

C型慢性肝炎治療の現状と 漢方の位置づけ

滋賀医科大学
消化器血液内科 助手
石塚 義之 先生



医療法人木津川厚生会
加賀屋病院 院長
三谷 和男 先生

地域住民を対象とした肝炎ウイルス検診が2002年4月からスタートしたことに伴い、日常臨床でC型肝炎ウイルスキャリアに遭遇する機会が多くなることが予想される。

そこで今回は、慢性肝疾患とともにC型慢性肝炎治療の現状と漢方治療の位置づけについて、滋賀医科大学の石塚義之先生をお迎えし、加賀屋病院院長の三谷和男先生とご対談いただいた。

漢方医学に 興味をもたれるようになられたきっかけ

三谷 石塚先生が漢方医学にご興味をもたれるようになられたきっかけはどういうことからでしょうか。

石塚 学生時代から研修医時代まで、私にとって漢方の分野は全く未知の世界でした。ところが、大学院を修了し、琵琶湖大橋病院に勤務し始めた頃、たまたま慢性膵炎に対する柴胡桂枝湯の多施設共同試験に参加する機会を得ました。その折り、全く漢方医学の知識がないままに投与した柴胡桂枝湯が慢性膵炎患者さんの血中アミラーゼ値をみると低下させる症例を経験しました。まさに漢方デビュー戦で初ホームランを放ったようなものです。その快感が忘れられず、その後、消化器疾患を中心にして柴胡桂枝湯を手当たり次第に処方しましたが、効果のある症例

とない症例があり、西洋医学的診断手法ではその鑑別ができないことに気がつきました。そこで、初めて漢方医学的診断イコール治療でもある“証”を学ぶ必要性を痛感し、漢方について勉強を始めたという次第です。

三谷 滋賀医科大学名誉教授であられる細田四郎先生は、当時から漢方にご理解が深い先生であったという印象を私はもっていますが、細田先生からは漢方についてのご指導はなかったのでしょうか。

石塚 そうですね。細田先生は、常々「漢方医学との関連はわからないうが」とおっしゃりながら、腹部の診察は臥位のみならず必ず立位でもしておられました。私も研修医の時、先生の隣に立ち外来患者さんの立位での腹部所見のとり方をいろいろ教えていただきました。胸骨剣状突起と臍を結ぶ正中線を縦に4等分しますと腹直筋が左右8つの部位に分かれますが、左の上から2番目は胃の圧痛点、右の上から3番目は十二指腸の圧痛点という

ことでした。いま思うと、心下痞鞭を内臓体壁反射により診ておられたのではないでしょうか。おかげで漢方診療を始める以前から、立位で腹診をする習慣がついてしまいました。

三谷 大変興味深いですね。富山医科大学の寺澤教授も立位の腹診について述べておられます。こういった手技によっても、体系づけられた診断が可能となれば大変有意義ですね。是非、おまとめいただきたいと思います。

肝疾患、とくに C型慢性肝炎治療の現状

三谷 2002年4月から住民検診にC型肝炎ウイルス(HCV)検査が新たに加えられ、今後、かなりの数(5年間で約15万人)の肝炎ウイルスキャリアが発見される可能性があります。治療薬についても、インターフェロン(IFN)の健康保険上の適応が緩和されたり、新しい抗

ウイルス剤も市販されるなど、いくつかの変化があります。石塚先生は消化器とくに肝疾患がご専門ですので、慢性肝炎治療の現状についてまず教えていただけますでしょうか。

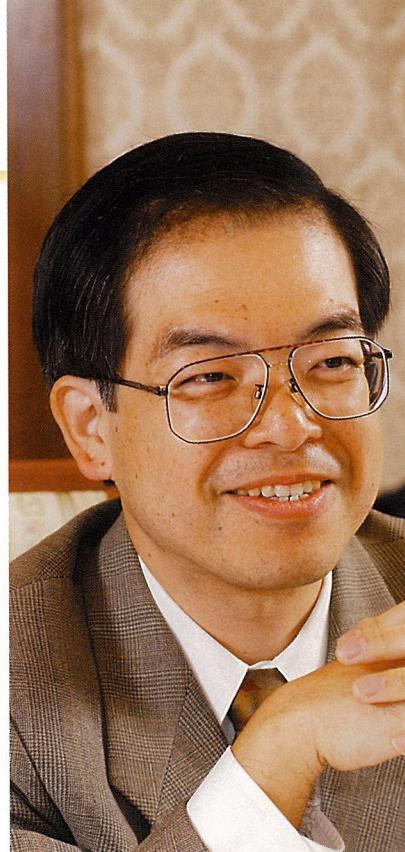
石塚 慢性肝炎には、ウイルス以外にアルコール、薬剤や自己免疫によるものがありますが、ここでは、最も患者数が多く肝癌との関連が深いウイルス性慢性肝炎、なかでもC型慢性肝炎についてお話をしたいと思います。

