

Title	肝炎・肝硬変・肝がんの周辺
Author(s)	倉堀, 知弘
Citation	癌と人. 1980, 7, p. 3-6
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/24171">https://hdl.handle.net/11094/24171</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

# 肝炎・肝硬変・肝がんの周辺

評議員 倉 堀 知 弘\*

近年、環境因子の変化にともなう疾病構造自体も大いに变化したといわれます。人類がその生命をゆだねている地球・太陽の変化から我々をとりまく微生物の変化に至るまで因子を数えあげれば無限と思えるが、環境因子のなかでも特に問題となるものは、直接に我々の生理作用に関与するものでありましょう。古来、光・空気・水を中心に衣食住に関する因子が最も重要視されてきました。

どの器官が最も敏感に受けとめるかについては面白いことに専門分野により、医学者で夫々異なる様であります。精神面よりこの問題をとらえようとする人、中枢神経系・ホルモンの働きを重視する人、循環器・呼吸器が最も敏感と考える人、胃腸の問題としてとらえようとする人、等々、夫々に自分の専門の立場よりの主張がある様です。私はやはり酵素の固まりのごとき肝臓が環境因子の変化をとらえる最も重要な器官であると考えうちの1人です。日本の我々をとりまく環境の変化を死因別統計の面よりみるのも因子分析の一つの手段であります。第二次世界大戦後の抗生物質をはじめとする抗菌性薬剤の進歩により結核および肺炎をはじめ法定伝染病をふくむ感染症の激減があり、乳幼児死亡率の減少と相まって平均寿命延長の主因となっています。細菌感染に対する対策も当然ですがウイルス感染に対する予防医学の進歩も目覚ましいものがあり、小児麻痺、日本脳炎の激減、最近のWHOによるほうそうの消滅宣言に至るまで各専門分野の諸先輩の努力には頭の下る思いがします。最近では交通機関の発展にともなうコレラ・マラリア等をはじめとする輸入感染症あるいはインフルエンザ流行時のウイルス型決定等が新聞面をにぎわす程に変化してきたといえるのであります。環境保健衛生

の進歩、医療の進歩、食料の好転等は公害に関するマイナスの条件以上にすばらしいものがあったものと考えられ、約 $\frac{1}{2}$ 世紀の間に平均寿命の倍近い延びが得られたのであります。微生物にかかわる環境の変化は医療の進歩の面からは、死因別統計でもわかる様に非常に下位にランクされる様です。しかし、医療の現場より考えてみますと、脳卒中、心筋梗塞、交通事故等の急性死亡につながる因子を除けば感染症は広く死亡の因子にかかわりをもつものであります。悪性腫瘍患者といえどもがん悪液質状態あるいは制がん剤使用時の免疫不全状態にあつては感染症は死を意味するものになり、死因で主位の座にある高令者の重症血管性病変にあつても同じことがいえるのであります。逆に、最近の免疫学の進歩の示すところは、微生物の感染が長期にわたるとき（結核と腸チフス等の一部感染症を除いて）、がん発生を助ける助がん因子あるいは慢性臓器疾患の一因となることが示されて参りました。

微生物感染に関与する因子が悪性腫瘍の発生、諸臓器慢性疾患の発生に大きな関わりをもつといえるのであります。たしかに1万年前の24時間を比較した場合、我々と細菌・ウイルスの間の関係は大きく変化しつつあるといえます。今後の1000年をへだてて環境の変化がより良く理解できる様に我々は現時点での多くのdataを後世に残す必要があると申せます。細菌・ウイルスと人類とのかかわりあいはずいぶん解明され、しかも交通機関の発達にともない急速に変化をとげつつあるのはつい最近のことです。何万年となく我々と深いかかわりをもったウイルスの1つに肝炎ウイルスがあると考えます。このウイルスについても2000年昔の事については何も判っていません。最近になり少しずつ判

