

職域における肝炎対策

竹原 徹郎

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

(平成 25 年 6 月 5 日受付)

要旨：肝炎は職域においてもしばしば遭遇する頻度の高い疾患である。本稿では、「B 型肝炎」, 「C 型肝炎」, 「非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)」について職域での診療上のピットフォールになりやすい事項について紹介する。成人期における B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染は一般に急性肝炎を発症し一過性感染で終焉すると考えられてきたが、最近都市部では Genotype A による HBV の性感染が増加しており、その約 10% で持続感染に陥ることが知られている。このようなことから、近年職域でも新規感染からの持続感染に至る無症候の B 型肝炎を経験することがあるので注意する必要がある。C 型肝炎に対する治療の基本は抗ウイルス治療によるウイルス排除であり、また最近の抗ウイルス治療法の進歩には目を見張るものがある。C 型肝炎患者は必ず専門医に紹介し、抗ウイルス治療の適応がないかどうか決定する必要がある。一方、抗ウイルス治療によるウイルス排除後も低いながらも肝発癌のリスクを抱えていることを認識し、定期的な医療機関の受診を勧めなければならない。脂肪肝の約 10% は進行性の NASH であるといわれており、将来肝硬変、肝癌へと進展する可能性がある。食事・栄養指導を行っても軽快しない脂肪肝患者は、専門医を受診させ、NASH について精査をすすめるべきである。

(日職災医誌, 61: 285—290, 2013)

キーワード

B 型肝炎, C 型肝炎, 非アルコール性脂肪肝

はじめに

本日は職域における肝炎対策というテーマで、「B 型肝炎」, 「C 型肝炎」, 「脂肪肝炎」についてピットフォールになりそうな事項を話題に取り上げ、実際の症例もまじえてお話しさせていただきます。

B 型肝炎～急性肝炎から慢性肝炎へ

最近、私が経験した症例ですが、20 代後半の男性で会社健診にて軽度の AST, ALT 異常を指摘され 4 カ月後に受診されました。この男性は 1 年前の入社時の健診では AST, ALT は正常、HBs 抗原、HCV 抗体も測定されており共に陰性でした。このような場合は、入社後の生活の変化やストレスで肥満を来し脂肪肝を発症するケースをしばしば経験するのですが、本患者はスリムな男性で肥満の兆候もありませんでした。再検しますと ALT が 100U/L 前後と高値を持続しており、さらに HBs 抗原が陽性で B 型肝炎によるものであることがわかりました (図 1)。しかし、一般に成人期の B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染では、全身倦怠感や黄疸などもう少し症状

がでることが多いですし (この患者さんの軽度のビリルビン上昇は体質性黄疸によるものです)、100U/L 前後の軽度の ALT 異常が遷延することも稀です。本例は遺伝子型を調べますと Genotype A による B 型肝炎であり、感染経路としては入社後の海外旅行で性感染の機会があったとわかりました。この患者は半年以上にわたって HBV 感染からの離脱が得られなかったため、B 型慢性肝炎と診断し、ペグインターフェロンによる抗ウイルス治療を現在行っております。

以前は、成人期の HBV 感染は、一過性感染で推移し、劇症肝炎を発症しない限り比較的予後の良い疾患と考えられてきました (図 2)。従来の日本の Genotype C あるいは Genotype B による感染ではそのような経過をたどったのですが、最近日本でも欧米型の Genotype A による B 型肝炎が増加しており、この場合は 10% 以上で持続感染に陥ることが指摘されています。本症例のように HBV の垂直感染がないことが確認されており、顕性の肝炎を発症していない場合は、B 型肝炎であることが見落とされやすいので注意する必要があります。

日本では B 型肝炎に対する対策として、母子感染の根

WBC	4,190 / μ l	AST	39 U/L	ANA	(-)
RBC	499×10^6 / μ l	ALT	97 U/L	HBs-Ag	>5,000 U/mL
Hb	14.9 g/dL	γ GT	16 U/L	HBs-Ab	<10 mIU/mL
Ht	44.9 %	ALP	147 U/L	HBe-Ag	1.5 S/N
PLT	15.6×10^4 / μ l	LD	308 U/L	HBe-Ab	98 %
		T-Bil	2.1 mg/dL	HBc-Ab	>10.0 S/CO
PT	77 %	D-Bil	0.8 mg/dL	HBc-IgM	2.0 C.I.
Na	139 Meq/L	CRP	<0.04 mg/dL	HBV DNA	>9.0 LogC/mL
K	4.4 Meq/L			HBV genotype	A
Cl	107 Meq/L	T-CHO	146 mg/dL	AFP	3 ng/mL
UN	14 mg/dL				
UA	6.0 mg/dL				
Crn	0.94 mg/dL				

