


例など，治療方針決定時，UDCAによる効果不良時，また，黄疸の進行など肝予備能の低下を認める場合，肝移植評価のため，専門医へ紹介する⁴⁾。患者自身の準備のためにも，時機を逸しない患者への説明とコンサルテーションが必要である。

専門医からの

one point 

ワンポイントアドバイス

病名は「肝硬変」となっているが，現在診断されている多く（70～80％）の患者は肝硬変には至っていない。無症候性PBCの患者は，無症候性にとどまる限り予後は一般集団と変わらない。無症候性PBCでは日常生活に特別の制限はない。症候性PBCでは病態に応じた生活指導，食事指導が必要である。

文 献

- 1) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al : American Association for Study of Liver Diseases : Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 50(1) : 291-308, 2009
- 2) European Association for the Study of the Liver : EASL Clinical Practice Guidelines : Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology* 51 : 237-267, 2009
- 3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2011年). 2011
- 4) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 編：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド. 文光堂, 2011
- 5) 厚生労働省 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 6) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al : Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 60(3) : 167-174, 2010
- 7) 小幡 裕, 橋本悦子 : 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. “肝移植適応基準 日本肝移植適応研究会記録” 市田文博, 谷川久一 編, 国際医書出版, pp3-25, 1991

3. 原発性胆汁性肝硬変の成因と発症機序

3.1 はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の病因はいまだ不明であるが、自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibodies : AMA) が本疾患に特異的かつ高率に陽性化し、その他にも核成分に対するさまざまな自己抗体 (抗セントロメア抗体、抗 gp210 抗体、抗 Sp100 抗体など) が陽性化し、他の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態の形成には自己免疫機序の関与が大きいものと考えられている。

3.2 PBC 肝臓の病理組織像と免疫反応

病態形成の本態は、肝臓の門脈域における慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis : CNSDC) による小葉間胆管の破壊・消滅である。この病変に伴う胆汁うっ滞により肝実質細胞の破壊と線維化を生じ肝硬変に進展する。障害胆管周囲には T 細胞、B 細胞を含め多数の炎症細胞の浸潤を認める。胆管上皮細胞層にも単核球

細胞浸潤がみられ、浸潤細胞は T 細胞優位である。他にも表 1 に示すような種々の免疫学的特徴がみられ、IFN- γ 、IL-17 産生に免疫をシフトする Th1 あるいは Th17 タイプの臓器特異的自己免疫疾患とされている。

3.3 遺伝要因と環境要因

遺伝学的要因を基盤に微生物感染の他、物理化学的因子などの環境要因が作用することによって病態が形成されると考えられている (図 1)。細菌あるいはウイルスなどの微生物の感染が引き金となって免疫が賦活され、自己に対するトレランスが破綻する、あるいは化学物質が代謝産物に結合することによって免疫原性を獲得し免疫が賦活されることなどが想定されている。

3.3.1 環境要因

3.3.1.1 人種と環境

オーストラリアのビクトリア州におけるヨーロッパ各国からの移民者間の PBC 有病率を比較検討した報告によると、その地区での有病率は 1991 年 100 万対 19.1 であったのが 2004 年の報告の時点では 51 と増加

表 1 原発性胆汁性肝硬変における免疫反応

- 1) 自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体 (AMA) が高率かつ特異的に陽性化し、ミトコンドリアを認識する T 細胞が末梢、肝臓に増加している。
- 2) AMA の他にも本疾患に特異的な抗核抗体 (抗 gp210 抗体など) の出現や免疫異常が認められる。
- 3) 慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群などの自己免疫性疾患や膠原病の合併が高頻度に見られる。
- 4) 組織学的には、門脈域、特に障害胆管周囲には免疫学的機序の関与を示唆する高度の単核球浸潤がみられ、CNSDC の像を呈している。
- 5) 免疫組織学的に浸潤細胞は T 細胞優位であり、小葉間胆管上皮細胞表面には HLA クラス II 抗原の異所性発現がみられ、小葉間胆管上皮細胞表面にはクラス I 抗原の発現が増強している。
- 6) 炎症の場では接着因子の発現がみられる。
- 7) 抗 PDC-E2 抗体が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在する。局所では IFN- γ 、IL-17 産生に免疫反応をシフトする環境が形成されている。
- 8) Th1 あるいは Th17 タイプの臓器特異的自己免疫疾患である。
- 9) 血清 IgM が上昇している。
- 10) Toll 様受容体 (TLR) -9 からの刺激で IgM の産生が亢進していることが示されている。
- 11) 胆管上皮細胞ではリガンド刺激によりケモカイン産生が亢進する。
- 12) 胆管上皮細胞は Th1 に関与したケモカインを産生することによって Th1 環境が形成される。
- 13) 遺伝子解析では、自己免疫疾患の発症との関連が深い HLA やシグナル伝達関連分子が発症と相関する遺伝子として抽出されている。

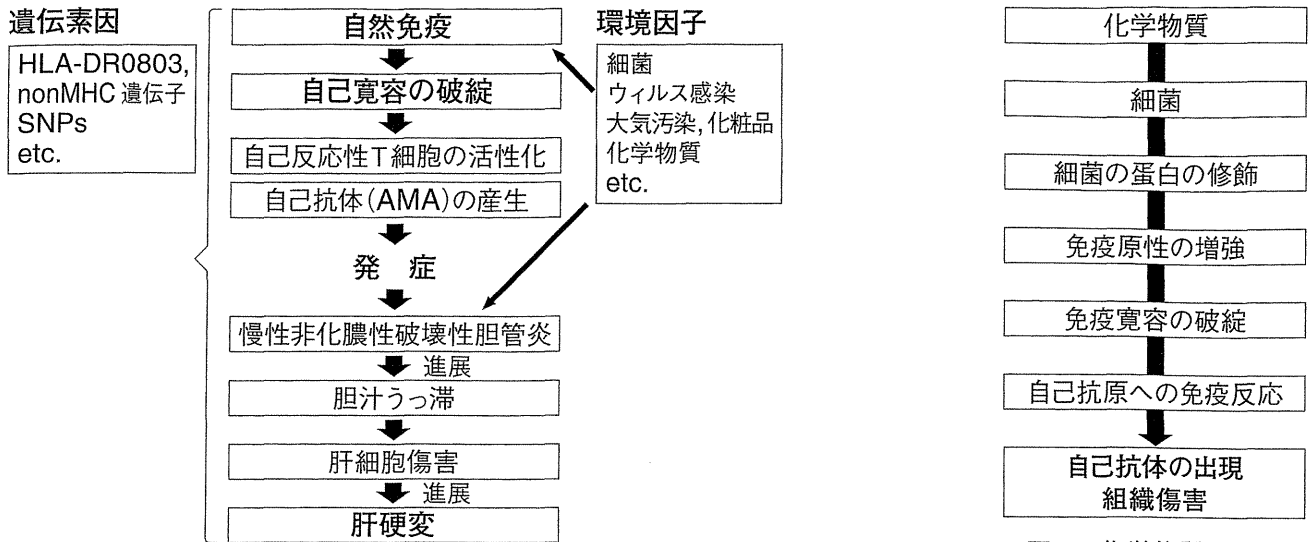


図1 PBC 発症機序と進展の考え方

図2 化学物質による修飾で増強される抗原性

していた¹⁾。しかしその中で、イギリスからの移民者は141、イタリアからの移民者は200、ギリシャからの移民者は208と、ヨーロッパからの移民者は従来からのオーストラリア住民に比較し高率であった。また、40歳以上の女性だけを対象とした場合、オーストラリア生まれの者は160に対しイギリス生まれの移民者は344であったがイギリス本国における有病率は940であった。このように、PBCの有病率は人種間、また同じ人種であっても環境により異なることが示され、PBCの病因として遺伝要因とともに環境要因が重要であることが示された¹⁾。

