



3

消化器診療 40 年の進歩と次のステージ

(6) 肝疾患診療の歴史と進歩

四柳 宏^{*,**}

「臨床消化器内科」の創刊から現在までの歴史は私自身の医師としての歴史でもある。本稿では、ウイルス性肝疾患を中心に 40 年間の肝疾患領域の進歩を振り返ってみたい。

I B 型肝炎

1 1980 年代：母子感染対策の開始

1980 年代、日本では B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) がウイルス性慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) のおもな原因とされていた。患者の多くは母子感染から持続感染へ移行した者であり、母子感染対策に力が注がれた。1986 年には母子感染予防事業が開始され、新生児への HBIG (抗 HBs ヒト免疫グロブリン) および HBV ワクチンの投与が標準化された。医療従事者へのワクチン接種も、1987 年に医療従事者 3 名が重症肝炎に罹患したことを契機に開始された。

2 1990 年代：遺伝子変異と病態

肝炎の病態生理や病態に影響を及ぼす因子の理解は 1990 年代に進展し、重症肝炎と関連する

遺伝子変異 (プレコア領域、コアプロモーター領域)、HBV 遺伝子型 (ジェノタイプ) とその病態への影響が明らかにされた。これらの研究は日本の研究者が大きな役割を果たした分野であり、遺伝子検査は保険収載され、現在も日常臨床で広く用いられている。また、肝細胞の核内に存在する cccDNA (covalently closed circular DNA) 量を反映するマーカーである HB コア関連抗原 (HB core-related antigen ; HBcrAg) が本邦で開発され、HBV の再活性化や HCC 発症のバイオマーカーとして注目されている。

3 治療の進展

治療面では、1980 年から開始された臨床試験を経て、1990 年代にインターフェロン (interferon ; IFN) 療法が導入された。同時期には免疫賦活療法としてステロイド離脱療法も行われた。これらの治療は症例と適切な投与時期の選択が必要であった。2000 年代には核酸アナログ製剤が登場し、非代償性肝硬変でも投与が可能となり、時期を選ばず使用できるようになったが、薬剤耐性株の誘導という新たな問題が生じた。2010 年代にはテノホビル (tenofovir disoproxil fumarate/tenofovir alafenamide ; TDF/TAF) が導入され、耐性の問題はほぼ解決された。現在では核酸アナログ製剤が標準療法となっているが、核酸アナログ療法のみでは HBs

*国立健康危機管理研究機構

(〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)

**東京大学医科学研究所先端医療研究センター

抗原の消失(functional cure)の達成が困難であるため、新薬の併用試験が盛んに行われている。

4 HBV ワクチンの定期接種化

HBV ワクチンは、母子感染防止および医療従事者の感染予防を目的として使用されてきたが、青少年期以降に感染しても持続感染に移行する遺伝子型 A が日本でも増加してきたことから、0歳児を対象とする HBV ワクチンの定期接種が 2016 年に開始された。

5 HBV 再活性化

HBV の顕性感染後は、HBs 抗原が陰性化しても肝細胞内には cccDNA が残存し、細胞性免疫が抑制されると HBV の再活性化が始まる。免疫抑制剤の投与による HBV 再活性化のモニタリングが重要であることが本邦の研究者を中心に証明され、2020 年代には免疫抑制治療前のスクリーニングが標準化された。

6 今後の課題

今後の B 型肝炎の臨床において重要な課題は、functional cure の達成、肝硬変・HCC への進展の確実な抑止、そしてグローバル化に伴う海外からの感染防止のモニタリングである。

II C 型肝炎

1 C 型肝炎ウイルスの発見

HBV の発見により、輸血後肝炎の発生は途絶えることが期待された。しかし、HBs 抗原、さらには高力価 HBc 抗体陽性血液のスクリーニング検査導入後も輸血後肝炎はなくなり、別のウイルスが原因であると考えられていた。

ウイルスハンティングの結果、1989 年に米国のバイオベンチャーであるカイロン社の科学者が、プラス鎖 RNA ウイルスの cDNA クローニ

ングおよび発現ベクターを利用した抗体アッセイの開発に成功した。このウイルスは C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) と命名され、HBs 抗原陰性の肝硬変や HCC の症例の血清中に高率に検出された。

