特集 肝疾患の治療— 最近の進歩

順天堂医学 40(1)
P. 37 ~ 42 (1994)

肝疾患治療の今後の展望

The future prospects of treatment for liver disease

黒 田 博 之*

HIROYUKI KURODA, M.D.

最近の肝臓病治療の進歩は目覚ましく、安静療法の時代から対象療法、さらに原因療法へと進んできている。今後さらに Quality of Life を求めた治療法が開発されていくものと思われる。現在進行中の治療法として以下にあげる。1) 肝炎ウイルスに対してはインターフェロンを用いた抗ウイルス療法とワクチン療法である。突然変異株への対処が今後検討される。2) 肝癌の根治療法はまだ遠い将来であり、予防薬・制癌剤・腫瘍抗体・免疫療法などの開発は進むが、しばらくは局所療法と手術であろう。発癌遺伝子・癌抑制遺伝子・サイトカインを用いた遺伝子療法はスタートしようとしている。3) 門脈圧亢進症に対して経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術 (TIPS) が最近行われ始めている。腹水にたいして腹水濃縮再注入・利尿剤・Le-Veen シャントが、静脈瘤にはプロプラナロールが用いられ、硬化療法は待機的にも行われている。4) 黄疸では透析膜の開発によるビリルビン吸着や抗オピウム剤による痒みの治療が進められている。5) 代謝性疾患は遺伝子治療と移植を頼りにしている。6) 移植は社会的同意が何時得られるかである。7) 人工臓器は機能を限定して開発され、全体的な肝臓は夢とも言える。9) アルコール性肝障害は最後まで残る肝臓病かもしれない。

近い将来、実行されるものもあれば、技術的・学問的レベルでさらに先送りになるものもあり、治療法の進歩には社会的同意も必要である。学問としての展望に多くの興味をもたれることは、それに反比例して患者さんには近い将来での治療が難しいことになる。

キーワード：肝疾患治療、インターフェロン、遺伝子療法、食道静脈瘤、今後の展望

Key words: treatment of liver disease, interferon, gene therapy, esophageal varices, the future prospects

はじめに

〈肝疾患治療の今後の展望〉というテーマはあまりに巨大過ぎて、私には持て余しますが、考え方によっては競馬の予想屋のようなこととも考えら

れる。私が医師になって、最近20年間の消化器病における進歩は、診断においては勿論のことながら治療においても、今、考えて見るに目を見張る進歩である。特に肝臓病においては安静を唯一の治療とし、当時、故有山理事長が「肝臓は暗黒の臓器」といわれていたことを思うと隔世の感がする。少し歴史を振り返って見ると、1945年の、今から50年前にトランスアミナーゼが臨床的に応用され、肝障害が症状なしに診断できるようになり、慢性肝炎の考え方がされ、肝生検により病理学的な裏付けもなされるようになってきている。1967

* 江東病院内科 (順天堂大学医学部消化器内科学講座客員助教授)

Koutou Hospital, Department of Medicine,
Tokyo, Japan

** 第267回順天堂医学会学術集会 [Nov. 20, 1993 開催]
(Dec. 13, 1993 原稿受領)

年にオーストラリア抗原が発見されウイルス肝炎としての考え方が大きく進歩し、近年、A.B.C.D.Eの肝炎ウイルスの抗原・抗体系が確立され、診断が確実になってきている。その間、肝臓病に対する各種の対症療法も進歩し、特に肝硬変の生存率が上昇し、非代償性肝硬変や肝癌の増加と診断法の進歩があり、小さな肝癌・早期肝癌の治療もいろいろな方法で可能になってきている。対症療法の進歩による Quality of Life を目指すのみならず、さらに原因療法へと進歩してきて、肝疾患の根本的な消滅を目指している。

ウイルス

1. インターフェロン

ウイルス性肝炎のB型やC型ではインターフェロンが近年、応用され良い結果が得られているが、無効例も多く報告・経験している。再投与や長期投与には保険上の制約もあり、各種の投与法が開発されつつある。治療の過程でのウイルスの突然変異株の出現も、治療抵抗性と深い関わりを持っていることが明らかになり、すなわちウイルスに対する生体側の反応よりも、ウイルスそのものの変異によることも明らかになってきている。

