

我が国における肝疾患の潮流 —C型肝炎と共に歩んできた肝臓内科医42年間の軌跡—

富山県農村医学研究会 厚生連高岡病院 病院顧問 寺 田 光 宏

1984年金沢大学医学部を卒業し、第一内科に入局した当時、金沢大学医学部附属病院の第一内科病棟には、黄疸により黄色い顔をして腹水でお腹を膨らませた患者であふれていた。入院患者の多く（80%以上）は肝炎ウイルス（B型肝炎、非A非B型肝炎（後のC型肝炎））による、非代償性肝硬変及び肝細胞癌を伴った患者であった。そして、2026年4月1日現在、厚生連高岡病院の消化器内科病棟にそのような患者は5%もいない。いったい、この42年間で何が起こったのであろうか？

それは、我が国における肝疾患構造が、ウイルス性肝炎から非ウイルス性肝疾患へと変化したことによる。この変化は、C型肝炎ウイルス（HCV）の発見と、経口抗ウイルス薬による治療の進歩により、B型肝炎ウイルス（HBV）及びHCVの治療がより簡便に可能となったことによるところが大きい。

我が国における肝硬変の成因に関する全国調査は、過去43年間に7回（1983年、1991年、1998年、2008年、2011年、2018年、2023年）行われてきた。この間、1989年にHCVが発見され、2014年に経口抗ウイルス剤のみによるHCVの駆除が可能となった。また、HBVは1964年に既に発見されていたが、経口抗ウイルス剤によるHBV制御は2000年から可能となった。実際に、1998年→2018年→2023年を比較すると、ウイルス性は77%（HCV65%、HBV12%）→59.7%（HCV48.2%、HBV11.5%）→31.5%（HCV23.4%、HBV8.1%）、非ウイルス性は23%（アルコール性13%）→40.3%（アルコール性19.9%、非アルコール性脂肪性6.3%）→68.5%（アルコール性35.4%、非アルコール性脂肪性14.6%）となっており、前述し

た「肝疾患構造が、ウイルス性肝炎から非ウイルス性肝疾患へと変化したこと」は明白である。

1) ウイルス性肝炎の時代：

①HBV：HBVの発見は、1964年にBlumbergらがオーストラリア原住民の血清から、後にHBs抗原とされる「オーストラリア抗原」を発見したことに始まる。彼は、その後この功績により1976年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。そしてこのウイルスにより、感染者の約10%が肝硬変、肝細胞癌に進展することが判明し、慢性肝疾患の原因の一つであることが明らかとなった。日本では、約150万人の感染者が存在し、古来より母子感染を介して、脈々とこのウイルスが受け継がれてきたものと考えられる。また、乳幼児期の集団予防接種時の注射針の連続使用で、水平感染による感染が生じたことが大きな社会問題となった。

治療に関しては、長年対処的な非抗ウイルス療法が行われてきたが、1986年にインターフェロン（IFN）治療が保険適応となり抗ウイルス療法が開始された。しかしこの治療は副作用が強く、効果も低率であった。その後2000年に経口抗ウイルス薬の核酸アナログ製剤が登場し状況が一変した。現在は2016年に発売されたベムリディという経口剤が主体で、大きな副作用なく持続的な抗ウイルス効果が得られるようになり、肝硬変への進展が抑えられるようになった。ただ、肝細胞から完全にはHBVを駆除することが未だできないことが限界で、今後ウイルスを完全に排

除できる薬剤の開発が待たれる。

②HCV：HCVの発見は、1989年に米国のChiron社の研究グループ（Houghton M ら）が非A非B肝炎ウイルスの遺伝子断片を分離したことに始まる。彼は、その後この功績により2020年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。そして、このウイルスこそが我が国の肝硬変・肝細胞癌の最大の原因であることが判明し、以後、このウイルスをいかにして駆除するかという基礎研究・臨床研究が全世界で競って行われていった。

a) 金沢大学医学部第一内科の時代：1984-1992年。

入局当初は、未だHCVは発見されておらず、非A非Bウイルス肝炎と言われていた。当時大学では臨床治験としてインターフェロン(IFN)治療を行っていた。そして、1989年(入局5年目)にHCVがついに発見され、C型肝炎の病態が急速に明らかとなっていった。しかし、治療に関しては、大学においても相変わらず少数例の臨床治験としてのIFN治療が主体で、ウイルス駆除率は10-30%と低率であった。そして、1992年1月によりやくIFN治療が保険適応となったのである。

b) 関東通信病院(現NTT東日本関東病院)の時代：1992-1996年。

1992年4月、入局9年目に大学の人事で東京の関東通信病院へ肝臓内科医として赴任を命ぜられた。東京での臨床経験は、北陸の井の中の蛙であった自分には、肝臓内科医として、色々なものが目から鱗の状況で、極めて刺激的で斬新な4年間であった。理由は2つあった。一つは、関東通信病院は、当時日本で一番C型肝炎に対するIFN治療症例が多かった虎ノ門病院に次ぐ多数例の症例が集まっていたこと。二つ目は多くの俊英達との出会いと交流である。とりわけ、私のボスであった副院長で消化器内科部長の多賀須幸男先生は、東大第一内科の出身で日本消化器内視鏡学会の重鎮であり、消化管内視鏡のイロハを