一方、Alaら²⁾は米国N.Y.市での有毒廃棄物の廃棄施設近傍での有病率を調査した結果、PBCの有病率は有毒廃棄物廃棄施設から近いところで有意に高く、PBC患者のクラスターが同定されたことを観察し、有毒物質への曝露がPBC発症の危険因子であると結論付けている。

3.3.1.2 細菌の関与

PBC患者では尿路感染症が多いことやPBC患者血清は大腸菌成分と反応すること、さらにリンパ球は、AMAの対応抗原であるピルビン酸脱水素酵素E2コンポーネント(PDC-E2)等の自己抗原を強く認識しており、かつそのような自己反応性T細胞が大腸菌抗原をはじめとする外来抗原にも交差反応性を呈することが示されており、大腸菌が引き金である可能性は高い³⁾。一方、肝組織の肉芽腫から *Propionibacterium acnes* 菌の核酸成分が検出されている。また、Selmiらは自然界に広汎に存在し、有機物とestrogenを代謝する細菌である *Novosphingobium aromaticivorans*

のPDC-E2と相同性を有している2つの細菌蛋白(47, 50kd)に対する血清の反応を検討した結果、100%のPBC患者血清がこの菌と反応し、大腸菌に対する抗体の力価の100~1,000倍であったのに対し、AMA陰性PBCでは12%、195例の正常対照血清では全例陰性であったことから、*N. aromaticivorans*はPBC発症のトリガーとして可能性が高いと提唱している⁴⁾。このように、PBCの発症に細菌が関与しているという説にはいくつかの根拠があり、可能性は高い。

3.3.1.3 ウイルスの関与

PBC患者では各種ウイルス感染の初感染で産生されるIgG3濃度が高いことから、ウイルス感染により末梢リンパ球からの分泌亢進が示されている。レトロウイルスの感染との関連ではHIV-1との関連の可能性が報告された。さらに、Mouse mammary tumor virus (MMTV)に関連したヒトベータレトロウイルス(HBRV)の断片あるいは蛋白がPBC患者の胆管上皮細胞あるいは末梢リンパ球から検出されると共に大多数のPBC患者の肝門部リンパ節に検出され、しかもPBC患者において核酸アナログ製剤による治療で組織学的に改善が認められた。さらにMMTVの類似塩基配列がPBCのマウスモデルNOD.c3c4の胆管病変に存在し、抗ウイルス療法で改善したことから、本モデルマウスが自己免疫性胆道疾患と関連していることが提唱された。しかし、抗ウイルス療法による改善は追試では再現されていない。その他、Epstein-Barrウイルス、サイトメガロウイルスについても提唱されているがそれらの評価もいまだ不明である。

3.3.1.4 Xenobiotics の関与

化粧品や食品添加物など、生活の周囲にあるものが原因となっている可能性を示唆する報告もなされている。Amano ら⁶⁾は、PDC-E2 ペプチドの lysine 残基に xenobiotics を結合し患者血清との反応性を測定した結果、PBC 患者血清は特に 2-octynoic acid を結合したペプチドと反応した。2-octynoic acid は化粧品や食品添加物に含まれていることから、化粧品や食品添加物に含まれる物質によって PBC が惹起される可能性があることを示唆している (図2)。

3.3.2 遺伝要因

PBC は、家族集積性のあること (患者同胞の発症危険率 10.5) や一卵性双生児における concordance rate が 60% ときわめて高いこと⁶⁾ などから遺伝的素因の関与が示唆されていた。PBC が自己免疫性肝疾患であることからヒトにおいて免疫遺伝学的役割を担っているヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) との関連が強く示唆されてきたが、クラス II 抗原の DR8 との相関が日本人も含め複数の人種について本症のリスク・ファクターであることが示された⁷⁾。HLA DR 以外の座位では、DPB1*0301 との強い相関が示されている。クラス III 抗原に存在する補体成分 C4A*Q0 (null) 遺伝子との相関が示されている。

近年、ヒトゲノム全域にわたる膨大な多様性情報の集積と数十万~百万種の一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) を一度に多数の検体が解析できるゲノムワイド関連解析研究 (GWAS: genome-wide association study) が可能となり、PBC においても 2009 年に初めて GWAS の成果がカナダから報告され、PBC 発症と関連する新たな疾患感受性遺伝子 (IL12A, IL12RB2, STAT4) が同定された⁸⁾。その後、メタアナリシスを含めた GWAS の報告が相次ぎ、PBC の新たな疾患関連遺伝子多型の情報が集積されるとともに、遺伝子多型からみた PBC の病態の理解が進んでいる。GWAS の報告からは、① HLA の他に② IL12/IL12R シグナル伝達、③ NFκB シグナル伝達、④ TLR-TNFα シグナル伝達の 3 つの pathway の重要性が明らかとなった。また、これらの HLA やシグナル伝達関連分子の多くは、他の自己免疫疾患の発症との関連が報告されている遺伝子多型と重複しており、免疫との関連が確認された。

3.4 生体の免疫反応

3.4.1 自然免疫の関与

PBC では血清 IgM 濃度が上昇することが特徴の一

つである。IgM は抗原特異的な IgG 反応の増強に関わり、自然免疫系において感染微生物に対する最初の防御機構をつかさどっている。B 細胞は、自然免疫に関係した Toll 様受容体 (TLR) -9 からの刺激で IgM の産生が亢進していることが示されている。患者末梢単核球を TLR リガンドで刺激した際に対照よりもサイトカイン産生が亢進している。PBC 肝の門脈周囲には TLR3 mRNA の発現が対照と比較し亢進している。このような知見より、自然免疫が特異的免疫応答との架け橋として PBC の発症に関与していることが窺われる。実際に TLR は肝内浸潤リンパ球のみならず肝内胆管細胞にも発現しており、移植肝由来胆管上皮細胞では、リガンド刺激によりケモカイン産生が亢進する。PBC の標的臓器である肝内胆管上皮細胞を用いた検討からは、胆管上皮細胞は標的細胞となりえるものの、一般的な抗原反応性 T 細胞は胆管上皮細胞と接触後にアナジーが誘導されその後の炎症の進展に関与しないことが推測されており、健常者と PBC 患者との自己抗原反応性 T 細胞にもなんらかの質的差異があることが示唆される。

3.4.2 分子擬態 (molecular mimicry)

B 細胞 (抗体) や T 細胞レベルで自己抗原との交差反応を誘発し得る微生物などの外来抗原 (分子相同性ペプチド) が多数同定され、自己免疫疾患発症機序のひとつとして「分子擬態」がある。これまでにギランバレーなどの神経疾患や心筋炎などで、微生物の感染がひきがねとなり、分子擬態の機序によって疾患が発症している可能性が報告されてきた。

PBC 患者において、Shimoda ら⁹⁾は、1995 年にミトコンドリア抗原を認識する T 細胞が大腸菌由来の分子相同性ペプチドと交差反応することを見出した。この結果より、PBC の発症は、分子擬態を有する細菌の感染が引き金となって自己反応性 T 細胞が誘導され、自己抗原に対する免疫寛容が破綻することによって PBC における自己免疫反応が生じる可能性を提唱した⁹⁾ (図3)。

3.5 細胞老化と胆管障害

PBC の障害胆管は高率に細胞老化 cellular senescence を示し、この現象の胆管消失への関与が示唆される。しかも、生じた老化細胞は単なる細胞傷害の結果ではなく、ケモカインなどの各種老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype; SASP) の発現を介して周囲の微小環境を調節し、炎症の持続や線維化に関与することが明らかになりつつ