\* 大阪大学講師（微生物病研究所附属病院内科長）

ってきたものといえます。このウイルスがBlumbergにより発見されるや直ちに数多くのことが研究され、今や輸血の時に起こる血清肝炎の病因ウイルスとして知らない人は無いのであります。いつの世代に人類とかかわりを持ったのか判りませんが、環境あるいは遺伝の因子に支配され、白人の間で0.03%日本人で2~3%、低開発国の有色人種で数%の保有率があり、肝炎より肝硬変・肝がんに至る肝病変に深い関係をもつものであります。我々は輸血に関与するこの肝炎ウイルスを伝染性の経口感染による肝炎の病因ウイルス（A型肝炎ウイルス）と区別しB型肝炎ウイルスと称していますが、最近では輸血に関与する非A、非Bのウイルスの存在も示されています。B型肝炎ウイルス（以下HBV）は何故に人種間で保有率に差があるのか詳細は不明のままですが、近年、日本でも少しずつ保有率が低下しつつあるといわれます。その主な理由は女性の保有率が次第に低年齢化してゆくことにあるようです。即ち、白人社会では結婚・出産の適令期には陰性化するものも多く、出産時の母より児への垂直感染が少なくなっている事が保有率の低下につながっているのです。日本でもその傾向があらわれつつあるといわれています。食事をはじめ生活の習慣までが欧米化されつつある今日、この環境の変化がHBV保有率にも変化を与えつつあると考えられるのです。あと1000年もすれば、今日のHBVに関する諸dataは一つの環境因子の解析に役立つものといえます。HBV保有率の変化はまた肝炎以外の疾病にも関与しています。私共が微研にて今から8年前に検討したところ、微研の外来患者・入院患者について年間約1000名についてHBV保有者を調べますと、千里ニュータウン（15万人）の保有率が2.5%であるのにくらべ約7%と明らかに高率でありました。微研に肝疾患の通院患者さんが多いのでありますが、その方達を除外しても約4%でした。25~30才時にHBVが陰性化する（又は抗体保有者となる）方が大半であると考えますと殆んどの方はHBVとかかわりのある方であろうと推定できます。この高令者でHBVが持続陽性の方は殆んどが肝炎、肝硬変の方でした。またHBV持続陽性

で肝炎、肝硬変、肝がんをもたない方も何等かの疾病（慢性疾患）をもって居られました。この様にウイルスの感染のある状態が疾病とどの様にかかわりあうのか今後の興味ある研究の課題といえます。一般にウイルスの感染をもっている状態そのものが免疫学的な異常を特に免疫反応抑制の側に作動するものと考えられています。カゼのウイルスもその一つで万病のもとと言われるのもうなづけます。ある特定の病的変化が我々の器官に起ったとき、それを正常な状態に戻す能力は自然にそなわっている訳ですが、その能力の根本的な所は免疫反応に由来するものと考えられています。この能力は年齢とともに低下するといわれ、このことが高令者における発がん率の数値よりも推定できる所です。ウイルス感染の場合より考えると、感染自体はこの能力を低下せしめる事につながり、感染よりの回復の能力を得ること即ちインターフェロン産生とカリンパ球機能回復、抗体産生等々を通じての感染よりの回復が、この免疫能力を高めることにつながるのであります。HBVを血中に常時保有する人は慢性化したある疾病の回復機構全体を狂わしているともいえるのです。

我々の人体のある部分に病的変化が固定しておこり、慢性化した変化が発生すること自体はすでに我々の体の免疫学的な看視機構の変化を意味するのですが、我々の体はそれでもある病的な状態で平衡を保ち、病勢の進行を止めようとしします。人体のうちこの病変をがんに至るまで一つの臓器で追跡できるのは肝臓であります。HBVを含め、色々な原因で疾病状態になった肝臓が慢性化し、病勢をとどめようとする反応と進行する固定した反応とが繰り返され次第に肝硬変に至り、そして殆んどの場合、肝がんの発生をみる訳であります。肝がんの方は殆んど肝硬変をBaseに発症しているのです。

私共は肝炎・肝硬変の治療にはできるだけ自然に病変を止めようとする力を利用し、しかも発がんに至る因子をしりぞけようとするのであります。ここでも我々をめぐる環境因子の変化が問題となるのであります。特に飲酒を含め食事の因子・Stressの因子に関しては重要であります。自然食品と称し、非加工食品の重要性が

新聞をにぎわし、多くの食品加工薬剤が追放になったり、また逆に悪性のカビ（発がん因子産生の可能性のある）を防止する薬剤の必要性が提案された事も良く御存知の通りであります。殆んど食品よりもたらされる発がんあるいは助がん因子は肝臓に運ばれると言っても過言ではありません。環境因子としての食事の変化は未だ充分にとらえられていないのは、腸管内細菌とのかかわり（醗酵の問題）がよく解明されていないことにも責任があります。肝炎・肝硬変より肝がんに至る患者さんの腸内細菌にはグラム陰性桿菌が多くなっているという報告があります。治療のうえで、尿素分解酵素系の少ない腸内細菌そうにおきかえる作業を組み込んでアンモニア発生の抑制をはかるのはこのためであります。医師の私共が気永く薬剤にて腸内細菌そうの再構築を行なっても、患者さんが酒を飲めばそれまでです。飲酒は腸内細菌そうを好ましくない方向にかえているという報告があります。酒については世間のストレス、社会のひずみ等、多くの環境因子がはたらいていますが、飲酒は腸内細菌そうを好ましくない方向にかえるということ以外に細胞レベルでの Cyclic AMP をあげるということ（健康人にとり適量の酒は体によいもの）、個体差もあるが、量がすぎると、Cyclic AMP と Cyclic GMP の比率を下げて、免疫学的な対応を不全にするという作用があることも重要です。カゼの発熱時に深酒をすると良くならないものです。肝炎・肝硬変の患者さんの血中には Cyclic AMP の増量の傾向があり、ただでさえ、精神的にはメラノコリー（メラノ＝黒い、コリー＝胆汁）の状態にある所からも、酒は肝炎・肝硬変の状態を悪化させるもので精神面からも良くありません。

