけれども、ウイルス性肝障害に関しては抗ウイルス剤が非常に効果を示すようになってきていますので、増えてきている一番の原因は、肥満による脂肪肝であります。肝臓を障害するものとしては、ウイルスがあります。また、このあとの丸山先生のご講義にあります、アルコールもあります。そして、現在急速に増えている太り過ぎ、生活習慣病もあります。先ほど渡辺先生がお見せになったように、きれいな状態から慢性の肝障害になって、ゴツゴツとした肝硬変、がんが出てくるの

は、どの肝疾患でも同じであります。

脂肪肝はどんな病気かといいますと、肝臓に余剰の脂肪がたまった状態であります。読んで字のごとくであります。これが正常の肝臓です。レバーを思い出していただければ分かるように、肝表面は非常に平滑で、みずみずしい赤い色をしています。ところが脂肪肝になりますと、フォアグラを思い出していただければいいですが、このように黄色くまだら状になってきます。これは肝細胞で、核であります。余分な脂肪は、脂肪滴として肝細胞質に中性脂肪の格好でたまっています。これが正常の肝組織であります。肝細胞に核があります。脂肪肝になりますと、このようにほとんどすべての細胞に脂肪滴がたまってくるということになります。脂肪肝の原因は、お酒の飲み過ぎ、肥満、そして、生活習慣病です。今回の脂肪肝のトピックスは、肥満・生活習慣病で起きる脂肪肝であります。

アルコールで起きるものは「アルコール性脂肪肝」といいますし、それ以外のもの、つまり肥満や生活習慣病によって起こるものは「非アルコール性の脂肪肝」といいます。その原因が肥満と生活習慣病で、これを「nonalcoholic fatty liver disease」といい、NAFLDと略することがあります。Fatty liver は脂肪肝のことです。1990年代ぐらいまでは、この非アルコール性脂肪肝、肥満によって起こる脂肪肝は、皮下脂肪が付いているような状態、つまり疾患としての意義がなくて、ただそこに脂肪があるだけの状態といわれていましたけれども、2000年近くになってからは、そのうちの一部が NASH といわれる進行性の病気であるということが分かってきました。

またあとでご説明しますが、NASH は肝生検でしか診断ができないという厄介なものです。NASH、要するに肥満によって脂肪肝になった人でも、多くの人は問題ないのですが、その中の一部の人が進行していくということで、診察していくのが一般臨床かと思えます。現時点で、肝生検以外に NASH を正確に診断する方法はありません。NASH は「nonalcoholic steatohepatitis」の略です。Steato は脂肪という意味ですので、非アルコール性の脂肪肝炎ということになります。そして、非アルコール性で脂肪肝にとどまらないで肝炎にまで行った病態を、NASH といいます。

少しまとめます。脂肪肝にはアルコール性のものと非アルコール性のものがありますが、この中に単純脂肪肝という病的意義のほとんどないものと NASH とがあって、この区別が難しいために、現在は両方併せて診断するということがあります。

少し古いですが、東京都の2万人の人間ドックの成績を持ってきました。このときには脂肪肝の診断をエコーでしています。一般人口で、脂肪肝がない人が75%、NAFLDの人が16%、アルコール性が9%ということで、このデータでは25%の人に脂肪肝があるということになります。しかし、最近になって4割の人が脂肪肝であったという報告もされています。これは先ほどお見せした BMI25 以上の肥満の割合を示したものですけれども、肥満の割合と脂肪肝の割合は全くパラレルになってきます。つまり、男性は30を超えると3割の人が脂肪肝で、女性は閉経を越えて上がってくるということです。しかし、最近出た約8,000人の報告では、男性では同じように肥満とパラレル、女性でも閉経を越えたころ