図1 20歳代男性の初診時血液検査所見

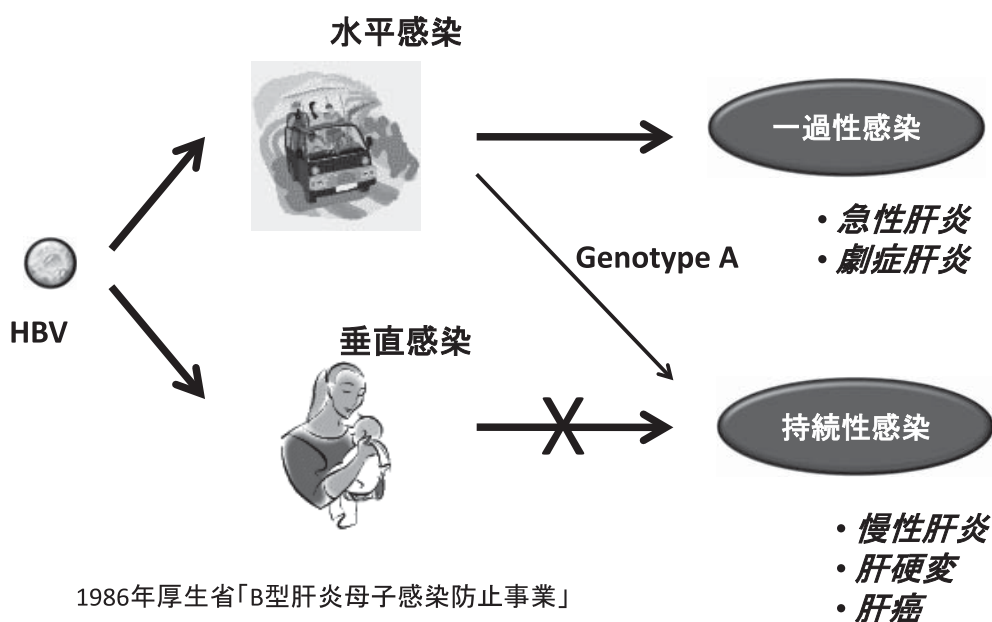


図2 B型肝炎ウイルスの感染様式

絶に力が投入されてきました。1986年から導入されたB型肝炎母子感染防止事業によるHBVワクチンの接種は極めて有効で、現在20代後半より若年層でのHBVキャリア率は0.1%以下になっています。しかし、Genotype Aの上陸による慢性化の問題はこのようなB型肝炎対策の基本的なスキームを崩す可能性を秘めています。海外ではB型肝炎対策として修学前にHBVワクチンを接種するというuniversal vaccinationが行われています。これに対して日本ではselective vaccinationが行われ効果を上げてきたわけですが、一方、このような対策は国際化の状況の中では日本人をHBVに対して極めてnaïveな状況にしておき、危険であるということが指摘されています。

C型肝炎～ウイルス排除後の肝発癌

C型肝炎に対する抗ウイルス治療法の発展には目を見

張るものがあります(図3)。いわゆる難治症例といわれるGenotype 1型高ウイルス量症例に対しては、ペグインターフェロン/リバビリンの48週あるいは72週投与が行われるようになり、40%~50%の患者でウイルス排除が得られるようになりました。その他の症例では、24週投与で約80%の患者でウイルス排除が可能です。2011年からは難治症例に対してペグインターフェロン/リバビリンにさらにテラプレビルを加えることにより70%~80%の患者でウイルス排除が得られるようになりました。C型肝炎の最も深刻な問題は肝癌の発生ですが、ウイルスを排除することができればその後の肝発癌のリスクを著明に低下させることができます。このようなことからC型肝炎に対して第一義的に検討されるべきことはウイルス排除を目指した抗ウイルス治療であるということです。

