

を線維に取り囲まれた肝細胞は門脈血や動脈血からさらに遠ざけられるため、得られる酸素濃度がさらに低下するのみならず、アセトアルデハイドの洗い流しも低下し、さらなる変性・壊死につながると考えられる。

過量飲酒はウイルス性慢性肝炎の予後をも大きく劣化させる。アルコール性肝障害では小葉中心部の肝細胞障害と線維化が生じ、ウイルス性慢性肝疾患では門脈域の肝細胞障害と線維化が生じる。肝細胞壊死が生じる場所の異なる両者が併存すると、門脈域と中心静脈域をつなぐ門脈-中心静脈シャントが容易に生じ、肝硬変の前段階へと速やかに進展する。

アルコール性肝硬変

アルコール性肝障害は脂肪肝から肝線維症あるいは脂肪肝を経て肝硬変に至る慢性進行性の病変で、肝線維症あるいは肝硬変に至っても、その多くは自覚症状に乏しいことが特徴的である¹⁾。もし、黄疸や腹水といった症状を見かけたら、元気であれば肝硬変からさらに進行して非代償性肝硬変と呼ばれる段階に差し掛かった状態である可能性が高く、急に重篤になった場合には長期の飲酒により潜行性に肝硬変に至った症例が集中的な飲酒を行ったときに生じるacute on chronicと呼ばれる死亡率の高い重篤なアルコール性肝炎を発症した可能性を考える必要がある。アルコール性肝硬変を背景に好発するアルコール性肝炎の場合、肝細胞の作る凝固因子量が低下するため消化管出血をきたす場合も多く、網内系の機能低下によって腸管からの細菌のtranslocationが生じやすくなり、腹膜炎や急性腎不全、DICといった多臓器不全をきたし死亡することも多いのである。

啓発活動の浸透によりエタノールの消費量は最近減少傾向を示しているが、問題飲酒者は依然増加傾向にあるのではないかと報告もある。アルコール性肝硬変の頻度はその集団における1人あたりのエタノールの消費量に従うとされている。古代ギリシアの人々が都市国家という小さなコミュニティ社会で、黄疸や腹水といった慢性肝障害の諸症状を過量飲酒と的確に関連づけることができた背景には、ディオニソスに

倣う集団の存在が重要な役割を果たしたと考えられる。他方、進行した肝線維症であっても、年余にわたって完全に禁酒ができれば肝臓の線維量の減少が観察される。肝不全状態にならないとキッチンドリンカーが見つかり難い背景にはこのような疾患特有の事情も関与している。

肝硬変に罹患している日本人の数は30万人である。その7割はB型肝炎やC型肝炎などの肝炎ウイルスによる肝硬変が占めており、アルコール性肝硬変はわずか15%を占めるにすぎない¹⁾。しかし、ウイルス性肝疾患が漸減する状況下では、非アルコール性脂肪肝炎とともにアルコール性肝障害の占める割合は今後相対的に増加し、その重要性を増すと考えられる。また、女性飲酒者数は少ないのであるが、男性と比べるとアルコール性肝障害に対する感受性が高いため、女性の問題飲酒者に対する対策も急がれる。

検診と肝障害

ストレスの多い日本では、飲酒が日常生活の中に完全にとけ込んでいる。たとえば、検診を受診する方の気がかりの一つは、「酒による肝臓に障害が見つかり、禁酒の指導を受けるのではないか」という心配であるといわれている。現在、日本肝臓学会は肝細胞障害の指標であるASTとALTの正常上限値を30IU/lに定めているが、検診におけるASTとALTの正常上限値は遙かに高い値に設定されていることが多いと思う。アルコール性肝障害を持つ愛飲家の多くはおそろおそろ検診を受けるのであるが、正常上限が高く設定されている分、正常あるいは軽度異常と判定され「安心のお墨つき」を貰った気分になって飲酒を続けているのではないであろうか。本邦における問題飲酒者は男性を主に、成人人口の7%を占めている。このような「お目こぼし」が問題飲酒者の増加を助長しているように思われてならない。

アルコール性肝障害の臨床

アルコール性肝障害の診断で最も重要なポイントは飲酒歴についての詳細な問診である。肝臓の腫大や圧痛、脾腫を伴う症例では本症の可能性が高いと考えられる。血液検査では γ -GTP高

値, AST優位のASTやALTの高値, IgAの高値などが診断の助けとなる。また, 肝類洞の線維化により血清ヒアルロン酸が早期から高値を示すので, 関節に障害のない若年者を中心にアルコール性肝線維症の症例を比較的早期に見つけることができる。日本酒換算で5合/日以上を消費する問題飲酒者を中心とした重症型アルコール性肝炎と, 肥満や糖尿病症例を背景に潜行性に進展するアルコール性肝線維症とが臨床的には重要である。発熱や黄疸, 意識障害, 腹水, 消化管出血などの重篤な身体所見を認める場合にはアルコール性肝硬変への進展が疑われる。

治療の基本は禁酒とアルコール離脱症候群の抑制, さらに, 重篤な合併症であるウェルニッケ脳症の予防である。重症型アルコール性肝炎では上述のように感染や消化管出血を契機として多臓器不全をきたすことが多いためICU管理とし, 劇症肝炎に準じた集学的治療を行うことが一般的である。アルコール離脱症候群の治療では, 早期症候群では不安・焦燥, 抑うつ, 手指振戦, 後期症候群では幻覚妄想, 精神運動興奮などに留意してその早期発見に努めることが大切である。米国嗜癮医学会の薬物治療ガイドラインに従い, ジアゼパム, ハロペリドール, ミアンセリン, カルバマゼピンなどを使用して離脱症状を予防し抑制することが求められる。

これらの課題が克服できれば, 禁酒に加え, ビタミンB₁欠乏症とコリン欠乏症を考慮に入れて偏食の是正を行う。腹水や肝性脳症を伴う非代償性肝硬変の治療に関しては, 摂取カロリー量を確保するとともに, 分岐鎖アミノ酸を補充して血清アミノ酸バランスを回復する。LES(late evening snack)は肝グリコーゲンの枯渇に伴う糖新生を抑制し, 筋肉タンパクが消耗されることを防ぐ, 有用な治療法である。

また, フェリチン高値症例では徐鉄を目的に瀉血を行うことも考慮した方がよいであろう。肥満症例ではBMIを25以下に保ち, 糖尿病の十分な制御を行おう。過量飲酒は腸管上皮に障害を与える。このため, 腸管の血管透過性が高まり肝臓へのエンドトキシン負荷が増大しやすいので, 便通を良くして腸内細菌の異常繁殖を避けるように日頃から心がけることも大切である。

アルコール性膵炎の臨床

男性では慢性膵炎の原因の70%をアルコール性膵炎が占めるが, 女性では24%にすぎない²⁾。一般に, 飲酒量に応じて慢性膵炎をきたす危険性は高まるといわれているので, 男性では女性に比べて飲酒の機会が多いことがその一因ではないかと考える方もいる。実際, 80g/日以上飲酒歴を有する方を対象に検索すると, 慢性膵炎をきたす頻度に性差は認められない。

他方, 飲酒により膵外分泌機能が亢進すると報告もなされており, 膵炎の発症に膵管内圧の上昇が重要と考える方もある。とはいえ, 大量に飲酒する方でも慢性膵炎を発症する頻度は2~3%にとどまるため, 最近では膵炎を発症する方にはなんらかの素因が存在するのではないかと想定されている。しかし, 慢性膵炎が発症する詳細な機序はいまだに明らかではない。アルコール性慢性膵炎は一般に進行性であるが, これは飲酒習慣から脱却することが困難な状況を反映しているものと考えられる。