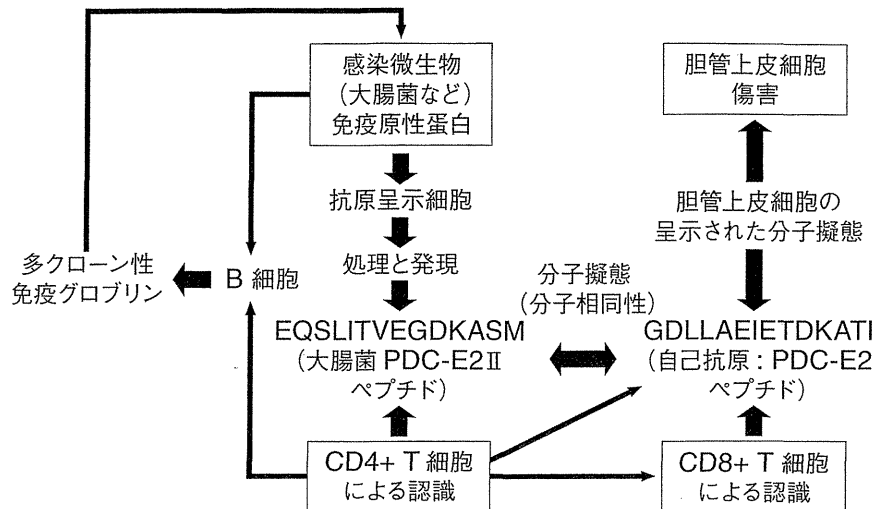


図3 分子擬態による自己抗原の認識と細胞傷害

ある⁹⁾。すなわち、老化胆管細胞が CCL2 や CX3CL1 などの SASP を介して炎症細胞を動員し、胆管病変の免疫病態形成に関与する可能性があることが示されている。

3.6 胆管細胞傷害とケモカイン

PBC 肝門脈域の炎症局所には T 細胞、B 細胞を含めたくさんの炎症細胞の浸潤を認め、この炎症細胞の浸潤にケモカイン・ケモカインレセプター相互作用が重要な役割を果たしている。PBC 移植肝を用いた研究では、分離した胆管上皮細胞には刺激がない状態であっても CXCL1 などの炎症に関与したケモカインを産生し炎症を惹起しやすい環境を作り、ここに Toll-like receptor (TRL) 3 からの刺激を受けた胆管上皮細胞は CCL3 のような Th1 に関与したケモカインを産生する¹⁰⁾。さらには胆管上皮細胞上の CD40 と肝臓浸潤リンパ球上の CD154 との相互作用によって胆管上皮細胞は Th1 に関与したケモカインの産生が一層促進され、Th1 環境が設定されるようになっている。細胞接着分子としても作用するケモカイン CX3CL1 の胆管上皮での発現亢進も明らかとなっており、Th1 環境で誘導された炎症細胞の中で、CX3CL1 受容体陽性細胞がさらに胆管上皮細胞周囲に集まり、胆管破壊に関与すると考えられる。

3.7 まとめ

PBC の発症および進展の病因に関して、自己免疫反応が大きく関与している可能性はあるもののその本態はいまだ明らかにされていない。しかし、研究は着実に進展しており、徐々にではあるが種々の現象が明らかにされつつある。特に近年は、候補遺伝子法および網羅的遺伝子解析 (GWAS) により、HLA や CTLA4 の遺伝子多型の他に IL12/IL12R シグナル伝達、NF κ B シグナル伝達、TLR-TNF α シグナル伝達の重要性が明らかとなり、他のアプローチによる成果と合致する結果となっている。日本人 PBC の GWAS の結果も近く判明することと思われ、さらなる解明が期待される。

文献

- 1) Sood S, et al: Gastroenterology **127**: 470-475, 2004
- 2) Ala A, et al: Hepatology **43**: 525-531, 2006
- 3) Shimoda S, et al: J Exp Med **181**: 1835-1845, 1995
- 4) Olafsson S, et al: Am J Gastroenterol **99**: 2143-2146, 2004
- 5) Amano K, et al: J Immunol **174**: 5874-5883, 2005
- 6) Selmi C, et al: Gastroenterology **127**: 485-492, 2004
- 7) Nakamura M, et al: Hepatol Res **40**: 494-504, 2010
- 8) Hirschfield G, M et al: N Engl J Med **360**: 2544-2555, 2009
- 9) Sasaki M, et al: J Hepatol **53**: 318-325, 2010
- 10) Shimoda S, et al: Hepatology **51**: 567-575, 2010

(石橋大海、下田慎治、中村 稔)

5 B型慢性肝炎の治療

b) ラミブジン

▶ はじめに

B型慢性肝炎(chronic hepatitis B : CHB)の治療は、ステロイド離脱療法が登場したことで従来の肝庇護療法から大きく舵を切り、ウイルスを排除することを目的とした治療法が開始されました。ステロイド離脱療法が感染宿主の免疫応答を利用してHBe抗原(hepatitis B e antigen)をセロコンバージョン(seroconversion)にもっていく方法であったのに対して、1986年に登場したインターフェロン(IFN)療法は、宿主の免疫と抗ウイルス効果の両面を備えた治療法でありました。その後10年以上が経過し、抗ウイルス療法を主体とした核酸アナログ製剤が世に出てまいりました。2000年にわが国でもラミブジン(lamivudine : LAM [LMV])が認可されたことで、HBVに対し強力な抗ウイルス効果を発揮する薬剤としてB型慢性肝疾患の治療に幅広く使用され、その治療効果には特記すべきものがありました。

しかしながら、長期投与に伴い耐性株の出現によるbreakthrough hepatitisの出現、時には重症化といった問題が生じ、現行のガイドラインからは選択肢の中から外されております。このような再燃した肝炎に対する治療としてadefovir dipivoxil(ADV[アデホビル])が登場し、2006年には耐性ウイルスの出現が極めて低いentecavir(ETV[エンテカビル])が認可されたことで、LAMは第一選択薬の座を明け渡すこととなったわけであります。その成績については、他稿(⑤-c)アデホビル(63頁)、⑤-d)エンテカビル(68頁))にお願いすることとして、LAMが21世紀初めにB型慢性肝疾患に対してどれほどの効果をもたらし、また新たな問題点を提起してきたか、その功罪について述べていきたいと思ひます。

▶ I. ラミブジン投与の治療効果

わが国の保険認可後10年を経過し、多くの症例にLAMが投与され、その功罪が論

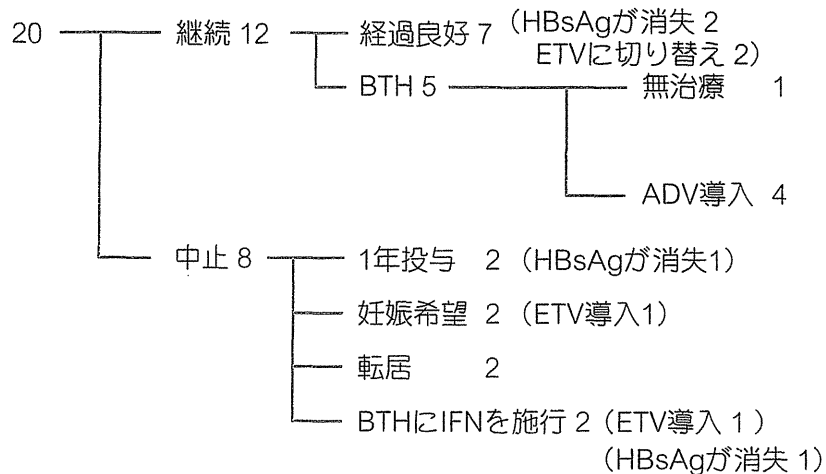


図1 ラミブジン長期投与症例の経過

10年投与で4例にHBsAgの消失が得られました。

BTH: breakthrough hepatitis (耐性株出現後の肝炎の増悪)

(虎の門病院データ)

じられてきました。2000年代前半は、いかに薬剤を中止するかということに論点が置かれ、短期投与を試みたトライアルが幾つもなされましたが、中止、終了後の肝炎の再燃率が高く、結局、再投与を余儀なくされることがわかってまいりました。結論からすれば長期投与が主流であり、耐性ウイルスが出現することは認識しつつも本薬剤を短期で中止することは難しいとの見解でした。

