

- apy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 16 : 660-665, 2001.
- 23) Kim DY, Park W, Lim do H, et al : Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103 : 2419-2426, 2005.
- 24) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al : A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 432-443, 2005.
- 25) Shiina S, Omata M, Makuuchi M, et al : Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11 : 7237-7241, 2005.
- 26) Sisterson J : A newsletter for those interested in proton, kight ion and heavy charged particle radiotherapy. *PARTICLES* 36 : 11, 2005.
- 27) Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, et al : High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma : preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 127(Suppl 1) : 189-193, 2004.
- 28) 日本肝癌研究会, 松崎靖司 : 肝細胞癌における放射線治療の成績—全国調査報告—. 第42回日本肝癌研究会抄録集 97, 2006.

\* \* \*

## ウイルス肝炎の日常管理

松崎靖司・池上 正・斉藤吉史・溝上裕士

東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科/まつざき・やすし いけがみ・ただし さいとう・よしふみ みぞかみ・ゆうじ

### はじめに●

ウイルス肝炎の日常管理は病状により異なる。軽い慢性肝炎から、前肝硬変(pre-chirrhosis)、肝硬変(LC)までさまざまである。B型、C型肝炎ウイルス(HCV)による慢性肝疾患の日常管理について本稿ではまとめてみる。食事の項は別途あるのでそちらに譲るとし、慢性ウイルス肝炎患者さんの、運動、それに付随するこむら返り(有痛性筋肉けいれん)、飲酒、喫煙、薬物、健康食品摂取、日常感染対策予防について、慢性肝炎から肝硬変までを視野に入れ述べる。

### ウイルス肝炎患者における運動●

#### 1. 運動の基本

##### 慢性肝疾患における運動のポイント

ウイルス肝炎に罹患した場合(C型にしるB型でも)、慢性肝炎から限りなく肝硬変に近い慢性肝炎、慢性肝炎と境の肝硬変などさまざまな病態がある。まず大事なことは、自分がどの程度の肝機能障害なのかを理解させることである。肝臓が悪い患者さんの場合、肝臓の悪さの程度で運動の種類、時間、程度も異なるのである。一般的には、慢性肝炎の方や肝硬変でも軽度の方は、あまり運動の制限はしない。ただ、AST、ALTが100IU以上の場合や、AST、ALTの上下がある方は肝機能が悪化しているときは、無理な運動をしないように指導する。自分で疲労感を感じるような運動はなるべく控えたほうがよいだろう。さらに食後すぐに動かず、20~30分くらいゆっくりするといわれる。科学的根拠(EBM)ははっきりしないが肝血流分布の問題と昔からいわれている。慢性肝炎の進行された方や、肝硬変の軽い方は、心地よい疲労感が得られる程度の散歩などをして、筋肉が萎縮しないようにすることも大切である。

#### 2. 慢性肝炎と軽度肝硬変患者の運動

AST、ALTが落ち着いており、血小板なども10万以上ある慢性肝炎で安定している場合、さらに肝硬変でも落ち着いている、初期の方などは、QOLを考え、日常生活の管理さえ可能であれば、運動制限は行わず、ふつうの人と同じように生活してもらう。

#### 3. 中等度以上の肝硬変患者の運動

肝硬変でも、黄疸、腹水、下腿浮腫、消化管出血などが併発している場合、安静が基本になる。軽く汗をかく程度の20分程度の散歩を、ゆっくりと、食後2~3時間後に行う。夏場の炎天下での散歩は控える。散歩が終わったら30分ほどは安静にした方がよい。黄疸、腹水などがある場合は、無理をせず、安静を基本とし、座っていてもできる、ストレッチ体操程度を行うことで筋肉の萎縮を避けるために重要である。

#### 4. 通勤や食後、風呂

中等度以上の肝硬変患者さんの場合、通勤ラッシュアワーにおいては、立ちっぱなしでいることは避け、座るようにした方がよい。また、食後寝たほうがよいといわれるが、肝疾患の方誰もが必ず寝られるわけではない。中等度以上の肝硬変の方は、食後30分~1時間ほどは、横臥した方がよい。しかし慢性肝炎と軽度肝硬変患者さんの場合は、食後すぐに動くのではなく、30~40分は安静にして、リラックスをする時間をとるとよいとされる。風呂も中等度以上の肝硬変の患者さんは、ぬるめのお湯につかり、熱い湯で長湯をしないことが望ましい。運動疲労と同じことが起こるからである。

#### 5. 無症候性キャリアの患者さんの場合

いわゆる、肝炎ウイルスのみを持っていて、肝障害のない方の場合は、原則運動制限はしなくてよい。

- 患者さんに自分の肝機能の重症度を理解させる。
- 軽度肝障害の患者さんの運動制限は特にいない。
- 中等度以上の肝硬変の患者さんは、筋肉の萎縮が起こらぬよう軽い運動をする。

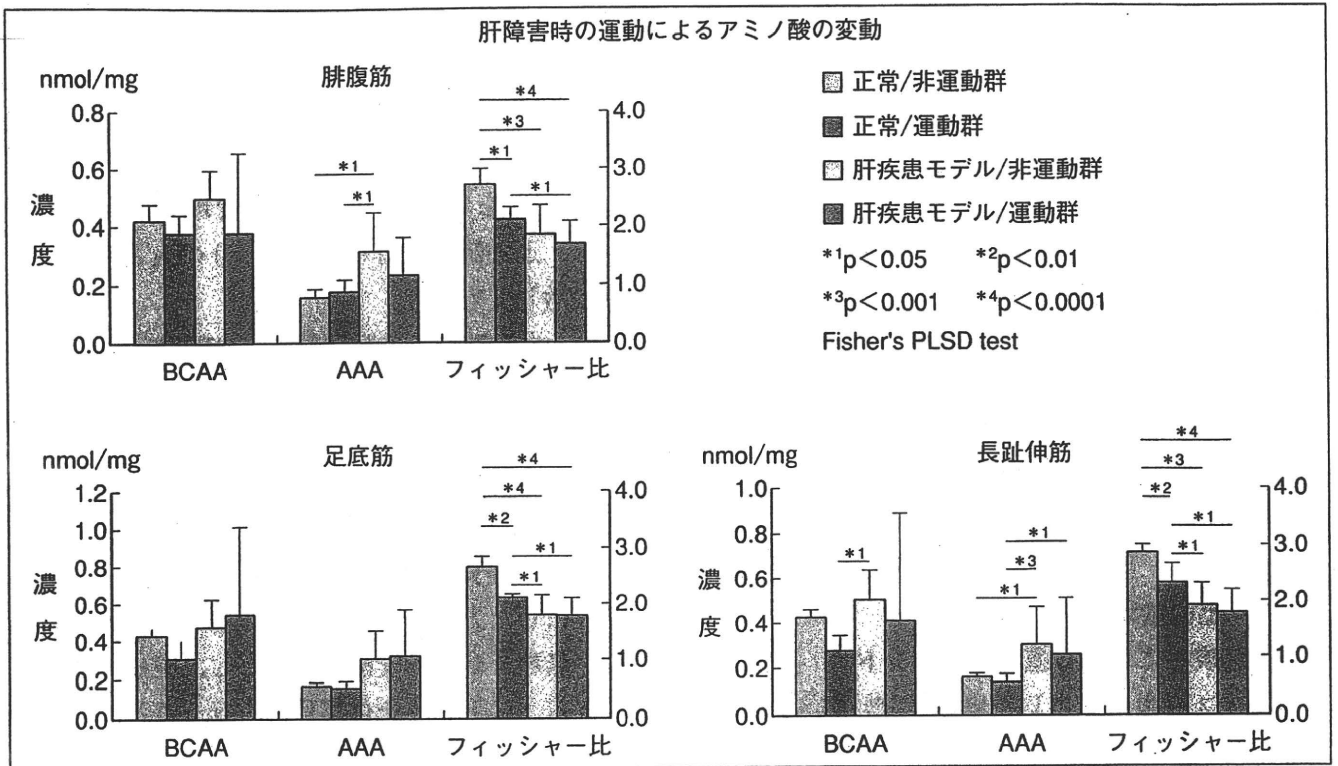


図1 正常・肝疾患時における生体組織 BCAA 濃度に及ぼす運動の影響(文献1)より)

## 6. 慢性肝疾患における運動の論理

この問題に関する EBM は実証されていない。経験や、動物実験成績などから、考えられることをまとめてみる。

### a. 肝疾患と運動

基本的に筋肉疲労が起こる機序は、運動をするとエネルギー産生により、乳酸とアンモニアが産生される。筋肉内にこれらが蓄積すると内部が酸性となり、弱アルカリ性で働くエネルギー産生に必要な酵素活性が低下する。十分な運動エネルギー産生ができなくなり、筋肉運動が低下し、疲労感が増すとされる。肝硬変が進行すると(肝性脳症など起こすような患者さん)肝臓内での、アンモニアを代謝する尿素回路の働きが低下し、筋肉内でその代わりにするようになる。筋肉が十分にこの働きをできないと、脳症になったり、脱力

感が強くなったりする。

### b. 動物実験から

肝障害と運動時の分岐鎖アミノ酸(BCAA)の関係につき、ラットを用いて検討をした成績を提示する。人間でいう、中等度以上の肝硬変を作製し、こむら返りが頻発する、下腿骨格筋の BCAA 濃度を検討した(図1)<sup>1)</sup>。

LC モデルの骨格筋の BCAA は増加傾向を示した。さらに、芳香族アミノ酸(AAA)においても同様に増加傾向を示していることから血中から骨格筋へのアミノ酸全体の取りこみが促進していることが示唆される。これは、LC 時には、肝臓におけるグルコースの貯蔵が減少しエネルギー産生が低下するため、骨格筋の BCAA からアラニン合成し、グルコース-アラニン回路による糖新生で代償しているためである。さらに、LC の

- 筋肉疲労が起こると筋肉内に乳酸、アンモニアが蓄積する。
- 高度肝硬変では、筋肉内で尿素回路が働きアンモニアの処理をする。
- 肝硬変モデルラットでは、Fischer 比は下腿骨格筋において低下する。

