

薬劑師のための

感染制御 標準テキスト

編集

神谷 晃 山口大学医学部附属病院副病院長・薬劑部長
尾家 重治 山口大学医学部附属病院薬劑部副薬劑部長

JiO じほう

院内で問題となる微生物と感染症

③ ウイルス感染症

ポイント

- ①血液由来ウイルスとしてはB型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が重要である。
- ②HBVは乳幼児期に感染すると持続感染が成立し、肝硬変、肝がんへと進行するが、成人で感染した場合は持続感染が成立しにくい。
- ③HCVは成人でも感染すると60～80%が持続感染となり、肝硬変、肝がんへと進行する。
- ④HIV感染症ではウイルス量とCD4陽性リンパ球数が臨床的に重要である。
- ⑤HIV感染症ではCD4陽性リンパ球数が200個/mm³以下になると、種々の日和見感染症を併発する。
- ⑥A型インフルエンザウイルスはウイルス表面のHAタンパクとNAタンパクの組み合わせにより流行が起こる。
- ⑦高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) がヒトに感染しやすいように変異すると、大流行の可能性がある。
- ⑧ノロウイルスは感染力がきわめて強い。
- ⑨ワクチンによる麻疹、風疹抗体は終生免疫ではない。
- ⑩病院感染対策としては、血液由来ウイルス感染に対しては標準予防策で、呼吸器ウイルス感染症および発疹ウイルス感染症に対しては飛沫感染対策あるいは飛沫核感染 (空気) 対策で、消化器ウイルス感染症に対しては接触感染対策をとる。

1. はじめに

ウイルス感染症の診断が容易になった現在、その病院感染対策は重要となってきた。ウイルスは感染性が強いいため病院感染対策が不必要なウイルス感染症は皆無といても過言ではない。しかし、すべてのウイルス感染症について述べることは困難であるため、わが国で病院感染対策上問題となるウイルス感染症について述べる。

2. 血液由来ウイルス感染症

血液由来ウイルス (blood borne virus) は血液に寄生し、血液、体液などを介して

ほとんど非経口的に感染するウイルスで、ウイルスに持続的に感染しているキャリアという状態があり、症状がまったくない無症候性キャリアも存在している。血液由来ウイルスとして病院感染で問題になるのは、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV) およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) である。

成人T細胞白血病ウイルス (HTLV-1) も血液由来ウイルスであるが、発症まで感染後約50年を要すること、さらにはわが国では九州地区に偏在していることも考慮し、ここでは省略する。なお、血液由来ウイルスに対する病院感染対策は標準予防策で対応する。

(1) B型肝炎ウイルス (HBV)

1) 感染経路と疫学

HBVの感染経路としては、輸血などの医療行為だけでなく性行為を含むヒトとヒトとの密接な接触でも感染する。HBV感染様式には持続感染と一過性感染がある。免疫機能の未熟な3歳以下の乳幼児がHBVに感染すると、高率に持続感染に移行する可能性があるが¹⁾、成人では持続感染に移行することはない。

HBVのgenotypeとして、わが国ではB型およびC型が主流で、B型のキャリアはC型に比較して、ウイルスの増殖が早期に低下しており、予後が良いものと考えられている²⁾。近年、欧米で主流のgenotype A型が男性同性愛者を中心に増加しているが、このA型に感染した場合は、成人でも持続感染に移行することが指摘されている。

2) 臨床経過および診断

持続感染者の15～40%が慢性肝炎、肝硬変、肝がんへ進行する。その間血中のHBs抗原は持続して検出されるが、HBVが野生型からHBe抗原を産生しない変異型に置き換わると、感染初期に検出されたHBe抗原は消失し、HBe抗体が検出されるようになる。一部の持続感染者ではHBs抗原が消失し、HBs抗体が出現する^{3,4)}。この抗体は感染防御抗体で、HBワクチンにより獲得することもできるので、医療従事者として知っていなければならないHBVマーカーである。HBe抗体はHBVに感染した例では感染初期より終始陽性で、陰性となることはない。

B型急性肝炎では、一定の潜伏期の後に、黄疸、発熱、消化器症状、倦怠感などが発症し、血液生化学的には、AST、ALT、LDHが著明に上昇し、総ビリルビンも上昇することが多い。

3) 治療法

B型急性肝炎は、特別な治療を要さず、自然にHBVは排除されて完治し、慢性化することはない。臨床問題となるのはHBe抗原を産生しない変異型HBVに感染した場合の劇症肝炎である⁵⁾。予後不良であるが、近年、肝移植が良好な成績を収めている。

B型慢性肝炎に対する治療としては、インターフェロン (IFN) あるいは核酸誘導

体（ラミブジン，アデフォビル，エンテカビル）が投与される。これらの治療により患者の60～80%はウイルス血症および肝機能改善がみられる⁶⁾。

4) 感染対策

血液に含まれているウイルス量が多いこと，および非生物環境でも安定していることから，血液由来ウイルスのなかでは，HBVの感染力が最も強い。血液の曝露を受けやすい職種ではHBVに対するHBワクチンの接種が推奨される⁷⁾。曝露後の対策としては，曝露後48時間以内のHBグロブリン投与とHBワクチン接種である。

(2) C型肝炎ウイルス (HCV)

1) 感染経路と疫学

わが国での主な感染経路は輸血だけでなく，注射器などがディスポーザブルでなかった時代の医療行為であったと推定されている⁸⁾。HBVと異なる点は，成人でも感染すると60～80%は持続感染となり，その大部分が慢性肝炎，肝硬変，肝がんと進行する⁹⁾。わが国の肝がんの70%はHCV感染者である¹⁰⁾。

2) 臨床経過および診断

HCV感染者ではHCV抗体が検出されるが，血中のHCV RNAの検出が，現在感染していることの証明となる。HCV感染者のgenotypeは1b型が80%を占めており，次いで2a型，2b型である^{8,11)}。

C型急性肝炎の症状，経過は他のウイルス肝炎とはほぼ同様であるが，一般にはB型急性肝炎に比べ軽度で，劇症化はまれである。

3) 治療法

慢性肝炎にはIFN療法が行われるが，現在は週1回の注射で血中濃度が保たれるベグ化されたIFN- α とリバビリンとの併用療法が主流となっている¹²⁾。IFN療法は肝機能の改善だけでなく，ウイルスの排除¹³⁾，さらには肝がん発症の防止効果も報告されている¹⁴⁾。低HCV RNA量，genotype 2型がIFNの有効因子である。

4) 感染対策

曝露後の経過観察と感染成立後のIFN療法である。IFN療法は感染成立後早期にしたほうが有効率が高い¹⁵⁾。

(3) ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV)

1) 感染経路と疫学

HIV感染者は世界的には4,000万人を超えているが，わが国でも年々増加傾向を示し累計1万人を超え，年間1,000人以上が新規登録されている。わが国では血液製剤による感染者や同性愛間性行为による感染者が多いが，世界的にみると異性間性行为による感染者が60～70%，同性間性行为によるものが5～10%で，血液によるものが3～5%，薬物乱用の注射によるものが5～10%，母子感染によるものが5～10%とされている。

2) 臨床経過と診断

HIVに感染すると数年後にHIV RNA量が増加しはじめ、CD4陽性リンパ球数が急速に減少し、日和見感染症などを併発した後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)となる。

HIVの感染2週～2カ月後の初期では、伝染性単核球症様症状を2～3週間呈することがあるが¹⁶⁾、無症状の場合もある。慢性期に移行すると無症候性の時期にもリンパ組織では濾胞樹状細胞などを中心にHIVが大量に存在し、毎日約1億個のウイルスが絶え間なく複製されている。HIV量が多いとCD4陽性リンパ球数の減少が早くなるのみならず、逆転写される量も多いため変異の出現も多くなり、病原性(virulence)の高い変異株や薬剤耐性の変異株が出現し、病状が進行しやすい。