消化不良や糖尿病などは比較的罹病期間の長い方で認められる症状であるが, それ以前では上腹部痛や腰背部痛などの痛みが多く, 脂っこい食事や飲酒の後, 数時間して自覚症状が生じる傾向にある。慢性膵炎をきたした場合には, 早期から飲酒をやめて急性膵炎の反復を避けることが重要である。

おわりに

Pequignotらは, 純アルコールに換算して1日80g未満を対照群, 80~160gを危険群, 160g以上を高危険群とした場合, 肝硬変の頻度は対照群に比べて危険群では約5倍, 高危険群では25倍となることを明らかにしている。このような成績を基に, 欧米では1日あたりの安全域をアルコールに換算して30g程度と見積もっている。白人と黄色人種では遺伝的背景が異なることから, まだ不明確な点が多く残されており日本人の安全域は明確ではない。

ちなみに, 日本では1日平均150g以上のアルコールを飲む人を大量飲酒者と呼ぶ。この量は酒に換算すると, 日本酒で約5合, ビール大瓶

で約5本, ウイスキーではダブルで約5杯ということになり, 日本には240万人がこの範疇に入ると推計されている. 肥満や糖尿病, 高脂血症, 痛風などの持病を持つ場合には, 飲酒が持病に悪影響を及ぼすこともあるので, 主治医とよく相談してほしい.

文 献

- 1) 小林健一, 清澤研道, 岡上 武・編. 肝硬変の成因別実態. 東京: 中外医学社; 1998.
- 2) 日本消化器病学会. 慢性膵炎のガイドブック. 東京: 南江堂; 2010.

* * *

薬物治療法：UDCAとベザフィブレートを中心に

岩崎 信二* 高橋 昌也* 西原 利治*

索引用語：原発性胆汁性肝硬変，自己免疫性肝炎，オーバーラップ症候群，UDCA，ベザフィブレート

1 はじめに

肝炎の病態をあわせ持ちトランスアミナーゼが高値を呈するPBCの特殊型が存在する。PBC症例にAIHの新しい国際診断基準¹⁾を適用した場合definiteとなるものが10～20%程度存在し²⁾，これを独立した疾患概念としてとらえるか否かについては議論があるが，臨床的には“オーバーラップ症候群”として治療が行われている。治療方法に関しては特殊なものではなく，PBCとAIHのおおのこの治療を併用する。すなわち，PBCに対してはUDCAを，AIHにはコルチコステロイド(CS)を中心とした免疫抑制療法をそれぞれのガイドラインにしたがって投与する。異時性に肝炎を発症しdefinite AIHと診断される場合があり，その際はUDCAに免疫抑制剤を追加併用する。

われわれの検討では非硬変PBCの約30%においてUDCA単独では胆道系酵素が正常化しない。そして，その70%はベザフィブ

レートが奏効する³⁾。一方，AIHに対する同薬の臨床試験はなく，効果は不明である。

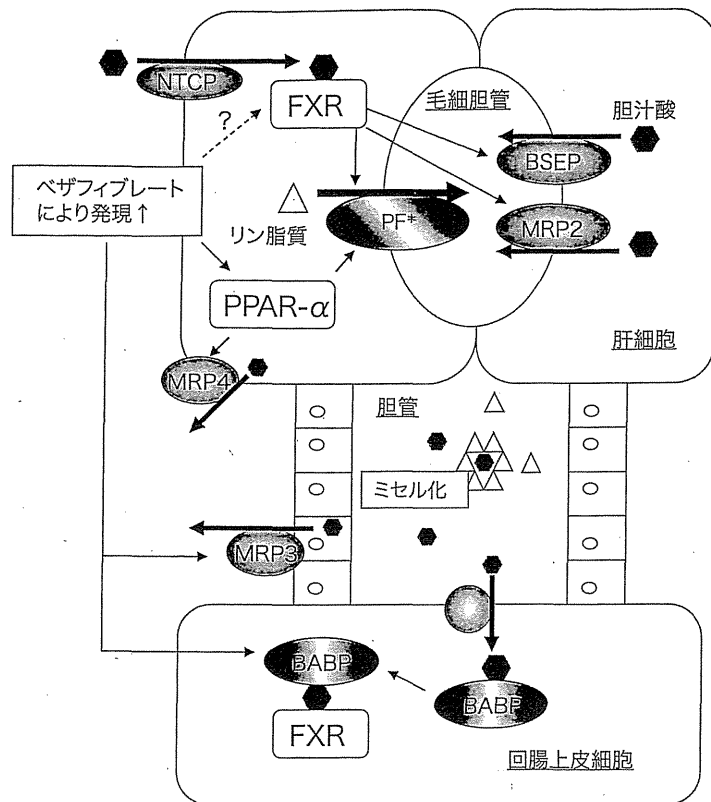
本稿ではPBC，AIHの両者の診断基準を満たし，いわゆるオーバーラップ症候群と捉えられる病態の治療についてUDCAとベザフィブレートを中心に考察する。

2 胆汁酸トランスポーターとUDCA，ベザフィブレート (図1)⁴⁾

胆管上皮細胞は細胞障害性を有する疎水性胆汁酸に暴露されている。それに対する防御機構で最も重要なものはリン脂質による胆汁酸のミセル化であり，ABCB4/MDR3がコードするphospholipid flippaseによるリン脂質の胆汁への分泌が重要な役割を担っている⁵⁾。通常胆汁中のリン脂質と胆汁酸の比率は一定にコントロールされているが，胆汁うっ滞が生じると胆汁酸の組成変化や濃度上昇によりこの細胞保護機構が破綻する。家族性進行性肝内胆汁うっ滞症3型の病因はABCB4/MDR3の変異により胆汁中に

Shinji IWASAKI et al : UDCA and bezafibrate for PBC-AIH overlap syndrome

*高知大学医学部消化器内科 [〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮]



*phospholipid flippase

図1 胆汁酸の代謝機構とベザフィブレートの作用点(文献4を改変)

リン脂質が分泌されないためであり⁶⁾、組織学的にPBCに類似した慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の像を呈する。同様に、ヒトMDR3に相当するmdr2のノックアウトマウスでも胆汁中にリン脂質が検出されず、CNSDCを伴う胆汁うっ滞をきたす⁷⁾。ベザフィブレートの胆汁うっ滞性疾患における重要な作用のひとつは、ABCB4/MDR3の発現を誘導し胆汁中へのリン脂質分泌を増加させ細胞障害性を軽減していると推察される(図1)⁷⁾。

近年、胆汁酸をリガンドとする核内オーファン受容体farnesoid X receptor (FXR)がPPAR α とともに胆汁酸代謝調節の中心的役割を担っていることが明らかとなった。胆汁

酸と結合したFXRは活性型転写因子として、回腸上皮細胞での胆汁酸輸送、肝での取り込み、胆汁酸合成・排泄という一連の腸管循環に関与する分子を調節し、一定の胆汁組成を保っている。最近、FXRがABCB4/MDR3発現を増強させることが*in vitro*で明らかにされ⁸⁾、胆汁酸とリン脂質の排泄が協調してコントロールされることで、胆管、腸管上皮が疎水性胆汁酸から防護されていることが理解されるようになった。また回腸上皮細胞内のileal bile acid-binding protein (I-BABP)もベザフィブレートにより発現誘導されることがヒト回腸Caco2細胞での実験で確認されており⁹⁾、細胞内の胆汁酸濃度上昇に対して抑制的に働いていると考えられる。ベザフィブ

レートのFXRに対する作用は直接証明されていないが、PPAR α のノックアウトマウスにベザフィブレート投与すると、CYP7発現は抑制されBSEPの発現は亢進することから、PPAR α を介さずにFXRに直接作用している可能性がある¹⁰⁾。