このような状況のなか、筆者らは長期投与を推奨するという立場でしたが、これまでの長期投与症例の成績をHBe抗原、抗体別に整理してみました。3年以上の投与期間のあるHBe抗原陽性例では、e抗原の陰性化率は、1年40%、3年53%、5年73%となっており良好な結果が得られていました。一方、e抗体陽性症例では、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)正常化率は、3年87%、5年98%であり、HBV DNA陰性化率(3.7 LGE/mL未満)は3年78%、5年75%と十分な効果が示されました。さらに15年を越える長期投与を行っている症例として、虎の門病院で1995年より治験として開始した20症例の経過を示します(図1)。継続症例は12例(60%)ありますが、このうち7例は経過良好で、2例はHBs抗原(hepatitis B surface antigen)の消失まで至り、その後LAMを中止しております。残りの5例にbreakthrough hepatitis(BTH)が生じており、4例はADVの併用投与を余儀なくされておりますが、併用後は安定した経過をたどっております。さまざまな理由で中止した症例は8例ありましたが、妊娠を希望し中止した症例はいずれも出産後、ほどなくして肝炎の再燃が認められ、一例はLAM再開後BTHをきたしADVを併用、一例はETVの導入を行

い安定した経過が認められています。これらの症例は、定期的に肝生検を行っており、その変化については後述します。

15年の経過を振り返ってみますと、転居によりフォローができていない2例を除いた18例中4例にHBs抗原の消失が得られ長期の治療を中止に持ち込んでいます。一方、LAM単独で経過良好な症例は数少なく4例のみであり、他はADV併用5例、ETVへの切り替え4例となっており、LAMの単独長期を継続することがいかに困難であることがわかります。前述しましたように、最近では第一選択薬はETVでありますので、今後はLAMを長期にわたって投与するといったケースはほとんどみられなくなってくると思われます。

II. ラミブジン長期投与における組織学的改善効果

前述しました20症例は、投与開始後定期的に肝生検を行って組織学的変化を検討しました。まず図2に示してあるのが1年間でのHAIスコアの変化であります¹⁾。図に示してありますように、壊死炎症は著明に改善されており、また、わずか1年間という短期間の間に線維化についても有意差をもって改善が得られております。1

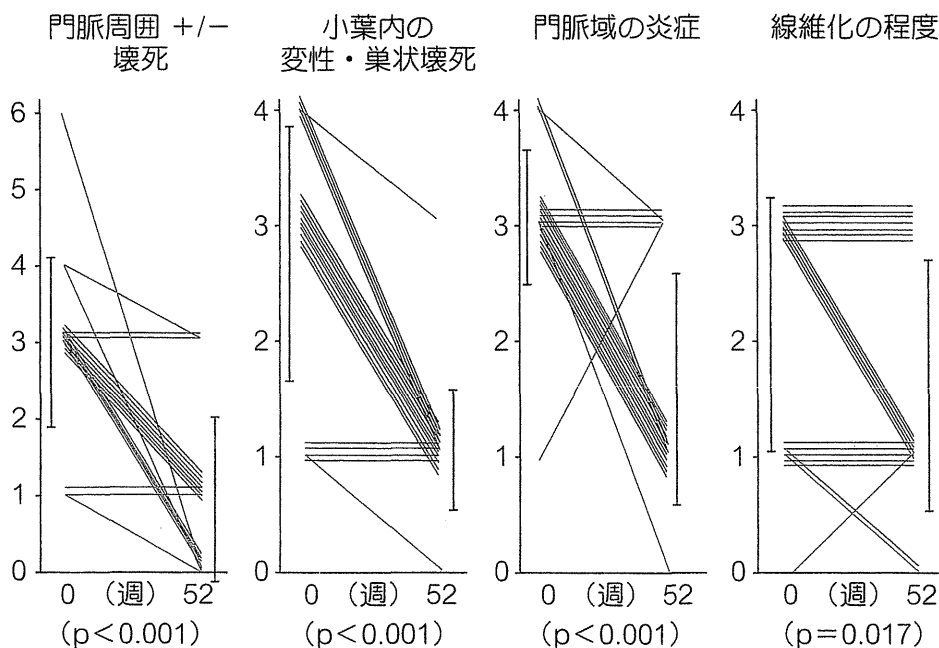


図2 ラミブジン52週投与前後でのHAIスコアの変化

52週間のLAM投与により、壊死・炎症のスコアのみならず線維化の程度も改善していることが示されています。

(文献1より改変引用)

表1 ラミブジン投与症例における組織学的変化

症例	年齢 性別	HAI スコア			改善度の比較
		投与前	1年後	3年後	投与前 vs 3年後
グループA (YMDD mutants 出現なし)					
1	34M	12 (3, 3, 3, 3)	3 (0, 1, 1, 1)	2 (0, 1, 0, 1)	10 (3, 2, 3, 2)
2	46M	10 (3, 3, 3, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
3	45M	13 (3, 4, 3, 3)	8 (1, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	8 (3, 3, 2, 0)
4	52M	14 (4, 4, 3, 3)	10 (3, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	9 (4, 3, 2, 0)
5	28F	3 (1, 1, 1, 0)	6 (1, 1, 3, 1)	2 (0, 1, 1, 0)	1 (1, 0, 0, 0)
6	48M	17 (6, 4, 4, 3)	3 (0, 1, 1, 1)	5 (0, 1, 1, 3)	12 (6, 3, 3, 0)
7	45F	15 (4, 4, 4, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	4 (0, 1, 0, 3)	11 (4, 3, 4, 0)
8	65M	10 (3, 3, 3, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
9	45F	10 (3, 3, 3, 1)	3 (1, 1, 1, 0)	2 (0, 1, 1, 0)	8 (3, 2, 2, 1)
		11.6 ± 3.8	5.1 ± 2.3	3.4 ± 1.3	8.1 ± 3.0

P < 0.001

グループB (YMDD mutants 出現あり)					
10	42M	10 (3, 3, 3, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
11	38M	10 (3, 1, 3, 3)	8 (1, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	5 (3, 0, 2, 0)
12	40M	12 (3, 3, 3, 3)	8 (3, 1, 3, 1)	6 (1, 1, 3, 1)	6 (2, 2, 0, 2)
13	57M	12 (3, 3, 3, 3)	6 (1, 1, 1, 3)	8 (1, 3, 1, 3)	4 (2, 0, 2, 0)
14	28M	10 (3, 3, 3, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	6 (2, 2, 2, 0)
15	59M	12 (3, 3, 3, 3)	4 (1, 1, 1, 1)	6 (1, 1, 1, 3)	6 (2, 2, 2, 0)
16	44M	10 (3, 1, 3, 3)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 0, 2, 2)
		10.9 ± 1.0	5.1 ± 2.0	5.0 ± 1.7	5.9 ± 1.0

P < 0.001

P < 0.001

YMDD 変異の有無による HAI スコアの変化を4項目別に提示しました(門脈周囲+/-壊死, 小葉内の変性・巣状壊死, 門脈域の炎症, 線維化の程度)。

HAI スコア (Histological Activity Index Score : 組織活動性指標)

YMDD mutants : YMDD 変異, M : 男性, F : 女性

(文献2より改変引用)

年を経過したのちより, LAM 投与においては耐性ウイルスの出現率が高くなっていくわけですが, 表1はYMDDmotifに変異を起こした群とそうではない群の間に, 組織学的改善度に差があるか否かを示しております²⁾。

上段の9症例は耐性ウイルスを伴っておらず, 肝炎の安定化が持続している集団で

表2 ラミブジン長期投与症例の組織学的変化

	n	改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)
1年目	20	16 (80)	3 (15)	1 (5)
3年目	17	12 (70)	4 (24)	1 (6)
7年目 (7年以上を含む)	15	10 (67)	3 (20)	2 (13)

