

総 説

老年消化器病の現状—特に肝疾患について—

浜松赤十字病院 内科

寺田総一郎, 矢島 賢, 井手協太郎, 永橋正一, 浮海洋史, 田中隆光,
竹内泰代, 野村紀之, 大久保浩司, 俵原 敬, 杉原達男

Key words

高齢者, 肝疾患

はじめに

近年の人口の高齢化現象に伴い老年人口はあきらかに増加し, 各種疾患において高齢の患者を診療することが多い。これは当病院の特性のみならず, 全国的に介護老人が増加し多くの疾患を保持しながらも各種施設や病院で入院する率が増えていることも一因であろう。一般に高齢者の消化器疾患では, 症状が若中年の患者層に比べ不顕性であることが多く老年者の消化器病について精通することが求められる。本稿では特に肝疾患を中心とする老年消化器病の現状についてレビューした。

I. 高齢者の定義

日本老年学会では65歳以上を高齢者と定義している。高齢者の定義として, その年代の平均余命を算出し決定するという方向もあり, その時代による変化しうる。しかし, 肝臓の病理学的検討によれば70歳以上で萎縮等の変化が進行することが知られており¹⁾ 昨今の雇用の現状からも70歳以上を高齢者と考え検討する考え方もある。なお, 老年者の消化器病に関する多くの論文ではその対象年齢を60歳以上にしたり, 70歳以上という報告例もあり一定していなかった。また, 超高齢者の検討を行っている論文もあるが, それも90歳以上や100歳以上を対象とする例もあり一定ではなく, それは統計学的に有意となりえる対象症例数にもよるものと思われた。

II. 高齢者の肝疾患について

20年ほど前の医療に比べ肝疾患患者の年齢は明らかに高齢化に突入している。その原因として(1) HCV Abが発見され, 以前非A非B型肝炎と称された疾患の多くがC型肝炎となり疾患群の定義が明確になり, またHCV Abを用いることにより人間ドック, 献血者そして一般の外来診療でのスクリーニングが簡便になったこと, そして, C型肝炎に対する治療がHCVのgenotype, ウイルス量に応じてIFNの使用法などを中心に進歩し奏効率もあきらかになってきたこと, アルコール性肝障害と以前の非A非B型肝炎の区別がより明確になったこと, (2)出生後のHBワクチンの普及により母子感染によるB型肝炎の罹病率が減少し, 急性や慢性B型肝炎に対する治療も十分ではないが進歩してきたこと, (3)アミノ酸製剤を中心とする治療により, 肝硬変特に肝不全症例で予後がよくなったこと, 肝硬変に多く合併する胃食道静脈瘤に対する胃十二指腸ファイバーを中心とする治療の進歩, (4)肝腫瘍に対する治療の進歩, 特にRFAなどの肝癌に対する狙撃治療や, シスプラチンを中心とする抗がん剤の使用法の進歩により生存期間が延長したこと, (5)慢性肝疾患に対する肝移植例の増加などが考えられる。

1. 高齢者の肝疾患の症状

肝疾患の多くは無症状であるが, 高齢者でも例外ではなく多くの場合無症状である。以前は高齢者で黄疸や全身倦怠感, 右季肋部痛などで偶然発見される肝腫瘍例があったが, 最近のスクリーニ

ング検査などでこれらの進行例は肝癌例では少なくなっている。しかし、閉塞性黄疸等で発見される膵癌や胆嚢癌の進行例はまだ多い。

2. 高齢者の肝臓の形態と肝細胞

高齢者の肝臓の形態に影響を与える因子として老化と既存の肝疾患の影響が考えられている。すなわち、老化の場合は肝臓全体が萎縮し²⁾、肝細胞数は減少し代償的に肝細胞質の肥大や核の巨大化がみられる^{3, 4)}。およそ70歳では肝の重量は成人の70%くらいと考えられている¹⁾。一方、既存の肝疾患たとえば肝硬変例の場合は左葉の代償的な肥大がみられ、その後両葉ともに萎縮する。