B型肝炎ではHBe抗原の陰性化や、HBe抗体の陽性化が肝炎の沈静に重要のようであるが、HBe抗体陽性にも拘わらずトランスアミナーゼの変動するものも見られる。最近、ウイルスの遺伝子学的検討により突然変異株であることが解ってきているが、これらに対する治療は将来の問題となる。現在、HBe抗体陽性でトランスアミナーゼの変動するB型慢性活動性肝炎で、トランスアミナーゼの正常化に対してはインターフェロンが有効であることが経験され、このような症例へのインターフェロンの保険診療への適応も将来の問題である。また、B型肝炎ウイルスは劇症肝炎や急性肝炎重症型を起し易く、これらの症例にはインターフェロンの保険上の適応はないが、肝機能を正常化させるにはインターフェロンの有効性が報告され、劇症肝炎では生命に直接影響を及ぼ

すものと思われ、原因療法になりうるか、否かが明らかになってくるものと思われる。

C型肝炎に対するインターフェロンの使用は、研究レベルから一般臨床レベルへ移行し実際の効果がためされ始めている段階である。インターフェロンの効果が現在30～40%といわれ、対象症例により有効率の上下が報告され、臨床第3相試験をかねての発売と言われている。治療効果をもう一段上昇させるのが将来のテーマと思われる。そのためには、対象症例を明確にし、より有効的な使用法の開発も必要であるが、現在までのところウイルス量の少ないものが有効であり、ウイルスのsubtypeでは3型が有効であり、組織学的に早い時期の軽症の慢性肝炎に有効と集約されている。Subtypeの3型ではウイルス量が少なく、ウイルス量とsubtypeの関係が明らかになれば、治療効果の上がる対象症例が絞られるものと思われる。現在、使用されている4種類のインターフェロン間の効果や副作用の差が明らかになれば、各インターフェロン間の適応の違いも明らかになるものと思われる。投与方法・投与量や投与期間も、まだコンセンサスが得られたとは言えず、もう少し検討され、他の抗ウイルス剤・免疫賦活剤・免疫抑制剤などと併用し検討しなければならない。インターフェロンは1クール目の投与により、ウイルスの消失を認めなかった症例や、やむなく中止した症例においては再投与が必要であるが、現在の健康保険法では認められていない。

しかし、ある程度限定しても将来再投与が認められるべきである。インターフェロンの価格が安くなることは普及には必要なことと思われる。健康保険法に基づく診療の適応は、組織学的に慢性活動性肝炎と診断されたもののみであり、治療効果の面よりすれば慢性持続性肝炎の方がより有効であり、適応の拡大が近い将来の問題である。また、急性肝炎も現在健康保険法の適応となっていないが、ウイルス量の少ない時期に効果を発揮することを考えると、早期に使用した方がウイルスが消える可能性は高く、医療費の削減につながるものと思われる。C型肝炎ウイルスによる医療事

故に対する処置も今後の問題であるが、インターフェロンの使用は血中にウイルスの存在が確認されてからでも良いように思われるが、今後、検討され集約した見解が示されるものと思われる。

インターフェロンの副作用の問題は今後解決しなければならない事項であり、副作用の出方による各インターフェロンの使い分けも、次第に方向が示されなければならない。遺伝子に対する影響や催奇性については、現在現われていないと言うだけであり、さらに検討を重ねることが必要である。インターフェロン抗体の意味付けも今後の問題である。

2. ワクチン

ウイルス感染の予防にはワクチンが最も有効とされている。

A型は開発中であり、今一步の所まできているようで、本邦では組織培養不活化ワクチンが臨床第3相試験に入り、1回0.5 μ g以上を3回投与することにより、数年以上十分量の抗体価が保たれていると言う結果が厚生省難治性研究班から報告されている。