CD4陽性リンパ球数はその時点の免疫状態を示すのに対し、血中HIV RNA量はその後の病状進行速度の指標といえる。治療の開始時期、治療効果の判定、治療薬変更時期の判断など臨床上的重要な判断はほとんど、これら2つの指標によってなされる¹⁷⁾。

CD4陽性リンパ球数が200～350個/mm³では、持続性全身性リンパ節腫脹、発熱、下痢、口腔カンジダ症、体重減少などを伴うAIDS関連症候群を呈する時期に入る。CD4陽性リンパ球数が200個/mm³以下になると、カリニ肺炎その他のいわゆるAIDSの指標疾患が出現しやすくなる。

HIV感染の確実な診断は、抗体検査で通常はELISA法およびPA法でスクリーニングし、抗体陽性の場合と、感染後間もない場合(window period)にはPCR法にてHIV RNAの検出を試みる必要がある。

3) 治療法

抗HIV薬には、基本的にはヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の3種類がある。単剤では耐性ウイルスが出現し、1～2年以内に効果が失われることが多いため、上述した3種類の抗HIV薬の組み合わせによる多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy: HAART)が行われ、良好な成績が得られている¹⁷⁾。

4) 感染対策

感染成立の可能性が考えられる曝露の場合、ただちに逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の1カ月間の予防投与を行う。

3. 呼吸器ウイルス感染症

乳幼児に肺炎を起こすRSウイルス感染症なども重要であるが、ここではインフルエンザについて述べる。

(1) インフルエンザ

1) ウイルスの性状と疫学

病原性が強いインフルエンザウイルスはA型とB型である。ウイルスのエンペロ

ープには2種類のスパイク、ヘマグルチニン (hemagglutinin : HA) およびノイラミニダーゼ (neuraminidase : NA) が突き出ており、M2と呼ばれるタンパクも膜に存在する。A型は2種類のスパイクのHAタンパクには1~15およびNAタンパクには1~9の亜型が存在し、その組み合わせで流行が起こっている。また、すべてのA型インフルエンザの起源はカモなどの水禽類と考えられている。

2) 感染成立の機序

HAタンパクがプロテアーゼ (タンパク分解酵素) によって、特定の1カ所で2つのタンパクサブユニット (HA1とHA2) とに分解されることにより、宿主細胞に感染が成立する。増殖した感染細胞内ウイルスは、NAタンパクの酵素作用により感染細胞から遊離する。

3) 症状および臨床経過

インフルエンザに感染すると、1~3日の潜伏期を経て、悪寒戦慄、38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感などの症状で発症し、続いて咳や鼻水などの呼吸器症状も目立ってくる。発症後3~4日間はウイルス排泄のピークで、他者への感染源となる。高齢者では、しばしば発熱や自覚症状は軽度であるが、傾眠傾向を示したり、肺炎を合併して死亡する例もみられる¹⁸⁾。

4) 診断および治療

診断は簡便な迅速診断キットが用いられ¹⁹⁾、治療についてはノイラミニダーゼ阻害薬およびアマンタジンが使用されている。ノイラミニダーゼ阻害薬は、A型およびB型のいずれにも有効であるが、小児での精神症状が問題となっている。アマンタジンはM2タンパクの作用を阻害しウイルスの増殖を抑制し、A型にしか効果がない。いずれの薬剤も予防効果が認められている²⁰⁾。

5) 感染対策

飛沫感染予防策であるが、飛沫核 (空気) 感染予防策の必要性も考えられる。現在のところ、インフルエンザワクチンの接種が最も効果があるとされている。特に、医療従事者は患者からの感染だけでなく、患者への感染事例もあるため、ワクチン接種は必須と考えられる。

6) 高病原性鳥インフルエンザ (H5N1)

1997年に香港でニワトリからヒトに小流行がみられたインフルエンザ (H5N1) が、2004年からベトナム、タイ、インドネシアで流行している。ニワトリだけでなく、ニワトリからヒトへ、さらにはヒトからヒトへの感染も認められ、死亡率が高いこともあり重大な問題となっている²¹⁾。ワクチンの製造は、ニワトリの受精卵に感染させるウイルスが高病原性のため、受精卵が死滅し困難となっている。したがって、今のところ予防法としてはマスクの装着が重要であるが、市販されているマスクの大部分はウイルスを防御できない。確実な感染防御効果を得るためには、N95あるいはFSCマスクなどの装着が必要である²²⁾。治療に関してはノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与で効果が確認されている。

いずれにしろ、このウイルスがヒトからヒトへ感染している事実を考えると、人間社会での大流行に注意する必要がある。

4. 消化器系ウイルス感染症

消化器系ウイルス感染症は病院感染としてしばしば問題となることが多い。原因ウイルスとしては、アデノウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスなどがあるが、その確定診断法は便からのウイルス分離あるいはPCR法によるしかない。そのため、その病院感染対策としては患者の症状を目安とせざるを得ないことが多い。いずれにしても、病院感染対策としては接触感染予防策を行わなければならない。

ここでは感染力が強いことから、注目されているノロウイルス感染症について述べる。

感染様式は糞口感染である。ヒトからヒトへの感染以外に、汚染された飲料水や食物（生カキが最も多い）からの感染があり、ウイルス性食中毒の集団発生の原因となる。

臨床症状としては、発熱、嘔吐、下痢、腹痛で、特に嘔吐の頻度が高い傾向にある。ウイルスは糞便中に1週間は排泄され感染源となりうる。ノロウイルス胃腸炎は通年性にみられるが、わが国における好発季節は11月から1月にピークがある²³⁾。

治療としては、輸液などにより、下痢による脱水症状の改善を図る。近年、高齢者の死亡報告もあり注意を要する。

5. 発疹性ウイルス感染症

これらのウイルス感染症は、主として小児期の感染症であるが、若年成人での感染も増加しており、臨床上、病院感染対策上重要な問題となっている。

(1) 麻疹

麻疹は感染すると10～12日の潜伏期間後に、発熱、結膜充血、かぜ症状などのカタル期を経て、全身性に発疹が出現し、10日前後で回復する。成人麻疹は肺炎などが合併し、一過性の強い免疫抑制状態になり重症化することがある²⁴⁾。

わが国での問題は、この重症化する成人麻疹が増加していることである。この理由としては、病後免疫およびワクチン接種後免疫は麻疹の再感染を受け、不顕性感染を繰り返すことで自然追加免疫の効果が得られ、結果的に免疫が長期間持続している²⁵⁾。しかし、近年、麻疹の流行が小規模になり、不顕性感染の機会が減少するため、病後免疫もワクチン接種後の免疫も減弱する。このために、再感染を受けたとき発病を免れることができない成人が増加しているためと考えられる。特に、ワクチンによる獲得免疫は終生免疫ではないため注意を要する。

病院感染対策としては空気感染予防策である。

(2) 風疹

風疹は21日の潜伏期間の後に発熱、淡いピンク色の発疹、耳介後部から頸部にかけてリンパ節腫脹が出現するが、3日くらいで治るため、子どもの軽いウイルス感染症と考えられている。しかし、妊娠初期の女性が感染すると、生まれてきた子どもの20%は白内障、心奇形、難聴などの先天異常をきたすため、重要なウイルス感染症の一つである。このため母体の風疹感染を理由とする人工流産が増加し、わが国の少子化問題に拍車をかけている。予防方法は風疹ワクチンの接種である。