から徐々に NAFLD になるということでもあります。

人間ドックの報告では、40 歳～50 歳の男性では、4 割の人が脂肪肝と診断されるということです。女性は 2 割で、30 歳ぐらいまでは 10%前後ということでもあります。同じ報告から肥満度別に見ますと、BMI が 30 を超えますと、男性でも女性でも 8 割の人が脂肪肝であります。従って、先生方が人間ドックでご覧になるとき、あるいは会社で健診をされるときには、「肥満があれば脂肪肝がある」と考えられて間違いはないかと思えます。

脂肪肝の診断はどのようにするかということですがけれども、どういう病気があるかなど、今までの病気のお話をいろいろ聞きます。次に、先ほど渡辺先生のお話に出ましたように、AST、ALT、血小板などを測って行って、次に画像診断、そして、肝生検や診断に進んでいくのが普通の肝臓の専門医の診断法であります。先生方、看護師の方々、栄養士の方々もよくご存じかと思えますけれども、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP というのは、肝臓の炎症で上昇してくるもので、壊れた肝細胞から漏れ出てくるものであります。血小板が下がってくるということは、どれだけ肝硬変に近いかということです。アルブミン、ビリルビン、プロトロンビン、アンモニアなどの検査は、肝臓の力を見るものです。アルブミンは肝臓でつくられるものですから、肝臓がどれぐらい力を持っているかということを見るためにそれぞれ測るということです。

具体的に AST・ALT がどのように出てくるかといいますと、正常のときは肝細胞の中に入っているのですが、肝細胞が壊死すると出てきます。つまり、肝細胞の炎症あるいは壊死を表しています。 $\gamma$ -GTP は胆道系を主に反映しますけれども、アルコールを飲み過ぎると、酵素誘導がかかるということもあります。

脂肪肝では、AST・ALT・ $\gamma$ -GTP が上昇してくるということです。そして、脂肪肝は、画像診断や肝臓の組織で、肝臓への脂肪沈着が証明されたときに診断されます。中には AST・ALT が動かない人もいますので、やはり画像診断が大事になってきます。皆さんよくご存じですがけれども、こちらが肝臓のエコーです。肝臓がきれいに見えてきますし、血管、門脈系、胆のうが見えてきます。このようにきれいに血管が走っている肝臓ということでもあります。エコーは当てるだけですから、非常に診断も優しいということでもあります。

これが腎臓です。この色を覚えておいていただけますか。肝臓と腎臓はほとんど同じかと思えます。ところが脂肪肝になりますと、肝臓が真っ白になりますので、肝臓と腎臓にコントラストがついてきます。これは非常に簡単ですので、エコーを始めたその日にも簡単に測れるということでもあります。そして、CT でも測っていただけます。逆に CT は、正常であれば脾臓（ひぞう）と肝臓の CT 値は全く同じであります。こちらがだんだんと黒くなってきて、逆に数値で表すこともできます。つまり脂肪肝では、肝臓は黒くなって、脾臓と同じ色であるはずのところコントラストがついてしまうということでもあります。

そして、肝生検というものをいたします。肝生検は少し痛い検査でありまして、一泊入院をします。先ほどもお話しいたしましたがけれども、いまだに NASH の診断には肝生検が必要ということですから、一般臨床ではこれを全体的に NAFLD として扱います。肝生検

というのは、エコーで肝臓を見ながら局所麻酔をしまして、このように針を刺します。肝臓の組織がこの中に入りますので、直径1ミリ、2センチぐらいの組織を顕微鏡で見て診断するものであります。

腹腔鏡検査は、画像診断が発達したことによって最近あまりされなくなってきました。先ほど渡辺先生が皆さんに見せられたと思いますけれども、まずおなかの中に3リッターぐらい空気を入れて、おなかを膨らませます。そして、内視鏡で肝臓を見るということがあります。こちらが普通の表面が平滑な肝臓であります。このような感じで見えてきます。これを見ますと、表面はそんなにでこぼこしていません。しかし、ちょうどこのところに黄色いものが付いていて、これが内臓脂肪であります。先ほどのお写真にもありましたけれども、こちらは表面がでこぼこしてきています。こうなると肝硬変ということになります。これはNASH肝硬変の人ですけれども、ここに内臓脂肪がたっぷりたまっているということで、痩せなくてはいけないということがお分かりかと思えます。