スクリーニング検査としては HCV 抗体が日常診療に導入された。HCV 抗体は感染初期には陰性であること、また HCV 排除後も陽性が持続することから、確認検査としては HCV RNA が用いられるようになった。HBs 抗原検査に対応する検査として HCV コア抗原も後に開発されたが、感度が十分ではないため、現在ではあまり使用されていない。

2 HCV ジェノタイプ

当初、米国から発表された HCV はローマ数字で「I 型」と名付けられたが、その後「II 型」「III 型」「IV 型」の cDNA がいずれも日本からクローニングされた。1993 年頃からは表記がアラビア数字+アルファベット小文字 (1a, 1b, 2a, 2b) に変更され、2005 年の国際ウイルス分類委員会により正式に採用された。遺伝子配列情報による HCV ジェノタイプの分類が進み、遺伝子型によって治療反応や病態が異なることが明らかとなった。日本で最も多い遺伝子型 1b の患者は、IFN 治療への抵抗性が高いとされていた。

3 治療の進展

治療の進展は目覚ましく、1990 年代には IFN 単独療法が開始され、2000 年代にはリバビリンとの併用療法が標準となった。48 週間のリバビリン併用療法における遺伝子型 1b の患者に対する著効率 (ウイルス排除率) は約 50% であった。その原因は、IFN- λ 3 のシグナルの多寡を決定する遺伝子配列によるものであり、名古屋市立大学グループを含む世界 3 施設から同時に

報告された。

2011年以降、IFNに抗ウイルス薬(ウイルスプロテアーゼ阻害薬)を併用する治療が開始され、2014年には抗ウイルス薬(直接作用型抗ウイルス薬, direct-acting antivirals; DAA)の併用によるIFNフリー治療が始まった。とくにNS5B阻害薬であるソホスブビル登場以降、ほとんどの患者で持続的ウイルス陰性化(sustained virological response; SVR)を達成することが可能となった。DAAの有効性・安全性は次第に改善され、現在では前治療失敗例や非代償性肝硬変に対してもDAA併用療法で良好な効果が得られるようになった。

4 ワクチン開発の困難性

HCVはRNAウイルスであり、変異を獲得しやすい。とくに中和抗体の結合部位であるエンペロープ領域のアミノ酸配列は多様性に富み、ワクチンの開発が困難である。このため、HCVの感染予防は感染リスクのある行動を避けることが中心となる。現在もワクチンの開発は継続されている。海外では麻薬静注などがHCVのおもな感染経路となっており、ハイリスク者の感染防御にワクチンが必要である状況に変わりはない。今後の発展が期待される。

Ⅲ 肝硬変

肝硬変とは、肝障害が持続することによって肝細胞壊死、線維化を繰り返し、小葉構造の改変から偽小葉の形成に至った状態である。

1980年代の日本では、ウイルス性肝炎(とくにC型)を背景とした肝硬変が主要な病態として認識されていた。当時は有効な治療法が存在せず、肝硬変は不可逆的な末期肝疾患とされていた。

1 抗ウイルス療法の導入

2000年代に入ると、抗ウイルス薬によるウイルス排除や炎症の制御によって肝硬変が改善するかどうかの検討が行われた。抗ウイルス療法の導入により、線維化が改善する症例があることが確認された。また、線維化の改善が乏しくとも肝機能が改善することで、臨床的には肝硬変の状態から回復することがあることも報告された。とはいえ、当時は依然としてウイルス性肝疾患が肝硬変の主因であり、2008年の日本肝臓学会の調査では、C型肝炎が肝硬変の原因疾患の約6割を占めていた。

2 多彩な原因疾患

ウイルスの制御が可能となり、肝線維化の改善例が報告されるようになると、非ウイルス性肝疾患、すなわち非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)やアルコール性肝障害が肝硬変の新たな原因として注目され始めた。2010年代には、代謝性肝疾患(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD)や自己免疫性肝疾患、さらには急性慢性肝不全(acute-on-chronic liver failure; ACLF)の概念が登場し、病態の多様化が進んだ。2018年の日本肝臓学会の調査では、肝硬変の成因としてC型肝炎が48.2%、B型肝炎が11.5%、アルコール性が19.9%、NASHが6.3%と、代謝性肝疾患の割合が増加している。

3 肝硬変の非侵襲性検査

肝硬変の確定診断には肝生検がゴールドスタンダードとされるが、日常臨床では非侵襲性検査の役割が大きい。血液検査による肝機能評価に加え、M2BPGi (mac-2 binding protein glycosylation isomer)やFIB-4 index (fibrosis-4 index)などの線維化マーカーが登場した。画像