病院感染対策としては飛沫予防策である。

6. おわりに

ウイルス感染症は、近年、診断および抗ウイルス薬の開発とともに制御しやすい疾患となってきてはいるが、空気感染などにより流行すると拡大しやすいウイルスや、持続感染を起こし慢性疾患の原因となったり、感染源となったりするウイルスもあり、治療だけでなく、他人への感染防止を考えた充分な対応が必要と考えられる。

(林 純, 古庄 憲浩, 村田 昌之)

【引用文献】

- 1) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al : Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am J Epidemiol*, 125 : 492-498, 1987
- 2) Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, et al : Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotype B and C in Japanese patients with chronic HBV. *Am J Trop Med Hyg*, 67 : 170-175, 2002
- 3) Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, et al : The elimination of hepatitis B virus infection: Changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan over a 26 year period. *Am J Trop Med Hyg*, 59 : 693-698, 1998
- 4) 林 純, 古庄憲浩, 中牟田誠, 他 : HBs 抗原消失の機序とその後の問題点. *日本臨床*, 62 (増刊) 8 : 106-111, 2004
- 5) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al : Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med*, 324 : 1699-1704, 1991
- 6) Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, et al : Long-term lamivudine treatment of chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol*, 12 (4) : 561-567, 2006
- 7) 林 純, 柏木征三郎, 池松秀之, 他 : 医療従事者における HB ワクチン接種後の長期観察と追加接種について. *感染症誌*, 62 : 805-810, 1988
- 8) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90 : 794-799, 1995
- 9) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, et al : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181 : 1523-1527, 2000
- 10) Hayashi J, Hirata M, Nakashima K, et al : Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta*

- Med, 82 : 648-654, 1991
- 11) Hayashi J, Kishihara Y, Tani Y, et al : Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J Infect*, 30 : 235-239, 1995
 - 12) 林 純 : 難治性C型慢性肝炎に対するウイルスの早期陰性化率—九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の中間成績から. *肝胆膵*, 53 (増刊) : 33-40, 2006
 - 13) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *An Intern Med*, 158 : 177-181, 1998
 - 14) Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N, et al : A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother*, 9 : 333-340, 2003
 - 15) Nomura H, Sou S, Nagahama T, et al : Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: A randomized controlled trial. *Hepatology*, 39 : 1213-1219, 2004
 - 16) Furusyo N, Ariyama I, Chong Y, et al : A patient with primary human immunodeficiency virus infection for whom highly active antiretroviral therapy was successful. *J Infect Chemother*, 8 : 361-364, 2002
 - 17) Ariyama I, Chong Y, Murata M, et al : The effectiveness of anti-retroviral drug therapy for HIV-1 proviral DNA levels and viral selection. *J Intern Med Res*, 30 : 289-300, 2002
 - 18) 中嶋 寿, 山本哲郎, 岸原康浩, 他 : 画像上インフルエンザウイルス肺炎が疑われ, CPK 高値が認められた A 型インフルエンザの 1 症例. *臨床と研究*, 76 : 2163-2166, 1999
 - 19) 久保徳彦, 池松秀之, 鍋島茂樹, 他 : イムノクロマトグラフィーを原理としたインフルエンザ迅速診断キットの成人における有用性についての検討. *感染症誌*, 77 : 1007-1014, 2003
 - 20) 加地正英 : 抗インフルエンザ薬使用の留意点. *臨床と研究*, 83 : 1794-1798, 2006
 - 21) Tran TH, Nguyen TL, Nguen TD, et al : Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*, 350 : 1179-1188, 2004
 - 22) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之, 他 : 最新のマスクとうがいの効用. *臨床と研究*, 83 : 1807-1812, 2006
 - 23) Inoue S, Yamashita K, Yamadera S, et al : Surveillance of viral gastroenteritis in Japan. Pediatric cases and outbreak incidents. *J Infect Dis*, 181 : S270-272, 2000
 - 24) 達川政文, 澤山泰典, 鍋島茂樹, 他 : ステロイドパルス, ビタミン A 大量及び γ グロブリンの併用療法が有効であった成人麻疹肺炎の 1 症例. *感染症誌*, 75 : 989-993, 2001
 - 25) 中山哲夫 : 麻疹の流行と対策. *モダンメディア*, 48 : 55-57, 2002

特集 最新治療 C型肝炎治療の新戦略

II. C型肝炎治療の新戦略

7. インターフェロン無効の
C型慢性肝炎に対する治療林 純*¹⁾ 古庄 憲浩*²⁾ 村田 昌之*³⁾ 貝沼 茂三郎*⁴⁾ 梶原 英二**

C型慢性肝炎患者が高頻度に肝がんを発症することを考えると、インターフェロン無効例に対する治療としては、肝炎鎮静化による肝がん発症抑制効果が目的と考えられる。現在、一般に行われている治療としては、グリチルリチンの静脈注射、ウルソデオキシコール酸および小柴胡湯の経口投与および瀉血療法がある。いずれの治療も肝機能改善作用および肝がん発症抑制効果が報告されており、有用と考えられる。その肝がん抑制効果の機序としては、肝炎の鎮静化による二次的な効果も考えられるが、*in vitro* ではアポトーシスによるがん細胞増殖抑制やヒドロキシデオキシグアノシン(8-OhdG)の抑制による抗がん作用などが考えられる。

Key Words: グリチルリチン/ウルソデオキシコール酸/小柴胡湯/瀉血

I はじめに

我が国は、世界的にみてもC型肝炎ウイルス(HCV)の高浸淫国であり、その感染の拡大は、主に輸血や汚染された注射器によるものと考えられている¹⁾。さらに、HCVに感染すると60~80%が持続感染に移行し、慢性肝炎、肝硬変を経て肝がんを高率に発症することから²⁾、このウイルスの感染はB型肝炎ウイルスにも増して重要な肝炎ウイルスと考えられる。衛生教育・環境の整ってきている現在では、新たなHCV感染はほとんど無くなっているが、既に感染している患者ががん年齢になり、肝がんによる年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間のうちに3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性

新生物の中では胃がん、肺がんとはほぼ肩を並べている。

以上のことから、現在、肝がん発症抑制を目的として、C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が推進されているところである。初期の段階ではIFNの単独療法³⁾であったが、2004年からはリバビリンとの併用療法⁴⁾が始まり、現在ではペグインターフェロン(PEG-IFN)αとリバビリンの併用療法が主流となった。治療終了後、持続的にウイルスが陰性化し、肝機能検査も正常化する著効例が増加したが⁵⁾、genotype 1b型で高ウイルス量のいわゆる難治性C型慢性肝炎における著効率は50%しかない⁶⁾。それらIFNの効果のみられない例については、IFN少量長期療法も行われるが⁷⁾、IFNに対する副作用が強い例、高

The treatment for interferon-resistant chronic hepatitis C.