胆管上皮細胞はそのbasolateral membrane側に胆汁酸を血管腔へ排出するトランスポーター、multidrug resistance protein 3 (Mrp3)を有している。胆汁うっ滞が生じるとMrp3の発現が誘導され、過剰に流入した胆汁酸を血管内にくみ出すことで細胞を保護していると考えられる。このMrp3はPPAR α のアゴニストであるクロフィブレートにより発現が増強されることがマウスの実験で明らかにされており¹¹⁾、ベザフィブレートにも同様の作用があることが予想される。

このように、ベザフィブレートは、おそらくPPAR α 、FXRを介して、各種トランスポーター発現をコントロールし、細胞内および胆汁内の胆汁酸濃度および組成を調節していると考えられる。一方UDCAを胆汁うっ滞を有さない患者に3週間投与した検討では、ABCB11 (BSEP)、ABCC2 (MRP2)、ABCC3 (MRP3)、ABCC4 (MRP4)、ABCB4 (MDR3, phospholipid flippase) のmRNA発現は変化なかったが、タンパクレベルではBSEP、MDR3、MRP4の発現が上昇していた。このことからUDCAは疎水性胆汁酸からの防御に関して、単に胆汁酸プールを置換するのみならず、胆汁酸濃度調節にも効果を有すると考えられるがpost-transcriptionalな作用である¹²⁾。

3 重炭酸イオンとUDCA、 ベザフィブレート

疎水性胆汁酸からの防護機構として重要な

のがHCO₃⁻の分泌である。ヒトの胆汁にはグリシン抱合胆汁酸とタウリン抱合胆汁酸が3:1の割合で存在し、ナトリウム、カリウムとの塩の形をとっている。解離定数はグリココール酸が約4、タウロコール酸が約2であるため、pHを5以上に保っていることが胆汁酸の細胞障害を回避するために必要条件である。また、肝外胆管には上皮の防護をするmucinが存在しているが、肝内胆管にはその発現がないため、胆汁のアルカリ化は極めて重要である。UDCAは胆管細胞からのHCO₃⁻の分泌を促進することが知られており、その分子機構も解明されつつある⁵⁾。一方ベザフィブレートではそのような作用に関する報告はなされていない。

4 ベザフィブレートの免疫系への働きと抗炎症作用

ベザフィブレートがリガンドとなるPPAR α はNuclear factor κ B (NF- κ B)の抑制を介して炎症を抑える作用が知られ、その機能は極めて多様である。NF- κ BはTNF- α 、IL-1、ウイルス感染などによって活性化され、サイトカイン(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α など)、インターフェロン、HLA分子、細胞接着因子(VCAM-1、ICAM-1など)などの遺伝子発現を制御し、免疫系に重要な役割を持っている。B細胞のように恒常的に活性化している細胞を除き、NF- κ Bは通常I- κ Bと複合体を形成し活性は抑えられているが、活性化シグナルが入るとI- κ Bが分解され活性化される。

フィブレート系の薬剤はPPAR α を介してNF- κ Bを抑制するとともに、肝臓においてI- κ Bの発現を誘導することで炎症性のサイトカインを抑制し抗炎症作用を発揮するとされている。またはフィブレートは大動脈の平