しかし、一方でウイルス排除は感染症としてのC型肝炎

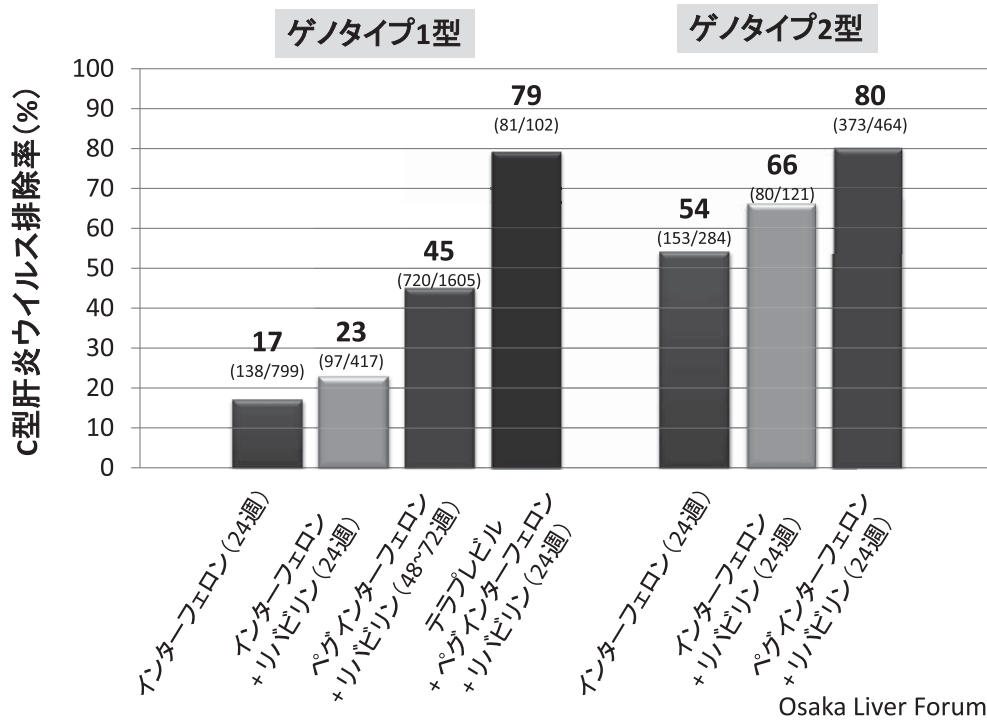


図3 C型肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩



図4 C型肝炎のウイルス排除後の肝発癌

炎の治療を意味しますが、肝疾患としてのC型肝炎の治療を意味しないということが重要です。C型肝炎ではウイルスが排除されてもその後の発癌リスクがゼロになるわけではありません。そのようなことから、ウイルスが排除された患者さんでも治療後6カ月に1回程度の腹部超音波等による経過観察が必要です。

しかし職域においては、転勤等に伴って受診機会が中断されその後の経過観察が行われなくなることがあります。この症例は40代後半の男性ですが、C型肝炎に対して抗ウイルス治療を行い、ウイルスが排除されました。

その後定期的な経過観察が行われていたのですが、転勤に伴い経過観察を中断されていました。ある日、後頭部に腫瘍を自覚し、病院を受診されましたが、この時巨大な肝癌が認められ(図4)、後頭部の腫瘍は骨転移による症状でした。企業に勤める方は転勤も多く、また壮年期であればあるほど多忙であるという理由で受診機会を喪失しがちです。ウイルス排除後の発癌があるということを認識することが極めて重要であるといえます。

脂肪肝～増加するNASH肝癌

肥満人口の増加に伴い、脂肪肝の患者が急増しています。図5は大阪近郊の企業における健診データですが、男性では実に4分の1の方がALT異常を呈しています。もちろんこの中にはC型肝炎やB型肝炎の患者さんが少数ながら含まれているわけですが、大多数の方は脂肪肝によるALT異常でした。脂肪肝の原因は飲酒、肥満、糖尿病ですが、最近特に増えているのは肥満あるいは過栄養による非アルコール性脂肪肝です。従来はこのような脂肪肝は食生活の是正によりもとに戻る可逆的な疾患と言われていたのですが、最近では脂肪肝の約10%が肝炎を伴っており、徐々に肝硬変あるいは肝癌に進展する非アルコール性脂肪肝炎(NASH)であると言われてい

