

肝炎の診断・治療の最新情報

宇治徳州会病院 消化器内科
部長 小畑 達郎

C型慢性肝炎とはどういう病気か？

なぜ肝炎は広まったか。それは「医原病」 治療は、国の責任で



紹介いただきました宇治徳州会病院の小畑です。

薬害C型肝炎がどういう意味を持っているのかを最初にお話をします。C型肝炎、ウイルス性肝炎は日本の国民にとってどういう病気なのでしょう。結核が第一の国民病で、肝炎が第二の国民病と言われた時期があります。確かにそうだなと思います。

B型肝炎、C型肝炎ですが、概数ですが日本には350万人から400万人

のウイルス性肝炎の患者がいらっしやって、毎年4万人が肝ガンで亡くなられています。このウイルス性肝炎がいったいどうやって国民の中に入ってきたか。これは、半数以上が「医原病」なのです。予防接種などの注射器と針の使い回しが、かなりの比率を占めていると推定されます。日本の国民の親戚をたどっていくと一人はB、C型のウイルス性肝炎患者にぶち当たりますね。使い回しがなかったら、こんな状況にはならなかったでしょうね。

欧米諸国はどうか。C型肝炎が国民病であること違いないのですが、なぜそうなったのか。これは、ベトナム戦争で若者が空虚になり、異常を感じ麻薬に走った。特にアメリカ合衆国でC型肝炎がはやったのです。ですから、ここでは、日本の国民のC型肝炎患者より平均年齢が約20歳若いのです。B型肝炎は、欧米諸国は我が国の10分の1の比率でしかありません。

何故こんなに差があるのでしょうか。アジア・アフリカでウイルス性肝炎が多いことをみると、そこに鍵があるのではないのでしょうか。ですから、ウイルス性肝炎の治療は国が責任を持って公費でやるべきだというのが私の考えです。

それを拒んでいる国の姿勢の突破口となるのが、薬害肝炎の裁判であろうと思っていたのですが、その成果がすでにかなり現れて、インターフェロンに限ってはありますが、ウイルス性肝炎であれば、一年間は公費で医療費を賄うところまで来ました。今後どうなる

かは、このたたかいが引き続きどうなるかということにかかっていると思います。

欧米ではどうか。フランスでは輸血後肝炎とすることが認定されれば、患者さん一人あたり 3000 万円の国家賠償が法律で定められています。このような前例があるのですから、日本でもがんばれば、ウイルス性肝炎は国に責任があるのだということをはっきりさせることが出来ると思っています。

感染者の 8 割が感染を持続。28%が肝不全・肝ガンで死に

肝炎の診断に移ります。

C型慢性肝炎はどのような病気か。アメリカ合衆国のガイドラインの「HCV 感染症の自然経過と転帰」の資料を見ると、C型肝炎に感染するとそのうち 20%が自然回復、残る 80%



は感染が持続し、患者となり、治療の対象となります。このうち 30% (全患者の 24%) が GOP、GTP があまり動かずに進行が乏しいということになり、40% (同 32%) は進行性であり、残り 30% (同 24%) は、重度進行性、従って、全体の 8 割の中の 7 割、全患者の 56%が、抗ウイルス療法が必要な患者となっています。

抗ウイルス治療を行った患者の 50%は治療効果でウイルスが消滅し、残りの 50%は治療無効となっています。つまり抗ウイルス治療を行った患者の 50%は、改善し、無効の 50%は最終的には肝不全または肝ガンで死亡を迎えるということになります。

先進諸国の原発性肝ガンの死亡率は、一番はアメリカ合衆国、90 年代はもともと肝ガンの死亡率は低く、10 万人あたり 2・3 人だったのが 7・3 人に倍以上になりました。そのほとんどが C 型肝炎。フランスは元々 7・5 人と多かったのが、10・2 になった。イタリアは、4・8 人だったのが、フランスを抜いて 10・9 人になった。イタリアも C 型肝炎が中心です。日本は 10 万人あたり 80 年代 19・0 人だったのが、90 年代 40・0 人と倍増しており、先進国のなかで最大のウイルス肝炎の被災国です。

C 型肝炎の進行と肝発ガン率ですが、肝臓学会の「C 型肝炎に起因する肝ガンの撲滅に向けて」パンフレットでは、肝臓の硬さが、非常に柔らかい段階 (F 1)、中程度の段階 (F 2)、肝硬変の一步手前の段階 (F 3)、肝硬変 (F 4) の段階と、肝臓の硬さがのステージの進行に従って年率の発ガン率が増え、F 4 の肝硬変の段階では、8%となっています。