肝組織では、肝細胞の減少、シャント(副血行路)の形成により、肝での尿素サイクルによるアンモニアの処理能が低下し、その結果として高アンモニア血症が生じる。この際、骨格筋内の BCAA から生成されるグルタミン酸がアンモニアを解毒同化しグルタミンに固定するという作用が働く。骨格筋内で盛んにアンモニアの処理が亢進していることが示唆された。肝臓をはじめ各組織から放出された BCAA は骨格筋内に取りこまれ、肝臓代謝能低下に対する骨格筋での代償に BCAA が用いられているためであろう。

肝硬変ラットでは、肝臓の運動負荷をかけた場合、下腿骨格筋中の BCAA が減少する。LC 時には各組織におけるアミノ酸インバランスに伴う全身的な蛋白異化が亢進していることが示唆された。動物実験であるがヒトの体内動態をある程度推測することが可能であろう。

#### 慢性肝疾患におけるこむら返り●

肝硬変の患者さんにおいてはこむら返りがしばしば起こる方がいる。ふくらはぎに起こることが多い。ひどい場合は、手がつってしまい、箸がもてないなどということも起こる。肝硬変の患者さんの 70% ぐらいの方に起こるといわれている。肝臓が悪い患者さんの場合、肝臓の悪さの程度で運動の種類、持続時間、程度も異なる。一般的には、慢性肝炎の方や肝硬変でも軽度の方は、起こる回数は少ない。ただ、中等度以上の肝硬変の方や、慢性肝炎でも線維化が強い方の場合、しばしば起こることがある。どのようなきっかけで起こるかよく自分で覚えておくことが大切である。なるべくそのきっかけをつくらないようにすることが肝要である。筋肉疲労が強いと起こることが多いので、無理をさせないようにする。

#### 1. 診療管理のポイント

##### a. 肝疾患とこむら返りの原因

基本的にこむら返りが起こる機序は、高ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症などの電解質代謝異常、多量の汗をかいたとき、下痢による脱水、タウリン、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏状態などにより、神経や筋肉が興奮しやすくなるといわれている。運動をするとエネルギー産生により、乳酸とアンモニアが産生される。筋肉内にこれらが蓄積すると内部が酸性となり、筋肉細胞や、神経と筋肉の接合部での膜の不安定性が起こり、膜の興奮性が増すとも考えられている。しかし、いまだ確実な発症機序は不明である。

##### b. 予防法

まず、予防法は筋肉を冷やさないように、また過度に運動負荷をかけないようにする。肝硬変の中等度以上の患者さんの場合は、散歩のあとやゲートボールの試合の後などに生じる場合が多いようである。寝るまえに少しマッサージやストレッチをするのもよい。肝臓病が原因である場合、タウリンの不足も関係するとされ、タウリンを服用することでこむら返りが起こらなくなる。タウリンを多く含む、貝類、甲殻類などを食べることも予防策のひとつとされる。

##### c. 対処法

起きたら筋肉を伸展させるようにするとよい。痛いときに行うのはつらいが、我慢をして行うと以外と早く治まる。足の親指を引っ張るようにし、ふくらはぎを伸ばすことがコツである。カルシウムの静注も効果があると古くから知られている。また、前述のように、タウリンを服用すると、効果が早く出る方もおられる。さらに、漢方薬である芍薬甘草湯が急性期に効果がある。これは、長期服用は副作用の出現(偽アルドステロン症、心不全など)があるので、注意を要する。あくま

- 慢性肝疾患特に肝硬変症において、こむら返りの併発が多い。
- こむら返りの発症機序はまだ明らかでない。
- こむら返りには筋肉疲労の回避、タウリン、芍薬甘草湯などが効果がある。

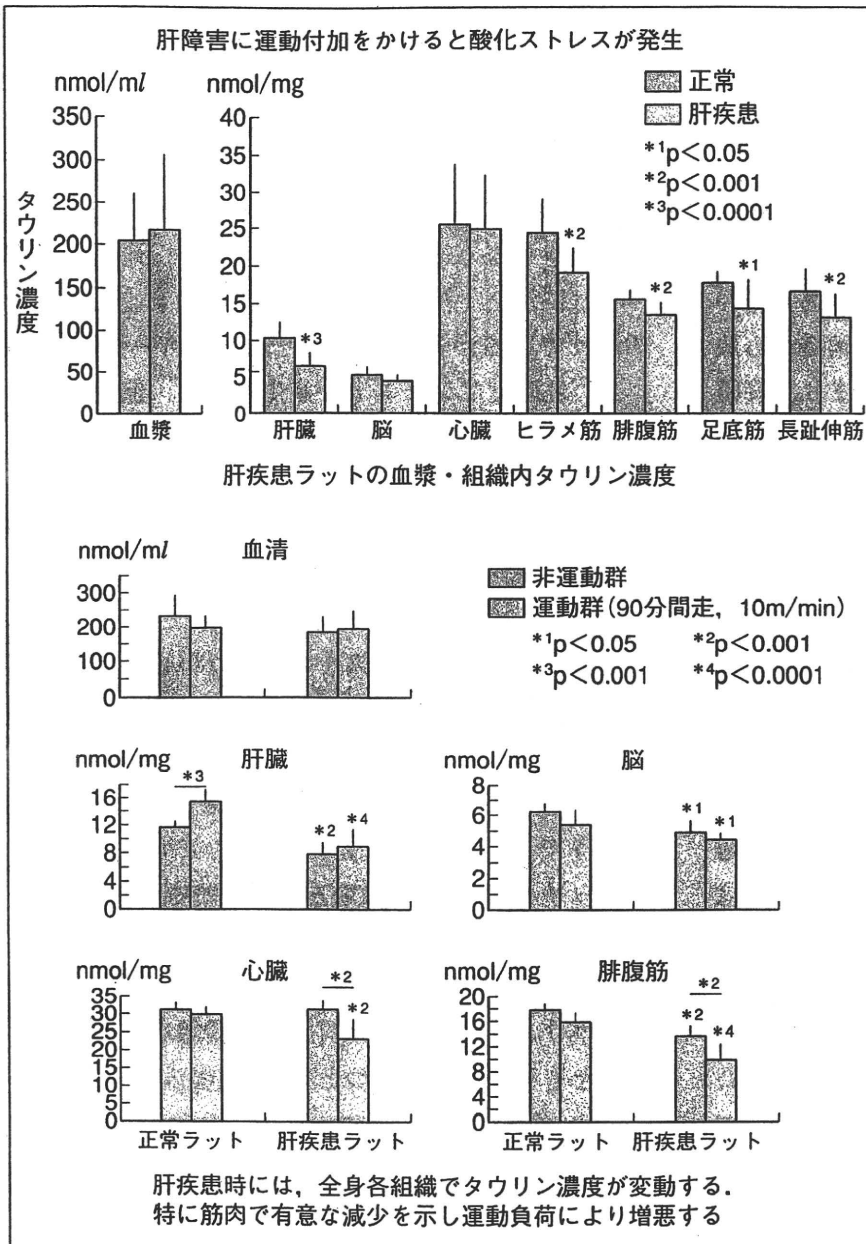


図2 肝疾患時における運動の組織タウリン濃度への影響 (文献2)より

で、こむら返りがひどいときの頓服薬としての使用を指導する。

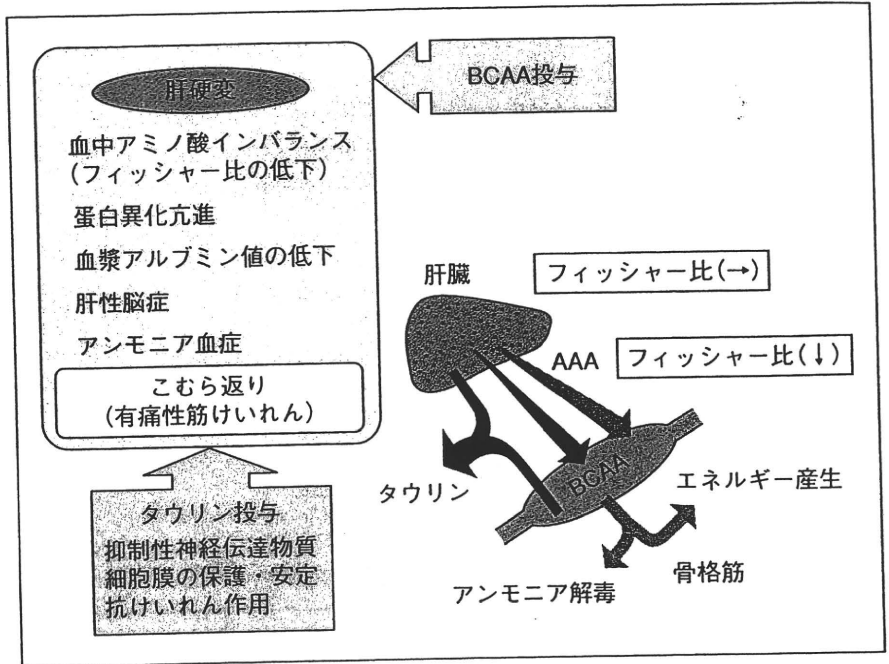
## 2. タウリンがなぜこむら返りに有効か？

肝障害と運動時のタウリン、BCAAの関係につき、ラットを用いて検討をした成績を提示する。ヒトでいう、中等度以上の肝硬変を作製し、

こむら返りが頻発する、下腿骨格筋のタウリン、BCAA濃度を検討した。肝硬変ラットでは、運動負荷をかけた場合、下腿骨格筋中の、BCAAやタウリンが減少する(図1,2)<sup>1,2)</sup>。ヒトでは証明されていないが、これらアミノ酸の、こむら返りに対する効用を考えると、傍証かもしれない。

- 肝疾患モデルラットにおいては、全身各臓器のタウリン濃度が変動する。
- 肝疾患モデルラットにおいては、骨格筋でタウリンは有意に減少する。
- 肝疾患モデルラットにおいては、運動負荷をかけると BCAA、タウリンが減少する。

図3 肝硬変におけるタウリン、BCAAの役割の仮説  
(文献15)より)



タウリンの最も確立された作用は胆汁酸抱合であるが、そのほかに、膜安定化・保護作用<sup>3)</sup>、血圧降下作用<sup>4)</sup>、浸透圧調節作用<sup>5)</sup>、抗酸化作用<sup>6)</sup>、抗炎症作用<sup>7)</sup>、抑制性神経伝達物質作用<sup>8)</sup>、抗不整脈作用<sup>9)</sup>などが報告されている。しかしながら、肝疾患時における諸症状に対するタウリンの作用については、心疾患や網膜疾患などの他の疾患と比べ研究報告が乏しい。