組織学的評価は新犬山分類に従いました。いずれの時期も投与開始前の組織と比較しました。

(当院データ)

すが、3年間の組織学的改善は予想以上のものであり、それまで行われてきた治療の中で最も優れたものでありました。一方、耐性ウイルスの出現を認め肝炎の再燃もあるような下段7症例においては、上段の集団と比べると改善の割合はやはり低くなっております。しかしながら、それでも治療開始前に比較すれば有意な改善であり、LAMは肝炎の鎮静化のみならず組織学的にも有効な薬剤であることが示されました。

さらに、その後も組織の検討を行った症例は15例ありますが、7年間の間にBTHを起こし、肝炎の再燃に対してインターフェロンによる治療を行った症例も含めて検討しました。表2に1, 3, 7年目の変化をまとめましたが、年を追うごとに改善症例が減少し悪化する症例も増加しております。このように、BTHを起こし長期経過した症例の中には組織学的進行例もあることから、他の核酸アナログとの併用や変更が必要となってくるわけでありす。

このように経過が良好な症例は、1年後、3年後の肝生検では開始時より肝組織はいずれも改善が認められているわけですが、これらの症例のうちHBs抗原が消失し、組織学的にも改善の得られた症例を呈示いたします。

1. 症例

HBe抗原陽性でウイルス量も多く、genotype (遺伝子型) はCで垂直感染の男性であります。前治療として行われたIFN治療も効果がなく、45歳時よりLAMの投与を開始しました。その後HBe抗原はセロコンバージョンし経過良好にてLAM投与を継続し、10年の継続投与にてHBs抗原の消失が得られました。この間、図3に示すように経時的に肝生検を行い、壊死炎症のみならず線維も吸収され、進行していた肝組織の著明な改善が認められました。

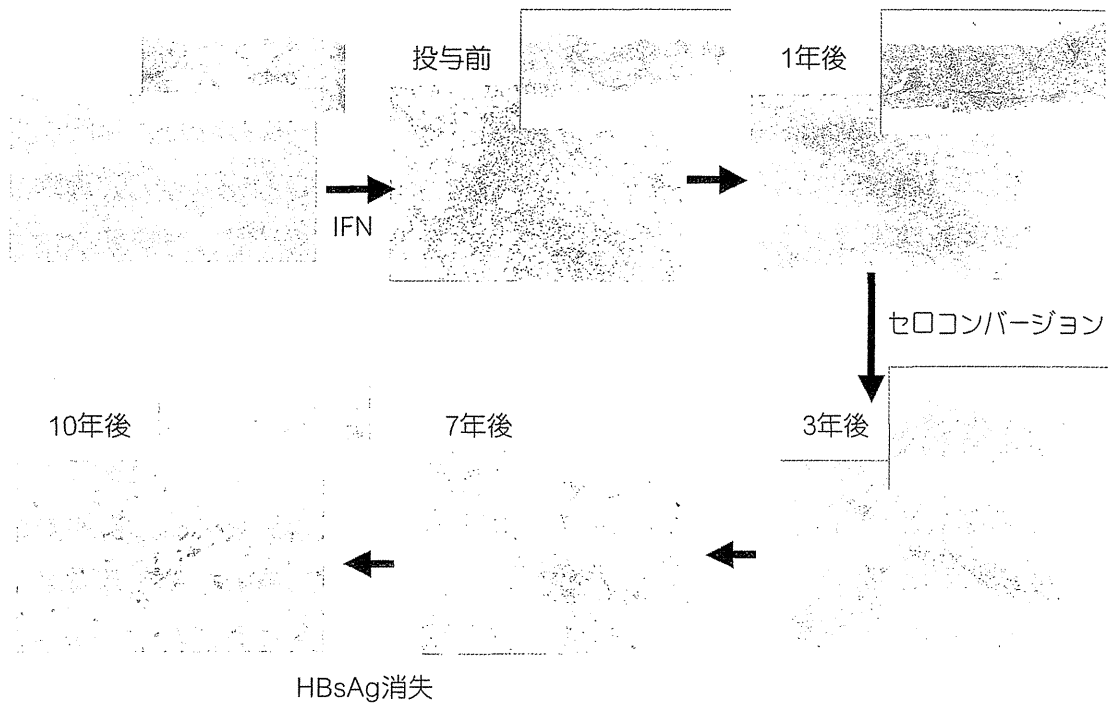


図3 ラミブジン投与により HBsAg の消失をきたした症例
 長期にわたる LAM 投与により，壊死・炎症のみならず線維化も著明に改善しています。
 (当院データ)

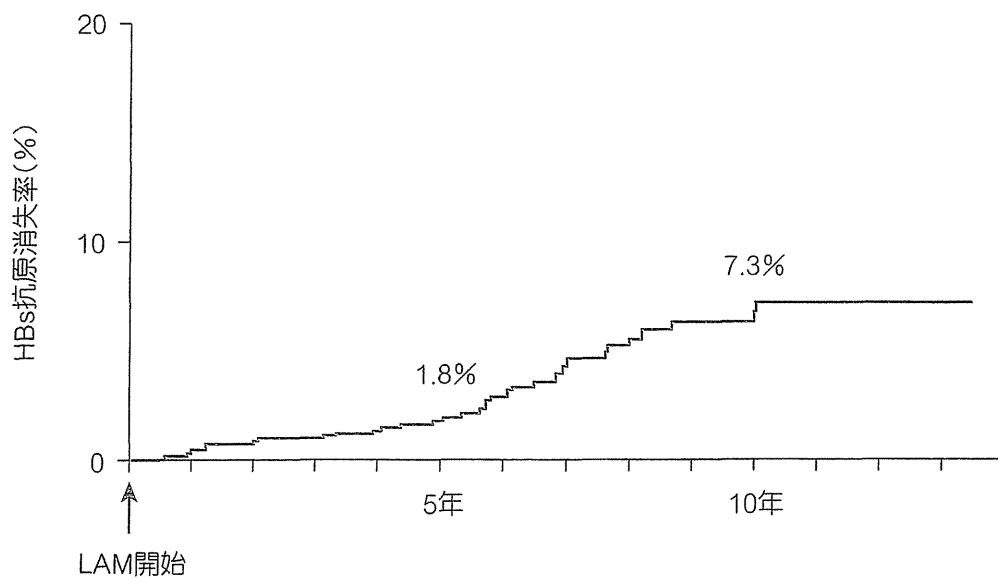


図4 核酸アナログ開始後の累積 HBs 抗原消失率
 当院のデータでは，LAM の長期投与により，HBs 抗原の消失する症例があり，10
 年間で 7.3% という高い消失率が得られています。

2. ラミブジン投与による HBs 抗原消失

B 型慢性肝疾患に対する最終目標である HBs 抗原の陰性化は、なかなか人為的に成し得るものではありません。自然経過でも HBs 抗原の消失は起こり得ますが、実際の頻度については明確な答えがなく、また治療の介入による成績も一定した見解は得られていないのが現状であります。

LAM の HBs 抗原消失に対する効果は当院の保坂らが解析しておりますので、一部を紹介いたします。LAM で治療を開始した 850 例以上の症例を投与期間中央値 6.3 年で検討しますと、33 例 (3.3%) に HBs 抗原の消失が得られました。累積の結果を示したのが図 4 になりますが、10 年間で 7.3% に消失が認められました。この数字が高いのかどうかについては、今後さらなる検討を行わなければならないと考えますが、症例の背景をじっくりと見据えた上でうまく核酸アナログを使用することで、HBs 抗原の消失を得ることも可能なことであると思われまます。