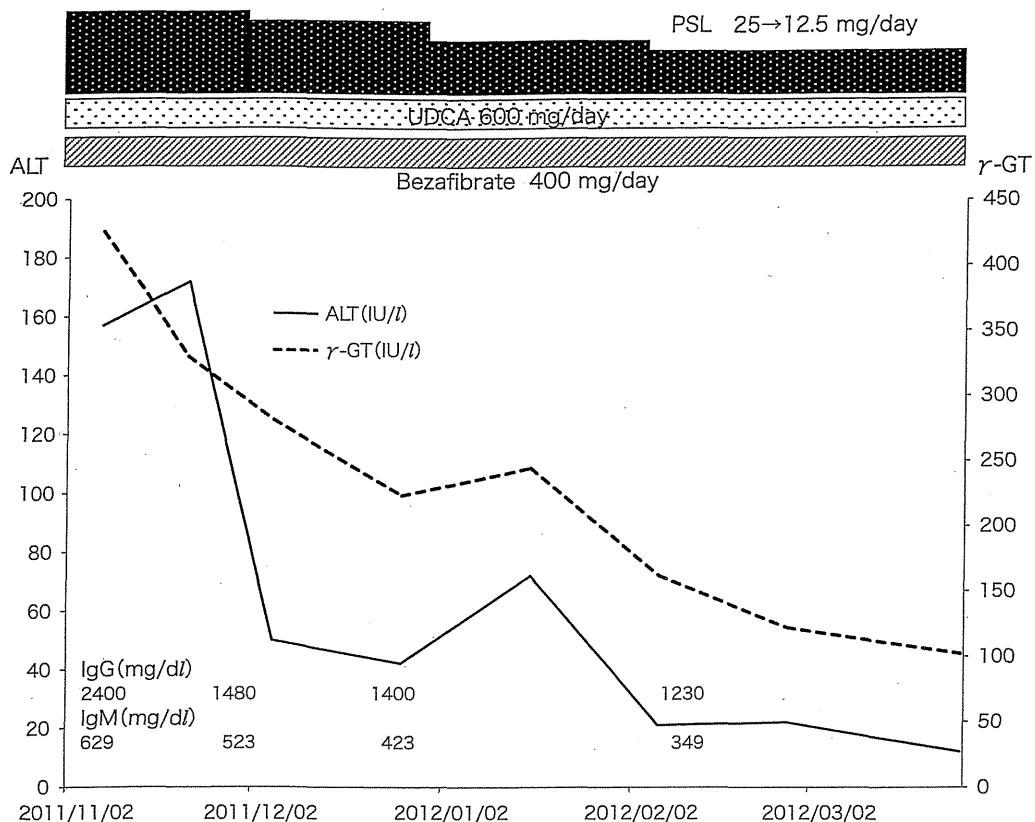


図2 31歳男性
6カ月間UDCAとベザフィブレートが投与されたが無効でプレドニゾン併用が著効した。

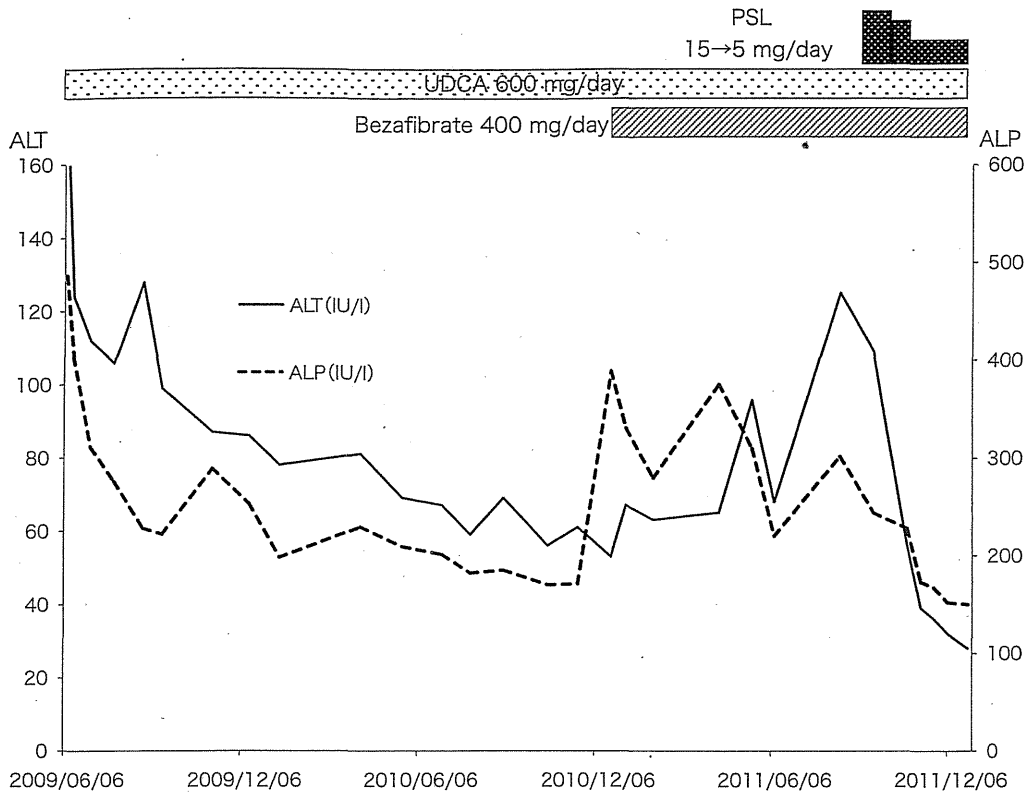
滑筋細胞ではNF- κ Bの抑制により、IL-6の産生、cyclooxygenase-2 (Cox-2)の発現を抑制する¹³⁻¹⁵⁾。また炎症の場で白血球活性化の中心となるロイコトリエンB4 (LTB4)はdual receptor systemを持ち、PPAR α にも結合する。肝においても脂肪酸 β/ω 酸化系酵素を活性化し、LTB4自身が分解され炎症を抑制していることが報告されている¹⁶⁾。フィブレートはLTB4にも作用している可能性がある。

またベザフィブレートを投与したラット肝で活性酸素を除去するsuperoxide dismutase (SOD) mRNAの発現がPPAR α mRNAの発現と相関して上昇していることから、ベザフィブレートが抗酸化作用を持つことを示さ

れている¹⁷⁾。

5 AIH治療におけるUDCAとベザフィブレート

コルチコステロイド(CS)でコントロール不良なAIHに対するUDCAの併用効果を検討したMayo Clinicからの報告では、AST、ALPの改善が得られている。しかしこの21例で6カ月間という短期間投与の結果では組織学的改善は得られず、長期予後は不明である¹⁸⁾。1997年の厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班の報告では、UDCAで単独治療された41例のうち約半数で生化学検査値が改善しているが、いずれも治療前のトランスアミナーゼが軽度上昇にとどまるもので



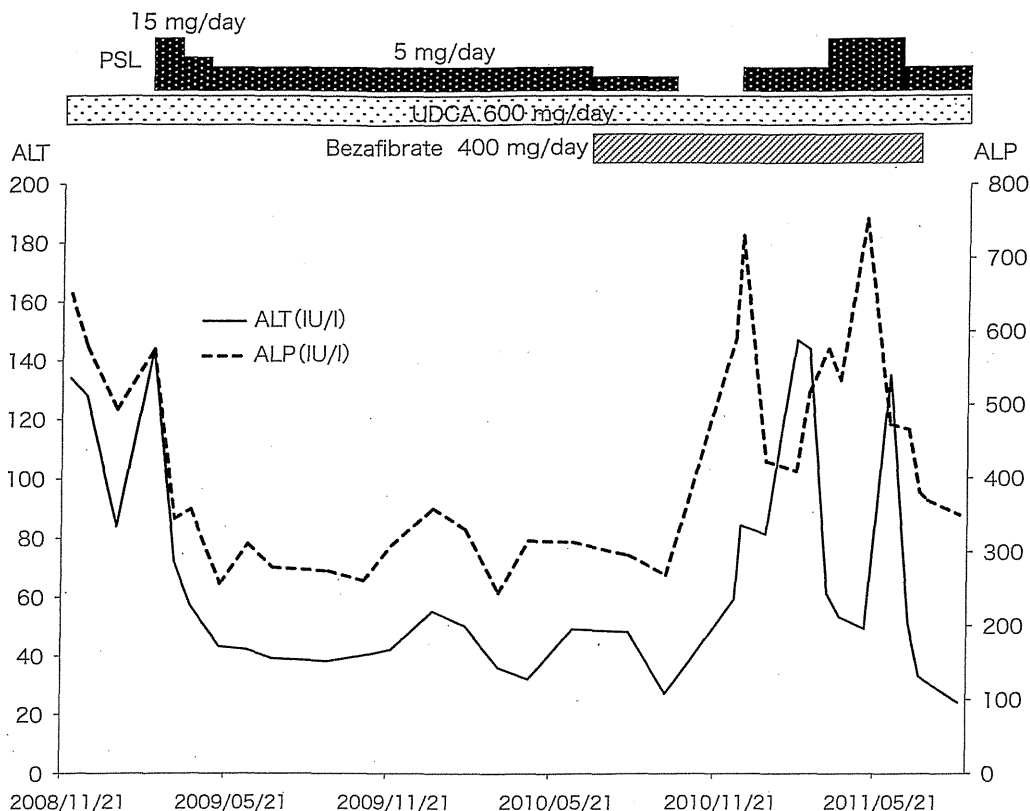


図4 36歳女性

プレドニゾロンをUDCAの併用から、ベザフィブレートがUDCAの併用に切り替えたところ再燃し、プレドニゾロンの再投与が必要であった。

6 ベザフィブレートが投与されたオーバーラップ症候群

ベザフィブレートのオーバーラップ症候群での効果の検討はなされていない。われわれの施設でPBCとAIHの両者の特徴を有し、経過中ベザフィブレートが投与された症例から3例を提示し、その効果を検討する。

症例1 (図2)

症例は31歳の男性。2005年5月、健康診断で肝障害を指摘され他院を受診。AST 253 IU/l, ALT 266 IU/l, γ -GT 1,239 IU/l, IgG 3,470 mg/dl, IgM 891 mg/dl, 抗核抗体80倍陽性, AMA陽性。肝生検でリンパ球, 形質

細胞浸潤を伴う interface hepatitis を認め AIH の診断でCSの投与を受け肝機能は改善した。しかし、満月様顔貌や座瘡のため自己中断。翌2006年5月の健康診断で再燃あり、肝生検を再検したところ、PBC stage IIIと診断された。UDCA 600 mgが開始されたが効果に乏しくベザフィブレートが併用されたが肝胆道系高値が持続し、同年11月当科に紹介となった。当科受診後の経過を図2に示す。プレドニゾロンの併用で肝胆道系酵素およびIgG, IgMは急速に改善し、 γ -GTの軽度上昇を残すのみで現在まで経過している。HLA DRは4/8であった。ベザフィブレートはPBCの進行例であるため継続して併用している。

症例2 (図3)

症例は46歳の男性。2004年他院で肝胆道系酵素上昇とAMA 40倍陽性でPBCと診断され、以後UDCA 600 mg/dayを投与されていた。2006年12月よりALPが上昇し、UDCAの2次無効としてベザフィブレート400 mg/dayが併用された。ALPはやや低下傾向を示したが、引き続いてALTの上昇を伴うようになり、2007年6月当科を紹介された。IgG 1,540 mg/dl, IgM 113 mg/dl, 抗核抗体80倍陽性, AMA160倍陽性, HLA DR8。肝生検では門脈域にリンパ球, 形質細胞の浸潤と肉芽腫形成があり, interface hepatitisも伴っていたため, AIHの異時性合併と診断した。プレドニゾロンを併用し, 肝胆道系酵素は急速に改善し正常を維持している。ベザフィブレートは併用を継続している。

症例3 (図4)