ご存じのとおりウイルス性慢性肝炎は、肝炎ウイルスの肝細胞への感染とその感染肝細胞を排除しようとする宿主リンパ球の反応により成立します。したがって、ウイルス性慢性肝炎に対する薬物治療は、抗ウイルス剤と免疫調節剤の両面から行います。

抗ウイルス剤は、IFNが約10年前にC型慢性肝炎に承認され、現在でも肝炎ウイルスを体内から消失させることができる唯一の薬剤です。しかし、わが国で多くみられる難治性のC型慢性肝炎(遺伝子型Ibでかつ高ウイルス量)では、IFNの6ヵ月投与でのウイルス消失率はわずか6%と極めて低いものでした。その後、従来のIFNより抗ウイルス作用が強いとされるコンセンサスIFNや、IFNの抗ウイルス効果を増強するリバビリンとの併用治療が認可されました。また、IFNの再投与や長期投与に関する健康保険上の制限も削除されたり緩和されたりしています。

三谷 IFNとリバビリンの併用は、かなり効果が高いとお聞きしていますが、現在の治療の限界や問題点についてはいかがでしょうか。

石塚 IFNとリバビリンの併用



石塚 義之 先生

により、難治性C型慢性肝炎の治療成績は確かに向上しましたが、それでも6ヵ月の併用投与で完全著効率は30%程度です。また、将来、IFN・リバビリンの長期投与やPeg-IFNが導入されても、日本のC型慢性肝炎患者の完全著効率は50%を越えることはないと予測されています。一方、IFN・リバビリン治療には脳出血や硬膜下血腫などの重篤な副作用も報告されています。さらに、患者さんの年齢や合併疾患のために、また社会的・経済的理由から、IFN治療を完遂できる患者さんは全体の半分程度ではないかと推測されます。そうしますと、わが国のC型慢性肝炎患者さんのうちIFN治療により完全著効を得るのは全体の1/4にとどまることになります。逆にいえば3/4の患者さん、HCVキャリアを200万人とすると実に150万人の患者さんは、IFN以外の治療が必要になるということになるのではないでしょうか。

三谷 C型慢性肝炎の治療については、IFN以外の選択肢も真剣に考える必要があるということですね。ところで、住民検診や健康

診断でC型慢性肝炎と診断された患者さんが、IFN治療を行っていない医療機関を受診された場合、どのようなインフォームドコンセントと治療が必要でしょうか。

石塚 最も重要なポイントは、C型慢性肝炎を放置しておくと20~30年後には半分以上の患者さんに肝癌が発症するということです。肝癌にならないためには、可能であれば第一にHCVを排除することを、もしそれが不可能であれば第二にALT値をなるべく正常域に近づけ、肝炎を沈静化させることを目標として治療していくことを患者さん自身にしっかりと理解していただくことが大切です。

IFN治療に関しては、ウイルスのタイプや量により治療効果が異なることや、副作用についてきちんと患者さんに説明すべきです。また、現在未治療でALTが正常値である患者さんは、IFN治療の適応になり難いのですが、定期的に肝機能をフォローする必要があります。

いずれにしても、日本人のC型慢性肝炎は難治性であり、長期にわたる治療と経過観察が必要となります。患者さんとしては、常に肝癌の発生を心配しながら不安な日々を送らざるをえず、精神的なサポートが必要になるケースもしばしば経験します。

ウイルス性慢性肝炎の 漢方治療

三谷 それではウイルス性慢性肝炎に対する漢方治療の実際についてお伺いします。

一時期、小柴胡湯が慢性肝炎に対して非常によく処方されたこと

がありました。ただB型慢性肝炎に対してはあまり厳密に証をみなしても小柴胡湯はある程度トランスマニナーゼの改善傾向を認めたのに対し、C型慢性肝炎に対してはいまひとつ有効率が低いという印象をお持ちの先生方も多いのではないかでしょうか。この理由としては、B型慢性肝炎は陽病期の方が多く、C型慢性肝炎は陰病期の方が多いというようなことが考えられるのでしょうか。