*九州大学病院総合診療部 ¹⁾教授 Jun Hayashi ²⁾准教授 Norihiro Furusho ³⁾講師 Masayuki Murata
⁴⁾Mosaburo Kainuma

**新日鐵八幡記念病院消化器科 部長 Eiji Kajiwara

表1 C型肝炎に対するグリチルリチン注射製剤, ウルソデオキシコール酸, 小柴胡湯および瀉血療法の臨床効果

	グリチルリチン注射製剤	ウルソデオキシコール酸	小柴胡湯	瀉血
肝機能改善作用	あり	あり	あり	あり
機序	T細胞のアポトーシス誘導 HMGB-1阻害作用	胆汁酸置換 細胞膜安定化 IL-2産生抑制	T細胞の アポトーシス誘導 肝線維化抑制	フリーラジカル 産生抑制
肝がん発症抑制効果	あり	可能性あり	あり	あり
機序 (肝機能改善作用以外)	アポトーシスによる がん細胞増殖抑制	がん細胞増殖抑制 潜在性がん細胞の アポトーシス	アポトーシスによる がん細胞増殖抑制 8-OHdGの抑制	8-OHdGの抑制

HMGB-1: high-mobility group box-1, IL: インターロイキン, 8-OHdG: ヒドロキシデオキシグアノシン

年齢および肝病変進行例では投与困難なことも多い。

HCV感染者における肝がんの発症は、血清アミノトランスフェラーゼ値の持続異常例に多くみられ⁶⁾、さらにその値が高いほど発症率も高いことが報告されている⁷⁾。C型肝炎に対する治療の重要な目的は肝がん発症の抑制であり、そのためには肝炎の鎮静化が必要であることは論を待たない。本稿では、このことを目的とした治療薬あるいは治療法であるグリチルリチンの注射製剤、ウルソ酸、小柴胡湯、瀉血について、その肝がん発症抑制効果およびその機序について表1にまとめたが、以下に詳述する。

II グリチルリチンの注射製剤

グリチルリチンは、生薬である甘草 *glycyrrhiza glabra* の根より抽出され、本邦ではアレルギー疾患への治療に使用されるだけでなく、肝疾患にも汎用されている。中でも静注グリチルリチン製剤である強力ネオミノファーゲンC (SNMC) は、ウイルス性肝炎に対して抗炎症性効果を示すことから、C型肝炎患者に対しても広く使用

され、肝がん発症抑制効果も報告されている。Araseら⁸⁾の15年のSNMC長期投与継続調査では、SNMC投与群84例中12%に肝がんが発症したが、これはSNMC非投与群の109例中25%に比較し、有意に低い発症率であり ($p = 0.0319$)。特にアラニアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値の正常化群からの肝がん発症が少なかった。

グリチルリチンの抗炎症作用の機序としては、免疫を介して肝細胞障害を抑制すること、また、T細胞のアポトーシスを誘導し腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 産生を抑制することなどが報告されている。

近年、炎症あるいは壊死の範囲が拡大する原因として、細胞が壊死を起こすと、その部位からびまん性に放出される細胞外伝達物質である high-mobility group box-1 (HMGB-1) の存在が注目されている。グリチルリチンはこのHMGB-1に結合し、その活性を阻害することが報告されている⁹⁾。このことも肝炎鎮静化の作用機序の一つと考えられる。いずれにしても静注グリチルリチン製剤は肝炎の鎮静化を介して、肝がん発症抑制効

HCV (C型肝炎ウイルス)

PEG-IFN (ペグインターフェロン)

ALT (アラニアミノトランスフェラーゼ)

HMGB-1 (high-mobility group box-1)

IFN (インターフェロン)

SNMC (強力ネオミノファーゲンC)

TNF- α (腫瘍壊死因子 α)

特集●B型肝炎, C型肝炎治療の新戦略

果があると考えられるが、*in vitro* で肝がん細胞株のアポトーシス誘導もみられ、直接的な抗腫瘍効果も考えられる。

静注グリチルリチン製剤は、後発品を含めて数種類あるが、SNMC 以外の製剤では肝炎鎮静化作用は不十分とされ、筆者ら¹⁰⁾も後発品の静注グリチルリチン製剤がC型慢性肝炎に対する効果がないことを報告した。すなわち、ALT 値がSNMCによりコントロールされていたにも関わらず、後発品への変更により上昇し、再びSNMCに切り替えたところ正常値となった。

その原因としては、後発品には甘草から抽出されたグリチルリチンが充分含有されておらず、主成分であるβ-グリチルリチンの含有も20%以上も少ないとされている。しかし、同じ後発品でも、静注用グリチルリチン製剤がプラスチックシリンジに予め充填してあるプレフィルドシリンジ製剤「ミノフィット®」は、グリチルリチンの含有量も多く、SNMCと同等の肝炎鎮静化作用が認められた¹¹⁾。さらに、プレフィルドシリンジ製剤であるため、そのまま静注あるいは輸液バッグに混注が可能であり、医療安全および院内感染対策上も有用であると考えられる。

Ⅲ ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

胆汁酸は、健常時であれば細胞障害を起こさない。しかし、種々の原因により肝障害が生じると、肝細胞内外に胆汁酸が蓄積する。蓄積した高濃度の疎水性胆汁酸は、その界面活性作用などにより肝細胞を障害し、肝機能はさらに低下・増悪する。近年、胆石溶解剤であるウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid: UDCA) は、様々な作用により肝障害改善作用を持つことが明らかとなり、原発性胆汁性肝硬変やウイルス性慢性肝炎まで、幅広く有効性が唱えられるようになっていく。

その機序としては、多くの研究報告がある。第1の考えとしては、UDCAは界面活性作用が弱く、ケノデオキシコール酸やデオキシコール酸な

ど、疎水性の強い胆汁酸を置換することで効果を発揮するということである。置換作用以外にも、UDCA そのものに直接細胞膜を安定させ、肝細胞膜を保護するとの知見もあり、ミトコンドリア膜透過性亢進を抑制させることで細胞壊死を抑制していることも明らかとなっている。*In vitro* ではあるが、UDCAはT細胞が産生するインターロイキン (IL)-2を抑制し、また、glucocorticoid receptorの活性を起し、ステロイド作用を呈するという成績もある。

実際に、C型慢性肝炎に対してUDCAを単独で投与し、その肝炎鎮静化作用を検討した研究は少ない。最近のOmataら¹²⁾の多施設大規模研究では、C型慢性肝炎596例に対してUDCAを単独で6カ月間、1日150mg、600mg、900mg投与した3群で、血清ALT値およびγグルタミントランスアミノチダーゼ (γ GTP) 値の改善率を比較検討している。その結果、肝機能検査の改善率は、ALT値はそれぞれ15.3%、29.2%、36.2%で、γ GTP値は22.4%、41.0%、50.0%であった。ALT値は150mgに対して600mg、900mgで有意差がみられ、γ GTP値は900mgで有意差がみられたことから、C型慢性肝炎患者では一般にUDCAは600mgが最適投与量であるが、炎症が胆管系細胞に及んでいる場合900mgが必要であると結論付けている。現在、C型慢性肝炎に対するUDCAの投与は900mg/日まで保険適応となっている。

原発性胆汁性肝硬変患者にUDCAが投与されている場合、結腸直腸がんが少なく、潰瘍性大腸炎関連結腸がんおよび炎症誘発性の消化器系悪性疾患を予防する可能性があることも示唆されつつある。以上のことから、UDCAに肝がん発症抑制効果があるかどうか注目されてきた。Taraoら¹³⁾は、Child分類AのC型肝硬変102例に対して、血清ALT値80IU/L以下までに低下することを目標に、SNMC、小柴胡湯、あるいはUDCAを単剤投与した。ALT値が80IU/L以下を保てな

UDCA (ursodeoxycholic acid: ウルソデオキシコール酸)

IL (インターロイキン)

γ GTP (γ グルタミントランスアミノチダーゼ)

い場合、上記の薬剤から選択し、2剤あるいは3剤の多剤併用療法とした。5年以上観察した後、UDCAが投与されていた群(56例)と全く投与されていない非投与群(46例)に分類し、肝がんの発症を検討した。肝がん発症率は最終的にUDCA投与群では17.9%と非投与群の39.1%に比較して有意に低く($p = 0.025$)、UDCAに肝がん発症抑制効果がある可能性を示す成績であった。