III. ラミブジン耐性ウイルスへの対策

当院では、これまでにのべにしますと B 型慢性肝疾患症例 1,000 例以上に対して LAM の投与を行ってきましたが、5 年で 62% の症例に耐性ウイルスの出現が認められ、35% に BTH を認めております。これらの症例に対して当初は IFN の併用投与が行われ、2004 年以降は ADV の併用投与が行われ効果を上げてきました。詳しい成績はそれぞれの稿に譲りますが、現在も投与を行っており、今後、耐性ウイルスの出現が危惧される症例を、どのように診察していくかも大きな問題と考えます。

ひとたび耐性ウイルスが出現した場合は、肝炎の再燃が起これば ADV を併用せざるを得ず、また ETV に切り替えれば、さらなる耐性の出現を高頻度に起こすことは明らかであります。このような問題点に対しては、厚生労働省の研究班である熊田班より切り替えを含めた指針が提示されています。そして平成 22 年のガイドラインでは、大きな変更がなされ、LAM 投与例においてはウイルス量が低値で安定しているうちに ETV に切り替えるということが提唱されています。詳しくはガイドラインの稿(③ B 型肝炎の最新のガイドライン〔89 頁〕)を参照していただければと思いますが、この根拠となるものは平成 22 年に当院から報告しており、HBV DNA を三段階に分けてその耐性ウイルス出現率を示しております³⁾。

図 5 に示しますように、234 例の大規模検討ですが、LAM による抗ウイルス効果が

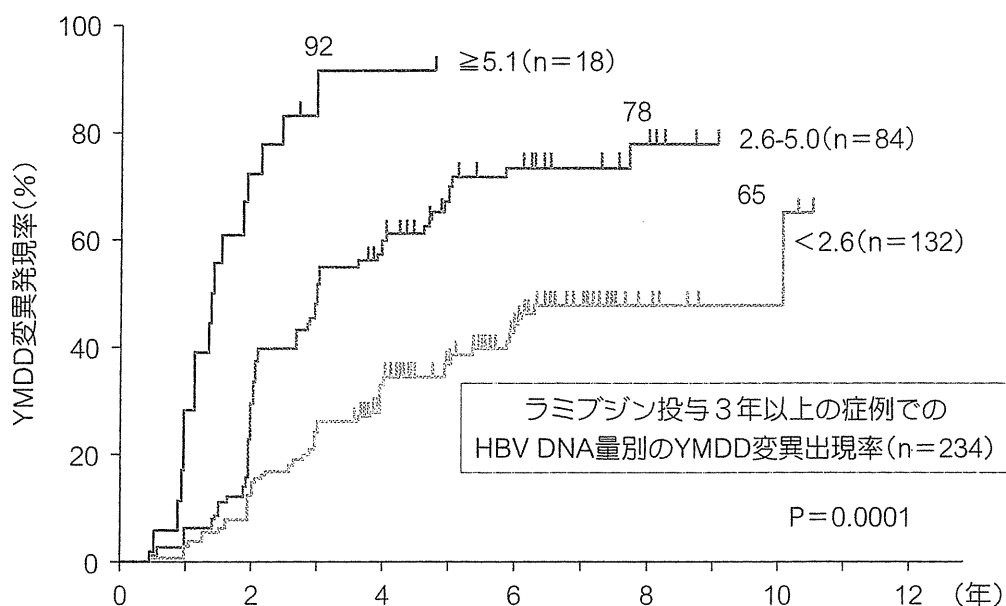


図5 ラミブジン長期投与症例のYMDD変異出現率

LAM投与により、HBV DNAが2.6 log copies/mL >に抑えられていても、YMDD変異は投与期間が長くなればなるほど出現してくることがわかります。

(文献3より改変引用)

持続し、HBV DNAが2.6 log copies/mL未満の状態を保っている間は、LAM耐性ウイルスの出現は少なくなっています。しかしながら、図5では、2.6 log copies/mL未満の症例でも5年を過ぎた後もさらに耐性ウイルスは出現し、YMDD変異は年を経るごとに増加し、肝炎の再燃が起こりうるということを示しています。このような理由から、耐性が出る前にLAMをETVに切り替えるということが推奨されているわけですが、個々の症例による事情がありますので、切り替えに当たっては十分な検討を行い、判断していくことが肝要であると思われます。

おわりに

B型慢性肝炎治療はLAMの登場により大きく様変わりしたといえますが、一方で耐性株の出現という問題も起こり、この10年の間にさらに変化を遂げました。本稿では、LAMの歴史を語るような形となってしまいましたが、HBs抗原消失の問題、発癌抑制の問題等、今後さらなる症例と時間の積み重ねがなければ解決し得ない問題も山積しており、やはり核酸アナログには、まだまだ筆者らの知らない問題点が

隠されているように感じざるを得ません。一例一例しっかりと経過をみながら、慎重に使用していくことが望ましいと考えております。

(鈴木 義之)

文 献

- 1) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 30 : 743-748, 1999
- 2) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al : Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop Intervirology 46 : 164-170, 2003
- 3) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al : Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. Hepatol Res 40 : 125-134, 2010



劇症肝炎に対する人工肝補助療法の有効性と肝再生治療の必要性

宮本 康弘* 吉田 雄一* 小野寺美緒*
片岡晃二郎* 柿坂 啓介* 及川 寛太*
熊谷 一郎* 黒田 英克* 宮坂 昭生*
滝川 康裕* 鈴木 一幸*

はじめに

劇症肝炎に対する人工肝補助療法の発達に伴い、肝性昏睡からの覚醒割合は向上しているが、全国集計でみる救命率は必ずしも改善していない^{1~2)}。当院における治療成績の変遷から現在の人工肝補助療法の問題点と救命割合向上に向けた課題を検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は1982年～2011年2月までの間に岩手医大消化器・肝臓内科に入院した劇症肝炎97症例である。対象期間を主たる治療手技により3期に分けた。すなわち、血漿交換のみの第Ⅰ期50例、血漿交換＋持続濾過透析の第Ⅱ期34例、血漿交換＋高流量血液濾過透析＋持続血液濾過透析の第Ⅲ期13例である。

2. 方法

昏睡覚醒割合、救命割合を急性型、亜急性型別に、治療法の時期で比較した。

* 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓内科分野

99mTc-GSA 肝シンチグラフィ (GSAS) および CT 肝容積を測定した症例について、これを肝萎縮 (肝再生) の指標として、予後との関連を第Ⅲ期の症例について検討した。GSAS では 15 分後の (心+肝) に対する肝カウント比である LHL15 を機能肝細胞量の指標として用いた。CT 肝容積測定では、Urata³⁾ らの標準肝容積 (SLV) 算出式により算出した SLV に対する計測肝容積 (LV) を LV/SLV として肝容積の指標とした。

成績

1. 救命割合の変遷

初めに当科の劇症肝炎の治療成績を示す。急性型は人工肝補助の発達に伴い救命割合が初期の 20～30% から 70～80% までとめざましく改善した。これに対し、亜急性型の救命割合は 20% 前後と改善はみられていない (図 1)。