石塚 実は私もそのようなことを三谷和合先生よりお聞きして、C型慢性肝炎患者(42名)の証を検討したことがあります。その結果、実に陰・虚・寒・裏証が2/3を占め、六病位でみると少陽病期と太陰・少陰病期の割合が1:2となりました(表)。これは、陽・実・熱・半表半裏証で少陽病期の患者さんが全体の2/3を占めるB型慢性肝炎患者さんとちょうど逆の現象になるわけです。したがって、C型慢性肝炎に対し随証治療を行うならば、柴胡剤よりも補剤が適応

になることが多いります(図1)。

三谷 C型肝炎が非A非B型と呼ばれていた時代から、われわれの病院でも何故C型慢性肝炎に小柴胡湯が使いにくいかということが話題になったことがあります。私たちは、外来患者さんは少陽病期の方が多いでありますという推測のもとに、柴胡剤を患者さんのために役立てようという発想で治療を進めています。その結果、B型肝炎に対する小柴胡湯の投与率は95%を超えており、C型肝炎に対する小柴胡湯の投与率は20%未満でした。このことにつ

いてずっと何故だろうと考えていましたが、いま先生が多数の症例から患者さんの証をみていただき、やはりC型肝炎の患者さんは陰証の方が多かったという事実はわれわれの経験を裏付けるものですね。

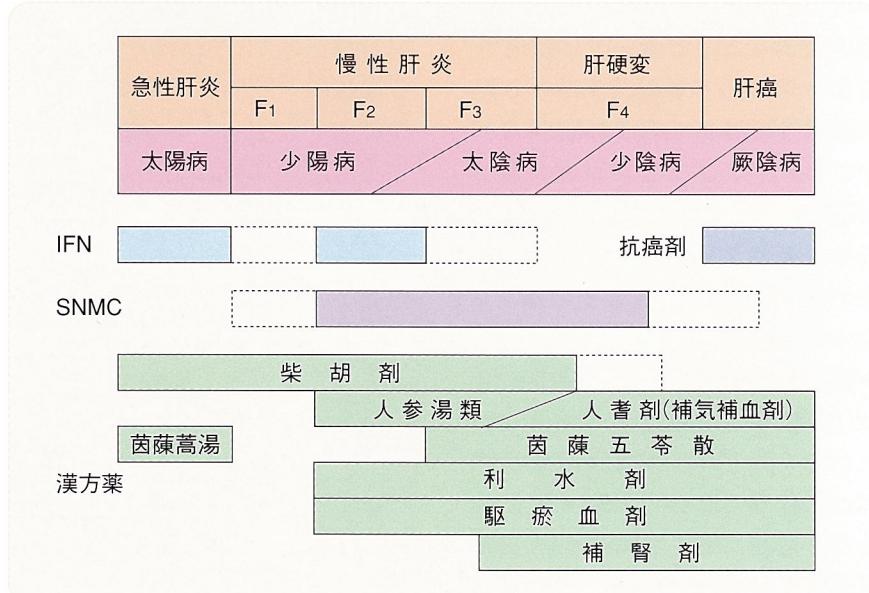
臨床の場では「何故かな」という気づきをよく経験します。この「何故かな」ということの分析がとりもなおさず「証の見直し」ということになると思います。この「証の見直し」が、われわれの臨床上の印象と一致するということは大変興味深いですね。

石塚 さらに、C型慢性肝炎の

表 C型慢性肝炎42例の証

陰	27 (64.2%)	虛	28 (66.7%)	寒	21 (50.0%)
間	2 (4.8%)	間	9 (21.4%)	間	7 (16.7%)
陽	13 (31.0%)	実	5 (11.9%)	熱	14 (33.3%)
表	0 (0.0%)	燥	9 (21.4%)	少陽	14 (33.3%)
半	6 (14.3%)	間	7 (16.7%)	太陰	27 (64.3%)
裏	36 (85.7%)	湿	26 (61.9%)	少陰	1 (2.4%)

図1 肝疾患の病期別薬物治療



三谷 和男 先生



患者さんでは水毒を呈する場合が多く、少陽病期の患者さんに対しても、柴胡剤に五苓散を合方することが多くなります。私の症例では、小柴胡湯を投与した症例はわずか5.2%に過ぎませんが、柴苓湯は25%の患者さんに処方しています。