症例は36歳女性。2004年11月, 他院でPBCの診断のもとUDCA 600 mg/dayがされ一旦改善傾向を認めたが再上昇をきたし, 抗核抗体陽性, IgG高値などからオーバーラップ症候群と診断され, プレドニゾロンを併用された。肝胆道系酵素は改善し安定したためプレドニゾロンの維持量を5 mgから2.5 mgに減量し, 同時にベザフィブレートを併用した。2006年9月プレドニゾロンを中止したところ, 急速に肝胆道系酵素の上昇を認め5 mg投与に戻したものの安定せずIgGが1,890 mg/dlと上昇したため, 2007年3月よりプレドニゾロンを15 mgに増量し次第に改善をみた。2007年7月, 当科で肝生検を行いPBC stage Iの所見であったが, プレドニゾロン治療後のためAIHを示す所見は認めなかった。なお, 肝生検時, IgG 1,219 mg/dl, IgM 275 mg/dl, 抗核抗体80倍陽性, M2抗体120, HLA DR8/9であった。ベザフィブレートは

経過に影響を与えていなかったと考えられ併用は中止した。

以上提示したPBCとAIHの臨床像をあわせ持つ3症例ではそれぞれ臨床経過が異なっているが, いずれもベザフィブレートの効果は認められずプレドニゾロンが奏効している。症例2においてベザフィブレート投与後ALPが低下しているようにみえるが, ALTに対する効果は認めない。

7 まとめ

PBC-AIHオーバーラップ症候群においては, PBCの胆管病変にはベザフィブレートが奏効するがAIHの肝細胞障害にはベザフィブレートは影響を与えないと考えられる。AIHの胆管病変にもベザフィブレートは部分的に効果があると考えられるが, 本質的な治療はCSに譲るべきである。臨床経過や生化学検査, 免疫学的検査の推移に注意して, 病態を把握し, 可能な限り肝生検を行って治療計画を練ることが肝要と考えられる。

文 献

- 1) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176, 2008
- 2) 勝嶋史子, 阿部和道, 横川順子, 他: 新しい国際診断基準を用いた自己免疫性肝炎の再評価に関する検討. *肝臓* 50: 618-625, 2009
- 3) Iwasaki S, Akisawa N, Saibara T et al: Fibrate for treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 37: S515-517, 2007
- 4) 岩崎信二: 【消化器疾患state of arts II. 肝・胆・膵】治療法をめぐる最近の進歩, ベザフィブレート. *医学のあゆみ, 別冊消化器疾患* 3: p358-361, 2006
- 5) Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ et al: The biliary HCO (3) (-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 52: 1489-1496, 2010
- 6) Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP et al

- : Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 75 : 451-462, 1993
- 7) Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM et al : Fibrates induce *mdr2* gene expression and biliary phospholipid secretion in the mouse. *Biochem J* 314 : 781-786, 1996
 - 8) Huang L, Zhao A, Lew JL et al : Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump *MDR3*. *J Biol Chem* 278 : 51085-51090, 2003
 - 9) Landrier JF, Thomas C, Grober J et al : The gene encoding the human ileal bile acid-binding protein (I-BABP) is regulated by peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta* 1735 : 41-49, 2005
 - 10) Hays T, Rusyn I, Burns AM et al : Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) in bezafibrate-induced hepatocarcinogenesis and cholestasis. *Carcinogenesis* 26 : 219-227, 2005
 - 11) Moffit JS, Aleksunes LM, Maher JM et al : Induction of hepatic transporters multidrug resistance-associated proteins (Mrp) 3 and 4 by clofibrate is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Pharmacol Exp Ther* 317 : 537-545, 2006
 - 12) Marschall HU, Wagner M, Zollner G et al : Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 129 : 476-485, 2005
 - 13) Poynter ME, Daynes RA : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 273 : 32833-32841, 1998
 - 14) Delerive P, De Bosscher K, Besnard S et al : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 274 : 32048-32054, 1999
 - 15) Staels B, Koenig W, Habib A et al : Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 393 : 790-793, 1998
 - 16) Devchand PR, Keller H, Peters JM et al : The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 384 : 39-43, 1996
 - 17) Inoue I, Noji S, Awata T et al : Bezafibrate has an antioxidant effect: peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu²⁺, Zn²⁺-superoxide dismutase in the liver. *Life Sci* 63 : 135-144, 1998
 - 18) Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD : Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 30 : 1381-1386, 1999
 - 19) Toda G, Zeniya M, Watanabe F et al : Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 26 : 1207-1212, 1997
 - 20) Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K et al : Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology* 16 : 358-364, 1992
 - 21) Kita R, Takamatsu S, Kimura T et al : Bezafibrate may attenuate biliary damage associated with chronic liver diseases accompanied by high serum biliary enzyme levels. *J Gastroenterol* 41 : 686-692, 2006
 - 22) 中沼安二, 大場一生 : 自己免疫性肝疾患とその境界病変・病理の立場から, 日本消化器病学会雑誌 98 : 1247-1256, 2001
 - 23) Hidaka M, Iwasaki S, Matsui T et al : Efficacy of bezafibrate for chronic GVHD of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 45 : 912-918, 2010

* * *

細菌成分遷延感作と破壊性胆管炎

谷合麻紀子* 橋本悦子*

索引用語：菌体成分，遷延感作，メモリーT細胞，抗原提示細胞，破壊性胆管炎

1 はじめに

破壊性胆管炎をきたす代表的な疾患は、原発性胆汁性肝硬変(PBC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)である。両者とも自己免疫的機序が関与した慢性胆汁うっ滞性肝疾患であるが、前者は患者の大半が女性、後者は男女がほとんどなく、前者の代表的合併症はシェーグレン症候群や橋本病であり、後者は潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、主たる罹患部位が前者は小葉間胆管であるのに対し後者は肝内外の胆管であることなど、疫学・病態とも異なる。

本稿では、両者の病因・発症機序に関連付けながら、細菌成分遷延感作と破壊性胆管炎に関して概説する。

2 遷延感作と自己免疫性疾患

病原体が体内に侵入した場合、少量であれば細胞傷害性T細胞(CTL)がこれに作用して病原体の増殖は阻止され疾病は治癒する。病原体が大量でしかも毒性の場合、CTLが発

動されても個体死をきたす。一方、非毒性病原体が多量に侵入したとき、CTLに攻撃され病原体量は減少するが、病原体量に比し十分な量のCTLがなければ病原体はCTLのバリアを越え侵入し続ける。すなわち、侵入抗原が生体にとって致死的でない場合、同一抗原が個体に持続的に供給され続け、遷延感作が成立する。例えば、実験動物を同一抗原を用いて繰り返して免疫すると、個体の免疫応答は次第に強くなり極期に達し免疫グロブリンが過剰に産生されて免疫応答が亢進する。さらに抗原刺激を加え続けると、免疫応答が極端に低下する疲弊期を迎え、この時期にM蛋白やリウマトイド因子など通常では認めない異常蛋白が産生され、やがて自己免疫疾患が生起される。これら一連の事象を遷延感作という¹⁾。遷延感作は、多くの自己免疫疾患の発症に関連していると考えられる。PBC, PSCの病因にもこの遷延感作が関与する可能性がある。

Makiko TANIAI *et al* : The relationship between prolonged sensitization by bacterial components and destructive cholangitis

*東京女子医科大学消化器内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]