この8%という数字には男女差があり、男性は年間発ガン率10%で、10人の男性の肝硬変患者がいれば、10年後には全員が肝ガンになっている。女性は5%、20年かかるという発ガン率の差があります。

この患者さんが、抗ウイルス治療、ウイルス駆除をすると肝臓の状況は改善します。一段階ランクが上がるのが8年から10年で病気が進行するのですが、半分の5年くらいで1ランク改善される。従いまして重度の慢性肝炎でもインターフェロン治療でウイルスが消失して15年経てば正常に戻るようになります。

国立病院長崎医療センターの資料で見ても、C型慢性肝炎のステージ別の発ガン率は、もともと柔らかい段階の慢性肝炎の方は20年経っても半数くらいしか肝ガンにならないが、重度の方は、15年以内で大体全員が肝ガンになっています。

また、C型肝炎に感染した人の輸血時の年齢と肝ガンの発ガン時の年齢を集計すると、奇妙なことにどの時点でC型肝炎ウイルスが入ってきても、大体60才から70歳代で肝ガンになっている。C型肝炎ウイルスを患者さんは、ウイルスが早くから入った人は進行が遅く、遅くにウイルスが入った人は進行が早くて、結果的に、60才代の後半から70才代の後半に肝ガンになるだろうということです。

このことは、欧米の同様の調査でも明らかになっています。どの時点でウイルスに感染したかにかかわらず、60才くらいで肝硬変になる。50才代でウイルスに感染した人は10年から15年程度で100%肝硬変になるのですね。従って65才までに肝硬変になるのです。40才代の方は20年から25年かけて100%肝硬変になります。結局60才代の前半から65才くらいまでに肝硬変になるのです。その後は、ヨーロッパのC型肝炎もアメリカ同様わが国の患者さんよりかなり若いので判らないですが、今後明らかになっていくと思います。その後は10年くらいたてばみんな肝ガンになってくると思われま

す。欧米では、肝硬変までは判っていますが、肝ガンとC型肝炎への感染がリンクしているかどうかについてはきっちと判っていない。これは、こういう経験がないから、患者を診ていないから理解していないのですね。今後、彼の地でも肝癌になるC型肝炎患者がどんどん出てくると、彼らも同じ意見になってくるでしょう。そういう意味では、C型ウイルス性肝炎の研究は我国が世界で最も進んでいる、こういう患者さんを治療することに関して言えば、我国が最も進んでいるのですね。

肝ガンはインターフェロン治療で抑制できる ガンになってから闘いますか？ ガンになる前に闘いますか？

日本では1992年にC型肝炎へのインターフェロン治療の保険適用が始まりました。肝ガンを予防するために、最初からそういうつもりで私たち専門医はやっていたのですが、こ

れほどはっきり差が出るとは当時は思っていなかったのですが、インターフェロン治療の効果があってウイルスが消えた「完全著効」の方の、発ガン率は5年で1・5%、10年後でも1・5%、ウイルスは消えなかったがGOT、GPTが正常になってきたという「不完全著効」の患者さんも、5年で2%、10年でも2%となっています。そういう人たちからは、肝ガンはほとんどでない。しかし、インターフェロン治療が無効だった方が、5年で3%、10年で15%、無治療の方々が、5年で5%、10年で12%と、どんどんガンが出る。

逆に言うとC型原発ガンは、インターフェロン治療で著明に抑制が可能ということです。だから、C型肝炎というのはある意味単純なのです。どう単純かということ、「あなたはガンになってからたたかいますか、ガンになる前にたたかいますか」ということです。

私は見ていた患者さんでも多くの例があります。25才の未婚の方、結婚する前の検査でウイルス感染が判った。肝炎は起こっているけれど激しくない方でしたが、半年間のインターフェロン治療で完全治癒され、その後結婚され、子どもも生んでおられます。

また、66才の女性は肝硬変の一手手前でした。2回のインターフェロン治療でもウイルスは消えませんでした。GOT、GPTは正常化し、今は80才くらいですが、肝ガンが出ないで推移しています。

血小板数で判る肝炎の進行度合い

C型慢性肝炎の進行度合いは、血液検査では予想しにくいのですが、血小板の数でかなりあてることができます。血小板の数の正常値が20万とすると、15万~18万あるとかなり柔らかい段階、13~15万だと中程度の段階、10~13万だと肝硬変の一手手前、10万を切るとそれは肝硬変。これで8割方当ります。

しかし、C型慢性肝炎のインターフェロン治療をする場合には、どれくらいインターフェロンを使ってウイルスをくい止めたら結果として発ガン率が下がったかというデータを次の世代のために残したいということで、インターフェロン治療の場合には血液検査だけでなく肝臓の一部を取って、そして、慢性肝炎がどの段階にいたっているかを明らかにしてから治療するのが一般的です。少なくとも肝臓専門医はそのようにしていると思います。

