

肝臓病の進歩：ウイルス肝炎から代謝疾患へ

富山大学 消化器がん診断・治療学推進講座 高原照美

長年お世話になった富山大学第三内科を2019年3月に定年退職し、現在は富山大学の寄付講座に所属しています。一区切りとなりましたので、第三内科で携わってきた肝臓病の歴史を振り返ってみたいと思います。なお、診療に関しては、現在も引き続き第三内科に勤務していますのでよろしくお願いします。

### 1. 肝疾患の変遷

私が大学を卒業した42年前はA型、B型肝炎が知られていましたが、慢性肝疾患の多くは非A非B型肝炎と呼ばれていた時代です。また脂肪肝はアルコール多飲が原因で、現在問題になっている非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は病名自体もなかった時代です。平成元年(1989年)にC型肝炎が発見されてから、日本の肝硬変の原因を詳しく調査したデータでは、61%がC型肝炎、14%がB型肝炎、その他が24%と報告されています(2008年)。その他の内訳としては、アルコール性が約60%を占めますが、最近の傾向では、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が増加していることが特徴です。つまり慢性肝疾患の疾患構造はB型、C型肝炎が依然主流ではありますが、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)へのシフトが起きているようです。直近の予想では、2030年にはNASH肝硬変は50%増加するとされており、ウイルス肝炎が減ってNASHはますます増加する予想です。

### 2. B型肝炎：発見と克服の歴史

B型肝炎は1964年に米国ブランバーク博士がオーストラリア原住民の血液中に免疫反応を示す特殊な抗原を見つけ、のちにそれがHBs抗原であることが証明されてその功績で1976年にノーベル医学生理学賞を受賞しています。現在も世界中で3億5000万人~4億人がB型肝炎ウイルスキャリアであるといわれています。ウイルスの研究が進んで、ウイルス遺伝子型が10種類もある事、それぞれで経過や治療効果も異なることがわかっています。初期の抗ウイルス薬(核酸アナログ製剤)が出て20年になりますが、現在では治療法は確立されており核酸アナログ製剤を内服すると肝炎の鎮静化が得られ発癌率も抑制できることが解かっています。残る問題点は、多くの患者様が一生核酸アナログ製剤の内服が必要な事で、完全にウイルスが排除できる新薬が現在開発中です。将来に期待したいと思います。

### 3. C型肝炎：発見から終息へ

日本のC型肝炎は太平洋戦争前の駆虫剤の注射やヒロポン注射、戦後の売血や輸血医療が原因となって爆発的に増加したといわれています。当時は非A非B型肝炎として各国がしのぎを削ってウイルス探しの競争をしていましたが、1989年(平成元年)にカイロン社のホートン氏らがウイルス断片の遺伝子配列を発見してC型肝炎と命名し一気に研究が加速しました。このC型肝炎ウイルスの発見は、その後の治療の開発へとつ

ながら、インターフェロン治療から経口の直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) へと進化して現在はほぼ 100%の方がウイルス消失できる現在に至っています。世界保健機構 WHO では 2030 年には世界中から C 型肝炎は終息すると予想しています。2020 年には C 型肝炎発見の研究者にノーベル医学生理学賞が贈られています。ウイルス発見からウイルス克服まで平成の全時代が必要であったわけですが、肝炎治癒後も肝がんになる危険性は消えていませんので、定期的なフォローが必要です。

#### 4. 世界中で増加する代謝性肝疾患

世界の科学者によって発見された肝炎ウイルスは治療へと結びつきノーベル医学生理学賞へとつながったわけですが、一方で、増加しているのが代謝性肝疾患です。中でも肥満・過栄養等による非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が増加しています。日本の検診の実に 30% は脂肪肝です。最近の世界中の研究から、NAFLD の発症過程が詳しく報告されています (Gastroenterology, 2020)。人種や遺伝的素因、胎児期の環境の違いが基礎にあります。不健康な食事 (脂肪過多、低線維食) が長期間継続すると、腸内細菌叢が変化する事により脂肪組織に炎症を引き起こすようになります。さらに体内時計の調節障害が加わって代謝関連脂肪性肝疾患が生じます。これが現在の NAFLD に該当します。肝臓は代謝の中心であり、NAFLD が全身の代謝臓器にも炎症を引き起こして進行していき最終的に肝硬変、心血管障害、認知症等を引き起こします。つまり脂肪性肝疾患こそが全身代謝臓器の炎症を引き起こす大きな原因です。一方で、健康的な生活習慣を取り入れることにより改善がみられます。現在、非常に多くの NAFLD の治療薬が新規に開発されており、近い将来新規薬剤が出てくると思えますが、生活習慣にかかわる部分はいつの時代でもわたくしたち自身が努力すべきものと思います。

#### 5. 最後に

大学病院に勤務してから約 30 年経過しました。その都度、最良の医療を提供するように心がけてきました。この間、たくさんの患者様に会い、多くのことを学ばせていただきました。専門知識を持ちつつも独りよがりになることなく、患者様やその家族の方の本当のお気持ちに寄り添いながら医師患者関係の構築に努めてきたつもりです。時には時間に追われたり、力量不足であったりしたこともあったと反省していますが、これからも患者様に学ばせていただきながら、さらに医師としての研鑽を続けたいと思っています。大変お世話になりました。

# Gastroenterology

Volume 158 / Number 7

May 2020

[www.gastrojournal.org](http://www.gastrojournal.org)

## NAFLD 2020