脂肪肝・非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に対する栄養療法

増田 弘 誠* 小野 正文* 西原 利 治*

索引用語：過量飲酒，肥満，減量，運動，日周りズム

1 はじめに

脂肪肝とは多量の脂質が肝細胞に沈着した状態を指す用語で、沈着する脂質は中性脂肪がほとんどである。過量飲酒や肥満が誘因の脂肪肝では中滴性ないし大滴性の脂肪滴が小葉中心性に沈着する(図1)。肝細胞に脂肪が沈着すると腹部超音波検査で肝臓の輝度が増し、腎臓との間でコントラストが生じる(図2)。この性質を用いれば、非観血的に脂肪肝の臨床診断を行うことが可能である。しかし、腹部超音波検査は主観性の強い検査なので、より客観的な検査である腹部CT検査による肝腎比(肝臓のCT値/脾臓のCT値)も併用される。明確な定義はないが、脂肪滴を含んだ肝細胞が肝小葉面積の1/3程度以上を占める場合に脂肪肝と呼ぶことが多い(図3)。

肝臓に流入する中性脂肪や脂肪酸が増加したり、過食により肝臓で新たに産生される脂肪酸量が増加すると、肝細胞内の脂肪酸プールが増加する。脂肪酸は β 酸化により肝臓

のエネルギー源として使用される他にも、中性脂肪に変換された後にVLDL (very low density lipoprotein)として肝臓から放出される。血中の中性脂肪は筋肉のエネルギー源として使用され、余剰の中性脂肪は肝臓に環流するか、内臓脂肪や皮下脂肪として蓄積する。

脂肪肝の成因としては過栄養性、エタノールなどによる代謝性の他にも、糖尿病などによる内分泌性、kwashiorkorに代表される低栄養性、さらにテトラサイクリンなどによる中毒性脂肪肝が知られており、原因や重篤度により脂肪滴の大きさや脂肪滴の肝臓小葉内分布が異なる。

本稿では主に肥満に伴う脂肪肝の病態を解説し、治療法をあわせて紹介したい。

2 飲酒に伴う脂肪肝と低栄養による脂肪肝

脂肪肝は検診受診者の1/4～1/3に観察され、その1/3は常習飲酒者が占める(図4)。エタノールはアセトアルデハイドから酢酸、

Hiromasa MASUDA et al : Nutritional management of fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis

*高知大学医学部消化器内科学 [〒 783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮]

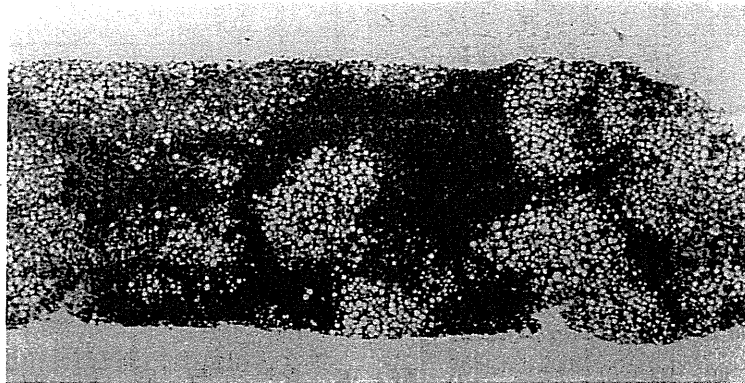
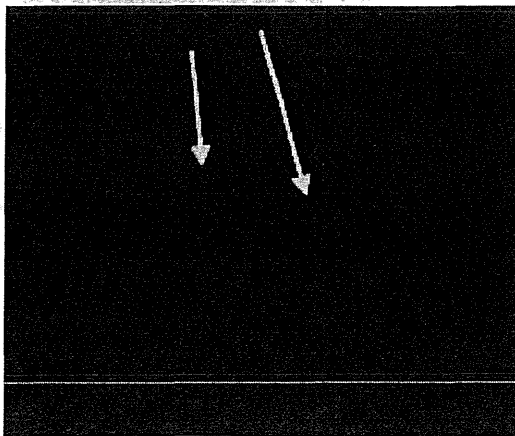


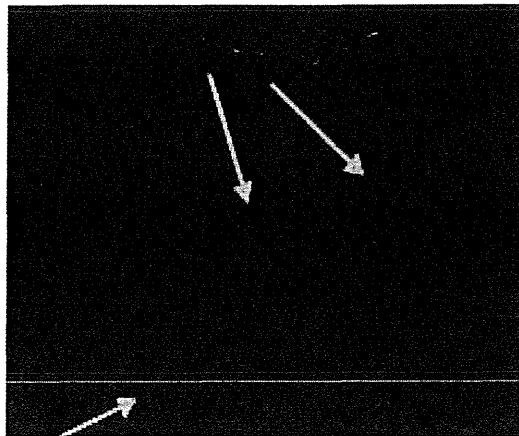
図1 脂肪肝

中心静脈周囲の肝細胞に中～大滴性の脂肪滴の沈着を認める

肝腎コントラストの増強



脈管走行の不明瞭化

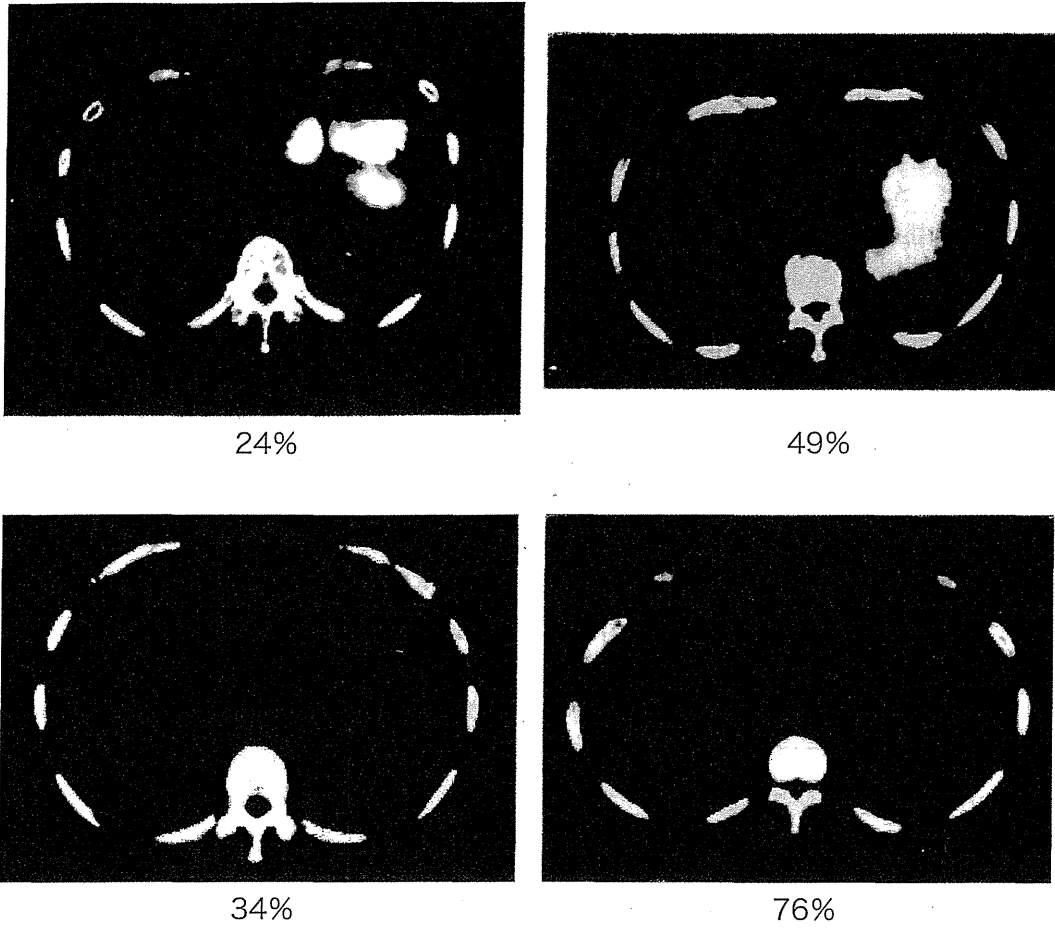


深部エコーの減弱

図2 脂肪肝の腹部超音波像

そして水と二酸化炭素に代謝されるだけで脂肪酸合成の基質とはならない(empty calorie)のに、なぜエタノールは脂肪肝の誘因となるのであろうか。清酒1合の晩酌をするとエタノールの代謝には約3時間を要するが、エタノールが水と二酸化炭素に代謝される過程で160 kcalに相当するNADHやNADPHを生じる。その間に夕食を摂れば食事から得られる糖を基質に、このNADHやNADPHを用いて脂肪酸合成が促進され、ビール腹が完成される(図5)。