われわれは、こむら返りを併発している肝硬変患者12人に対して、6ヵ月間、1日6gのタウリン製剤の経口投与を試みた。その結果、投与1ヵ月後で8人(66.7%)の患者において大きな副作用もなくこむら返りが消失し、残りの4人においても期間内での症状の改善が認められたことを報告した<sup>10,11)</sup>。

そこで、肝硬変時のこむら返りとタウリンとの関連性について検討することを目的に、実験動物にて以下の検証を行った。まず、こむら返りは運動疲労時に高頻度で発症するため、正常ラットに

走運動負荷試験を施したところ、下腿骨格筋タウリン濃度が運動時間の増加に伴い減少傾向を示し、疲労困憊に至る時間で有意な濃度減少がみられた<sup>12)</sup>。一般的に骨格筋においては、遅筋が速筋に比べタウリン濃度が高く<sup>13)</sup>、本研究では運動負荷により速筋のタウリン濃度が著しく減少することも明らかとなり、疲労しやすい速筋の特性はタウリン濃度変化と何らかの関連がある可能性が示唆された<sup>12)</sup>。さらに、経口タウリン投与により、運動負荷による骨格筋タウリン濃度の減少を抑制し、さらに運動能の向上をもたらした<sup>14)</sup>。

生体内とくに組織内のタウリン濃度を高めることが、生体内のタウリン濃度の減少防止や維持が肝疾患におけるさまざまな症状の改善に重要であることが考えられる(図3)<sup>15)</sup>。

#### 飲酒の問題●

ウイルス肝炎をもっている患者さんの場合、肝機能が落ち着いているからと安心し、大量飲酒

- タウリンは細胞膜の保護や、安定性を保つ働きがある。
- 正常ラットに運動負荷をかけると、下腿骨格筋のタウリン濃度が減少する。
- タウリンを投与しておくで疲労困憊したラットは、運動能の向上をもたらす。

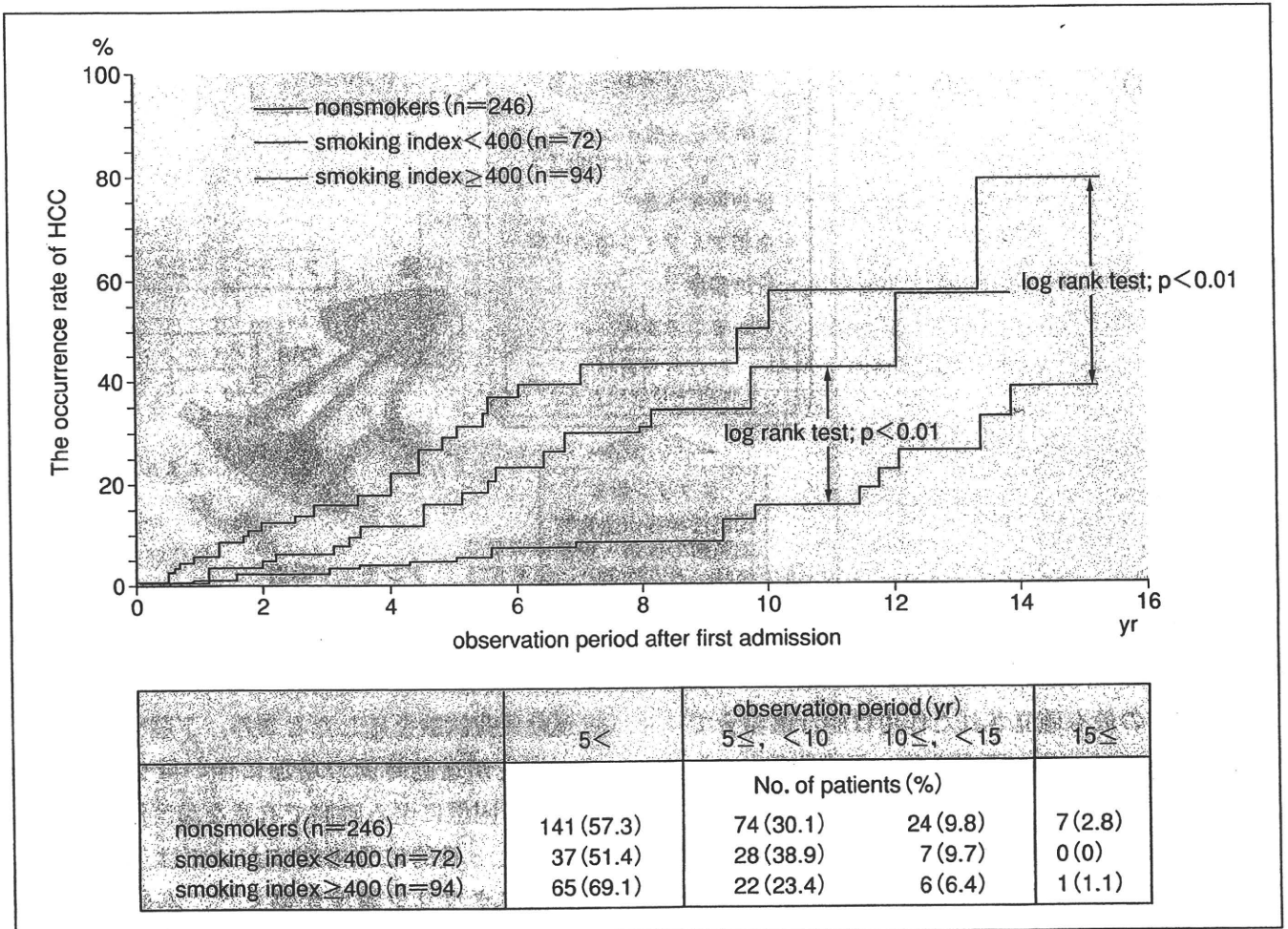


図4 HCV陽性慢性肝疾患患者における喫煙指数と累積肝細胞癌発病率

や、毎日晚酌など常習飲酒を行うと肝炎が悪化する場合がありますので十分注意を要する。HCVキャリアで週に210~560gのエタノール摂取で2.33倍の危険率で肝硬変が早まることが明らかとなっている。C型慢性肝炎の患者さんの場合、飲酒量が増加するに従い肝癌の合併率が増加するとされている。われわれのデータでも、C型肝炎の方で、飲酒をしている時点で多変量多重解析を行うと、毎日80g純エタノールの5年以上飲酒は、80g以下の飲酒者と比べ3.27倍の危険率で肝癌の発癌因子として有意な危険因子となる(図

4) 16)。

このようにHCV関連肝疾患患者さんにおいては禁酒をさせるべきである。さらにインターフェロン治療中など効果の判定に苦慮する場合や、効果が悪くなる場合なども考えられ治療中は禁酒を勧めるべきである。

#### 喫煙の問題●

喫煙と発癌の問題は各臓器でいわれている。肝癌発生に関しても疫学データがでてきている。わが国で喫煙者は非喫煙者の1.5倍の危険率で肝癌

- C型慢性肝炎患者においては、大酒により肝硬変への進行が早くなる。
- C型慢性肝炎患者においては、飲酒量の増加で肝癌の合併率が増加する。
- 連日の大酒は肝癌の発癌因子の一つになりうる。

表1 多変量多重解析による HCV 陽性慢性肝疾患患者の肝細胞癌発癌危険因子

factor	beta	standard error	p value	Odds ratio (95% CI)
intercept	1.4785	0.5183	0.0043	
sex	-1.4345	0.4320	0.0009	
male				4.20 (1.80~9.78)
female				1.00
habitual drinking	-1.1846	0.4096	0.0038	
≥ 80g pure alcohol/day for 5 years or more				3.27 (1.46~7.30)
< 80 g pure alcohol/day for 5 years				1.00
anti-HB <sup>a</sup>	-0.6975	0.3507	0.0467	
positive				2.01 (1.01~3.99)
negative				1.00
age (years)	-0.7227	0.3676	0.0493	
> 60				2.06 (1.00~4.23)
≤ 60				1.00

<sup>a</sup> anti-HBs and/or anti-HBc

(文献18)より)

発癌がありうるということが報告されている<sup>17)</sup>。われわれの prospective データでも、C型肝炎ウイルス陽性慢性肝疾患の方においては、Cox 比例ハザード解析を行うと、喫煙指数が400以上の患者さんは非喫煙者に比べ2.46倍の危険率で肝癌の発癌率は増加する(表1)<sup>18)</sup>。同じような成績が台湾、韓国、フランスなどでウイルス性肝炎患者さんにおいて出ている<sup>19)</sup>。

たばこは百害あって一利なしであり、ウイルス性慢性肝疾患の患者さんは、発癌や肝硬変の進行などを考慮し、禁酒同様に禁煙も必要であろう。

#### 薬物の使用に関する問題(健康食品含む)●

一般的に肝硬変の患者さんの場合は、肝内での薬物代謝が悪くなり副作用も起こりやすくなるので注意を要する。慢性肝炎の場合は障害の程度でさまざまである。

ただウイルス肝炎の場合注意をする必要のある

ことがある。それは、B型肝炎患者さんにステロイドを使用する場合である。B型肝炎ウイルス(HBV)のゲノムにはステロイド感受性部位があり、ステロイド投与によりウイルスの増殖を起し急性増悪を起こすことがある。したがって、偶然の投与を避けるように指導しておく必要がある。最近では耳鼻科や内科で花粉症にステロイドを使用することがある。眼科などでも使用するのので、これらの専門科を受診しステロイドを使う場合、肝臓専門医と連携をとれるように患者に指導することが望ましい。

肝硬変になっている患者さんの場合の非ステロイド系鎮痛解熱剤(NSAIDs)の使用が問題となることがある。肝硬変の場合腹水や浮腫があるとき、プロスタグランジン(PG)を利用し腎血管を代償的に拡張する方向へ体内は変化している。そこへPG合成阻害剤であるNSAIDsを使用すると腎血管が収縮し肝腎症候群を起こすことがある



- C型慢性肝炎患者においては、過剰喫煙は肝癌の発癌率を増加させる。
- C型慢性肝炎患者においては、B型肝炎の感染の既往も発癌因子となる。
- ウイルス肝炎患者さんに対する薬物投与には注意が必要である。