3. 高齢者の肝機能検査値

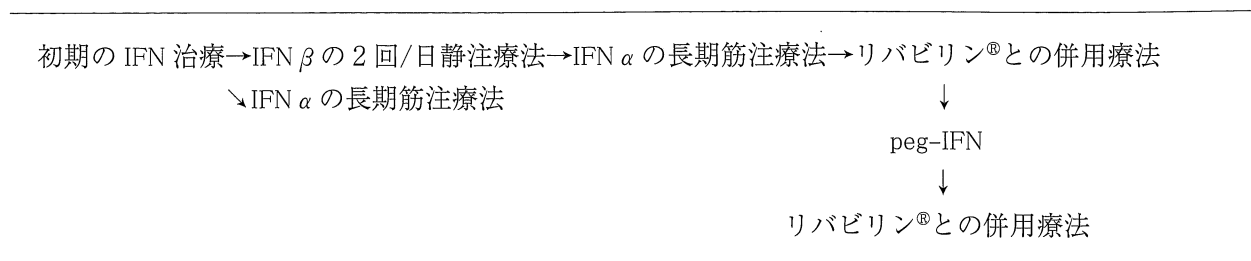
高齢者の肝機能検査値に関する報告は多い。一般に血清 GOT, GPT, γ -GTP 値は各年齢層群間で正常値域内の変動はみられるものも差異がないとされている。正常値域内ではあるが、GOT 値は加齢とともに上昇傾向にあり、GPT, γ -GTP 値は低下傾向にあるとされる^{5, 6)}。また、血清総蛋白とアルブミン値は加齢とともに低下し⁷⁾、QOL のよい高齢者は血清総蛋白とアルブミン値は高値を示す⁸⁾。血清 ALP 値は加齢とともに上昇し特に閉経後の女性で骨粗しょう症のため増加すると報告されている^{9, 10)}。HCV Ab 陽性例の中に、各種健診や一般診察の中での多くの検査にもかかわらず高齢者においてはじめて発見される例や本人が初めて気付く例がある。その理由として採血を殆ど行っていなかったり、健診の項目の中に HCV Ab のチェックのない場合そして陽性であると本人が告知されてもまったく本人が関知していないことも往々にして経験する。このような時、患者に HCV Ab 陽性であることを伝えると非常に驚くことが多い。現在、本邦では HBV 陽性患者に比べ HCV 陽性患者は明らかに多く存在するので、健診の項目の中に HCV Ab の項目のさらなる必須化、そして一般に対する肝炎ウイルスの繰り返す啓蒙が今後も必要であろう。

Ⅲ. 高齢者の慢性ウイルス性肝炎とその治療

高齢者の慢性ウイルス性肝炎の大部分は B 型と C 型に分けられる。一般に慢性 B 型肝炎の方が C 型に比べ罹患年齢が若年であり¹¹⁾、それは本邦における慢性 B 型肝炎の origin が海外と異なり母子感染が多いという理由にもよる。しかし、近年では若成年者を中心に母子感染でない感染、すなわち性行為などの水平感染による感染例が増加しており今後、B 型肝炎ワクチンの普及により母子感染が減少し罹患数自体は減少するが、逆に罹患年齢の高齢化も予想される。また、70歳以上の高齢者では慢性 C 型肝炎の比率が若中年者に比べ高率となり、その理由として B 型慢性肝炎に罹患した症例は高齢者になる前に重症型肝炎、肝硬変また肝癌に罹患しておりすでに死亡していることも考えられる。確かに免疫学的にも B 型肝炎ウイルスに比べ C 型ではやや mild ではあるがただらと持続感染が続くことが知られておりそれも理由のひとつとして考えられる。

最近の抗ウイルス療法の進歩により慢性 C 型肝炎を中心に顕著な効果がみられている。すなわち、HCV genotype 2a 型では高ウイルス量にもかかわらず70~80%の率で血中ウイルスの消失がみられている。過去の IFN の種類にかかわらず連日治療を行った時代から IFN β の2回/日 静注療法、そして IFN α の長期筋注療法、リバビリン[®]との併用療法、さらには peg-IFN による1回/週の皮下注療法へと進化している(表1)。このような IFN の変遷により以前の IFN 療法で必須であった副作用の一つである発熱現象が peg-IFN では減少し、逆に副作用として好中球、血小板の減少や貧血の率が高率となり、peg-IFN では1回/週の皮下注の前に CBC と好中球数の測定が必須となっている。これは好中球の体内分布の変化と考えられているが、血小板や赤血球の減少とあわせて考えると骨髓抑制作用があるものと思われ、IFN の種類により副作用も変化してきている。慢性 C 型肝炎に対するこのような懸命な抗ウイルス療法により血中 HCV-RNA 陽性の慢性 C 型肝炎症例は徐々に減少してきているが、高齢者の