ます。図6は血清ALT異常がありエコーで脂肪肝と診断されていた40歳代の男性の肝生検像ですが、肝細胞の脂肪沈着とともに炎症細胞浸潤、線維化を認めておりNASHと診断されます。この患者はその後食事指導とともに定

Variables	Males	Females
n	2,090	949
Age (years)	47.3±11.1*	45.2±10.1
VFA (cm ²)	94.6±40.8*	54.3±32.2
WC (cm)	83.8±8.5*	76.4±9.6
BMI (kg/m ²)	24.1±3.1*	22.2±3.5
SBP (mmHg)	128.8±15.2*	120.8±18.2
DBP (mmHg)	78.8±12.9*	71.8±13.3
Triglyceride (mg/dl)	164.1±113.6*	102.4±76.7
HDL-C (mg/dl)	55.0±15.6*	67.2±17.9
LDL-C (mg/dl)	144.9±73.8*	109.6±31.0
AST (IU/l)	22.7±9.2*	20.2±9.0
ALT (IU/l)	26.4±18.6*	16.5±11.2
GGT (IU/l)	24.5±24.3*	16.5±11.2
Creatinine (mg/dl)	0.85±0.48*	0.75±0.25
Glucose (mg/dl)	106.2±32.3*	98.6±25.5
Adiponectin (μg/ml)	7.28±3.56*	11.33±4.93

図5 会社健診受診者における ALT 異常

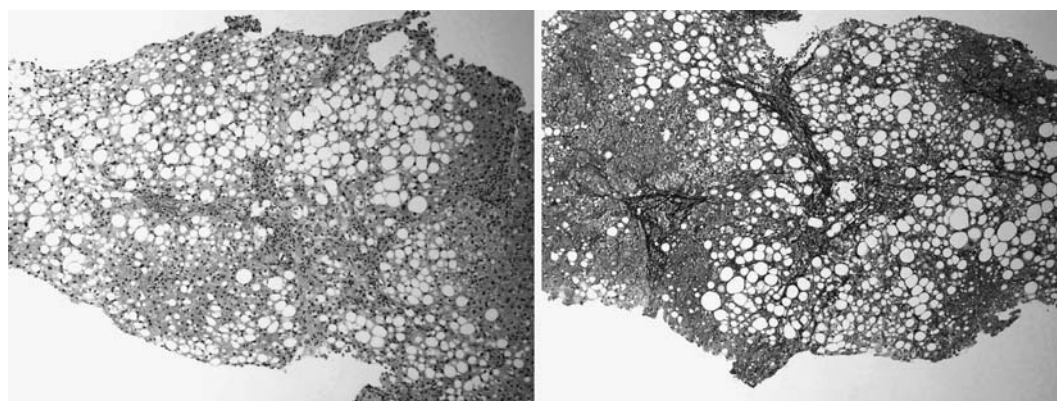


図6 NASH 患者の肝生検組織像

期的に経過観察されました。その後肝癌を発症しましたが、早期に診断されたためラジオ波焼灼治療にて根治的な治療を行うことができました。このように単純性の脂肪肝と NASH を明確に診断しておくことは、肝癌等の合併症を早期に診断するためにも極めて重要です。

さて、多くの単純性脂肪肝は食事指導や運動療法により肥満を是正すると改善するのですが、実際はこの肥満の是正というのが極めて難しいのです。図7は食事指導により6カ月間で見事に減量した30歳代男性の単純CT像です。肝臓内のCT値の低下が正常化しており脂肪肝が消失しています。もちろん腹部の皮下脂肪の減少も明らかです。この男性は実は肝移植のドナーの方で、息子さんに肝臓を提供するために脂肪肝を改善しなければ

ならないというせっぱつまった事情がありました。このように、多くの脂肪肝は食事指導により治癒する疾患ですので、ぜひモチベーションを持たせて介入していただきたいと思います。そして、このような介入により改善しない患者のなかには進行性の NASH が潜んでいることを認識し、その場合はぜひ専門医に紹介していただきたいと思います。