ので注意を要する。また、同様な肝硬変の場合点滴にNaが多く含まれる輸液を使用すると浮腫などが悪化することがあるので注意する。また肝硬変の進行した患者さんの場合、門脈圧亢進胃粘膜障害が起こり消化管出血を起こしやすい状態となっている。そこにNSAIDsを使用するとNSAIDs潰瘍や急性胃粘膜障害(AGML)を起こすことがあるので使用には十分注意を要する。proton pump 阻害剤などを併用する必要がある。

水虫の内服薬は胆汁うっ滞を健常者でも起こす。慢性肝炎、肝硬変の患者さんへの使用は注意せねばならない。肝臓専門医と皮膚科医との連携が望まれる。

最後に健康食品の問題である。現在多くの健康食品をさまざまな患者さん方が使用されていることが多い。含有されている成分に反応する方がおられるので、使用には注意を要する。肝機能が悪化するウイルス肝炎の慢性肝疾患の患者さんには、健康食品の使用を丹念に聞き出すことも必要である。鉄分の含有が多いドリンク剤や健康食品を服用しているC型肝炎の患者さんもみられるので注意を要する<sup>20)</sup>。

毛染めについては現在のところ肝機能を悪化させるとの報告はない。

## 日常生活からの感染予防対策●

### 1. 感染場所

一般に家庭内、保育所、学校、介護施設などの集団生活の場でHCV、HBVの感染が起こることはないとされている。ごく常識的な日常生活習慣を守っている限り、HBV、HCVの持続感染者であっても、集団生活の場で他人に肝炎ウイルス感染を起こすことはまずないといえる。ただ、ごくまれに保育所でのHBV感染の事例報告があるの

で、集団生活の場では注意を要す。

### 2. 予防法

1) B型、C型肝炎両者を通して、血液や分泌物がついたものは、むき出しにならぬようにしっかりとくみ廃棄するか、流水でよく洗い流す。

2) 外傷、皮膚炎、鼻血、生理時の血液などなるべく自分で対処し、手当や介助を受ける場合は、介助者が血液、分泌物で汚染しないよう注意する。

3) カミソリ、歯ブラシ、など日用品は個人専用とし他人に貸さないようにまた借りないようにする。

4) 乳幼児に、口移しで食べ物を与えないようにする。

5) トイレを使用した後は流水で手洗いする。

### 3. 疫学的検証

広島地域保健対策協議会によると、HBV集団感染について、ある介護、福祉施設の入所者703名を4年間観察したところ、新規にB型肝炎に感染した人はいなかったという結果が出されている。この703名の中には、18名のHBVキャリアが特別な扱いを受けずに他の方々とともに入所していたことが明らかとなっている。

また、同時にC型肝炎についても検討をしており、新規のC型肝炎の発症はなかったとしている。この703名の中には、25名のHCV感染者が特定されないまま、入所していたことが判明している。

以上の事実より、上記に示すごとく、通常の注意をした上での日常生活においては、集団生活での肝炎感染はきわめてまれであるということとなる。

ただ、予防の項に示した注意をあくまで遵守することにより予防可能である。

- 慢性肝疾患患者に対する、投薬に際しては肝臓専門医との連携を必要とすることがある。
- 慢性肝疾患患者の健康食品の使用にも注意を要する。
- 常識的な日常を送る限り、B, C型ウイルス肝炎の集団発生はほぼない。

#### おわりに●

ウイルス性肝炎の日常管理とはいっても、慢性肝炎、肝硬変を代表とする慢性肝疾患の日常管理について述べた。運動、こむら返り、飲酒、喫煙、薬物服用、感染予防を中心に概説した。一部、研究的な部分も述べたが、臨床の傍証に少しでもなればと考え述べた。これらのことをしっかり日常管理し、定期的検査を怠ることなく、個々人が自分の体を守ることが肝要であると考ええる。

#### 文 献

- 1) Miyazaki, T. et al. : Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise. *Hepato Res* 27 : 230-237, 2003
- 2) Miyazaki, T. et al. : The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl<sub>4</sub> administration. *J Gastroenterol* 39 : 557-562, 2004
- 3) Pasantes, M. H. et al. : Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage. *Biochem Pharmacol* 34 : 2205-2207, 1985
- 4) Nara, Y. et al. : Effects of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem* 27 : 2689-2692, 1978
- 5) Nieminen, M. L. et al. : Taurine in the osmoregulation of the Brattleboro rat. *Life Sci* 42 : 2137-2143, 1988
- 6) Timbrell, J. A. et al. : The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol* 26 : 453-462, 1995
- 7) Gordon, R. E., Park, E., Laskin, D. et al. : Taurine protects rat bronchioles from acute ozone exposure : a freeze fracture and electron microscopic study. *Exp Lung Res* 24 : 659-674, 1998
- 8) Davison, A. N., Kaczmarek, L. K. : Taurine—a possible neurotransmitter ? *Nature* 234 : 107-108, 1971
- 9) Huxtable, R. J. : The metabolism and function of taurine in the heart. In : *Taurine*, Huxtable, R.J., Barbeau, A. eds., Raven Press New York, p.99, 1976
- 10) Matsuzaki, Y. et al. : Effect of taurine administration for muscle cramp in chronic liver disease — A case of decompensated liver cirrhosis in which muscle cramp disappeared after oral administration of taurine —. *Acta Hepatologica Japonica* 31 : 1464-1469, 1990
- 11) Matsuzaki, Y. et al. : Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis ? *Am J Gastroenterol* 88 : 1466-1467, 1993
- 12) Matsuzaki, Y. et al. : Decreased taurine concentration in skeletal muscles after exercise for various times. *Med Sci Sports Exerc* 34 : 793-797, 2002
- 13) Iwata, H. et al. : Regulation of taurine transport in rat skeletal muscle. *J Neurochem* 47 : 158-163, 1986
- 14) Yatabe, Y. et al. : The effects of taurine administration in rat skeletal muscles on exercise. *J Orthop Sci* 8 : 415-419, 2003
- 15) 松崎靖司ほか：肝硬変における経口分岐鎖アミノ酸投与の効果. *消化器内科* 31 (5) : 555-561, 2000
- 16) Chiba, T. et al. : Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 31 : 552-558, 1996
- 17) Tanaka, K. et al. : Hepatitis B virus cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma. A case control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 51 : 509-514, 1992
- 18) Chiba, T. et al. : The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 91 : 1195-1203, 1996
- 19) Pessione, F. et al. : Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 34 : 121-125, 2001
- 20) 石田 聡ほか：健康食品による薬物性肝障害. *肝胆膵* 48 : 747-755, 2004

## 2. UDCA の肝機能改善作用

松崎 靖司\* 池上 正\*\*

(東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 \*教授, \*\*講師)

Key Words : 置換作用, 肝細胞膜保護作用, 免疫調節作用, 副腎皮質ステロイド様作用

近年, 胆石溶解剤<sup>1)</sup>として広く使用される UDCA の新しい薬効が示されるようになってきた。原発性胆汁性肝硬変への有用性をはじめ<sup>2-7)</sup>, 現在では慢性肝炎まで<sup>2,8)</sup>, 幅広く有効性が唱えられるようになった。UDCA の効果は利胆作用の他に肝細胞保護作用, 免疫調節作用などと幅広い作用が考えられている。

### I. 細胞膜保護作用

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考えられている。胆汁酸の中で疎水性の胆汁酸は細胞障害性をもつが, 親水性の胆汁酸の代表である UDCA で組成を変化させることで細胞障害をおさえるという, 胆汁酸置換作用である<sup>4)</sup>。もとより, UDCA は立体異性体である CDCA の細胞障害性を抑制することが明らかとなっていた(図1)。近年, 置換作用以外に 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でてきた<sup>9)</sup>。次に新たな機序として, 疎水性胆汁酸が引き起こす細胞死を UDCA は抑制することが明らかとされた。その作用機序はミトコンドリア膜を安定化させることにあり, 細胞保護作用をもたらすという知見がでた。UDCA が, 疎水性胆汁酸によりミトコンドリアの機能低下を, ミトコンドリア膜透過性亢進を抑制させることで機能低下を抑えるということが明らかとなった<sup>10,11)</sup>。これらは壊死を抑制することに他ならないが, 細胞死の経路に際しても同様な機序が関与することより, 説明は同様につくと考えられている。このように, UDCA の肝細胞への直接的な細胞保護作用と, ミトコン

ドリア機能障害を保護することから, 膜の保護作用, 抗酸化ストレス作用などを介した機序による UDCA の間接的な細胞保護作用との考え方がある。これらは, 動物実験による成果によるところが多く, ヒトで実際同じ挙動をしているか今後検討していかなければならない。

### II. 抗アポトーシス作用

向坂らは PBC の患者さんの肝組織を用い, UDCA 投与前後における DNA 断片化と, アポトーシス抑制蛋白である Bcl-2 蛋白の発現を検討した報告をした<sup>12)</sup>。PBC の患者さんの肝組織にはコントロールに比較し, 有意に多くの DNA 断片化が認められ, Bcl-2 の肝細胞における *de novo* 発現も増強し, UDCA 投与によりそれらが減少すると報告している。この結果より, UDCA 投与によりアポトーシス進展の防御機構が働いてアポトーシス抑制に動き, その結果 Bcl-2 蛋白発現が抑制されるものと推測される。肝細胞ばかりでなく, 非実質細胞である胆管細胞においても抗アポトーシス作用があることが明らかとなっている。

### III. 免疫調節作用と新たな調節作用

UDCA の免疫調節作用による肝細胞保護に関しても効果を認める成績が報告されている。これに関しては試験管内での成績や細胞による検討であるので, ヒトにおいて同じ作用が直接的にあるか否かはまだ不明である。試験管内, さらに間接的検討であっても, ヒト細胞を用いたものから作用機序を考えるうえで重要な点について以下に述べる。