NAFLDの診断はどのようにするかということですが、非飲酒者には、アルコール性の脂肪肝を来さないぐらいの飲酒は含んでいきます。そして、先ほどお見せしたように、画像診断あるいは組織での脂肪沈着の診断を行います。そして、ほかの病気でも脂肪肝は起きますので、その除外が必要であります。進行形のNASHは、やはり組織がsteatohepatitisであることが必須条件となっております。

脂肪肝は怖い病気で、肝硬変やがんに進行していきますので、やはり早期の治療が必要です。一般に「非アルコール性脂肪肝のうちの1～2割が進行形の病態で、8割ぐらいは全く病的意義のない単純脂肪肝。5年～10年で、そのうちの1～2割が肝硬変に行く」といわれています。

肝臓は「沈黙の臓器」といわれますので、かなり進行しないと症状が出てきません。どのようになるかといいますと、くも状血管腫というものが出てきます。少し前ですが、テレビドラマ『梅ちゃん先生』でもくも状血管腫がどうなったこうなったとありました。これが肝硬変のサインであります。手が赤くなったりしますので、普通の職場健診で少し見ていただければ、血液検査で出なくても、症状がなくても、肝硬変の初期であることがあります。そして、いよいよ進行した格好になりますと、腹水や浮腫が出てきます。また、肝硬変は読んで字のごとく肝臓が硬く変わりますので、食道静脈瘤（りゅう）といって、血液が心臓に返っていくときにここを通れないということで、食道を通過してバイパスを起こします。

こちらが正常の食道で、こちらが肝硬変の人の食道ですが、血液がバイパスを通過して心臓に戻るために、累々と腫れています。硬いおせんべいやピーナツなどを食べたときにここに少し傷をつけますと、だいたい3分の1がこんな勢いで出血しますので、昔はそれで亡くなったりしていました。しかし、現在は非常に治療が進みまして、静脈瘤に直接針を刺して血流を止めてしまう方法や、掃除機みたいな格好で静脈瘤にピタッと陰圧をかけると、静脈瘤がピューッとこの中に入ってきますので、そこに輪ゴムを止めてしまうという

方法があります。これが普通の静脈瘤で、そこにこれで陰圧をかけて、輪ゴムで止めるという方法です。そうすると、これが止まるということです。

インプレッシブかと思っ、1例持ってきました。これが食道静脈瘤の破裂であります。洗面器いっぱい吐く人もいらっしゃいます。このように出てきたら、掃除機の陰圧で、出血しているところに内視鏡でカメラを持って行って、ピタッとくっつけます。今、赤玉になっています。これは輪ゴムで止めたところ。このようにピタッと止めていくということです。ここに赤いところがありますが、ここから出血したということが分かってきます。このように、今は肝硬変になってもいろいろな治療法があるということでもあります。これは肝臓の血管造影ですけれども、ここにがんがあります。これは手術標本ですけれども、最終的にはがんが出てしまうということです。がんは1個だけではなくてたくさん出てきますので、怖い怖い肝臓がんということになってきます。

そして、NAFLD、非アルコール性脂肪肝のときには、NASH だけでなく、このように生存率が一般住民に比べて下がります。心血管イベントの率も非常に上がってきますし、非アルコール性脂肪肝は肥満や糖尿病を原因にして起きますので、これがあることによって、糖尿病のリスク、心血管イベントも増えます。従って、非アルコール性脂肪肝の人はやはり治療しなくてはならないということでもあります。