その抗がん機序については、第1に2次胆汁酸であるデオキシコール酸は結腸上皮に多くの悪影響を及ぼし、腫瘍促進因子として影響を与えているが、UDCAはこのデオキシコール酸の糞便中濃度を減少させる。第2に、UDCAは腫瘍培養細胞株の増殖を阻害することから、直接の抗腫瘍効果も考えられる。第3に、Oyamaら¹⁴はラットにUDCAを投与し、ジエチルニトロサミン誘発肝腫瘍の数およびグルタチオンS転移酵素陽性肝細胞の割合が有意に減少することから、UDCAは肝がん細胞の増殖を抑制するだけでなく、潜在性肝がん細胞のアポトーシスを誘発していると報告している。

以上、UDCAの肝炎鎮静化作用および肝がん発症抑制作用に関する実験成績は多く報告されているが、臨床成績の報告は未だ少なく、今後に期待される。

IV 小柴胡湯

慢性肝炎は、漢方医学的に少陽病期にあたりと考えられ、少陽病の特徴的な腹症である胸脇苦満(自覚的な症状としては左右の肋骨弓周辺の重圧感・圧迫感、他覚的所見としては臍と乳房を結ぶ線上にある肋骨弓下の部位を頭方に向かって按じたときの圧痛)を認めることが多い。柴胡剤とは、柴胡という生薬を中心として組まれている方剤群であるが、柴胡剤には抗炎症作用、鎮静作用、抗アレルギー作用、解熱作用、鎮痙作用、鎮痛作用があると臨床的には考えられている。

Okaら¹⁵は、肝硬変127例に小柴胡湯を投与し、非投与群126例と肝がん発症率を比較して

いる。5年間の累積肝がん発症率は、投与群では23%と、非投与群の34%に比較し低い傾向がみられ($p = 0.071$)、非B型肝炎硬変では投与群は111例中22%で、非投与群の106例中39%に比較し有意に低率であった($p = 0.024$)。 α -フェトプロテイン値が20ng/mLの症例に限定して検討すると、投与群は34例中27%で、非投与群の35例中50%に比較し低い傾向がみられた($p = 0.062$)。また、血清アミノトランスフェラーゼ値は投与群のほうが非投与群に比較して有意に低下していた($p < 0.05$)。その機序としては、基本的には小柴胡湯の構成生薬である甘草のグリチルリチン作用による肝炎の鎮静化などが考えられるが、小柴胡湯を用いた*in vitro*では、ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OhdG)の抑制やアポトーシス効果による直接的ながん細胞株に対する増殖抑制効果がみられ¹⁶、また、ラット肝硬変モデルで、肝線維化および酵素変質病変を阻止することも示されている。

しかし、現在では血小板数が少ない症例に投与すると間質性肺炎などの副作用が出現しやすいため、肝硬変患者への投与は禁忌となっているので注意を要する。

慢性肝炎に対するその他の漢方方剤としては、補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯、茵陳蒿湯などを患者それぞれの証に合わせた随証投与を行い、血清アミノトランスフェラーゼ値の改善がみられたとの報告がある¹⁷。いずれにしても、肝疾患に対する漢方方剤の投与は、漢方医学の知識を持って投与することが望まれる。

V 瀉血

ヒトにとって鉄は必須元素の一つであり、生命維持に必要であるが、その欠乏では貧血・細胞機能障害、過剰では鉄過剰症・細胞毒として作用する。生体内では、鉄の貯蔵臓器として最も重要な役割を果たしているのが肝臓である。肝臓では肝実質細胞とクッパー細胞でフェリチン、ヘモジデリンの形で貯蔵している。一般に、クッパー細胞

などの網内系細胞への鉄の沈着が高度である場合をヘモジデロシス、肝細胞実質にも鉄の沈着が高度である場合をヘモクロマトーシスと表現する。肝実質細胞に鉄が過剰沈着した場合は、細胞内に2価鉄イオン(Fe^{2+})が増加すると、フェントン反応を介して過酸化水素と Fe^{2+} の作用で毒性の強いヒドロキシラジカルが多量に産生され、細胞膜障害の原因となる。さらに8-OHdGが増加することでDNA障害を引き起こし、肝細胞がんの発生に影響を与えていると考えられている。全身の鉄過剰症をもたらす特発性ヘモクロマトーシスは高率に肝細胞がんを合併する。同疾患では鉄が発がん物質であり、早期からの瀉血療法で肝硬変や肝がんへの進行を抑えることが可能である¹⁸⁾。

C型慢性肝炎でも肝臓の過剰鉄蓄積と肝病変の関連が報告され、瀉血療法による肝線維化進展抑制の可能性が示唆された。また、C型肝炎に伴う肝がん非合併硬変肝に比較して、肝がん合併硬変肝では有意に鉄沈着の程度が高いという報告や、肝硬変患者での肝再生結節内に鉄沈着を伴う患者での肝細胞がんの頻度は、鉄沈着を伴わない患者に比較し有意に高いとの報告などにより、C型肝炎でも肝がんへの進行に鉄が重要なプロモーターとして作用している可能性が示唆されている。除鉄療法によってトランスフェリンの産生が増大し、遊離鉄を減少させることによりフリーラジカルの産生を抑えることで、血清アミノトランスフェラーゼ値は改善すると考えられている。

Yanoら¹⁹⁾の多施設ランダム化比較試験では、C型慢性肝炎に対する3カ月間の瀉血療法で、瀉血治療群の血清ALTは治療開始前またはコントロール群に比較して有意な改善が示された。さらに、Katoら²⁰⁾は、IFN無効のC型慢性肝炎35例に瀉血療法および鉄制限食を指導し、10年後の累積肝がん発症率を検討している。その結果、瀉血群では8.6%と非瀉血群(40例)の39%に比較し有意に低率であった($p = 0.0182$)。さらに、瀉血群の中でみると、血清ALT値正常群は異常群に比較して($p = 0.0377$)、あるいは血清フェリチン値20ng/mL以下の群は20ng/mL以上の群

に比較して($p = 0.0057$)、いずれも累積肝がん発症率は有意に低率であり、瀉血療法の肝がん発症抑制効果はあるものと考えられる。

瀉血療法の初期治療は、2週間～1月間隔で1回200～400mLの瀉血を繰り返す、血清フェリチン値10ng/mL以下を目標とする。その後、血清フェリチン値20ng/mL以下に保つように維持療法を行う。経過中に鉄制限食を指導することも必要である。特に、健康食品とされるウコンおよびクロレラは鉄の含有量が極めて多く、C型肝炎患者には有害と考えられ注意を要する。

VI おわりに

C型慢性肝炎は高頻度に肝がんを発症するため、IFN無効例に対しては、積極的に上述した治療法を行うべきと考えられた。目安としては血清アミノトランスフェラーゼ値の正常化で、単独療法で不十分な場合、併用療法も有効と考えられる。肝炎鎮静による肝がん発症抑制効果もあるが、それぞれの薬剤あるいは治療による直接的な発がん抑制効果も考えられた。

文献

- 1) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* **89**: 794-799, 1995
- 2) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al: Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **25**: 697-701, 1997
- 3) Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y, et al: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **89**: 2151-2156, 1994
- 4) Furusyo N, Katoh M, Tanabe Y, et al: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: a project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *World J Gastroenterol* **12**: 784-790, 2006