*In vitro* の成績であるが UDCA が T リンパ球の

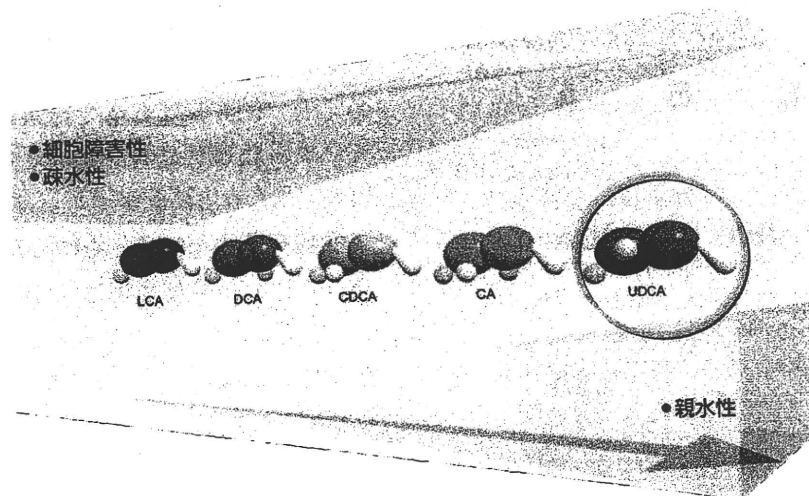


図1 胆汁酸の細胞障害性

UDCAは、ヒト胆汁酸の中で最も親水性が高く、細胞障害性のほとんどない細胞に保護的な胆汁酸である。

産生するIL-2を抑制することは見解が一致している<sup>13)</sup>。他のサイトカインに関しては一定した報告はない。肝細胞膜に発現する免疫調節に関わる機能蛋白である、MHC class I, II抗原のPBC患者に対するUDCA投与により、減弱するとの報告がなされている<sup>14,15)</sup>。これらの*in vivo*における成績に対応して、*in vitro*においても同様の検証がなされている<sup>16,17)</sup>。これらの事実よりUDCAは免疫調節作用も有し、肝細胞の破壊を保護している可能性を推測させる。これらの点に関しては今後のさらなる検討が期待される場所である。

近年UDCAにも、グルココルチコイド様作用があることが明らかとなってきた<sup>18)</sup>。UDCAは、グルココルチコイドリセプター (GR)の活性化を起こし、ステロイド作用を呈するという考えである。これに関しては*in vitro*の成績ではあるが、広いUDCAの作用機序を考えるうえで重要な点である。副腎皮質ステロイドは、低用量では抗炎症作用を、高用量では免疫抑制作用がある。多くの肝障害には抗炎症作用を狙うことが多い。その作用の中でグルココルチコイドは、細胞内の核内にホルモン依存性核内リセプターを介して発現されることが最近明らかとなってきた<sup>19,20)</sup>。GRはグルココルチコイドと結合し核内でさまざまな経路を通過し標的遺伝子の発現を制御する<sup>21)</sup>。遺伝子の転写を促進すると考えられている。一方GRは、核内転写因子であるNF- $\kappa$ Bによる遺伝子発現を負にも調節していることが明らかとなっている。NF- $\kappa$ Bは、炎症や免疫応答に関わるさまざまな遺伝子転写を調節する因子である<sup>22)</sup>。その作用抑制はグルココル

チコイドの持つ抗炎症作用、免疫抑制作用などの説明する機序の一つと考えられる<sup>23,24)</sup>。

牧野らは、*in vitro*の検討において、UDCAによりGRがリガンドであるグルココルチコイド非依存性に核移行させ、核移行したGRがDNA結合型であることを明らかにした。しかし活性化されたGRの転写促進作用は極めて弱いことが判明している<sup>25)</sup>。またUDCAは、一部GRの活性化を経てさらに、GR-p65との結合体の相互作用の干渉を経て、NF- $\kappa$ B非依存性の転写を抑制することも明らかとなった<sup>26)</sup>。UDCAはGRを介してIFN- $\gamma$ によるMHC class II遺伝子プロモーター活性化をデキサメタゾンとほぼ同等に抑制することも明らかとなっていることより<sup>17)</sup>、古典的なりガンドによらずGRの機能をより選択的発現させることができるものと考えられる。今後、抗炎症作用機序を考えるうえで大切な研究課題と思われる。

われわれはアゾキシメタン投与ラットでの実験であるが、経口でUDCAを投与しUDCAとアラキドン酸カスケードに関する検討を行った<sup>26)</sup>。その結果、腸管粘膜における、分泌型タイプIIフォスホライペースA<sub>2</sub> (II APLA<sub>2</sub>)の活性、mRNA、蛋白発現の低下を認めた。その結果、UDCA投与群においては、PGE<sub>2</sub>、6 keto-PGF1 $\alpha$ の合成低下が認められた。これらの事象からUDCAの効果発現機序に、グルココルチコイドと同じような作用があることが示唆される。われわれはヒト細胞 (HepG2細胞)での検討で、UDCAは炎症性サイトカイン(特にIL-6)によって誘導されるII APLA<sub>2</sub>が抑制されることを明らかにした<sup>27)</sup>。さらに以下の

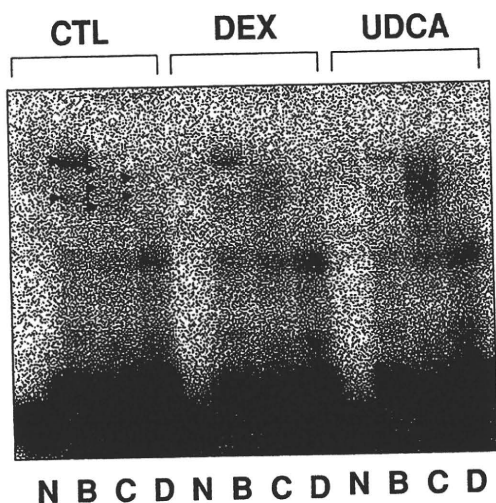
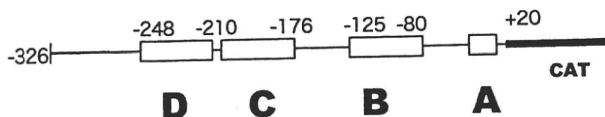


図2 II APLA<sub>2</sub>遺伝子のプロモーター領域内の各エレメントの配置

II APLA<sub>2</sub>プロモーター領域の各エレメントに対するHepG2核抽出蛋白の結合。II APLA<sub>2</sub>のプロモーターは発現増強、発現抑制効果を持ったいくつかのエレメントから構成されている。図で示すように、最も強い発現増強エレメントであるB領域、発現抑制エレメントと考えられているC、D領域がある。

ような結果が得られた。UDCAのII APLA<sub>2</sub>の抑制作用が転写レベルで起きていることが示唆された。炎症性サイトカインによるII PLA<sub>2</sub>の発現増強があり、これはUDCAによって有意に抑制され

た。この作用はUDCA, TUDCAに特異的に認められた。さらにUDCAの作用はmRNAレベルから認められ、UDCAによって特定のタンパク質がプロモーター領域に結合/遊離を起こすためと考えられた。またIL-6のシグナル伝達経路はUDCAによって変動を受けないことも明らかとなった(図2)。またII APLA<sub>2</sub>の抑制作用は、GRの特異的アンタゴニストであるRU486によってこの作用は抑制されないため、UDCAの作用はGRリガンドには直接的には作用していないと考えられる。また、small interfering RNAを用いて、GRの発現を抑えたHepG2細胞では、UDCAの効果が抑制された。したがってUDCAの作用にはGRの存在が必要であるが、その活性化メカニズムはデキサメタゾンのような古典的リガンドとレセプターの相互作用とは異なるものと、牧野らと同様の仮説が想定された。これらの成績もヒトにそのまま当てはめられるものではない。今後の展開としてヒトにおいて作用機序を明らかにする必要がある点が重要かと思われる。臨床面においていかにこれらが当てはまるかさらに検討を加え、単なる基礎研究で終わらぬようにしていくことが重要な課題と考える。

#### IV. まとめ

以上、UDCAの肝細胞に対する作用の最近の知見を述べた(図3)。本邦の研究を主に呈示したが、諸外国に比しUDCAに関する基礎検討は本邦にお

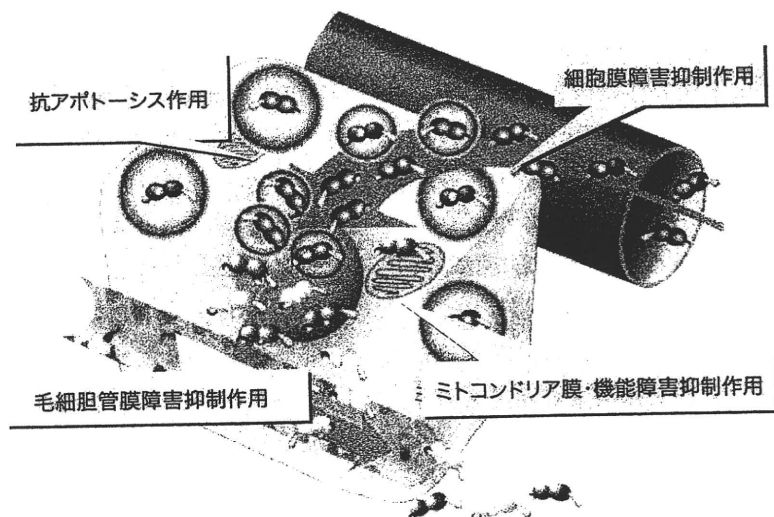


図3 UDCAによる肝細胞障害抑制機序

胆汁酸は、健常時であれば細胞障害を起こさない。しかし、各種病因(ウイルス、薬物、アルコール、自己免疫異常、胆道閉塞など)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(細胞膜、細胞小器官)を障害し、肝機能はさらに低下・増悪する。近年、UDCAはさまざまな作用により肝障害改善作用を持つことが明らかとなってきた。抗酸化ストレス作用はラットで認められており、ヒトでの証明がまだない。

いてのものが多い。今後生体での現象を明らかにする検証や、さらなる肝細胞障害の抑制機序を解明することが最重要課題であると考え。胆石溶解療法から始まったUDCAの効果を今後臨床へ大きく羽ばたかせたいところである。