これは厚生労働省のポスターですけれども、治療に関しては「1に運動 2に食事 しっかり禁煙 最後にクスリ」ということで、まずは生活習慣で治すということでもあります。何においても食事療法にかなうものはありません。こちらは日本の肝硬変患者さん 560 人の BMI を見たものですが、痩せ過ぎは 5.5%、肥満が 28.3%ということです。肝硬変だから高タンパク・高カロリーということで、肝臓は栄養が足りないという時代は終わったことがお分かりかと思います。特に NASH の人は、体重が減少すれば ALT が下がりますし、増加すれば上がります。体重と AST・ALT はほとんどパラレルに動いてきます。

内科学会から出た『医師が支える行動変容 どのようにして痩せるか』というスライドをお見せします。まずは摂取するエネルギーを制限しますが、主婦であれば、キロ当たりだいたい 25 キロカロリーです。これは理想体重、この体重になりたいというものです。非常に肥満があれば、1,000 キロカロリー、1,200 キロカロリーから始めれば十分と思われ。いろいろな食事を取るということでもあります。先ほどお見せしましたけれども、要するに食事のバランスが悪いために、特に肥満でなくても NASH のひどい人は、ファストフードやポテトチップスなどばかりを食べているということでもあります。栄養士の先生方のほうがはるかによくご存じですが、厚生労働省のホームページに「生活習慣病を知ろう」ということで、何が何カロリーかということがすべて書いてあります。

お菓子なども全部ありますが、大ざっぱに言いますと、老舗の中華料理店の焼きそばが 1,100 キロカロリーぐらいと聞いております。フランス料理で最初のアペタイザーからデザートまで食べますと、3,600 キロカロリーもあるということで、ダイエットをしなくてはならないということでもあります。先生方のほうがよくご存じですが、レバー、たらこ

などは控えていくということ。バターも駄目ということでもあります。

そして、規則正しく食事をする、行動を認知することが大事ということです。昔は食事を残すと怒られましたが、その考え方を変えるということです。そして、付き合いで食べると、つい一緒に食べてしまうということ。かまずに早食いすると、摂食中枢に刺激が行く前にたくさん食べてしまうこともあると思います。まとめて食べるのは良くないということです。やはり3回食べるのがいいそうです。皆さんよくご存じのように、寝る前の食事が一番悪いということです。「体重を減らすためには、体重を1日3回測りなさい」と言う先生もいらっしゃいます。肥満を専門にされている先生方は「1日3回測っていけばだんだん痩せてくる」と言われます。

あとは、皆さんよくご存じの有酸素運動です。早足歩行や自転車こぎです。だいたい1日30分で週5回といわれています。このような運動がいいのでしょうか。運動療法について少し調べますと、脈拍がそれほど上がらない程度、あまり上がってもいけないということでもあります。20分～60分を続けていくことが大事なようでもあります。諦めないことが成功の秘訣（ひけつ）といっても、もっともダイエットは難しいことかもしれません。

一昨年、肝臓の一番いい雑誌である『Hepatology』に NASH 治療の記事が出たときに、何といっても減量にかなうものはないということで、プロミシングな治療法と出ました。しかし問題点として、これを完遂できる人が半分以下であるということがあります。要するに、失敗ばかりするということですので、そのときにはやはり薬があるということでもあります。糖尿病であればインスリン抵抗性改善剤、血圧を下げる薬や高脂血症治療剤、そして、ストレスも NASH の進行に良くないといわれていますので、ビタミン E や C ということでもあります。

スライドは持っていないのですが、今、もし先生方の職場に 100 キロを超えた方がいれば、BMI が 35～45 を超える人には手術の適用があるかもしれません。今は高度先進医療でいくつかの施設が行っていますが、『Hepatology』に出た治療ということで、プロミシングな治療の中では、胃を小さくして痩せるための手術というものも治療になっています。それは腹腔鏡を用いてする治療であります。以前は「脂肪肝にはあまり病的意義はない」といわれていたのですが、肝硬変になってしまえば治療法はないわけですから、早期に治療をしていくことが大切だと思います。ご清聴ありがとうございました。

**渡辺哲**：橋本先生、どうもありがとうございました。それでは、ここで10分間休憩したいと思います。次は40分から始めます。