進歩するインターフェロン治療 難治性タイプの治療効果も向上

実際にインターフェロンの治療をした方の経過の例をご紹介します。中学校の教師の36才の男性は、1993年に1回目のインターフェロン治療を受けましたが、治療中はGPT値が下がりウイルスも消えているのですが、止めるとウイルスが出てきていました。治療中に血中のウイルス量が検査で量れるようになったので検査すると、その方は血液中のウイルス量は1ccあたり100万匹いることが判明しました。多い量なので、特にインターフェロンの打ち方を工夫し、毎日、2週間インターフェロンをうつインターフェロンβの治療を行った後、週1回、週間単位のインターフェロンの治療を行った結果、ウイルスが消えてしまいました。この方は、現在まだ、教師をしておられますので、年に2回、夏休みと春

休みに肝ガンのチェックをしています。

さて、日本では 1992 年に始まったインターフェロン治療はその後十年あまりを経てだんだん成績が進歩してきました。実は、インターフェロン治療効果が 3 つの決定要素がありまして、一番決定要素で強いのが C 型肝炎ウイルスの型です。I 型と II 型がありまして、I 型がだいたい 8 割方できて、II 型の方が少ない。ところが、実際は I 型の方が効きにくい。

2 つ目のポイントは血中のウイルス量が多いか少ないか、だいたい基準になるのは血液 1 cc 中に 100 万匹いるか、いないか。百万匹以上いる人は治療が難しい。百万匹以内の人はインターフェロン治療で治りやすい。3 番目の要素は慢性肝炎がどこまで進展しているか。もちろん F3=肝硬変の一手前まで行った人は直りにくい。おそらくインターフェロンなどの薬が肝臓の細胞に届きにくいのだろう。それが、インターフェロンの治療効果が及ばない、届かない原因だろうと考えられる。

インターフェロンの効果が低い I b 型でウイルスが非常に多い方のインターフェロン治療の効果がどう向上してきたか。初期の治療の中心であった週 3 回のインターフェロン治療。半年間この治療をした人で効果があるのは 2%。治療困難な型の人にはたった 2% の効果しかない。ということで、1990 年代半ばには一時期、インターフェロンの治療がどうせやっても効かないから、しんどい思いするだけだから、医療費が高いしということで控えられた時期がある。それは、この成績が物語っている。ほとんど治らなかったのですね。

ペグインターフェロンと飲み薬リバビリンの併用療法

それが、2002 年に週一回のペグインターフェロンという治療法、薬が出てきました。この単独治療を一年間治療すると、16%、だいたい 2 割くらい治るようになってきた。ここに光が射し込んできた。前後しますが、2001 年からインターフェロンの週 3 回の投与にリバビリンという飲み薬を併用するという療法が始まりました。2001 年に始まったこの治療で、大体 25%、4 分の 1 が I 型高ウイルスであっても治るようになったのです。

現在のスタンダードの治療であるペグインターフェロンとリバビリンの併用療法であれば、48%、約半数が治る。したがって一番直りにくい I 型高ウイルス量であっても、現在は半数が治りますし、しかも、投与期間が 48 週だけでなく、延長すれば治りそうだという人の場合は、現在は 72 週、一年半まで治療期間を延長することができますので、まだ治療を受けていない方はぜひトライしていただきたい。

治療による副作用について

C 型肝炎の飲み薬であるリバビリンの併用治療が奨励されているのは、年齢 65 才以下、血中のヘモグロビン値 13 g/m l、高血圧・糖尿病という基礎疾患がない、体重は 40 kg 以上の方です。

飲み薬の併用療法で副作用が出にくいのは若い方です。あんまり貧血がないほうが良い。ヘモグロビンの値ですね。飲み薬の併用療法では、貧血は必発。特に40歳以上の方は、貧血が必発だと考えてよいと思います。若い人はないですが、40歳以上の方は、貧血がでます。できればもともと貧血がない方が良いでしょう。

基礎疾患として、高血圧と糖尿病があると脳出血を起こす確率が高くなる。どういうことかということ、インターフェロンの治療でインターフェロン網膜症という網膜に出血をきたすものがあります。実は、網膜の血管というのは頸動脈が頭蓋内に入って、頸動脈から別れて最初に出てくるのが眼底の動脈でして、眼底の動脈を見れば脳の動脈がどういふ変化があるのかが良くわかるのです。