徹底的に教わった。また、織田敏次先生はじめ多くの著名な先生方を紹介していただき、臨床研究も自由にやらせていただいた。田中雄二郎先生(現東京科学大学学長)とは一緒に肝臓外来や臨床研究をさせていただき、さらに当時新進気鋭の東大消化器内科教授であった小俣政男先生には全国の多くの学会や研究会で演者の指名をいただいた。この2つの幸運もあり、4年間でC型肝炎に関する最先端の臨床研究に携わることができ、多くの学会発表や論文投稿を行った。(文献①-⑩)

c) 厚生連高岡病院へ：1996年-2026年現在。

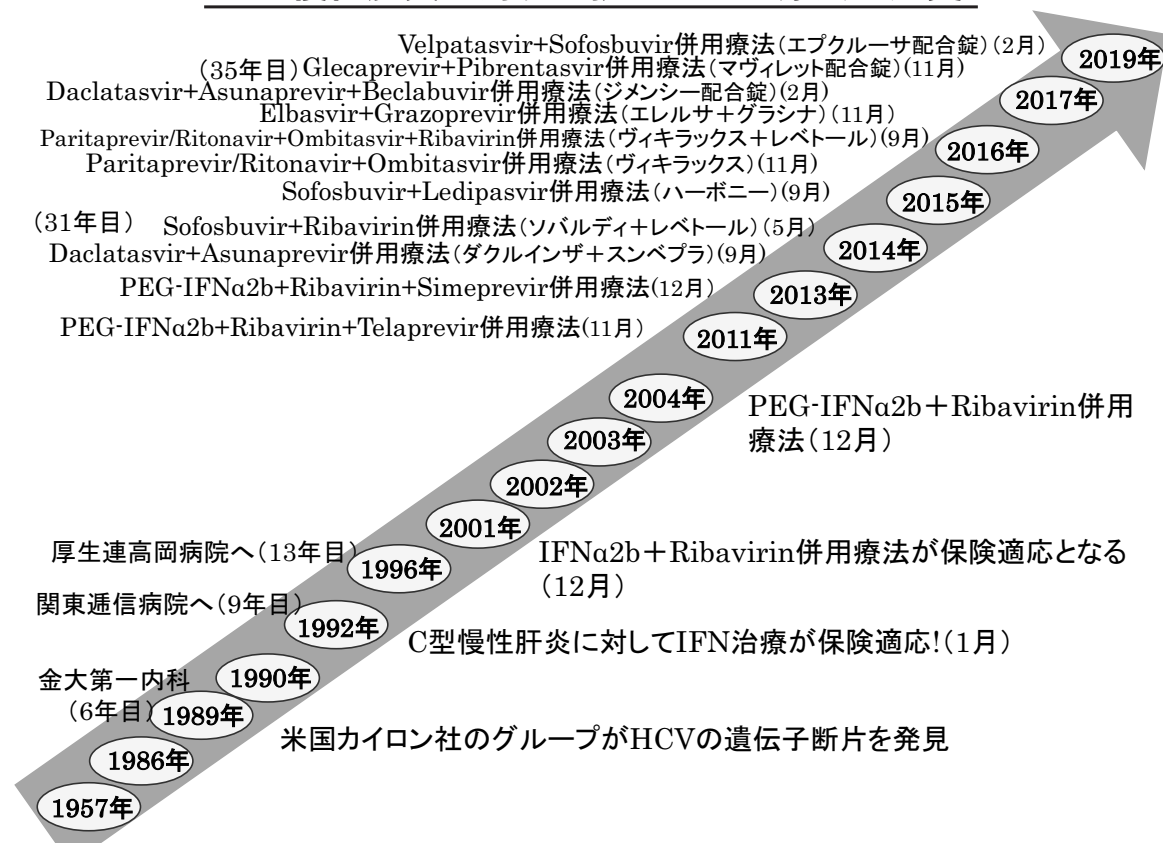
まだまだ東京でやりたいことがあったが、当時の金沢大学第一内科小林健一教授から1996年4月、入局13年目に厚生連高岡病院への赴任を命ぜられ、2026年現在30年が経過した。この間、2014年10月に副院長、2020年4月からは病院長を拝命。2024年4月からは高岡病院顧問として現在に至っている。