2. 人工肝補助療法の発達と昏睡覚醒割合、救命割合

人工肝補助療法の発達により、急性型、亜急性型いずれにおいても昏睡覚醒割合の著しい改善が得られた。一方、救命割合は、急性

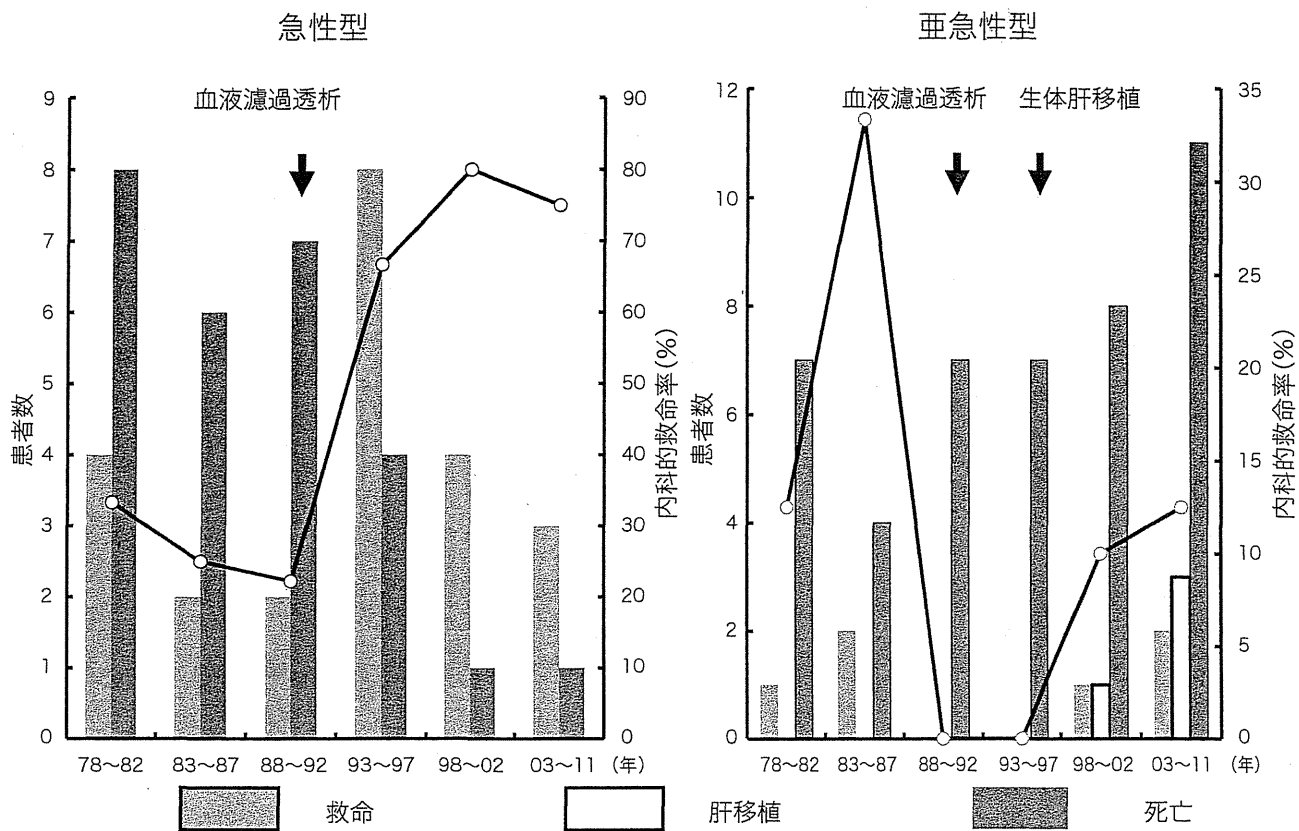


図1 劇症肝炎の救命割合

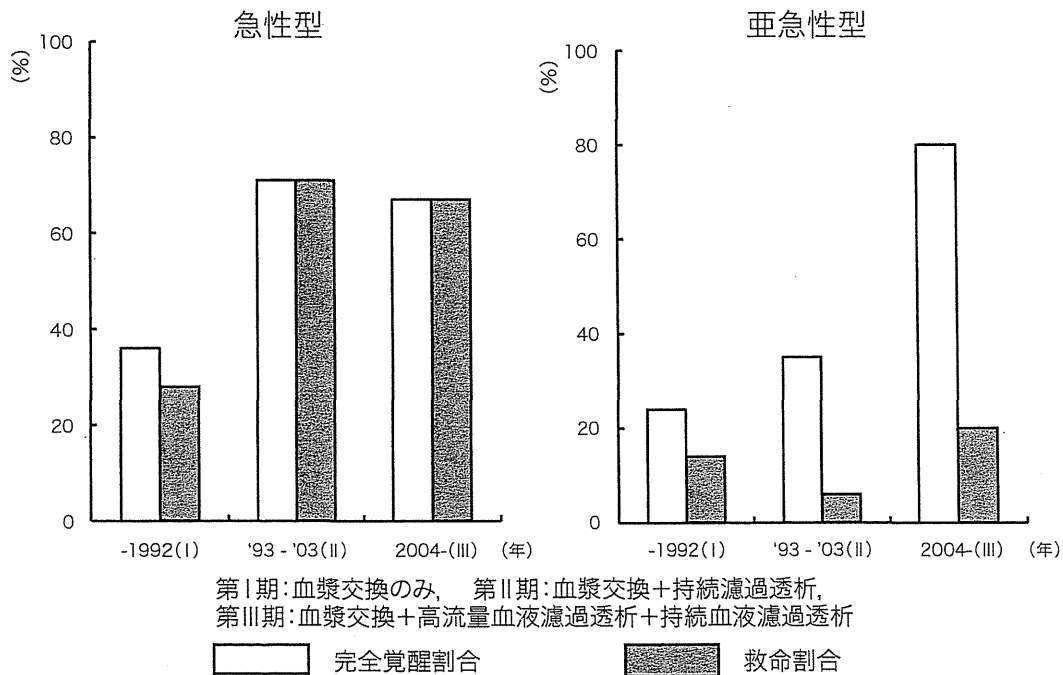


図2 人工肝補助療法の発達と昏睡覚醒割合, 救命割合

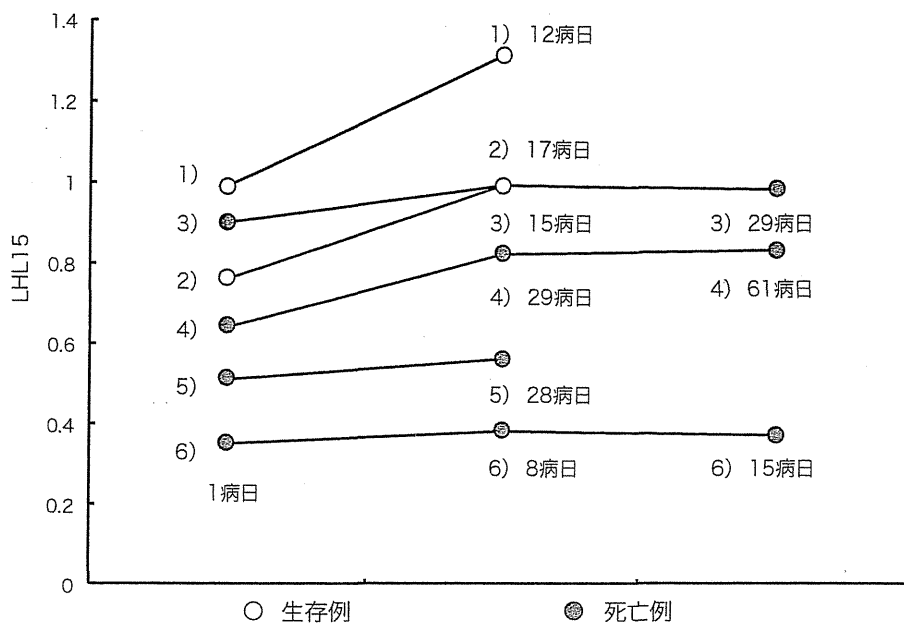


図3 肝容積 (LV/SLV) の推移と救命との関連

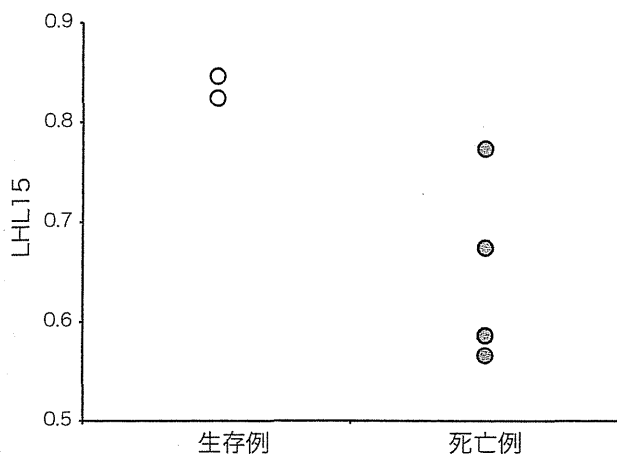


図4 GSAS-LHL15と救命との関連

型では覚醒割合の改善に一致して改善したのに対し、亜急性型では改善がみられなかった。(図2)。

以上より、現在の治療法の課題は亜急性型の救命割合の向上である。亜急性型の救命割合が昏睡覚醒割合に一致しない理由として、現在の人工肝補助治療が昏睡覚醒効果はあっても肝再生促進効果がないためと考え、GSASおよびLV/SLVと救命との関連につき検討を行った。