表1 慢性C型肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷



HCV-RNA陽性の慢性C型肝炎症例や genotype 1b型でHCV-RNAの高ウイルス量の症例などの難治性の慢性C型肝炎例は残存している。高齢者の慢性C型肝炎ではIFN治療が効きづらく難治性の肝炎の一つと考えられており、これは長期のウイルス血症の持続により免疫学的変動を生じにくいのも原因の一つと思われる。また、血小板減少やうつなどの精神症状も生じやすく血液生化学上の変動や症状の変化についても若中年者に比べ注意が必要である。

一方、慢性B型肝炎では現在、治療法で膠着状態にあり、IFN治療も保険上、慢性C型肝炎のように長期使用は不可能で、一時使用しやすいと考えられたゼフィックス®も使用1年以内の耐性株の出現 (break through) の問題があり、この肝炎の治療には今後さらなる進歩が必要と思われる。自験例でも天然型IFNα使用後、ゼフィックス®を使った症例で1年後break throughが出現しpseubを起こし治療に苦慮した。高齢者においても上記のような治療の感触は同様であるが、先に述べたように高齢者では慢性B型肝炎の比率は若中年者に比べ減少しており、すでに肝硬変や肝癌を合併している例が多い。高齢者慢性B型肝炎に対するIFN治療の注意点は先に述べた慢性C型肝炎に対するIFN治療の留意点と同様である。

IV. 高齢者のウイルス性肝硬変とその治療

以前に比べウイルス性肝硬変患者の平均寿命は現在明らかに高齢化にシフトしている。その理由として(1)肝硬変、特に肝不全患者に対するアミノ酸製剤など治療の進歩、(2)IFN治療などによる慢性ウイルス性肝炎患者の減少や予後の改善が肝硬

変患者の減少や予後の改善につながっていること、(3)腹水に対する治療の進歩、(4)無菌性腹膜炎に対する抗生剤の積極的使用など肝硬変の合併症に対し早めの治療が行われていること、(5)食道・胃静脈瘤や胃十二指腸潰瘍などの消化管出血に対する内視鏡的治療や治療器具の進歩、(6)肝移植による肝硬変の治療の進歩、(7)医学全体の進歩により肝疾患以外の合併症に対しても治療が奏効していることなどが挙げられる。確かに、20~30年前のように食道静脈瘤からの大量出血で肝不全、腎不全となり死亡する例は激減している。最近の報告では肝硬変で死亡する患者の平均年齢は69.4±11.4歳であったが¹²⁾、近年ではさらに高齢化していることが予想される。ただ、若中年例の患者に比し黄疸や腹水などの症状が低率であるという報告がみられ、それは高齢者で発見される肝硬変例は若中年者に比べ軽症例が多いためとされている¹³⁾。また、高齢者の肝硬変例の中には、初めて高齢者になり発見される例もあり、その多くは健診や人間ドックを受診していなかったり無関心の例がみられ、国民がさらに多く受診することが望まれる。また、慢性ウイルス性肝炎で述べたように、高齢者になるに従い、HCVによる肝硬変例の比率が上昇し¹³⁾、それはHBVによる肝硬変例の多くが肝腫瘍合併や肝不全などによりそれ以前の年齢で死亡していることにもよる。したがって、今後はHCVのみならずHBVに対する積極的な治療戦略が重要となろう。また、性別では、男性例がどの年齢でも多いが、女性の比率が高齢化になるにつれ増加するという報告が多い¹³⁾。

V. 高齢者の肝臓とその治療

肝臓の有病率はほぼ60歳をピークとしており^{14, 15)}、高齢者では若中年者に比べ低率である¹⁶⁾。その根拠として若中年者ですでに肝臓を発症している症例が多いとされている。原因別では、若中年者の肝臓症例に比し、高齢者ではC型肝炎ウイルスによるものが高頻度であり^{17, 18, 19)}、その理由として母地となる肝硬変群でその現象がすでに生じているためであろう。そして、性別では女性の占める割合が増加し^{15, 18, 19)}、それも肝硬変群ですでにその傾向を持っているからである。しかしながら、最近の高齢化現象により、肝硬変例も高齢化すれば肝臓になる率が多いことが予想され統計等の見直しも今後必要であろう。また、高齢者の肝臓では体力、心肺機能の低下や合併症も多いことから手術を治療の選択とする例は少なく、実際手術を行っている例は少ない¹⁷⁾。そして、TAE, RFAなどが治療の選択となっており、奏効率を上げている。今後は諸外国のように肝臓合併例に対する肝移植の例も多くなってくることが予想される。自験例で、超高齢者の中には血中AFP 18000近くの高値をとりながら、訪問看護のみで積極的治療を行わず2年生存した例もあり超高齢者で長期生存が認められる場合がある。