たとえば、前医でC型慢性肝炎と診断され小柴胡湯を投与されていましたが、あまり改善がみられず当院に転院された患者さんがあります。漢方医学的には、胸脇苦満に加え水毒も認めたため柴苓湯に転方したところ、トランスアミナーゼが有意に低下しその変動幅も小さくなりました。

また、少陽病期のC型慢性肝炎患者さん10名を対象に、柴苓湯のTリンパ球に対する効果を検討したことがあります。柴苓湯はヘルパー・細胞障害性Tリンパ球とともに活性化させることができました。このように、柴苓湯は、B型慢性肝炎よりも一般的に低下していると言われているC型慢性肝炎患者の肝門脈域でのTh1サイトカインカスケードを賦活する可能性があります。

三谷 柴苓湯の位置づけとして、少陽病期でどちらかというと小柴胡湯証よりは湿の強い方に使用するということですね。ところで柴苓湯以外の処方でのご経験はいかがですか。

石塚 太陰病期の治療には、私自身は原則として下肢や腰背部の冷えがある場合は人參養榮湯を、冷えがない場合は補中益氣湯を第一選択としています。図2の症例はIFN投与後、強力ミノファーゲンCでコントロールを試みたのですが、仕事の関係で来院できなくなると途端に悪くなります。小柴胡湯が投与されていましたが、下

肢の冷えに着目して人參養榮湯に転方するとALT値は一旦低下傾向を示しました。さらに補中益氣湯を併用しますと、その直後にシユーブを来しました。このようなシユーブは通常B型慢性肝炎でしばしば認められます。が、シユーブが起こった後はALT値とウイルス量が低下します。補中益氣湯は、Tリンパ球賦活作用のあるNK細胞の活性を高めることができます。この症例は、Tリンパ球活性がさらに低下している太陰病期にあると考えられ、補中益氣湯がTリンパ球を賦活化し劇的なシユーブが起こったものと考えています。

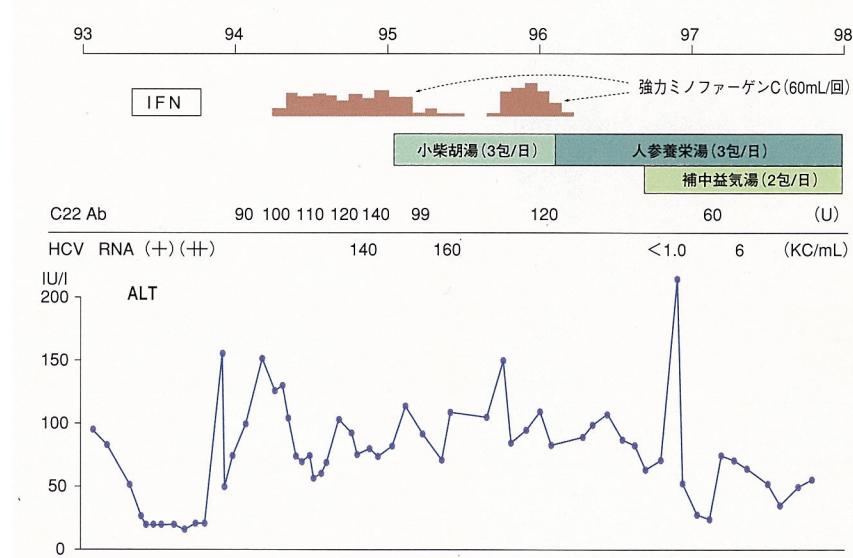
ところで同様のNK細胞活性化作用がH₂ブロッカーであるシメチジンにあることをご存知でしょうか。実は胃癌や大腸癌の末期患者さんに抗癌剤とシメチジンを併用すると、シメチジンがNK活性を高め予

1886年 滋賀医科大学医学部卒業
1990年 滋賀医科大学大学院医学研究科修了
同年 琵琶湖大橋病院消化器内科
1998年 滋賀医科大学第二内科(現消化器血液内科) 助手

後が改善することが知られています。また最近、難治性C型慢性肝炎に対して、IFNとシメチジンを併用するとウイルスの消失率が上昇することも報告されました。このようなことから、実は私もC型慢性肝炎に対してIFNとシメチジンあるいは補中益氣湯との併用治療をNK活性の点から検討を始めています。

三谷 胃潰瘍のお薬としてあまりにも有名なシメチジンにそのような効果があるということはこれも大変興味深いですね。その場合、シメチジンの効果は陰・陽病期によって差があるのでしょうか。