HBV は私共の調べた所では、肝炎の方々の約20%に、肝硬変の患者さんの約30~40%に、肝がんの方の40~60%にみられ、たしかに肝がん発生の大きな環境因子となっていますが逆に HBV をもっている人も食事に対する注意飲酒をしないこと等を心掛けて居られたなれば、肝炎・肝硬変・肝がんのコースをたどる人は少ないものと信じられるのであります。先にのべました様に HBV をもっていること自体が肝臓の

病気のみでなく、他の臓器の変化があった時の治ゆに向かう反応を抑制する側に作動するか悪性の方向に向かう反応を助ける側に作動するものです。この様なウィルスの感染は肝臓のみでなく人体のあらゆる場所の正常な作動について看視しなければならないことを意味します。肝炎・肝硬変・肝がんの患者さんがカゼをひいた場合、必ず一時悪化を示されます。しかしワクチン等により刺戟した場合には、症状の好転される場合があります。感染よりの回復の機序が刺戟されることで、免疫学的応答がうまく作動することによるものと考えられます。ポーランドでは、HBV の治療に BCG を利用して効果をあげたと報告していますが、日本の様に結核患者が多かった国で HBV をもつ人が何故に多かったのか問題は明らかではありません。

HBV を中心として肝がんに至る助がん因子の解明は少しずつ明らかにされつつありますが、飲酒をふくむ食事の問題、食品アレルギーの問題等なお山積みであります。肺がんの助がん因子としてみられるタバコを中止する人はかなり多いのですが、肝がんの場合、酒はともかくとして何を中止するべきか今後の問題でしょう。肝硬変の人が急に飲酒を中止して、高カロリー高蛋白食とした場合に、逆に発がんの可能性もあるといわれ、食品の因子は複雑です。常に不必要な脂肪太りはいましむべきものです。日本では過酸化水素の漂白剤としての使用中止とタバコ・酒の中止という評量の仕方は定まっていない様であります。

この様に考えて参りますと、肝炎・肝硬変の治療とがんの治療はよく似たものでないと言われる方があろうかと存じますが、実は今の所その通りであろうという答を出す以外にありません。

肝臓という特殊な臓器のみをとらえるならば、肝がん・肝硬変・肝炎の治療は本質的には夫々を一にするものです。がん全体に作用するものでなくて、もっと範囲を狭く肝がんのみというものであってよいと存じますが、今の所、がんの特異的治療は判っておりません。

現在は、Cyclic AMP/Cyclic GMP の比を低下せしめる様な薬剤でインターフェロン誘導

能もあり、且つ、リンパ球等を中心とする免疫賦活もあるという薬剤が望ましいということでありましょう。しかも得られるならば、不必要な賦活活性はある所でうまく抑制がかかるものであれば非常にありがたいところです。肝がんであれば、この方法にうまく制がん剤を併用するということになるかと存じます。

患者さんを取りまく環境因子をまず分析し、薬剤を利用して新しい環境を作り、疾病の根本的な所を健常化する様な、自然に患者さんの持つ能力を引き出しつつ、充分な臓器血流を得るべくつとめる様にすることが、肝炎・肝硬変より肝がんに至る道程をうまくcut offする事になるのであると考えているのですが、個々の

患者さんの免疫を中心とする病態の分析、薬剤の選択も非常に困難なのが現在の状態であり、理想的な薬剤が未だ手もとに無いこともまことにはがゆい毎日であります。肝炎・肝硬変の発症、肝がんの発生等の基礎的な研究を含めこれらの研究にはかなりの金額が必要であり、諸物価の値上りで頭の痛いのは私の家内のみの話ではありません。

今後の永い人類の歴史のうち、一つでも後生の人々の因子分析に役立つデータを残すことが現在の私共の務と存ずる次第ですが、私共の最もよいモデルとなる実験用チンパンジーの飼育さえままならないのが現状であります。