- 5) 林 純: 難治性C型肝炎に対するウイルスの早期陰性化率: 九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の中間成績から. 肝胆膵 **53** (増刊): 33-40, 2006
- 6) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, et al: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* **181**: 1523-1527, 2000
- 7) Tarao K, Takemiya S, Tamai S, et al: Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* **79**: 688-694, 1997
- 8) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* **79**: 1494-1500, 1997
- 9) Mollica L, De Marchis F, Spitaleri A, et al: Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem Biol* **14**: 431-441, 2007
- 10) 古庄憲浩, 中嶋 寿, 有山 巖ほか: C型肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲンC (SNMC) とその後発品投与による効果の比較. 臨床と研究 **80**: 179-184, 2003
- 11) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之ほか: C型肝炎に対するプレフィルドシリンジ製剤ミノフィット投与の有効性. 臨床と研究 **84**: 1021-1025, 2007
- 12) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al: A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* (in press)
- 13) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al: Ursodeoxycholic acid use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Biomarkers Prev* **14**: 164-169, 2005
- 14) Oyama K, Shiota G, Ito H, et al: Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats. *Carcinogenesis* **23**: 885-892, 2002
- 15) Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al: Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer* **76**: 743-749, 1995
- 16) Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, et al: The herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G0-G1 phase. *Cancer Res* **54**: 448-454, 1994.
- 17) 貝沼茂三郎, 嶋田 豊: 肝疾患の漢方治療. 治療 **86**: 2567-2574, 2004
- 18) Niederau C, Fisher R, Purschel A, et al: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* **110**: 1107-1119, 1996
- 19) Yano T, Hayashi H, Yoshioka K, et al: A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* **39**: 570-574, 2004
- 20) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al: Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **42**: 830-836, 2007

 総 説

消化器病と動脈硬化症の病因としての感染症

 九州大学大学院医学研究院 感染環境医学分野
 九州大学病院 総合診療部

林 純, 古庄 憲浩, 澤山 泰典, 村田 昌之

はじめに

肝臓病はアルコール、胃炎や胃・十二指腸潰瘍は食習慣やストレスが原因とされていた時代から、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus: HCV) の持続感染が慢性肝疾患の原因であることが常識となり、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter Pylori*: *H. Pylori*) 感染は胃・十二指腸潰瘍だけでなく胃癌の原因と考えられてきている。

また、動脈硬化症はいわゆる生活習慣病 (高脂血症、糖尿病、高血圧症、肥満) や喫煙などの生活習慣が原因と考えられてきたが、それらだけでは、必ずしも心血管イベントの発症を説明できないことが明らかとなり、粥状動脈硬化の成立には炎症が関与するとされる傷害反応仮説が一般に受け入れられるようになった。以上のような観点から、炎症を引き起こす新たな危険因子として肺炎クラミジア (*Chlamydia Pneumonia*: *C. Pn*) 感染が、以前より注目されているが、本稿ではそれだけでなく、動脈硬化進展の危険因子としての *H. Pylori* 感染、HCV 感染および成人T細胞白血病ウイルス (Human T Lymphotropic Virus Type 1: HTLV-1) 感染の重要性と著者らが得た感染症としての知見を中心に述べる。

1. 肺炎クラミジア感染

C. Pn は1989年に確立された第3のクラミジア種で、ヒトを宿主として伝播する呼吸器感染症の起原菌であり、内皮細胞やマクロファージなどを宿主として細胞内にて増殖するグラム陰性桿菌である。

血清疫学的研究で冠動脈疾患と *C. Pn* 抗体の関連が報告され、さらにPCR、免疫組織染色などを用いて、ヒトの動脈硬化病変から *C. Pn* の存在が確認され、*C. Pn* 感染が冠動脈疾患の危険因子の1つであることが指摘されるようになった。しかし、*C. Pn* 抗体保有からみた *C. Pn* 感染者は、一般健常人でも高頻度に見られ、著者らの調査でも、わが国、ソロモン諸島国およびネパール国でのIgG抗体保有率は20歳代でそれぞれ、56.1%、78.3%、58.7%といずれも既に高値を示し、IgA抗体も同様に高値を示している¹⁾。また、*C. Pn* 感染症は終生免疫ではなく、再感染や持続感染の存在が示されている。

福岡県K町の一般住民2,410例について、*C. Pn* 抗体を測定し、頸動脈超音波装置を用いて、総頸動脈の内膜中膜の肥厚 (Intima-Media Thickness: IMT, > 1.1mmを異常) で頸動脈硬化を診断した。*C. Pn*-IgG抗体陽性率は頸動脈硬化群と正常群との間に差はみられなかったが、IgA抗体陽性率は頸動脈硬化群では41.9%と、正常群の32.9%に比較して有意に高率であった ($P < 0.05$)。しかし、多変量回帰分析では頸動脈硬化の危険因子として抽出されたのは、年齢、中性脂肪、LDL-コレステロール、収縮期血圧および喫煙歴などの既知の危険因子であり、*C. Pn* は抽出されなかった²⁾。以上のことから、*C. Pn* は動脈硬化の initiator ではないと考えられた。

著者らは脂質代謝改善剤は血清脂質を低下させるだけでなく、頸動脈硬化の進展を抑制することを証明

Jun HAYASHI, Norihiro FURUSYO, Yasunori SAWAYAMA and Masayuki MURATA
 Department of Medicine and Surgery, Internal Medicine, Environmental Medicine and Infectious Diseases, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
 Department of General Medicine, Kyushu University Hospital
 Chronic Infection is One of the Etiology for Digestive Diseases and Atherosclerosis

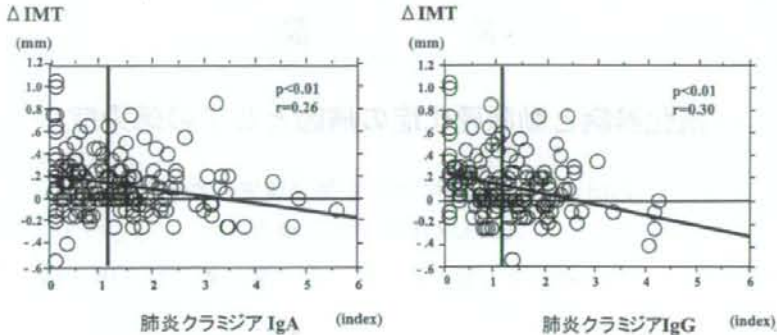


図1 抗高脂血症剤によるIMT値の変化と肺炎クラミジア抗体IgA及びIgG抗体価との関連

した³⁾。さらに、総コレステロール値220mg/dl以上の高脂血症患者166例(プロブコール500mg/日投与77例, プラバスタチン10mg/日投与89例)を対象とし、*C. Pn*感染が治療効果に影響を及ぼしているかどうかを検討した。*C. Pn*-IgGあるいはIgA抗体のいずれかが陽性的の場合、*C. Pn*感染例とした。治療1年後の総コレステロール値の減少率は、感染例および非感染例とも21%で、LDLコレステロール値の減少率も感染例で28%と、非感染例の26%と差はみられなかった。しかし、IMT値の変化率は感染例では-6%と非感染例の-19%に比較して有意に低い改善率であった($p < 0.001$)。また、治療によりIMT値が正の方向に大きく減少する例は、*C. Pn*-IgAおよびIgG抗体価が低い例が多く、逆に負の方向に変化する例は抗体価が高く、IMT値と抗体価の間に有意な逆相関がみられた(図1)。特に、現在*C. Pn*が感染している可能性があると考えられる高抗体価例($C.I > 3.0$)におけるIMT値変化率は、IgA高抗体価例では-3%しかなく、IgG高抗体価例では+17%と逆に増加していた。また、心血管イベントの発症件数は感染群で2例みられたが、非感染例ではみられなかった⁴⁾。高脂血症患者における*C. Pn*感染の存在は、薬物治療による動脈硬化の進展抑制効果を減弱させ、治療予後を低下させる負の因子であることが示唆された。高脂血症のマウスに*C. Pn*を感染させると動脈硬化病変が進行するとの報告がいくつかみられるが、著者らの成績からも、*C. Pn*感染は動脈硬化の進展には関与している可能性が示唆された。