図2 补中益氣湯でALT値の低下やウイルス量の改善を認めた症例





1983年 鳥取大学医学部医学科卒業
1984年 大阪大学医学部医学研究科大学院入学
1986年 和歌山県立医科大学神経病研究部研究生
1992年 木津川厚生会加賀屋病院勤務
1997年 木津川厚生会加賀屋病院副院长
1998年 木津川厚生会加賀屋病院院长

また、シメチジン以外のH₂ブロッカーでも同じような効果が認められるのですか。

石塚 シメチジンのNK細胞活性化作用が陰・陽病期で異なるか否かは今後検討していく必要があると考えています。また、シメチジン以外のH₂ブロッカーではこのような効果を認めません。

三谷 先ほどもお話がありましたが、補中益気湯を使用される場合、五苓散を合方されるようなケースはありますか。

石塚 私はどのような疾患であれば、水毒の所見がある場合には、エキス剤を使用するときは加減法ができないためにしばしば五苓散を合方します。

肝硬変患者さんのこむら返りには一般的には芍薬甘草湯が用いられます。芍薬も甘草も水を溜める作用があり、腹水や浮腫を認める非代償期の患者さんでは効果が乏しくなります。このような場合、五苓散を単独もしくは他の方剤と合方します。主証が補中益気湯なら五苓散を合方することになります。

慢性肝疾患者に対する栄養治療

三谷 C型慢性肝炎治療における

漢方の役割について、免疫学的側面からご説明いただきました。

ところで、先生は肝疾患患者さんの食生活についてもきめ細かなご指導をされているとお聞きしています。不幸にして肝硬変になってしまった患者さんに具体的にどのような栄養指導をされておられるのでしょうか。

石塚 C型慢性肝炎の患者さんは脂肪肝を合併しやすく太り過ぎないように注意が必要です。逆に肝硬変になると体脂肪も体蛋白も減ってきます。栄養学的にはいわゆる蛋白エネルギー不良状態になります。肝硬変まで進行すると、機能している肝細胞数は減少し、肝臓や筋肉中に貯蔵しているグリコーゲン量は低下します。肝硬変患者さんでは約6時間分のグリコーゲンしか貯蔵できません。ということは病院で18時に夕食をとると夜中の24時にはすでにグリコーゲンは枯渇し、以後翌朝食まで飢餓状態に陥ります。事実、肝硬変患者さんは、深夜から早朝にかけてのこむら返りや午前中の倦怠感をしばしば訴えます。そこで、私どもはこのような夜間飢餓状態を呈する肝硬変患者さんに対し、就寝前に200キロカロリー程度のおやつをとる、いわゆる夜食療法を実施しています。夜食療法は肝のみならず全身の蛋白・エネルギー異常を是正し、上記の自覚症状のみならず、黄疸、肝性脳症や腹水といった肝不全症状も改善します。

三谷 なるほど。従来の肝硬変治療は昼間に主眼が置かれ、夜間

のことは考えられていなかったということですね。このようなことは、何も漢方医学だけの問題ではなく臨床家としては極めて重要なことです。

ところで、私自身はIFN投与中の患者さんを診る機会はそれほど多くありませんが、一般に慢性肝炎患者さんはどちらかというと、なんとなく「たそがれている」という印象を持ちます。つまり、「氣」でいいますと、気持ちのレベルが下がっている患者さんが多いような気がします。したがって気持ちの底上げが必要だと思いますが、このような場合にどのようなアプローチを考えられますか。

石塚 確かにC型慢性肝炎患者さんは、高血圧や糖尿病患者より活力が低く、うつ病患者のそれと同程度であるという報告があります。IFN治療中の患者さんでは、さらにうつ傾向が表面化しやすくなります。このような気鬱状態に対しては香蘇散が使いやすいと考えています。勿論、六君子湯や補中益気湯も気虚を補い有効な処方といえます。

三谷 C型慢性肝炎を中心として、西洋医学的治療の現状とその中の漢方の果たすべき役割について、貴重なお話を有り難うございました。大学のような研究機関を離れ臨床に専念していますと、どうしても臨床の印象ということからしかお話をできなくなります。しかし、本日石塚先生にいろいろお伺いし、漢方薬がどのようなメカニズムで効果を発揮しているのかを明らかにしていただくと、私たち臨床家は大いに力づけられます。今後ともこのようなご研究を積極的に進めていただきたいと思います。