赴任当初、東京での臨床経験から、当時北陸では最もC型肝炎を診ているという自負もあり、当院でC型肝炎を中心とした肝臓の臨床に没頭した。

この間、C型肝炎治療は、長年続いたIFN単独療法から、ペグIFN療法(2003年)(第一期)、ペグIFN+リバビリン併用療法(2004年)(第二期)と進歩し、さらに2011年には経口の直接作用型抗ウイルス製剤(DAA)が登場しIFNとの併用によってウイルス駆除率は格段に向上した(第三期)。そして遂に2014年9月にIFNを併用しないDAA剤単独による治療が可能となり、副作用が少なく極めて高いウイルス駆除を達成できるようになった(第四期)。2017年12月(医師33年目)にはDAA製剤のマビレットが発売され、100%近いウイルス駆除を得ることができるようになった。(図1,2)

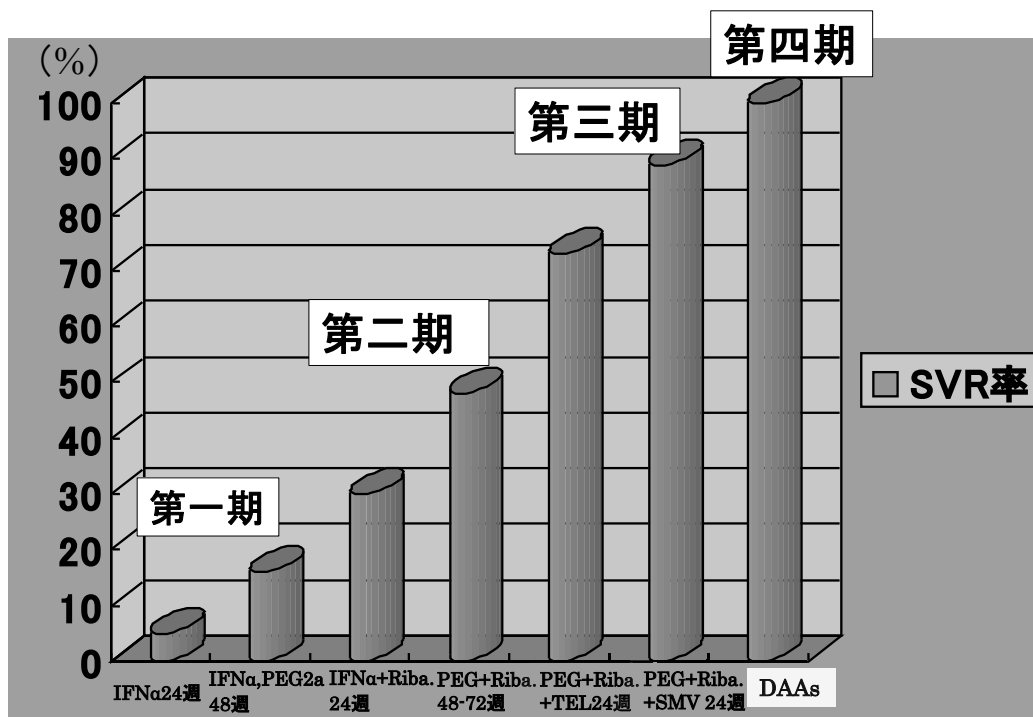
なお、当院における臨床成績は、これまでマスコミに多く取り上げてもらっている。(図3,4,5,6,7,8)

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の歴史



(図 1)

1b かつ高ウイルス量症例の SVR 率の変遷



(図 2)

肝発がんを見据えたC型肝炎対策が必要



(図3) 北日本新聞 2001年6月8日

健康セミナー2002

2002年(平成14年)11月12日 火曜日

C型肝炎について

厚生連高岡病院消化器科 診療部長 寺田 光宏氏

C型肝炎は、肝臓に炎症を起し、肝臓の機能を低下させる。長年放置すると、肝臓にがんができてしまう。早期発見、早期治療が重要である。

自覚症状なく進行 急性肝炎後8割が慢性化

C型肝炎は、急性肝炎から慢性化する。急性肝炎は、自覚症状がなくても進行する。急性肝炎後8割が慢性化する。早期発見、早期治療が重要である。

寺田光宏医師は、C型肝炎の診断と治療について、多くの患者に指導している。C型肝炎は、肝臓に炎症を起し、肝臓の機能を低下させる。長年放置すると、肝臓にがんができてしまう。早期発見、早期治療が重要である。

(図5) 北日本新聞 2002年11月22日

C型慢性肝炎の治療 —インターフェロン+リバビリン併用療法—

北日本新聞 2002年(平成14年)8月7日 水曜日

抗ウイルス剤併用が有効

C型肝炎 新治療始まる

高岡市にあるC型肝炎患者の数は、約1000人に達している。C型肝炎は、肝臓に炎症を起し、肝臓の機能を低下させる。長年放置すると、肝臓にがんができてしまう。早期発見、早期治療が重要である。