もし、夕食を摂らずに飲酒を続ければ空腹に伴って糖新生が始まり、アミノ酸から新生されたブドウ糖を基質に脂肪酸の合成が始まる。この場合、糖新生が生じているにもかかわらずさらに血糖が低下するため、アミノ酸よりの糖新生がいっそう亢進して筋肉崩壊を助長する。アミノ酸には糖新生に使われるもの以外に脂肪酸合成に使われるケト原性のアミノ酸があり、新生された糖からの脂肪酸合成に加えてケト原性アミノ酸から直接合成される脂肪酸が相まって、常習飲酒家に認めら



24%

49%

34%

76%

図3 CTからみた脂肪肝の程度
脂肪滴を有する肝細胞の頻度を%で表示した

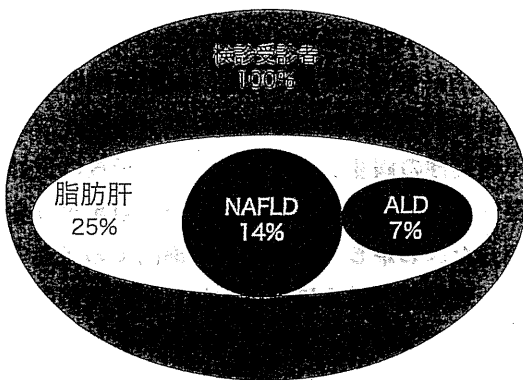


図4

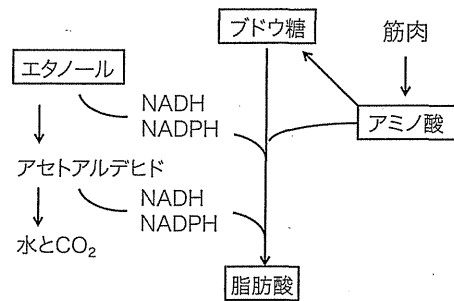


図5 飲酒と脂肪肝

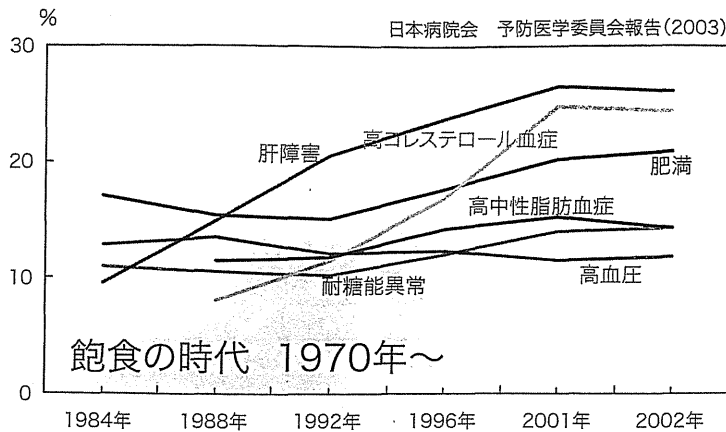


図6 人間ドック6項目異常頻度

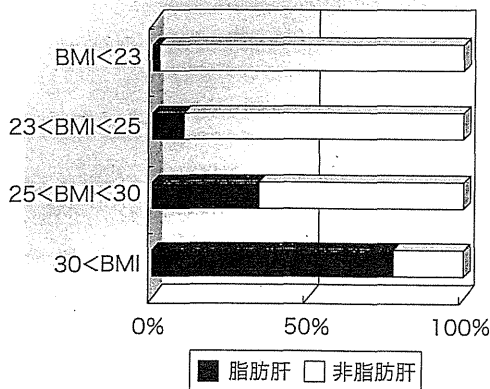


図7 肥満と脂肪肝の合併頻度

れる強い脂肪肝が惹起される。この機序は kwashiorkor に代表される低栄養性脂肪肝の発生機序とも軌を一にする。いずれにせよ、飲酒を行えば脂肪の新生は不可避である。したがって、アルコール性肝障害の第一段階であるアルコール性脂肪肝の治療では、禁酒による empty calorie 摂取制限と脂肪酸合成の抑制が望ましく、やむを得ない場合には寝酒としての少量の飲用に留めたい。

大酒家の脂肪肝の推移を2週間ごとにCTで観察すると、禁酒後に脂肪肝の速やかな改善を確認することができる。ADH2 47His と ALDH2 487Glu をあわせ持つ者はアセトアル

デハイドの血中濃度が上昇し難いため、常習飲酒者となりやすいので留意が必要である。なお、ウイルソン病やシトルリン血症をはじめとする先天性代謝異常に伴う脂肪肝やテトラサイクリンなどによる中毒性脂肪肝も存在するが、その治療では各疾患の病態に応じた対応が求められることはいうまでもない。

3 過栄養に伴う脂肪肝とその治療

年率4%に達する肥満人口の増加(図6)は、過栄養に伴う脂肪肝増加の重要な誘因である。実際、body mass index【BMI=体重(kg)/身長²(m²)】が25 kg/m²を超えると約3割、30 kg/m²を超えると約8割の症例で脂肪肝が検出される(図7)。過栄養に伴う脂肪肝は永く可逆性の病変と考えられ、その予後は良好とされてきたため、従来は治療の対象ではなかった。しかし、肥満者では筋肉でのインスリン感受性の低下によりインスリンの基礎分泌が高まる。高インスリン血症により肝細胞TCA回路のisocitrate dehydrogenase活性が抑制されるため、夜間の糖新生で得られた糖も脂肪合成に用いられ、筋肉の脂肪化も促進される。

肥満に伴う脂肪肝の7割は糖尿病・高脂血症・高血圧などの生活習慣病の少なくとも一つを伴い、メタボリックシンドロームと診断される症例も多い。このため、今日では過食の解消や運動療法による筋肉でのインスリン感受性の回復のみならず、メトフォルミンのようにインスリン感受性を高め、脂肪酸合成を抑制する作用を持つ薬剤の併用により未病の時点から肥満・脂肪肝の改善を行うことが求められている。

摂取エネルギー量は基礎代謝量に基づいて決定する。標準成人が体重1kgを維持するには、約22～25 kcal/kgの栄養摂取が必要である。体重を減少させるには、エネルギー摂取をエネルギー消費より低く抑えなければならないが、一般に1日800 kcal未満の食事療法は推奨しない。やむなく行う場合は急速な減量が必要な場合のみで、医師による注意深い監視が必要である。身体活動量をそのまま、カロリーを500～1,000 kcal/日減らした場合、予測される体重減少量は0.5～1 kg/週である。高度肥満者でも体重の減少幅は0.5～1 kg/週以下が望ましい。6カ月間で5～10%の体重減少を目標とするものの、減少幅が5%以下である場合には治療法の見直しを行うことが必要で、目標が達成された場合には維持療法に移行する^{1,2)}。