さらに、*C. Pn*抗体陽性でプロブコール500mg/日が2年投与され頸動脈硬化の改善がみられなかった15例に対して、レボフロキサシン400mg/日×2週投与し、2週休薬を3クール行ない、その後はプロブコール単独投与とした。併用治療終了後12ヶ月のIMT値は有意に改善しており、*C. Pn*抗体価の変化はみられなかったが、malondialdehyde-modified LDLコレステロールも有意に低下していた⁵⁾。以上、*C. Pn*感染が考えられる動脈硬化症に対しては抗菌薬の併用も有用である可能性が示唆された。

2. ヘリコバクター・ピロリ感染

*H. Pylori*の感染は一般に衛生環境に関連しており、わが国では上下水道設備面などで衛生状態の悪い時代に出生したヒトたちが*H. Pylori*に高頻度に感染し、若年層では感染率が低いとされている。著者らの沖縄県石垣市の調査でも、*H. Pylori*抗体(ELISA法)陽性率は1993年では68.3%で、2002年には52.5%と有意の減少がみられた(年齢補正後 $p < 0.05$)。成人における年齢別頻度をみると、1993年では、20歳代47.6%、30歳代53.7%、40歳代66.7%、50歳代81.8%、60歳代70.5%、70歳以上84.9%と年齢とともに増加傾向がみられた。2002年では、20歳代31.8%、30歳代20.5%、40歳代54.4%、50歳代59.1%、60歳代72.7%、70歳以上62.8%と20-30歳代での減少がみられ、age cohortが認められた。しかし、1-6歳までの小児においては1993年では9.6%で、2002年も10.3%と有意な減少はみられなかった(図2)。小児が最も感染する環境としては、家族内が考えられたため、*H. Pylori*抗体陽性者を発端とした家族調査を行なった。その結果、抗体陽性の母親の子供の陽性率は102例中21.6%で、陰性の母親の子供の95例中3.2%に比較して有意に高率であった($p < 0.001$)。一方、抗体陽性の父親の子供の陽

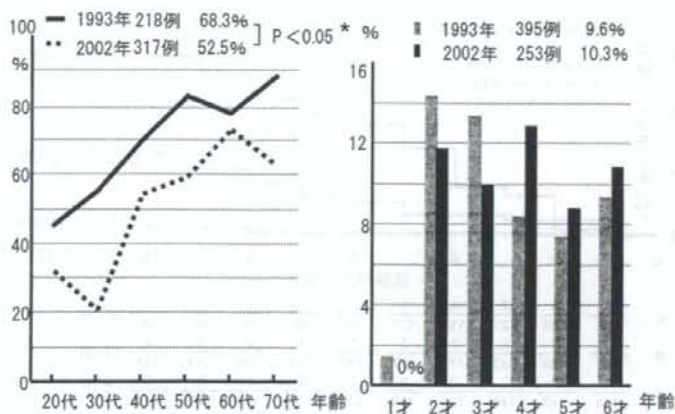


図2 沖縄県石垣市ヘリコバクタ抗体陽性率の推移—1993年と2002年の調査—

性率は112例中11.6%で、陰性の父親の子供の85例中14.1%と差はみられなかった⁶⁾。以上のことから、*H. Pylori*の感染経路として母子感染の存在が示唆された。*H. Pylori*感染は成人が感染すると急性胃炎を発症するなど一過性感染となるが、小児が感染すると持続感染となるといわれており、この点からも母子感染は重要と考えられる。

*H. Pylori*感染は慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍を発症するだけでなく、胃癌の原因としても注目されている。著者らは2004—2007年に沖縄県石垣市一般住民に対し上部内視鏡を1,776例に胃癌検診として行なった。*H. Pylori*抗体陽性1,053例と陰性723例で胃病変を比較すると、それぞれ、慢性胃炎は61.8%、31.1%、胃潰瘍は8.3%、3.3%、胃癌は0.8%、0.0%で、いずれも*H. Pylori*抗体陽性に有意に高率であった(未発表)。

また、著者らは*H. Pylori*感染(感染の判定は呼気試験あるいは胃粘膜組織のウレアーゼ試験で行なった)と脳梗塞との関連についても検討した。脳梗塞患者62例の*H. Pylori*感染率は77.4%で、性・年齢をマッチした無症候性の高脂血症患者143例中44.1%に比較して有意に高率であった($p < 0.0001$)。脳梗塞の危険因子を多変量回帰分析にて検討すると、男性、高血圧、糖尿病、brachial-ankle pulse wave velocityの高値とともに*H. Pylori*感染も独立した危険因子として抽出された。特にラクナ梗塞でのオッズ比は9.68であったが、心原性梗塞では0.27と関連がみられなかった⁷⁾。すなわち、動脈硬化による脳梗塞で関連がみられることから、*H. Pylori*感染は*C. Pn*感染と同様に動脈硬化の進展に寄与していると考えられる。

3. C型肝炎ウイルス

1989年にHCVの塩基配列が明らかになり、1992年には一般医療機関でもHCVに対する抗体が測定されるようになった。その結果、世界的にみてわが国のHCVの感染率が高いこと、特に福岡県では高いことが明らかとなり⁸⁾、一般医療機関で実際に診療する慢性肝炎の50%、肝硬変の70%、肝癌の80%はHCV感染によることも判明した。

HCVの家族内感染については、多くの研究がなされている。母児間の感染率は約5%とされ、その際HCV RNA量の高い母親から感染するとされている。また、夫婦感染もHCVの遺伝子解析から約3%と低い。著者らの疫学的調査から、わが国におけるHCVの主な感染経路は輸血を含む医療行為によるものと考えられた⁸⁾。

福岡県H村でのHCV感染例について、年1回行なわれる肝機能検査の10年間の成績をまとめて検討すると、40%が肝機能持続正常例、40%が間欠異常例、20%が持続異常例であった。これらHCV感染者を12年間、肝癌発症について経過観察すると、肝機能持続正常例からは、5年目までに0例、12年目までに

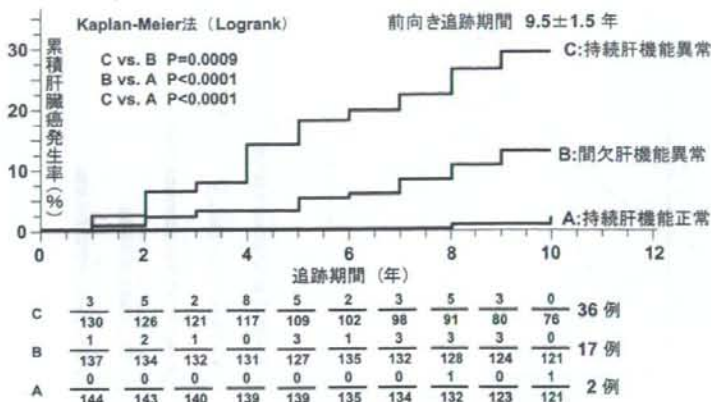


図3 HCV感染者の累積肝臓癌発生率 (1995-2005年)

74歳と80歳男性2例、1.4%であったが、間欠異常例からは、5年目に5.1%、12年目までに12.4%で、持続異常例からは、5年目までに17.7%で、12年目までに27.8%であった(図3)。肝機能異常例から有意に多くの肝癌発症がみられたことから、C型慢性肝炎における肝癌発症には、持続する炎症が重要な役割を果たしていると考えられた⁹⁾。