#### 参考文献

- 1) Tokyo Cooperative Gallstone Study Group : Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. *Gastroenterology* 78 : 542-548, 1980
- 2) Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y et al : Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 34 (Suppl 12) : 49-51, 1989
- 3) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE et al : Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* i : 834-836, 1987
- 4) Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T et al : Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 85 : 15-23, 1990
- 5) Oka H, Toda G, Ikeda Y et al : A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterolo Jpn* 25 : 774-780, 1990
- 6) Poupon RE, Balkou B, Eschwege E et al : A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 324 : 1548-1554, 1991
- 7) Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA et al : Effects of ursodeoxycholic acid on survival on patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1110 : 1515-1518, 1996
- 8) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K et al : Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis: A multicenter, dose-finding trial. *Curr Ther Res* 55 : 16-21, 1994
- 9) 古賀郁利子 : ウルソデオキシコール酸の抗胆汁うっ滞作用と細胞膜保護作用. *肝臓* 28 : 59-66, 1987
- 10) Krahenbuhl S, Fischer S, Talos C et al : Ursodeoxycholate protects oxidative mitochondrial metabolism from bile acid toxicity: dose-response study in isolated rat liver mitochondria. *Hepatology* 20 : 1595-1601, 1994
- 11) Bolta R, Spovey JR, Aguilar H et al : Ursodeoxycholic acid (UDCA) inhibits the mitochondrial membrane permeability transition induced by glycochenodeoxycholate: a mechanism of UDCA cytoprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 272 : 93-938, 1995
- 12) Koga H, Sakisaka S, Ohishi M : Nuclear DNA fragmentation and Bcl-2 expression in primary biliary chrrhosis. *G. Hepatology* 25 : 1077-1084, 1997
- 13) Lacaille F, Paradis K : The immunosuppressive effect of ursodeoxycholic acid: a comparative in vitro study on human peropheral blood mononuclear cells. *Hepatology* 18 : 165-172, 1993
- 14) Calmus Y, Weill B, Ozier Y et al : Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecule in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 16 : 12-15, 1990
- 15) Terasaki H, Nakamura Y, Ogino H et al : Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 86 : 1194-1199, 1991
- 16) Hirano F, Tanaka H, Makino Y et al : Effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression. *J Gastroenterol* 31 : 55-60, 1996
- 17) Tanaka H, Makino Y, Miura T et al : Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. Repression of IFN-gamma-induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway. *J Immunol* 156 : 1601-1608, 1996
- 18) Tanaka H, Makino I, Miura T et al : Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxychoic acid. *J Immunol* 156 : 1601-1608, 1996
- 19) Beato M, Herrlich P, Schutz G : Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell* 83 : 851-857, 1995
- 20) Mangelsdoff DJ, Thummel C, Beato M et al : The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83 : 835-839, 1995
- 21) 柳沢 純, 舩広善和, 加藤茂明 : 核内レセプターの転写共役因子. *医学のあゆみ* 186 : 657-662, 1998
- 22) Baldwin AS Jr : Series introduction: the transcription factor NF-kB and human disease. *J Clin Invest* 107 : 241-246, 2001
- 23) Gottlicher M, Heck S, Karin M : Transcriptional cross-talk, the second mode of steroid hormone action. *J Mol Med* 76 : 480-489, 1998
- 24) Karin M : New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding disoensable? *Cell* 93 : 487-490, 1998
- 25) Tanaka H, Makino I : Ursodeoxycholic acid-dependent activation of the glucocorticoid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 188 : 942-948, 1992
- 26) Miura T, Ouchida R, Yoshikawa N et al : Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. *J Biol Chem* 276 : 47371-47378, 2001
- 26) Ikegami T, Matsuzaki Y, Shoda J et al : The chemopreventive role of ursodeoxycholic acid in azoxymethane-treated rats: suppressive effects on enhanced group II phospholipase A2 expression in colonic tissue. *Cancer Letters* 134 : 129-139, 1998
- 27) Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S et al : Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells. *Hepatology* 41 : 896-905, 2005

## 4. 肝内胆汁うっ滞

松崎 靖司\* 池上 正\*\*

(東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 \*教授, \*\*講師)

Key Words : 利胆作用, シグナル伝達作用, トランスポーター

肝内胆汁うっ滞におけるUDCA治療の位置づけについて概説する。まず胆汁うっ滞におけるUDCAの作用機序に関して述べる。ただこれらに関しては動物での検討が主であり、実際ヒトで同様の事象が起きているかはいまだ明確ではない。今後の検討を期待される場所であるが、現状を述べる。本疾患の原因としては圧倒的に薬物によることが多い。最後にその他に現在報告されているUDCAの肝内胆汁うっ滞に関する臨床成績を述べる。

### I. UDCAの肝内胆汁うっ滞における薬理作用

#### 1. 利胆

まず分子生物学以前のUDCAの薬理作用についての考え方をもう一度振り返ってみる。UDCAの利胆作用に関しては、古くはErlingerらのグループが、ラットにUDCAを持続注入すると胆汁流量が著しく増加し、胆汁中HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が増加することを報告した<sup>1)</sup>。さらにKitaniらはUDCAによる利胆作用は、UDCA自体の肝細胞内蓄積により生じた現象で、分泌型利胆という概念を提唱した<sup>2)</sup>。これらの基礎的事実をもとに、Kitaniらはラットにおいてタウロコール酸による肝内胆汁うっ滞をTauro-UDCA (TUDCA), Glyco-UDCA (GUDCA)が改善することを報告した<sup>3)</sup>。これらの研究成果がUDCAの利胆作用の面からの胆汁うっ滞の改善に対する薬理作用の基本となっている。これらの仕事の元に、近年の肝細胞、胆管細胞あるいは腸粘膜上皮でのトランスポーター蛋白のクローニングはこのUDCAの働きについて新たな発見を加えている。

#### 2. 胆汁酸とシグナル伝達

近年になり、細胞内のシグナル伝達経路がUDCA

自体によって影響を受けるという報告が増えている。特に胆汁うっ滞に対するUDCAの作用機序を考える上で、胆汁酸によるシグナル伝達への影響の面から重要な点をまず述べる。

##### 1) 細胞内カルシウム濃度

胆汁酸がカルシウムイオノフォアとしての作用を持ち、細胞内へのカルシウム移行を増強させることがさまざまな細胞を用いた実験で明らかにされてきた<sup>4,5)</sup>。細胞内でのカルシウムの移動、細胞内流入、細胞外流出に対する胆汁酸の影響は疎水性強度とは関係ないとされている。肝細胞においては、LCA, UDCA, CDCAとこれらのタウリン抱合体は細胞内のIP<sub>3</sub>感受性のカルシウムプールからのカルシウムの移動を促すとされている<sup>6,7)</sup>。さらに、CDCAとTLCAは遊離肝細胞において細胞外カルシウムの細胞外流出を起こすが、UDCAとTUDCAにはこの作用は見られない<sup>6)</sup>。したがってこの結果、UDCA存在下においてはTLCAよりも持続期間の長い細胞内カルシウム濃度の増加が起きる<sup>6-8)</sup>。細胞障害性が少ないと考えられるUDCA, TUDCAの治療により、薬剤投与によって得られる生体内濃度でも細胞内カルシウムの移動を促すことが明らかとなった<sup>6,7)</sup>。

##### 2) サイクリックAMP (cAMP)

cAMP産生に対する胆汁酸の影響については、相反する報告がある。灌流下の大腸組織においては、TDCAがcAMP産生を刺激するという報告<sup>9)</sup>、また胆管細胞における胆汁酸によるcAMP誘導という報告<sup>10)</sup>がある。一方、遊離肝細胞<sup>11)</sup>、皮膚線維芽細胞<sup>12)</sup>、HUVEC細胞<sup>12)</sup>、甲状腺細胞<sup>12)</sup>などで、ホルモン誘導性のcAMP産生が胆汁酸によって阻害されることが報告されてきた。この作用は肝細胞

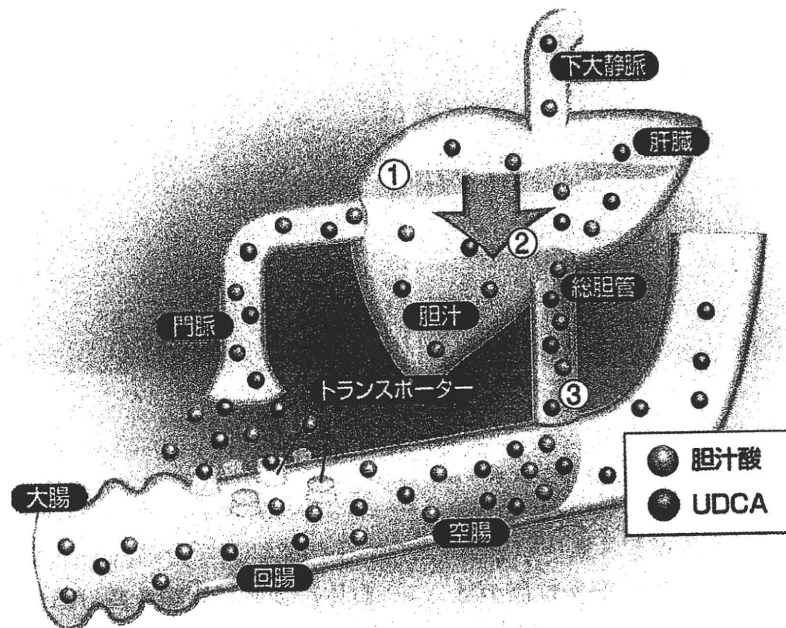


図1 ウルソンの肝機能改善作用示す。利胆作用の概要である。

- ①ウルソンを継続して服用することにより腸肝循環内のUDCA量が徐々に増加する。UDCAは肝内で強く胆汁分泌を促し、胆汁流量を増加させる利胆作用を発現し、胆汁の停滞を改善すると共に肝臓からの障害性胆汁酸の排泄量を増加させる。
- ②胆汁中のUDCAは、障害性胆汁酸の回腸末端における再吸収に拮抗することで、さらにその対外排泄量を増加させる。
- ③UDCA量の増加および障害性胆汁酸量の減少に伴う、総胆汁酸に占めるUDCAの比率上昇、いわゆる「置換効果」により、UDCAは「肝細胞保護作用」を発現する。その結果、高濃度の疎水性胆汁酸による肝細胞障害が軽減される。

に関する限りでは胆汁酸の疎水性強度とは関連がなく、UDCA, TUDCAなどのジヒドロキシ胆汁酸がもっともこの作用が強く、次にCDCA, さらにモノヒドロキシ胆汁酸のLCAがこれに次ぐ<sup>11)</sup>。また、タウリン抱合体胆汁酸の作用は胆汁酸トランスポーターを発現している細胞のみで見られ、たとえばこのトランスポーターをもたない線維芽細胞でこの作用を再現するには、細胞膜の透過性を亢進させる必要がある<sup>12)</sup>。したがってこれらの作用をもたらすためには、少なくとも胆汁酸が細胞膜を通過する必要があると考えられる。