それで、眼底の変化を見て、眼底出血が起こっているケースは、脳出血も多かれ少なかれ起こっているのではないかと、ということが疑われますので、糖尿病があるとそういうリスクが高くなりますので、私も糖尿病のある人には、このリバビリン併用療法はやりません。東京のある病院では、そういう危険性があるけれど、「それを了解しますからやってください」と、証書を書かしてからやっているということです。

ですから、肝ガンの予防とはいえ肝炎を治療しようとして脳出血になっても困りますので、そういうリスクがない方が良いでしょう。

体重が軽いと、体重あたりのインターフェロンの投与量が過量になりやすいのです。したがってあんまりツイギーのような体形では困ります。

リバビリンの併用療法でどれくらいの副作用が出るのか。だいたい倍増します。インターフェロンの単独療法が7・7%から14・1%へと。インターフェロン治療は、もともと副作用がある治療です。リバビリンという飲み薬を併用する一番効果の高いスタンダードな治療は副作用もそれだけ頻度が高いのです。

ペグインターフェロン。この「ペグ」というのは、ポリエチレングリコールという言葉の略です。ポリエチレングリコールを結合したインターフェロンが血中を流れていきますと、長いことかけて、だんだん、ポリエチレングリコールが離れ、インターフェロンがゆっくりと血中に流れ出てくることになります。

ペグインターフェロンには、2種類あって、 $\alpha 2A$ と $\alpha 2B$ があるのですが、 $\alpha 2A$ というインターフェロンは、インターフェロンそのものに対する抗体ができやすくなって、人によっては抗体が出来ることによって薬が効きにくくなる弱点を持っていたのですが、ペグ化することでそういう抗体ができにくくなりました。ですから、 $\alpha 2A$ も良い薬だということになってきました。

このペグインターフェロンとリバビリンの併用療法は、各種のデータでもインターフェロン単独療法に比べ高くなっています。



これらの治療の進歩によって実際、ウイルスを排除した方が多くおられます。

50才の男性の方は、長いこと悩んでおられましたが、インターフェロンとリバビリン併用療法で、12か月ぐらいで直ってしまいました。直った後2年になりますが、最近では、半年に一度診察するだけになって

います。

54才の男性も、ウイルスの遺伝子がI型で、ウイルス量が多い方で、肝臓の組織がF3と肝硬変の手前に行っていた。かなり進展度が高かく、糖尿病も持っておられたのでリバビリン併用療法やらず、その代わり、インターフェロン単独療法を2年間行いました。この方も治ったことが確認され、その後4年間経過しましたが、良好に経過しています。

投与の工夫で治療効果高める努力も

最後に、それでも、スタンダードなペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でも半分位の方が直らない。1型の高ウイルス量の方が半数ぐらいの方が残ってきます。恐らく20万人くらいは手強いC型肝炎ウイルスを持った慢性肝炎の方が残ってしまいます。

こういう方々に対して、今、新しい薬がどんどんと欧米で治験が始まっています。その薬が出てくる前に、私がどういう工夫をしているかということ、こういうことです。

1日2回インターフェロンを打ったあと、2ステップの間に休薬期間をおいて、免疫でウイルスをやっつける力、自分でやっつける力をつけたときにもう一度インターフェロンを打つ方法をとっています。

インターフェロンの2ステップ療法という方法もあります。インターフェロンを打ちますと、血中のウイルス量が下がります。止めますとリバウンドでウイルス量が上がります。上がった後体内に強く持っている免疫力でウイルス量が減ります。その減ったときにもう一回インターフェロンを再開します。こういう方法を繰り返してやります。

60歳代の女性の患者さんでしたが、3ステップやられてウイルスが消えました。2回インターフェロンをやられたのですが、IB型の高ウイルス量で効かなかった。1CCあたり3000万で、肝炎の進展度はたいしたことはなかったのですね。肝炎が起こって、1ステップ。2

ステップ目に調べると、ウイルスの量が多かったのですね。こりゃいけないと、もう一回行い、もう一回リバウンドを起こさせ、DPTが600ぐらいになりましたが、やめて、そのあとインターフェロンを一年間つづけました。そうしますと、こういう人も治りました。

リバビリンの併用をやらなくてもこれくらいことができます。今、リバビリンの併用療法をやって、これだけではまだ直る確率が限られるので、強化療法として、途中でインターフェロンβ2ステップ療法など、いくつかを組み合わせることによって、なんとか難治性の肝炎を押さえ込もうと取り組んでいます。

この講演は、2008年5月18日に日本共産党京都府委員会と同京都府会議員団、同京都市会議員団が開催した、薬害肝炎訴訟・肝炎治療についての報告相談会で行われたものです。

発行者の承諾なく転載することを禁じます。