上記3群間に genotype, ウイルス量による差はみられなかったが、肝機能持続正常例ではHCVのコア領域のアミノ酸レベルでは変異がみられず、持続異常例では変異が多くみられた¹⁰⁾。すなわち、HCV感染による肝障害と、HCVのコア領域でみたウイルスの quasispecies との関連性が示唆された。肝病態の進行はウイルスの quasispecies の均質化と関連しているとの報告もある。

HCV感染者について肝炎発症機序と宿主側因子について検討した。HCV感染者の末梢血のリンパ球ではIL-1 β およびTNF- α の産生能が亢進し¹¹⁾、また、T細胞の活性化を示すとされる可溶性IL-2レセプターが血清中で高値を示している¹²⁾。さらに、HCV陰性の患者に比較して、CD4+細胞ではIFN- γ +細胞が有意に増加しており、細胞障害性Tリンパ球(CTL)の前駆細胞とされるCD28+CD8+IFN- γ +細胞が増加していることも判明し、HCV感染例における肝炎にCTLが強いかかわっていることが考えられている¹³⁾¹⁴⁾。

また、HCV感染者で肝機能異常に影響を及ぼすと考えられる生活習慣因子として、飲酒だけでなく、重労働2時間以上も悪影響を及ぼす因子として抽出された¹⁵⁾。

1992年に保険適応となったのはIFN単独療法で、その効果はIFN投与終了後、ウイルスが持続的に陰性化かつ肝機能検査の正常化がみられる(著効)例は約25%と少なく、genotype 1型かつ高ウイルス量の例では、さらに減少し、約5%であった¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、in vitroでIFNがヒト肝癌細胞株の増殖を抑制するだけでなく¹⁸⁾、IFN投与例では非投与例に比較して肝癌の発症率が低下し、肝癌発症抑制効果もみられることから¹⁹⁾、積極的にIFN療法が勧められるようになった。

現在、IFN単独療法では著効となりにくいgenotype 1型かつ高ウイルス量の例には週1回の皮下注射で十分な血中濃度が保てるPEG IFN α とリバビリン併用療法が行なわれている。九州大学関連肝疾患研究会での解析では、genotype 1型かつ高ウイルス量579例の著効率は39.9%であった。著効に寄与する独立因子としては、低年齢、 γ GTP低値、アルブミン高値、血小板数高値および肝組織のgradingとstagingが抽出された。一方、genotype 2型149例の著効率は、75.2%と、genotype 1型かつ高ウイルス量例に比較し、有意に高率であった²⁰⁾。

HCVトランジェニック・マウスに高脂肪食を食べさせると糖尿病を発症したが、コントロール・マウスでは発症しないことと、その原因としてインスリン抵抗性が関係していることが報告されている。著者らはC型慢性肝炎患者81例に対してクッキー(糖質75g、脂肪28.5g、蛋白質8g、計592kcal)を経口投与

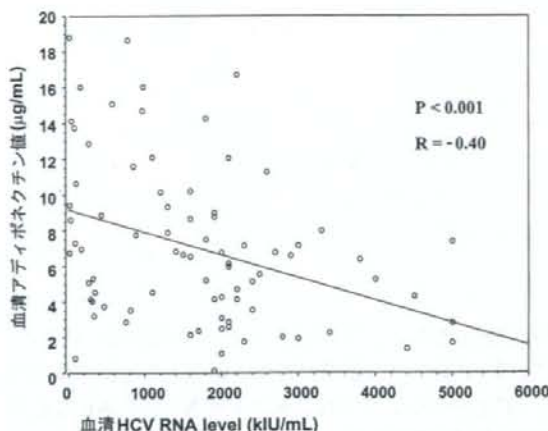


図4 HCV RNA 量と高分子量アディポネクチン

危険因子として最近注目されている。しかし、HCV 感染者と非感染者の IMT 値を比較したが差はなく、HCV は動脈硬化の進展には影響を及ぼしてはいないと考えられた。その原因として、HCV 感染者は、重要な動脈硬化危険因子とされる血清総コレステロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪値が低く、HCV 感染が引き起こすインスリン抵抗性と相殺されるためではないかと推測される。

4. 成人 T 細胞白血病ウイルス

九州は、HTLV-1 の高浸淫地区であるが、沖縄県八重山地区の疫学的研究から、その感染率は若年者で減少してきていることが判明した。その原因としては、HTLV-1 感染の主要感染経路である母乳哺育の頻度の減少および母乳哺育期間の短縮が考えられた²²⁾。

HTLV-1 感染者は成人 T 細胞白血病を発症するだけでなく、HTLV-1 関連脊髄症、肺気管支炎、ぶどう膜炎、関節症など悪性疾患や免疫異常症を引き起こす。以上のことから、HTLV-1 が HCV に重複感染した場合の影響を検討した。まず、HTLV-1 抗体陽性かつ HCV 抗体陽性例での HCV RNA 陽性率は 83.6%と、HCV 抗体陰性の HCV 抗体陽性例での HCV RNA 陽性率、72.6%に比較し有意に高率であることから、HTLV-1 感染は HCV の自然排除を阻害していると考えられた。また、IFN 単独療法を受けた HTLV-1 抗体陽性の C 型慢性肝炎例での著効率は 9.7%と HTLV-1 抗体陰性の例の 32.7%に比較し低率であった。HTLV-1 が HCV 感染に重複感染していると、HCV を排除しにくい状態となっていることが、著者らの疫学および臨床的研究で示唆された²³⁾。

さらに、HCV 感染者に HTLV-1 が重複感染すると、HCV 単独感染に比較して、肝臓の発症頻度が高く、また、若年で発症する傾向がみられることも判明した。その詳細な機序は不明であるが、HTLV-1 感染細胞から未感染細胞に感染する際には、細胞表面蛋白である gp46 を介して行われるが、この gp46 に対する抗体の出現頻度は、無症候性の HTLV-1 感染者では低く、成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄症を発症した患者では高くなっていることが報告されている。HTLV-1 が重複感染した HCV 感染者でも、肝病変が進行するほど gp46

し、HOMA-IR だけでなくインスリン面積、インスリン面積×グルコース面積を指標としてインスリン抵抗性を検討した。いずれの指標でも C 型慢性肝炎患者では、コントロールに比較して高値であり、HCV RNA 量は高分子量アディポネクチンとは逆相関がみられた (図 4)²¹⁾。また、IFN 療法での著効率は、インスリン抵抗性が存在する例では、非存在例に比較して有意に低かった。さらに、著効例ではインスリン抵抗性が改善し、肝細胞内のインスリン受容体出現が増加したことも報告されており、HCV 感染とインスリン抵抗性との関連が強く示唆されている。

インスリン抵抗性は動脈硬化進展の重要な危

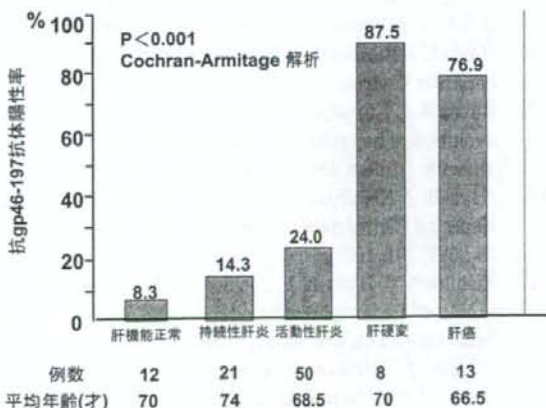


図5 HCV/HTLV-1 重複感染者における肝病態と抗 gp46-197 抗体陽性率