まとめ

肝臓は肝炎ウイルスやアルコール、そして過栄養により、常に危険にさらされています。非常に頻度の高い疾患ばかりですので、職域においてもこのような疾患には是非注意していただきたいと思います。

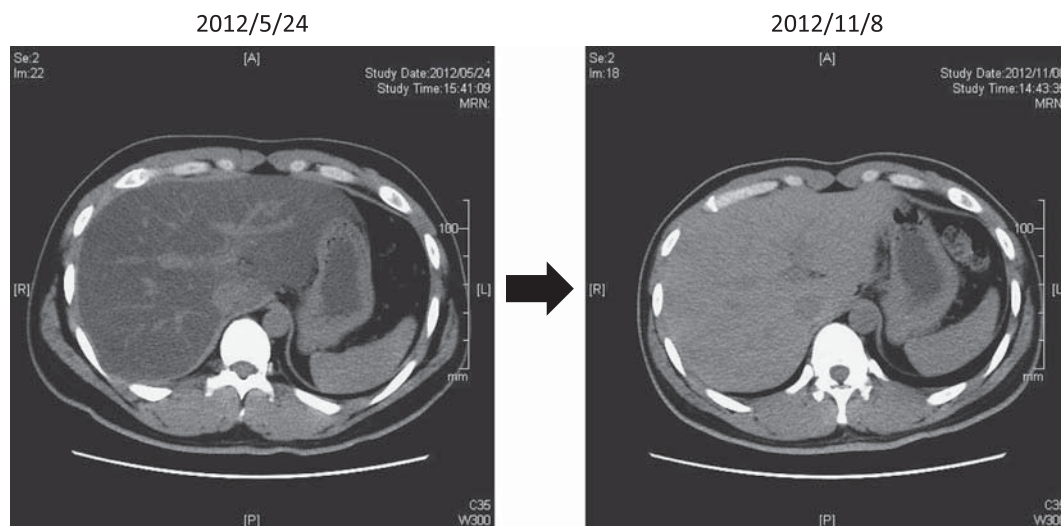


図7 30歳代の脂肪肝の男性の腹部単純CT画像

本日はご清聴いただきましてありがとうございました。

文 献

- 1) Kumada H, Okanoue T, Onji M, et al: Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 40 (1): 1—7, 2010.
- 2) Hayashi N, Takehara T: Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 41 (1): 17—27, 2006.
- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al: Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination ther-

apy. *J Hepatol* 54 (4): 604—611, 2011.

- 4) Hamano M, Kamada Y, Kiso S, et al: Adiponectin negatively correlates with alcoholic and non-alcoholic liver dysfunction: Health check-up study of Japanese men. *Hepatol Res* 43 (3): 238—248, 2013.

別刷請求先 〒565-0871 吹田市山田丘 2—2
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
竹原 徹郎

Reprint request:

Tetsuo Takehara
Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

Hepatitis Measures in the Job Area

Tetsuo Takehara

Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

Hepatitis is a frequent disease to often meet within the job area. In this report, I would like to introduce about the matter that it is easy to become a pit fall in the medical treatment in the job area about hepatitis B, hepatitis C, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It has been thought that the infection of hepatitis B virus (HBV) in the adulthood generally develops overt hepatitis and ends by transient infection, but sexual transmission of HBV by Genotype A increases recently in the urban area and is known to fall into persistent infection in approximately 10%. Thus, it is necessary for warning because in later years even job level may experience asymptomatic hepatitis B to reach the persistent infection from new infection. The basics of the treatment for the hepatitis C are virus eradication with the antiviral treatment, and the progress of the recent antiviral therapy is remarkable. You should refer all hepatitis C patients to hepatologists to determine whether there is the indication of the antiviral treatment. On the other hand, you should recognize that a risk of the liver carcinogenesis dramatically declines but still remains after eradication of HCV with the antiviral treatment. Thus, a periodical follow-up is necessary for those patients. Approximately 10% of fatty liver which is increasing in the job area is progressive NASH that may progress to cirrhosis, liver cancer in the future. The fatty liver patients who are not relieved even after restricting diet and exercising should be referred to hepatologists to have a medical examination and a close inspection about NASH.

(JJOMT, 61: 285—290, 2013)