B型はワクチンが使用され、将来とも減少の一途をたどるものと思われる。本邦でおこなわれたB型肝炎ウイルスに対する戦略は、侵淫率の高い東南アジアで医療協力により行われ、将来、感染者を減少することができると思われる。特に新生児に対するワクチンの応用は、将来ともにB型肝炎を減少させ医療費の減少に有効と思われる。

現在、本邦においては変異株が出現しているが、ワクチン効果に変化が現われるか否かは将来注意すべき事項である。今後、突然変異株の増加してきた時の対策が考えられなければならない。

C型はもう少し時間を必要とするものと思われる。

3. 突然変異株

現在、ウイルスの突然変異株が発見され、増加しつつある。亜型が出現し、従来の診断法では抗体と反応せず診断を困難にし、治療し難いものになっている。B型肝炎ウイルスで劇症肝炎や急性肝炎重症型を引き起こすのはこの株ではないかと報

告され、注目されている。C型肝炎ウイルスは突然変異を起こす確率が高く、ウイルス抗体反応を呈さない肝炎と、突然変異株との関係が遺伝子診断を用いることにより明らかにされ、ウイルス性肝炎として治療されるようになるものと思われる。

肝 癌

肝癌の治療はいろいろ行われているが、治療法は確立されておらず、発癌予防となると、遠い将来の展望のように思われる。肝細胞癌はウイルスの存在が大きな要因なので、ウイルス退治が根本的治療と思われ、現在行われているウイルス療法がどのような成果を示すかが、5～10年後にめされる。

Chemoprevention とか interventive prevention といわれる治療が行われており、一つはリスクファクターを減らすようにライフスタイルを変えるか、もう一つ発癌のプロセスを阻害するような薬剤を用いるかである。現在、ビタミンA・ビタミンC・小柴胡湯、イチイの樹皮からとるタキソール・抗酸化剤がいくつかの施設で検討されているが、足掛りが揃めるまで5～6年、ないしはそれ以上かかるものと思われる。

制癌剤はこれからも開発されるが、根治的な効果を示すものは時間を必要とするものと思われる。すなわち全身投与での効果には限界があり、局所投与となり、制癌剤の肝動脈注入療法や肝動脈閉塞術は、このまましばらくどうしても必要な治療と思われる。エタノール注入療法も針の開発や注入部位のマーカーの開発が行われ、確実な注入は益々有意な方法になるものと思われる。

手術はこれらに反比例して減少するのであろうが将来ともに必要な治療法で、常に手術できる症例か否か考えていなければならないことと思われる。手術は新しいレーザーやメスの開発など、技術の開発により負担の少ないものになると思われる。

遺伝子治療は発癌機序の研究とともに、発癌遺伝子と癌抑制遺伝子の両側から、臨床応用の面か

ら治療と診断の両面で検討されている。遺伝子治療の技術開発や外来遺伝子導入法において、遺伝子治療には社会的な同意が必要であり、生殖細胞への遺伝子の混入があってはならないことである。ベクターとして使うウイルスに発癌性がないことなど安全性が重要であり、脂質膜であるリポソームをベクターとして利用することも考えられている。遺伝子治療は移植と同様に informed consent を必要とし、公の議論を十分に行う必要がある。この件に関しては将来のため既に始まっているし、アメリカでも 1) 重症な疾患で、2) 他に治療法がなく、3) 体細胞治療であれば良いとのことであるから、癌に対する治療が最も国民的同意が得られる対象と思われる。発癌遺伝子は沢山あり、全てを調整することは難しいが、癌の場合には全部の癌細胞を治療しなくてはだめで、遺伝子を全ての癌細胞に入れてやらなければならないと言うことになり、多くの困難を伴っている。抑制遺伝子を一つ入れて元に戻してやると、表現型としては元に戻るようなので抑制遺伝子进行操作の方が確かである。サイトカインであるインターフェロン- γ を応用した癌の免疫療法が行われるよう試みられている。患者より腫瘍細胞を採取しインターフェロン- γ を産生する遺伝子を導入し、インターフェロン- γ 産生細胞とし患者に戻してやることにより免疫応答を高めてやることのできる。異常な細胞増殖が長期存在しないように処理を行う必要がある。