### 3) プロテインキナーゼC (PKC)

1980年代からおよそ20年間にわたり、胆汁酸によるPKC活性の制御機構についての検討がなされてきた。大腸発癌と胆汁酸、特にDCAとPKC活性の関連についての業績がほとんどであるが<sup>13-15)</sup>、最近になり、遊離肝細胞における胆汁酸、特にUDCAによるPKCの活性化についての報告が散見されるようになってきた<sup>11,16,17)</sup>。PKC活性化に必要なDAGの産生増加、あるいはDAGの細胞膜局在への安定化がその作用機序であるとする報告があるが<sup>16,18)</sup>、いまだ明確な結論には至っていない。肝細胞に存在するPKCアイソフォームは主として

PKC- $\alpha$ ,  $\beta$ 2,  $\delta$ ,  $\epsilon$ と $\zeta$ であることがわかっている。PKCの活性化の最初のステップとして細胞膜への移行があるが、現在までの報告では胆汁酸の作用はstimulatoryであり、胆汁酸の種類によってその作用に差があるが、この違いについては報告間で違いが認められる。

### 3. 肝内胆汁うっ滞における胆汁酸によるシグナル伝達の修飾とその意義

近年の肝細胞内トランスポーター分子のクローニングの結果、肝細胞での物質取り込み、細胞内輸送、毛細胆管腔への排泄を担うトランスポーターが明らかとなり、さらにこれらの発現調節機構についての解明が進んできた。肝内胆汁うっ滞の動物モデルでは、(1)胆汁酸のNa依存性の取り込みを担うNtcp, Na非依存性トランスポーターのOatp1の発現低下<sup>19)</sup>、(2)毛細胆管側でのアミノ酸抱合体胆汁酸の排泄を担うBsep (bile salt export pump) 発現の軽度減少<sup>20,21)</sup>、(3)有機アニオンの毛細胆管側トランスポーターであるMrp2 (multidrug resistance protein 2)の発現減少<sup>20-24)</sup>、(4)有機アニオンや硫酸、アミノ酸抱合体胆汁酸を類洞側に分泌するMrp3の発現増強が起こること<sup>25-27)</sup>が知られてきた。また、発現調節とは別に重要なのは、これらのトランス



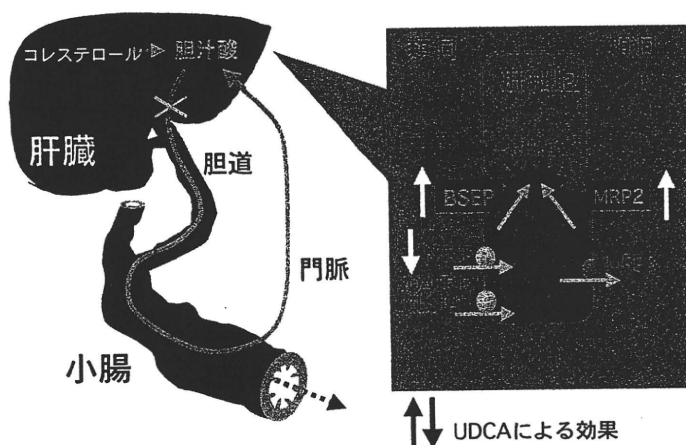


図2 胆汁の排泄障害が起こり、UDCA投与をすると、Ntcpの発現が抑制され、Bsep,Mrp2の発現が増加することで利胆が促進される。

ポーターが胆汁うっ滞モデルにおいて毛細胆管膜から近くの小胞に移動してしまい機能を果たさなくなるという変化が胆汁うっ滞のごく早期から起きることである<sup>28)</sup>。このメカニズムは上述に示した先に述べたシグナル伝達と強い関わりがあることがわかってきた。

MukhopadhyayらはNtcpのリン酸化ならびに局在をcAMPが制御していることを報告しており<sup>29-31)</sup>、肝細胞内胆汁酸によるcAMP産生の抑制は、胆汁うっ滞の際にさらなる胆汁酸のとり込みを防ごうとする合目的な作用であると推測される。したがってホルモン誘導性cAMPの産生抑制効果のもっとも強いUDCA、TUDCAはこの合目的作用を増強させる可能性がある<sup>32)</sup>。また一方、以前からcAMPは肝細胞内のゴルジ体から毛細胆管側への小胞移動を促進させることが知られていたが<sup>28)</sup>、近年cAMPがMrp2蛋白のapical areaへの分布の促進を介して有機アニオンの排泄を促進させる働きをもつことが明らかとなった<sup>33)</sup>。一方、フォボールエステルによるPKCの活性化は逆にこの蛋白を細胞内内在化することが知られている<sup>34)</sup>。先に述べてきたように、UDCA、TUDCAは、(1)細胞内カルシウムについては、細胞内移動を増加させ、また、細胞内移入を増加させ、(2)cAMPについては刺激によるcAMP産生を抑制し、さらに、(3)PKC- $\alpha$ を細胞膜にtranslocateさせる。Beuersらの報告によると、TLCAによって起こる胆汁うっ滞の際、胆汁流量が約半分に減少し、また、Mrp2蛋白の毛細胆管側での発現が20%減少し、さらにこのときPKC- $\alpha$ の膜面分への移行が70%減少する。TUDCAの投与はこれらの変化を改善し、さらにPKC- $\epsilon$ の膜移行を抑制し、したがってUDCAの胆汁排泄促

進作用はPKC依存性である、と推測している<sup>35)</sup>。さらにMAPkinaseであるp38やERKの活性化を介したBile salt export pump (Bsep)の発現作用なども明らかとなっている<sup>36)</sup>。

これらのシグナル伝達の面からの機序が、現在考えられている肝内胆汁うっ滞におけるUDCAの効果発現機序の一面である。まだ今後の検討が必要である。

## II. UDCAの肝内胆汁うっ滞に対する臨床効果

肝内胆汁うっ滞におけるUDCA治療についての臨床の実際例に関する報告が散見される。妊娠性肝内胆汁うっ滞、Cystic Fibrosis、進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC)、薬物性肝内胆汁うっ滞、におけるUDCA療法についての報告はなされている。現状においてはそれぞれの機序は上述の内容を念頭におき想定するしかない。

### 1. 妊娠後肝内胆汁うっ滞

小規模であるが、本疾患におけるUDCAのcontrol試験が施行されている。その結果、掻痒感、血清ビリルビン、トランスアミナーゼなどが改善したと報告されている<sup>37)</sup>。さらにcontrol試験ではないが、UDCAの用量を増加させること(UDCA 1.5~2.0 g/day, 20~25 mg/kg/day)で、胎児、母体ともに副作用もなく本疾患の血清ビリルビン、トランスアミナーゼなどが改善したとの報告がある<sup>38)</sup>。

### 2. Cystic fibrosisにおける肝内胆汁うっ滞

これは遺伝性疾患であり、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 遺伝子の変異によって起こるとされる。粘稠性の胆汁により胆汁栓ができ閉塞を起こすものである。1年間の

UDCA投与による無作為二重盲験試験が施行され、胆道系酵素の改善、栄養状態の改善、全身状態の改善が認められている<sup>39)</sup>。さらに組織学的改善を認めたとの報告もある<sup>40)</sup>。しかし、予後に関する有意な改善はいまだ明確でない。また、膵機能不全によりUDCAの吸収不全があることより、用量を20 mg/kg/dayと10 mg/kg/dayで試験を行ったところ高用量に効果があったとの報告もされている<sup>41)</sup>。以上のように本疾患におけるUDCA療法は有用であると考えられるが、予後に関してはいまだはっきりしない。

### 3. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (PFIC)

常染色体劣性遺伝によるもので、進行性の家族性の肝内胆汁うっ滞である。毛細胆管のトランスポーターの欠損であるPFIC1, BSEP欠損であるPFIC2, MDR3欠損であるPFIC3がある。これらの疾患は成人前に肝硬変、肝不全を起こし死亡する。この疾患に対し、UDCAを20~30 mg/kg/dayを2~4年間投与し、胆道系酵素の改善、トランスアミナーゼの改善を認め、栄養状態の改善を認めたとの報告がある<sup>42)</sup>。副作用もないとのことであるが、反応性などに関しては不明である。

### 4. 薬物性肝内胆汁うっ滞

薬物性肝内胆汁うっ滞に関する、内外において症例報告や小規模のopen試験の報告がある<sup>43-49)</sup>。ステロイド不応性の薬物性肝内胆汁うっ滞に、UDCAを使用し黄疸の改善を認めた報告が本邦においてなされた<sup>44)</sup>。今後、大規模なcontrol試験が必要であろう。

## III. 今後の研究の展開

UDCAは半世紀を越えていまだにその作用機序が解明されていない希有な薬剤である。胆汁酸のシグナル伝達経路への修飾作用の解明は、UDCAのあらたな肝内胆汁うっ滞をはじめとする臨床応用、あるいは新規薬剤の開発にヒントを与えてくれるものと考えられ、今後もおよ一層の解明が期待される。

### 参考文献

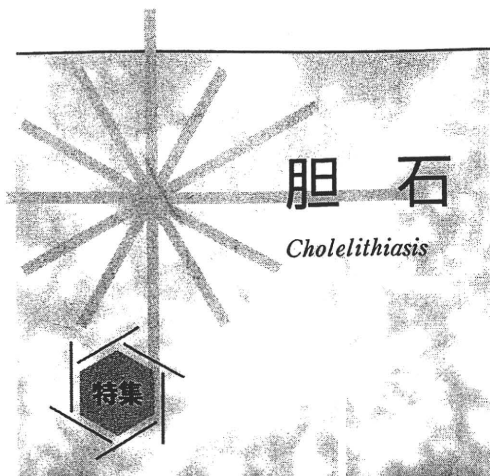
- 1) Dumont M, Erlinger S, Uchman S : Hypercholeremia induced by ursodeoxycholic acid and 7-ketolithocholic acid in rat; Possible role of bicarbonate transport. *Gastroenterology* 79 : 82-89, 1980
- 2) Kitani K, Kanai S : Effect of ursodeoxycholate on the bile flow in the rat. *Life Sci* 31 : 1973-1985, 1982
- 3) Kanai S, Kitani K : Glycoursodeoxycholate is as effective

as tauroursodeoxycholate in preventing taurocholate induced cholestasis in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 42 : 423-430, 1983