VI. 高齢者の薬剤性肝障害

一般に高齢者では、生体の免疫反応が若中年者に比べ低下しており²⁰⁾ 薬剤性肝障害を起こす率は高くないという報告^{21, 22)} が認められる。確かに免疫反応は低下しているかもしれないが、その方向が正常ではないことは高齢者でもむしろ多いのではないか。また、合併症が多いため必然と投薬の種類も増加し、薬剤性肝障害も高率であると筆者は考える。経験上、高齢者で薬剤性肝障害を発症した場合、長期化することが多く、若中年者と同様、胆汁うっ滞性肝障害の場合さらにその傾向は強い。実際、薬剤性肝障害を生じたとき、その原因と考えられる薬剤も多数であるため原因薬剤の特定は困難であることが多く、薬剤をすべて中止するかまたはすべての薬剤の内容の変更を迫られ

ることもある。一方、最近ではこのような保険収載医薬品以外に健康食品による薬剤性肝障害の例も多く報告され、高齢者もその例外ではない。筆者らの検討では^{23, 24)} ウコンなどを中心とする健康食品による薬剤性肝障害の症例は14例認められ、その平均年齢は53.5±16.3歳、男女比は8:6であった。そのうち、70歳以上の高齢者は4例(28.6%) 観察されている。

VII. 高齢者の自己免疫性肝疾患とその治療

自己免疫性肝疾患は大きく、自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性肝硬変(PBC)に大別される。Waldenström²⁵⁾により最初に発見されたAIHは中高年齢の女性に多く観察される疾患であるが、以前考えられた以上に本邦では高齢者で多く観察され、劇症型は予想以上に少なくなっている²⁰⁾。これは積極的なステロイド療法が奏効しているものとも考えられるが、人種差など欧米人と異なるgeneticな影響も考えられる。一方、PBCも高齢者でありながら生存する例も増加し、ウルソ療法や場合によっては肝移植などの治療の進歩によることが多い。

VIII. 高齢者の脂肪肝とその治療

高齢者の脂肪肝については若中年者に比べて減少するが²⁶⁾、原因不明例が増加する¹⁶⁾と報告されている。また、近年提唱されているNASH(nonalcoholic steatohepatitis, 非アルコール性脂肪肝炎)は、Ludwig²⁷⁾により提唱されアルコール非摂取者の一部の脂肪肝で実質の炎症、壊死、線維化が生じ肝硬変や肝細胞癌へと進展する病態であるが、高齢者で増加しているかどうかは不明である。本邦では年齢を問わず約100万人の患者が存在すると推定されている²⁸⁾。しかし、高齢者で食欲低下のため脂肪乳剤を点滴し、NASHをきたし、中等度の肝障害、黄疸を生ずる例があり注意が必要である。その場合、GOT, GPTは高値を示すがALPやγ-GTPも中等度以上に上昇することが高率にみられる。脂肪乳剤を中止するとゆっくりではあるが徐々に肝障害は改善する例が多い。

IX. 高齢者のアルコール性肝障害について

臨床上特に問題となるのは、アルコール依存やアルコールによる肝硬変例であるが、共に若中年者よりの過度の飲酒による場合が多い。アルコール性肝硬変で死亡した患者の平均死亡年齢は59.8±12.1歳であり、死因として肝不全によるものが多数を占めるもののウイルス性肝硬変例に比べ肝癌によるものは少なく、吐血や不慮の死因が多い¹²⁾。すなわち、高齢者のアルコール性肝障害は、高齢者で突然始まるというより若中年者の頃からすでに始まっており、若中年者時代からの禁酒や節酒の励行が必要である。

おわりに

高齢者の医療は過去、現在そして未来にかけ永遠の問題である。本稿では特に肝疾患を中心とする消化器疾患についてレビューしたが先人の業績は多く改めて敬意を表したい。本稿ではやや偏っていた部分や新しく判明した知見を書き加えまた是正しながら論じた。高齢者の疾患は個人の人生を含め医師各々が経験遭遇する疾患であるが、高齢者社会の中でこのような老化現象を鑑みながら治療を論ずることが今後も必要となろう。