腹 水

各種の利尿剤を利用しても効果の上まらない難治性腹水に対して腹水濃縮再注入法が利用され、現在、健康保険にも採用されている。濾過器の開発が進み、蛋白質や電解質は保存し水分のみを排泄することが可能になってきている。機械の低コスト化と操作の簡便化が将来、汎用されるか否かを決定するものと思われる。

Le-Veen のシャントは簡便とはいえ手術を要し、弁からの感染をクリアできれば、もう少し

一般化されるものと思われる。

新しい利尿剤として muzolimine の開発が行われている。腎血流量の低下、レニン-アンギオテンシン系の賦活化、および低カリウム血症の出現が見られない利尿剤として期待されている。

経頸静脈肝内門脈大循環シャント TIPS (transjugular intrahepatic portal-systemic shunts)

TIPS は1969年 Rossle らにより開発され実験的に行われたが、近年急速に改善され、特にステントの改良によって汎用されるようになった。

頸静脈を介して門脈と肝静脈に肝組織内でシャントを作ることによって、各種の原因で起こる門脈圧亢進症を改善する試みがなされている。門脈圧は半分以下に低下・改善し、食道静脈瘤よりの出血や腹水を治療する。方法は血管造影の技術をもっている者には比較的簡単であり、ステントの改良により血栓や出血の副作用も少なく、確実にシャントが置かれるようになってきている。特に移植の前段階としては有用であろうと思われる。

合併症として肝性脳症、ステントの閉塞、突発性細菌性腹膜炎であり、植え込んだステントが CT・MRI・US などの画像診断の邪魔となることがある。

食道静脈瘤

β -blocker の Propranolol と Nitrate が長期の使用によって、食道静脈瘤の破裂による出血を予防することが認められ、将来これらの薬剤の使用は汎用化され、さらに門脈圧の降下作用の強い新しい薬が開発されて来るものと思われる。また、硬化療法や直達手術の行われたあとの予後の改善・生存率の改善にも役立つものと思われる。

食道静脈瘤硬化療法は硬化療法剤の開発と止血法の開発である。内視鏡的食道静脈瘤結紮術 (EVL) は合成ゴム性の静脈結紮用“O”リングを用い直接静脈瘤を吸引しておいて、結紮し血栓性

閉塞を起させ静脈瘤を消失させる方法で、待機的方法としても頻度は増加するものとおもわれる。

移 植

小児では先天性胆道閉鎖症や代謝性疾患が、成人では原発性胆汁性肝硬変や代謝疾患の Wilson 病などのが良い適応となっているが、今後ともにこれらの疾患が主な適応となる。

生体肝移植が本邦においては主であり、現在70例程がこの方法で移植が施行されている。今後やはりこの方法が継続されて行くものと思われる。

死体肝移植は社会的同意が本邦においてはまだ得られず、脳死状態での移植は承諾が得られていない。しかし、審議委員会や倫理委員会が各施設や公的機関で作られ、行われる方向にはあると思われる。心臓死状態での移植は肝細胞が障害を受け、電子顕微鏡レベルで小器官に変形をきたしてしまう程のため、移植には不適當であり、どうしても脳死状態での灌流を必要とし、灌流液の内容が問題になる。

ヒト肝は提供肝が少なく、ヒヒや豚の異種肝を利用する試みが進められている。膠質浸透圧がヒトと同じ豚肝やヒヒの肝臓が利用され、免疫抑制剤の進歩によって可能になるものと思われる。ピッツバーグでは日本人がこの手術を行っている。移植は外国でと言う時代がまだ続くのであろうか？

将来、代謝性疾患は遺伝子治療で行われるようになると、肝移植はアルコール性肝硬変の人がアルコールを飲むために行うと言うことになるのであろうか？

代謝性疾患

遺伝子治療や移植が行われ始めているが、本邦においては社会的同意の面でも遅れている。アメリカでは肝細胞にコレステロールを取り込む受容体の遺伝子を導入して家族性高脂血症を治療することが行われ始めている。遺伝子診断が出生前に行われ、治療に結び付くようになり、その後遺伝