診断では、超音波、CT、MRIに加え、FibroScanやMRエラストグラフィによる肝硬度測定が普及し、非侵襲的な線維化評価が可能となった。近年では人工知能(artificial intelligence; AI)による画像解析や診断支援技術も研究されている。

4 治療の進展と今後の課題

肝硬変の治療は、1980～1990年代には栄養療法、利尿薬、内視鏡的静脈瘤治療などの支持療法が中心であったが、2000年代以降は抗ウイルス療法の進歩により治療の幅が広がった。現在では、肝臓の炎症や線維化を引き起こすマクロファージ、肝星細胞などの細胞や、それらから産生される炎症性サイトカイン、ケモカイン、蛋白などをターゲットとした先進的な治療が試みられている。細胞療法としては、当初は骨髄由来の幹細胞の導入が試みられたが、現在ではエクソソームなどを用いた新しい治療も行われている。

肝硬変の治療は進歩しつつあるが、肝硬変に至る前、あるいは初期の肝硬変を発見することがきわめて重要である。2023年には「奈良宣言」が発表され、慢性肝疾患の早期発見と介入の重要性が強調された。今後は、慢性肝疾患、とくに非ウイルス性肝疾患の拾い上げと病態評価が重要な課題となる。

IV 肝細胞癌(HCC)

1 HCC発症と発癌メカニズムの解明

1980年代の日本では、B型およびC型肝炎を背景とした肝硬変からのHCCの発症が主流であり、ウイルスの排除や制御は困難であった。スクリーニング法も確立しておらず、結果として肝癌は予後不良な疾患として認識されていた。

1990年代には肝発癌のメカニズムが整理さ

れ、慢性炎症と線維化の進行が発癌リスクを高めることが明らかとなった。HBV、HCVともに、*in vitro*モデルに加えてトランスジェニックマウスやノックアウトマウスなどを用いた発生工学的手法により肝発癌の研究が進展した。2000年代以降は、免疫不全マウスにヒトの肝細胞を導入したキメラマウス、さらにヒト免疫細胞など各種の細胞を導入したモデル、さらには肝オルガノイドを用いた研究などが次々と進められている。

2 病態の多様化

2000年代以降は、非ウイルス性肝疾患(アルコール性肝障害、NASH)による肝癌が増加し、肥満や糖尿病などの代謝性因子との関連も注目されるようになった。以前にはあまり問題とされていなかった代謝性肝疾患を基盤とするHCCは、肝硬変を背景に発症することがほとんどである。代謝機能障害関連脂肪肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH)を基礎疾患とする肝硬変からは、年率1～3%の割合でHCCが発生することが明らかとなっている。疾病の制御が十分にできないMASH由来の肝硬変、さらには肝発癌の発生をいかに制御するかは、今後の肝臓領域において最も重要な課題の一つである。

3 HCCスクリーニング

HCCの腫瘍マーカーとしては、AFP(α フェトプロテイン)に加え、PIVKA-II(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; DCP)やAFP-L3などの分画測定が導入された。画像診断では、超音波によるスクリーニングに加え、造影CTやMRIによる血流評価が標準化され、とくにEOB-MRI(Gd-EOB-DTPA造影MRI)は早期肝癌の診断能が高く、2021年のガイドラインで推奨が強化された。日

本では HCC のスクリーニングはほぼ完成されているといえる。

4 治療の進展

1) 外科・局所治療

治療法は 1980~1990 年代には肝切除，エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy；PEIT)などが中心であった。現在でも肝切除は標準治療の一つであるが，PEIT は 1 回に注入できるエタノールの量に限りがあり，直径の大きな腫瘍には治療困難であるため，マイクロ波，さらにはラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation；RFA)へと置き換わっていった。RFA は肝切除と並ぶ標準治療である。

2) TACE

肝切除や RFA が困難な場合には，肝動脈化学塞栓療法(transarterial chemoembolization；TACE)が標準治療として行われている。かつては欧米では評価されなかった治療であるが，化学塞栓に用いる物質が多様化し，試験的治療も行われるようになっていく。