文 献

- 1) 谷川久一. 肝臓は老化を制御する: 高齢消化器疾患の世界と日本の現状からみた21世紀の行方. 日本高齢消化器医学会議誌 1999; 1 (2): 8-14.
- 2) 佐藤裕美子, 佐藤博明, 坂井志津ほか. 加齢に伴う肝形態の変化に関する検討: 超音波を用いた検討. 日本老年医学会雑誌 1993; 30: 660.
- 3) Popper H. Aging and the Liver. In: Popper H, Schaffner F, editors. Progress in liver diseases vol. 8. Philadelphia: Saunders; 1986. p.659-683.
- 4) 佐藤秩子. 老化と肝・胆・膵. 老化と疾患 1999; 12 (2): 19-25.
- 5) 長谷川格, 溝口靖紘, 安積正紀. 高齢者における肝機能検査値の解析. 消化器科 1992; 16: 82-87.
- 6) 山雄健次, 大橋計彦, 松浦 昭ほか. 老化と肝・胆・膵機能. 老化と疾患 1999; 12 (2): 28-31.
- 7) 奥村英正, 荒牧琢巳, 赤染悌三. 肝臓の老化と病気. 臨床と研究 1987; 64 (5): 1543-1547.
- 8) 浅井幹一, 井口昭久. 高齢者の検査値の読み方. 臨床と研究 1995; 73: 9-12.
- 9) 門奈丈之, 伊達ちぐさ. 加齢と肝機能. 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京: 医学図書出版; 1997. p.115-119.
- 10) 出木谷寛, 寺村早苗, 村上元庸. 肝機能検査: 高齢者の臨床検査基準値. 日本医師会雑誌 1995; 114: 673-676.
- 11) 下村宏之, 藤岡真一, 辻 英之ほか. C型慢性肝炎より肝硬変への進展様式: B型慢性肝炎との比較. 日本臨床 1995; 53: 720-726.
- 12) 寺田総一郎, 塩崎裕士, 三浦聡之ほか. 過去5年間における肝硬変の成因別実態. 小林健一, 清澤研道, 岡上武編集. 肝硬変の成因別実態. 東京: 中外医学社; 1999. p.195-198.
- 13) 山尾純一. 肝硬変症. 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京: 医学図書出版; 1997. p.212-216.
- 14) 岡本英三, 有井滋樹, 内野純一ほか. 原発性肝癌に関する追跡調査 第12報. 肝臓 1997; 38: 317-330.
- 15) 奥田道有, 藤井香, 岡崎宗子ほか. 肝細胞癌. 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京: 医学図書出版; 1997. p.217-220.
- 16) 神谷尚則, 有山 襄, 須山正文ほか. 加齢と肝の画像診断(1). 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京: 医学図書出版; 1997. p.101-107.
- 17) 岡崎伸生, 岡田周一. 肝細胞癌. 現代医療 1993; 25 (7): 266-269.
- 18) 谷川久一, 田中正俊. 肝癌. 中澤三郎, 福井

- 博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京：医学図書出版；1997. p.331-334.
- 19) Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, et al. Impact of aging of the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2003；38 (8)：894-900.
- 20) 下村宏之, 辻孝夫. 肝炎. 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京：医学図書出版；1997. p.206-211.
- 21) 浪久利彦, 駒田敏行, 北見啓之. 老年者の薬剤性肝障害. *Geriatric Medicine* 1983；21：1181-1187.
- 22) 溝口靖紘. 薬剤性肝障害の臨床. *内科* 1986；57：1039-1043.
- 23) 寺田総一郎, 永橋正一, 日比紀文. 健康食品と肝障害 ウコン. *栄養-評価と治療* 2004；21 (3)：63-66.
- 24) 寺田総一郎, 永橋正一, 日比紀文. ウコンを中心とした健康食品による肝障害. *老年消化器病* 2004；16 (2)：101-107.
- 25) Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsche Zeitschrift für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten* 1950；15：113-121.
- 26) 菊池英亮, 福井 博. 脂肪肝. 中澤三郎, 福井博編集. 老年消化器病の現況と将来. 東京：医学図書出版；1997. p.224-227.
- 27) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis：Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980；55：434-438.
- 28) 西原利治, 小野正文, 大西三朗. NASHの診断. *日本消化器病学会雑誌* 2004；101：1183-1187.