子治療になるものと思われる。

黄疸の治療

血漿交換により透析膜や吸着膜が開発され、黄疸を改善することが試みられ、ビリルビンや胆汁酸による臓器障害を少なくすることが進められている。

黄疸の痒みに対する治療は困難を伴うことが殆どであり、抗ヒスタミン剤・ウルソ・コレスチラミン・フェノバタールなど一長一短で効果も十分と言えない状態である。最近、抗オピウム剤の効果が指摘され、機序を考える面からも注目されている。抗オピウム剤の naloxone hydrochloride が $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の割合で点滴投与される。欧米においては経口投与可能な nalmefene も用いられ効果が報告されている。今後これからの薬剤に対する実際の効果が追試・検討される。

自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝炎は HCV 抗体が発見され、従来本疾患と診断されたいくつか、C型肝炎であることが明らかとなっている。診断基準も変更され、 γ -グロブリンが $2.0\text{g}/\text{dl}$ から $2.5\text{g}/\text{dl}$ へ上げられたが、これからもウイルス抗体検査の開発・改良により、他の疾患へと変更されるものが出てくるとと思われる。新たに γ -グロブリンが正常のものも現われ、少し混乱している。自己免疫性肝炎はステロイドの絶対的適応であるが、インターフェロンによって増悪され、ウイルス疾患ではステロイドは基本的には禁忌となり両疾患の治療法は相反するものとなる。

原発性胆汁性肝硬変は診断法の普及により年々増加している。治療はウルソが用いられ良い効果を示しているが、長期与後の効果判定は将来の展望となる。

原発性硬化性胆管炎は少しずつ診断が容易となってきた。

これらの疾患は肝移植の適応となる。

アルコール

アルコール性肝炎はこれから世の中が複雑になればなる程、また世の中が裕福になるに従ってアルコール消費量は増加し、それに比例してアルコール性肝障害も増加するものと思われる。C型肝炎を診断する手段を手にした現在、純粋なアルコール性肝障害とC型肝炎を憎悪する因子としてのアルコールとが、区別され治療を行わなければならないものと思われる。

コストベネフィット

治療のための国民医療費は毎年増加し、1991年度の国民医療費は21兆8260億を数えるに至っている。国民所得の6%を占める割合はここ10年程変わりのないようであるが、総額の上昇は医療行政上、将来の問題として語られなければならないと思われる。インターフェロンの健康保険への適応は、効果はもちろんのこと、慢性肝炎・肝硬変・肝癌

を永続的に治療することよりは、現在の段階でスタートした方がコストベネフィットが高いと言う読みも加わって、早い時期に採用されたとも云われている。しかし、インターフェロン-βは1カ月まるまる使用すると450万円を超える特別審査となる高額であり、アメリカのように企業の保険によって医療を賄っている国では特にきびしいようであるが、本邦では医療費の増加とともに、将来、問題と思われる。

結 語

歴史の進歩の中にいることができた臨床医としては、大変刺激的で楽しめた時代であるが、今後、残された多くの問題が少しずつ解決され、10年、20年経ってみて、こんな時代であったかと言う時代がまだ、続くものと思われる。肝臓病の治療は臨床医にとって今後ますます刺激的なことになるとと思われる。

イカ（烏賊）— 2

いか釣の方法はいつのころからかはりしないが、現在では普通の釣針についている戻し（針が抜けるのを防ぐため針先と逆の方向にでている刺）のない針に引っかけて釣り上げる。いかの体はバックギヤーのないオートパイの様なのでひっかかると前進のみとなり、逆噴射できなくなり前進する。糸が緩むか身が切

れるまで針が抜けないと言うことである。此の針に引き千切れたいかの足が針について上がってくることがある。此のときはいかの墨が吐瀉物のように針にまわり付いている。此れがあると猟師はすぐに針を掃除しろといっていた。墨が災いするようであるが理由は不明である。いつか研究してみたい。

（放射線科 住江寛俊）