寺田光宏医師は、C型肝炎の診断と治療について、多くの患者に指導している。C型肝炎は、肝臓に炎症を起し、肝臓の機能を低下させる。長年放置すると、肝臓にがんができてしまう。早期発見、早期治療が重要である。

「まず早期発見を」

保険適用 受けやすく

寺田光宏医師

高岡市にあるC型肝炎患者の数は、約1000人に達している。C型肝炎は、肝臓に炎症を起し、肝臓の機能を低下させる。長年放置すると、肝臓にがんができてしまう。早期発見、早期治療が重要である。

ウイルス駆除率 (N=48)

30%(6/20)
(1b・高)

(厚生連高岡病院)

(図4) 北日本新聞 2002年8月7日

2) 非ウイルス性肝疾患の時代：

非ウイルス性肝疾患の最大の疾患は脂肪性肝疾患であり、アルコール関連肝疾患（肝硬変、肝線維症、脂肪肝、脂肪性肝炎）と非アルコール性脂肪性肝疾患（肝硬変、脂肪肝、脂肪性肝炎）に分類されていた。

2023年6月、米国肝臓学会・欧州肝臓学会・ラテンアメリカ肝臓学会が中心となり、様々な病因による脂肪性肝疾患を包含する疾患概念として、新たな脂肪性肝疾患 (SLD: steatotic liver disease) が提唱され、SLDを以下の5つのカテゴリーに分類した。

1. MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)：代謝機能障害関連脂肪性肝疾患。
* MASHとNon-MASHあり。
2. MetALD (MASLD and increased alcoholic intake)：代謝機能障害アルコール関連肝疾患
* 中間飲酒者の脂肪肝
3. ALD (alcohol-associated/related liver disease)：アルコール関連肝疾患
4. Specific aetiology SLD：特定成因脂肪性肝疾患
・ Drug-induced liver injury：薬剤誘発性
・ Monogenic diseases：単一遺伝子疾患（ウイelson病、等）
・ Miscellaneous：多種多様（低栄養、HCV、等）
5. Cryptogenic SLD：成因不明

この5つの中で、特にMASH,ALDからの肝硬変への進展、肝発がんが注目されており、現在の基礎・臨床肝臓病学研究の主要なテーマとなっている。

3) おわりに：

42年にわたり臨床の現場に携わる中で、私の専門である肝臓病学は、一つの疾患がその全貌を現し、そして克服へと向かうという稀有な

歴史を刻んできた。かつて「非A非B型肝炎」として不明であった病態は、C型肝炎ウイルスの発見により明確化され、さらに治療法の確立によって、いまや撲滅可能な疾患となった。私はその全過程を、机上の知識としてではなく、臨床の最前線においてこの疾患と関わりながら体験してきた。治療なき時代の無力感と、ウイルス排除が現実となった時代の希望。その両者を知る者として、この疾患が撲滅に至ろうとする現在、医学の進歩を体現できた貴重な経験をした42年間であった。

(文 献)

- ① Mitsuhiro T, et al. : A clinical and pathological study on responders treated with interferon for chronic hepatitis C II United European Gastroenterology Week. July, 1993 Barcelona (Spain)
- ② 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN療法著効かつ血中HCV-RNA消失例の肝組織内HCV-RNAの検討-in situ hybridization法を用いて- 肝臓 1994, 35:836-840.
- ③ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎IFN療法の効果予測因子の多変量解析 日本臨床 1994, 52:1774-1777.
- ④ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN療法—総量500MU以上投与群における投与法別治療成績および多変量解析による治療効果予測因子の検討— 日本消化器病学会雑誌 1995, 92:56-61.
- ⑤ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN療法著効かつ血中HCV-RNA消失例の肝組織内HCV-RNAのin situ hybridization法による検討 日本臨床 1995, 53:944-947.
- ⑥ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN療法—総量500MU以上投与群における投与法別治療成績および多変量解析による治療効果予測因子の検討— 日本臨床 1995, 53:1007-1011.
- ⑦ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN

療法後の組織学的長期予後の検討 日本消化器病学会雑誌 1997, 94:163-171.

- ⑧ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN療法—初回500MU以上投与例における再治療24週, 48週の治療成績— 肝臓 1997, 38:134-139.

- ⑨ 寺田光宏 他：C型慢性肝炎に対するIFN治療後の肝細胞癌の発生に関する検討 肝臓 1997, 38:355-360.

- ⑩ 寺田光宏：C型慢性肝炎に対するIFN治療の長期予後 消化器 1998, 1.