3) 薬物療法

2010 年代にはソラフェニブ，レゴラフェニブなどの分子標的薬が登場し，薬物療法の選択肢が広がった。しばらくはソラフェニブ以上に有効な治療薬がなかったが，2018 年以降はレンバチニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブ，さらにアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が保険収載され，一次・二次治療のアルゴリズムが整備された。消化器癌全体にいえることであるが，化学療法の効果が精緻な臨床試験で証明され，さらに優れた治療の創出につながるという流れが HCC の領域でも形成されつつある。

5 研究開発と次世代医療

研究面では，SURF 試験により肝切除と RFA

の治療成績が同等であることが示され，TACTICS 試験では TACE とソラフェニブの併用療法の有効性が報告された。粒子線治療(陽子線・重粒子線)も保険収載され，局所制御の選択肢が拡大した。AI による画像解析や診断支援技術も進展し，EOB-MRI の診断精度向上に貢献している。

6 ガイドラインの貢献

ガイドラインは 2005 年に日本肝臓学会から初版が発行され，2009 年以降は治療アルゴリズムや薬物療法の導入が進み，2017 年には RFA，TACE，分子標的薬の選択肢が拡充された。2021 年の第 5 版では，EOB-MRI の推奨強化，薬物療法アルゴリズムの新設，クリニカル・クエスション(CQ)体系の見直しなどが行われ，診療の質が大きく向上した。

このように，HCC は病態解明，診断，治療，研究の各面において大きな進展を遂げており，今後は個別化医療と予防的介入，さらには AI や再生医療の活用が期待される。

V 肝移植

1 日本における肝移植の始まり

日本では長年，脳死が人の死として法的に認められていなかったため，脳死肝移植を行うことができなかった。そのため，日本では脳死肝移植に先立ち，生体肝移植が実施された。

1989 年，日本で初めての生体部分肝移植が小児胆道閉鎖症の幼児に対して行われた。以後，生体部分肝移植の件数は毎年増加し，2000 年には年間 323 例，累計 1,372 例に達した。当初は胆道閉鎖症や代謝異常症などを有する小児に対する移植が中心であったが，次第に劇症肝炎などを対象とした成人への移植が増加した。1993 年には日本初の脳死肝移植が実施され，移植医

療は大きく前進した。1997年には臓器移植法が施行され、脳死移植が法的に認められたことで、移植の制度的基盤が整備された。

2 適応の拡大と制度整備

2000年代以降、肝移植の適応は非代償性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝疾患、HCCなどへと拡大した。とくにHCCに対しては、ミラノ基準(Milan Criteria)が導入され、腫瘍の大きさと数による適応判断が標準化された。2024年にはChild-Pughスコアの基準が10点から7点に緩和され、早期の移植介入が可能となった。また、早発性グラフト機能不全も脳死肝移植の適応に追加されるなど、臨床現場のニーズに応じた改訂が進められている。日本肝移植学会・肝移植症例登録報告によると、2023年までの集計で生体肝移植は10,809例、脳死肝移植は922例、合計11,731例(うち18歳以上は7,768例)が実施されている。

3 移植技術の進展

術式の面では、生体肝移植の普及により、成人・小児ともに部分肝移植や分割肝移植が一般化した。2010年代にはABO血液型不適合移植に対するリツキシマブを用いた脱感作療法が導入され、適応の幅が広がった。近年ではロボット支援手術や術後免疫調整療法の研究も進み、低侵襲かつ安全な移植技術の開発が進展している。

4 今後への期待と課題

研究面では、HCCに対する移植の適応拡大に向けた独自基準の検討、AFP mRNAなどのバイオマーカーによる再発予測、C型肝炎再発予防の抗ウイルス療法の有効性評価などが行われている。

移植される臓器は公共財であり、その運用は厳密に行われなければならない。臓器提供意思表示制度(ドナーカード)の普及、日本臓器移植ネットワークによる待機リスト管理、小児・代謝性疾患への移植支援、移植施設認定制度の整備などが進められ、肝移植は公平性と安全性を確保して実施されてきた。ガイドラインは日本移植学会や日本肝臓学会によって整備され、脳死・生体肝移植の適応、評価基準、術後管理などが体系化され、頻回に改訂されてきた。2024年の改訂では、適応基準の緩和と新たな臨床状況への対応が盛り込まれ、より柔軟な診療が可能となっている。

Liver Disease : History and Advances in Clinical Practice

Hiroshi Yotsuyanagi^{*,**}

^{*}Japan Institute for Health Security, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

^{**}The Institute of Medical Science, The University of Tokyo