3. 肝容積 (LV/SLV) の推移と救命との関連

LV/SLVの推移と救命との関連を図3に示す。LV/SLVの経過を追跡できたのは2008年以降の救命例2例と死亡例4例のみであった。救命例では、1例は入院時の0.76から16日間で0.99まで回復し、他の1例は入院時の0.99から11日間で1.31に腫大を認めた。これに対し、死亡例では、71日間で0.64から0.83に回復した1例を除き肝容積の増大は得られなかった。

4. GSAS-LHL15と救命との関連

GSAS-LHL15の推移と救命との関連を図4に示す。生存例では死亡例に比しLHL15は比較的高値を示した。死亡例では肝容積の改善を認めた症例で、LHL15においても改善が認められた1例を除き、他の症例では低値を示す傾向だった。

考察

劇症肝炎の病態は、広汎肝細胞死と肝再

生不全と考えられる。内科的治療法としては、①肝細胞死の速やかな終息を目的とした強力な抗炎症・免疫抑制治療、②肝細胞機能不全の全身への影響を最小限にとどめるための人工肝補助療法、③肝細胞再生療法があげられる。特に、血液濾過透析を中心とした人工肝補助療法^{4,5)}は、近年めざましく発展・普及していると考えられるが、全国的にみた劇症肝炎の救命割合は顕著な改善をみていない^{1,2)}。そこで自験例により、人工肝補助療法の有効性と限界を明らかにすることを試みた。

今回の検討で、人工肝補助療法の進歩は、急性型、亜急性型を問わず劇症肝炎の昏睡覚醒割合を著しく向上させた。このことは、血液濾過透析を中心とした現在の人工肝補助療法が、肝の解毒機構の代償に関して十分な効力を持つことを示していると考えられる。一方、生命予後についてみると、急性型では昏睡からの覚醒がそのまま救命割合の向上に結びついているのに対し、亜急性型では、生命予後の改善に至っていないことが明らかになった。このことは、亜急性型では肝解毒機能の代償のみでは救命に不十分なことを示している。その理由として、亜急性型では急性型に比し、肝再生不全がより顕著と考えられている点^{6,7)}に着目し、肝の萎縮あるいはその経時的進行と生命予後との関連を検討した。

その結果、現在の人工肝補助療法を行っている第Ⅲ期の症例において、CTLVで表される肝萎縮あるいはGSASで表される機能肝細胞量減少のいずれも、劇症肝炎の生命予後の悪化と密接に関連することが示唆された。さらに、昏睡から覚醒していながら、肝萎縮から回復せずに死亡する例が多いことから、現在の人工肝補助療法でも肝再生の促進効果は

乏しいと考えられた。

以上より、劇症肝炎の中心的治療法として現在行われている血液濾過透析を中心とした人工肝補助療法は、肝の解毒機能の代償としては満足すべき段階にあると考えられるが、肝再生の面では限界があり、生命予後のさらなる改善のためには肝再生促進療法の開発が重要と考えられた。また、劇症化後の治療もさることながら、これに加えて、急性肝炎の劇症化の早期予知および劇症化阻止治療の開発努力も重要と考えられる^{8~10)}。

結 語

人工肝補助療法は肝性昏睡からの覚醒に有効であるが、肝再生促進の効果は乏しいと考えられた。劇症肝炎の内科的救命割合の向上に向けて、肝再生促進療法の開発が課題である。

文 献

- 1) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他: 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度報告書 p83-93, 2009
- 2) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他: 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2008年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成21年度報告書 p95-106, 2010
- 3) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H et al: Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 21: 1317-1321, 1995
- 4) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸: 劇症肝炎の治療, 劇症肝炎に対する血液浄化療法の有効性と今後の課題. *臨床消化器内科* 23: 1781-1787, 2008
- 5) 滝川康裕, 八角有紀, 渡辺雄輝, 他: 肝炎治療

- の最前線, その実際, 肝炎劇症化時の対応. 消化器の臨床 (1344-3070) 9: 320-324, 2006
- 6) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸: 劇症肝炎・肝不全の原因と病態. Surgery Frontier 14: 126-132, 2007
- 7) 鈴木一幸, 滝川康裕, 林 世徳: 急性肝不全をめぐる最近の話題. 岩手医学雑誌 57: 455-462, 2005
- 8) 滝川康裕, 鈴木一幸: 急性肝炎の劇症化予知は可能か. 肝胆膵 59: 459-467, 2009
- 9) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸: 急性肝炎の劇症化予知と患者搬送システムに関する多施設共同研究. 日本腹部救急医学会雑誌 29: 591-596, 2009
- 10) 鈴木一幸, 滝川康裕: 急性肝肝障害劇症化予知・予防に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業), 平成21年度報告書 114-119, 2009

*

*

*



難治性急性肝不全の診断・内科的治療に関する考察

藤原 慶一* 横須賀 収*

はじめに

表1に過去20年間における当科での劇症肝炎の成因・転帰を示す。自己免疫性肝炎(AIH)国際スコアリング・システム¹が提唱された1999年の前後各10年間で成因を検討すると、ウイルス・薬剤の割合に変化がなかったのに対してAIHが有意に増加し、それに伴い成因不明が減少していた(図1)。HBVが成因の40%以上を占め、キャリア例の内科的救命は困難であった。AIH例の非移植救命率も20%と低値であった²⁾。劇症肝炎・LOHF全国調査においても同様の傾向が認められている(表2,表3)³⁾。

すなわち、HBVキャリアとAIHの劇症化例の非移植救命率は経年的に20%以下のことが多く、劇症肝炎の中でも最も予後不良であり、難治性急性肝不全といえる。劇症肝炎の非移植救命率を改善するにはこれらの治療成績を改善する必要があることは自明のことである。

成因にかかわらず、劇症肝炎に至ると内科的治療介入の余地が限られてしまい、さらに肝再生不全に陥ると現状では肝移植以外に有意な救命手段はない。難治成因例に対しては、

* 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

劇症化する前の肝不全、さらには非重症肝炎の状態から症例を囲い込んで治療方針を立てることが内科医にとって必要である。

HBVキャリア・AIH劇症化例は病型として亜急性・LOHFが多く、劇症化する前に内科的な治療介入ができる可能性が高い。われわれはこの2つの難治性急性肝不全をtargetとして診療・臨床研究を行ってきた。

HBVキャリアからの急性肝不全

HBVキャリア増悪例に対する核酸アナログの早期使用により重症化例は減少してきている。しかし、重症化しさらに劇症化した場合には、最新の全国調査も示す通り内科的な救命は困難な状態となる(表2)。

肝再生不全に陥った場合には核酸アナログ単独治療による効果には限界があることがすでに報告されている。抗ウイルス療法を開始してから、HBVが減少し肝機能の改善をみるまでには数週間～数カ月のtime-lagが存在する例も多い。すでに肝不全が高度に進行している場合にはこのtime-lagを乗り切ることができず、抗ウイルス療法のみでは救命率を改善することはできない。その間の肝細胞破壊を極力抑制して急速な肝炎の鎮静化をはかり、このtime-lagを乗り切るために、免疫