- 4) Oelberg DG, Dubinsky WP, Sackman JW et al : Bile salts induce calcium uptake *in vitro* by human erythrocytes. *Hepatology* 7 : 245-252, 1987
- 5) Ziminiak P, Little J, Radomska A et al : Taurine-conjugated bile acids act as Ca<sup>2+</sup> ionophores. *Biochemistry* 30 : 8598-8604, 1991
- 6) Bouscarel B, Fromm H, Nussbaum R : Ursodeoxycholate mobilizes intracellular Ca<sup>2+</sup> and activates phosphorylase alpha in isolated hepatocytes. *Am J Physiol* 264 : G243-G245, 1993
- 7) Beuers U, Nathanson M, Boyer J : Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 104 : 604-612, 1993
- 8) Combettes L, Berthon B, Doucet E et al : Bile acids mobilise internal Ca<sup>2+</sup> independently of external Ca<sup>2+</sup> in rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 190 : 619-623, 1990
- 9) Potter G, Sellin J, Burlingame S : Bile acid stimulation of cyclic AMP and ion transport in developing rabbit colon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 13 : 335-341, 1991
- 10) Alpini G, Glaser S, Robertson W et al : Bile acid stimulate proliferative and secretory events in large but not small cholangiocytes. *Am J Physiol* 36 : G518-G529, 1997
- 11) Bouscarel B, Gettys T, Fromm H et al : Ursodeoxycholic acid inhibits glucagon-induced cAMP formation in hamster hepatocytes: A role for PKC. *Am J Physiol* 268 : G300-G310, 1995
- 12) Bouscarel B, Ceryak S, Gettys T et al : Alteration of cAMP-mediated hormonal responsiveness by bile acids in cells of nonhepatic origin. *Am J Physiol* 268 : G908-G916, 1995
- 13) Craven PA, Pfanstiel J, Derubertis FR : Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation and reactive oxygen formation by bile acids. *J Clin Invest* 79 : 532-541, 1987
- 14) Fitzer C, O' Brian C, Guilem J et al : The regulation of protein kinase C by chenodeoxycholate, deoxycholate and several structurally related bile acids. *Carcinogenesis* 8 : 217-220, 1987
- 15) Huang X, Fan X, Desjeux J et al : Bile acids, non-phorbol-ester-type tumor promoters, stimulate the phosphorylation of protein kinase C substrates in human platelets and colon cell line HT29. *Int J Cancer* 52 : 444-450, 1992
- 16) Beuers U, Throckmorton D, Anderson M et al : Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 110 : 1553-1563, 1996
- 17) Stravitz R, Rao YP, Vlahcevic Z et al : Hepatocellular protein kinase C activation by bile acids: Implications for regulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *Am J Physiol* 271 : G293-G303, 1996
- 18) Rao YP, Stravitz R, Vlahcevic Z et al : Activation of protein kinase C and by bile acids: correlation with bile acid structure and diacylglycerol formation. *J Lipid Res* 38 : 2446-2454, 1997
- 19) Trauner M, Meier PJ, Boyer JL : Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. *J Hepatol* 31 : 165-178, 1999

- 20) Vos T, Hooiveld G, Koning H : Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down-regulation of the organic anion transporter, Mrp2 and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver. *Hepatology* 28 : 1637-1644, 1998
- 21) Lee J, Trauner M, Soroka C : Expression of the bile salt export pump is maintained after chronic cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 118 : 163-172, 2000
- 22) Kubitz R, Wettstein M, Warskulat U : Regulation of multidrug resistance protein 2 in the rat liver by lipopolysaccharide and dexamethazone. *Gastroenterology* 116 : 401-410, 1999
- 23) Rost D, Kartenbeck J, Keppler D : Changes in the localization of the rat canalicular conjugate export pump Mrp2 in phalloidin-induced cholestasis. *Hepatology* 29 : 814-821, 1999
- 24) Paulusma C, Kothe M, Bakker C : Zonal down-regulation and redistribution of the multidrug resistance protein 2 during bile duct ligation in rat liver. *Hepatology* 31 : 684-693, 2000
- 25) Hirohashi T, Suzuki H, Ito K et al : Hepatic expression of multidrug resistance-associated protein-like proteins maintained in eisai hyperbilirubinemia rats. *Mol Pharmacology* 53 : 1068-1075, 1998
- 26) Konig J, Rost D, Cui Y et al : Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology* 29 : 1156-1163, 1999
- 27) Kool M, van der Linden M, de Haas M et al : MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. *Proc Natl Acad Sci* 96 : 6914-6919, 1999
- 28) Boyer J, Soroka C : Vesicle targeting to the apical domain regulates bile excretory function in isolated hepatocyte couplets. *Gastroenterology* 109 : 1600-1611, 1995
- 29) Mukhopadhyay S, Ananthanarayan M, Stieger B et al : cAMP increases liver Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransport by translocating transporter to plasma membrane. *Am J Physiol* 273 : G842-G848, 1997
- 30) Mukhopadhyay S, Webster C, Anwer M : Role of protein phosphatases in cyclic AMP-mediated stimulation of hepatic Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransport. *J Biol Chem* 273 : 30039-30045, 1998
- 31) Webster C, Blanch C, Anwer M : Role of PP2B in cAMP-induced dephosphorylation and translocation of NTCP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283 : G44-G50, 2002
- 32) Matsuzaki Y, Bouscarel B, Le M et al : Effect of cholestasis on regulation of cAMP synthesis by glucagon and bile acids in isolated hepatocytes. *Am J Physiol* 273 : G164-G173, 1997
- 33) Roelofs H, Soroka C, Keppler D et al : Cyclic AMP stimulates sorting of the canalicular organic anion transporter (Mrp2/cMoat) to the apical domain in hepatocyte couplets. *J Cell Sci* 111 : 1137-1145, 1998
- 34) Roma MG, Milkiewicz P, Elias E et al : Control by signaling modulators of the sorting of canalicular transporters in rat hepatocyte couplets: Role of the cytoskeleton. *Hepatology* 32 : 1342-1356, 2000
- 35) Beuers U, Bilzer M, Chittattu A : Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver. *Hepatology* 33 : 1206-1216, 2001
- 36) Kurz AK, Graf D, Schmitt M et al : Tauroursodeoxycholate-induced choleresis involves p38 (MAPK) activation and translocation of bile salt export pump in rats. *Gastroenterology* 121 : 407-419, 2001
- 37) Palma J, Reyesa H, Ribalta J et al : Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: A randomized double-blind study controlled with placebo. *J Hepatology* 27 : 1022-1028, 1997
- 38) Mazzella G, Nicola R, Francesco A et al : Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 33 : 504-508, 2001
- 39) Colombo C, Battezzati PM, Podda M et al : Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double-blind multicenter trial. *Hepatology* 23 : 1484-1490, 1996
- 40) Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B : A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 27 : 166-174, 1998
- 41) van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M et al : Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 32 : 369-373, 1997
- 42) Jacquemin E, Hermans D, Myara A et al : Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 25 : 519-523, 1997
- 43) 友田 隆, 森脇久隆, 大西弘生, 他 : ウルソデスオキシコール酸投与が著効を呈した薬剤性肝内胆汁うっ滞の1例. *日消誌* 81 : 2821-2826, 1984
- 44) 大西弘生, 森脇久隆, 高村敦子, 他 : 遷延性肝内胆汁うっ滞に対する薬物療法の体系化についてステロイド療法無効例に対するウルソデオキシコール酸 (UDCA) 療法の臨床的意義. *日消誌* 85 : 2420-2429, 1988
- 45) 山本晋一郎, 大海 潤, 東勇太郎, 他 : 薬剤性肝障害 21 例の治療経験. *臨床と研究* 67 : 235-238, 1990
- 46) Moradpour D, Altorfer J, Flury R et al : Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 20 : 1437-1441, 1994
- 47) O'Brien CB, Shields DS, Saul SH et al : Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am J Gastroenterol* 91 : 1456-1457, 1996
- 48) Kallinowski B, Theilmann L, Zimmermann R : Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation* 51 : 1128-1129, 1991
- 49) Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P et al : Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12 : 365-368, 2000

## 生活習慣からみた消化器疾患



## 胆石症

Cholelithiasis

本多 彰 松崎 靖司\*  
HONDA Akira MATSUZAKI Yasushi

## 生活習慣病と消化器疾患

Key words 胆石症 生活習慣病 コレステロール 胆汁酸

胆石はその含有成分から、①コレステロールを70%以上含むコレステロール石、②ビリルビンカルシウム石、およびビリルビンポリマーを主成分とする黒色石(以上2者を色素石という)、③その他のまれな胆石に三大別される。わが国においては、戦前にはビリルビンカルシウム石が大半を占めていた。しかし、戦後には欧米のようにコレステロール石が増加し、現在では都会、田舎を問わず、約70%を占めている。このような変化は、胆石の生成に「生活様式の欧米化」という生活習慣の変化が深く関与していることを推測させる。本稿では、主としてコレステロール胆石症に関する疫学のおよび生化学的な従来の報告を概説し、生活習慣との関連について考察する。



## 胆石の成因

## 1. コレステロール石

胆汁は生体からの唯一のコレステロール排泄経路であり、ヒトでは1日1gものコレステロールを分泌している。コレステロールは非水溶性の有機化合物であり、水にはほとんど溶けないが、胆汁中には水中の200万倍も高い濃度で溶けている。その溶存を助けているのが、両親媒性化合物の胆汁酸とリン脂質である。胆汁酸が十分あると、コレステロール、胆汁酸、リン脂質の3者は安定な混合ミセル(mixed micelle)を形成することができる。しかし、相対的に胆汁酸が足りないと、不安定なコレステロール・リン脂質小胞(vesicle)

が形成される。

ヒト以外の動物胆汁には胆汁酸が多く存在するため、コレステロールは安定な mixed micelle の中に溶存されており、コレステロール結晶が析出することはまれである。ところがヒトでは相対的に胆汁酸の分泌量が少なく、とくに肝胆汁ではコレステロールの大部分は不安定な vesicle 中に存在する。胆嚢に運ばれて胆汁が濃縮されると、正常では胆汁酸濃度も増加してきて安定な mixed micelle に変化する。しかし、コレステロールが多かったり胆汁酸が少なかったりすると、vesicle の融合や凝集が起こり、より大きな多層性小胞(multilamellar vesicle)になり、コレステロール結晶の析出、核形成、胆石形成へとつながっていく。

このように相対的にコレステロールが多かった