栄養治療については種々の治療食が考案されている^{3～5)}。総カロリーに占める脂肪摂取量が30%未満である低脂肪食では減量効果や減量維持効果が示されているものの、低脂肪食の有用性については現在も意見が分かれる。また、総カロリーに占める脂肪摂取量を15%未満、蛋白質摂取量を15%、炭水化物摂取量を70%に制限する超低脂肪食を長期間継続することは必須脂肪酸の欠乏をきたすため困難である。他方、炭水化物を蛋白質で

置換したカロリー制限食で無作為試験を行ったところ、脂肪の含量が多いにもかかわらずより大きな体重減少量が得られたとの報告もある。炭水化物摂取量を60 g/日未満に制限する低炭水化物食を用いると、6カ月時点では低脂肪食を上回る効果が得られるが、12カ月時点では有意差がなくなると報告されている。

また、血糖指数(LGI)の低い食事を用いると、食事による血糖負荷を下げることにより減量を効果的に達成できる場合があるとされる。生活習慣に容易に取り入れることのできるLGI療法により、体重、総脂肪量、BMI、総コレステロール、LDLコレステロールがすべて有意に低下し得るとする研究もある。近年のコクラン系統的レビューでは、LGI食を取り入れた場合、過体重および肥満患者の体重減少量が高血糖指数食やその他の減量食に比べて多く、心血管リスクマーカーが改善したと結論づけられている。しかし、この治療法による長期的効果や生活の質の改善効果を検証するには、さらなる研究が必要とされる。

これらの食事療法以外にも、世間で一般的に提唱されている食事制限法は数多くあり、無作為試験を行うといずれの食事制限でも同程度の体脂肪減少、体重減少、血圧低下がみられ、総コレステロールおよび空腹時血糖値に対する効果の差異もごくわずかであったと報告されている。他方、食事療法や運動療法に心理学的介入、特に行動療法および認知行動療法を加えると体重減少を促進することができる場合がある。また、長期維持プログラムはリバウンドを予防する行動変化持続を促進し得るとされるが、リラクゼーション療法や催眠療法など心理学的療法に関連した方法はその有効性が実証されていない。

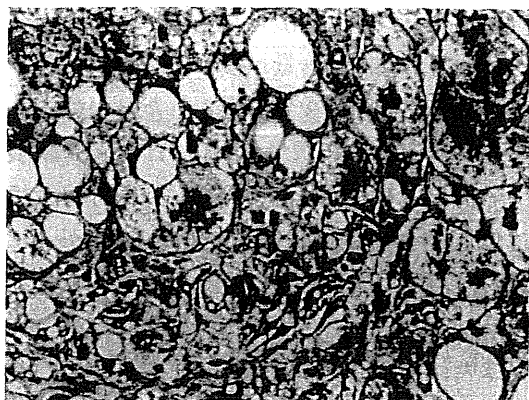


図8 NASHの病理像

風船様肝細胞やマロリー体，炎症性細胞浸潤に，肝の線維化進展が観察される

4 糖尿病に伴う脂肪肝とその治療

未治療の2型糖尿病は，インスリンの基礎分泌不足による肝臓での糖新生の亢進により空腹時血糖が高値を示す症例と，インスリンの基礎分泌は保たれているものの早期分泌が十分でなく食後高血糖を示す症例に大きく二分される。いずれの場合にもインスリンの過分泌を生じる時期があり，この時期に過食を続けると全身性に脂肪の蓄積が生じ，脂肪肝も生じる。インスリン分泌を亢進させるスルフォニルウレア剤によりこのような症例の血糖をコントロールしようとする体重が増加するために，さらに高度の脂肪肝へと進展する。糖尿病治療中の脂肪肝症例では運動によるインスリン感受性の回復と食事指導による摂取カロリーの見直しにより，至適体重への回帰を目指すことが重要である。

スルフォニルウレア剤を使用しているインスリン分泌低下症例では，減量や運動，薬剤治療によりインスリン感受性を回復させるとともに，糖の吸収を緩徐にする α -GI，インスリンの早期分泌を亢進させるナテグリド，インスリン作用の増強効果を有するイン

クレチン関連薬などを駆使して糖尿病の治療の見直しを行うことが大切である。インスリン分泌能の保たれている症例では，スルフォニルウレア剤投与による空腹感や低血糖が減量を阻害する因子となっている可能性が高いので，積極的な治療法の見直しが必要である。2型糖尿病に比して厳格な血糖コントロールを必要とする1型糖尿病症例では肥満症例が少ないためか，脂肪肝を伴う症例は多くない。

5 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に伴う脂肪肝とその治療

飲酒歴のない脂肪肝症例のうち，肝障害を有する症例は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と呼ばれ，比較的速やかに肝硬変へ移行する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と肝病変の進展が比較的緩徐な単純性脂肪肝とに大別される。両者とも中滴性ないし大滴性の脂肪滴を含有する肝細胞が小葉中心性に多数集簇し，ALTの高値を認めるが，脂肪沈着や炎症性細胞浸潤の強さ，肝細胞壊死の程度は症例によりさまざまである。

単純性脂肪肝とNASHを区別する基準は予後の違いであり，肝臓に線維の進展を認めるものに加えて，線維化を認めない症例でも風船様肝細胞を伴うものは肝病変の進展が速やかであるとしてNASHと呼ばれている(図8)。成人の2%弱が罹患するNASHは，肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型であり，肝硬変や肝細胞癌の発生母地とみなされている。肥満はNASH危険因子であり， $25 \leq \text{BMI} < 30$ の肥満症例では非肥満症例の7倍， $30 \leq \text{BMI}$ の高度肥満症例では51倍NASHに罹患しやすい。

本症の治療法としてエビデンスの高いものはまだ報告されていないが，肥満がNASHの危険因子であることから，通常の肥満に伴

う脂肪肝と同様に食事療法に加えて運動療法を行うことが勧められている。

本症では肝硬変を伴う場合があり、その評価を行うことなく無理な減量を計れば肝病変をいっそう増悪させる可能性があるので留意が必要である。薬物療法ではPPAR- γ のリガンドであるピオグリタゾン治療によりALTの改善に加えて肝組織像の改善も報告されている⁶⁾。さらに、心血管障害の高危険群では減量手術の適応となる場合もある。

この三つの治療法によりもたらされる共通する効果はインスリン感受性の回復である。夜間の高インスリン血症が解消されれば夜間の脂肪酸酸化能は回復し、脂肪肝は徐々に改善に向かうと期待される。

6 まとめ

食欲抑制または低カロリー食により短期的な減量の促進は可能であり、肥満に合併する種々の病態を改善することができると思われている。しかし、減量効果が長期間持続するかどうかを評価した論文の絶対数は少なくいまだに十分なエビデンスがあるとはいえない状態なので、さらなる比較対照介入試験が

必要である。

文献

- 1) Ayyad C, Andersen T : Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obesity Review* 1 : 113-119, 2000
- 2) Anderson JW, Konz EC, Frederich RC et al : Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 74 : 579-584, 2001
- 3) Wing RR : "Behavioral approaches to the treatment of obesity," in:Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors, *Handbook of obesity*, 2nd ed. (New York:Dekker, 1998) , pp855-874
- 4) McTigue KM, Harris R, Hemphill B et al : Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 139 : 933-949, 2003
- 5) Kushner R : Diets, drugs, exercise, and behavioral modification: Where these work and where they do not. *Surg Obes Relat Dis* 1 : 120-122, 2005
- 6) Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R et al : Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 50 : 1087-1093, 2009

* * *

Review Article

PBC: Animal Models of Cholangiopathies and Possible Endogenous Viral Infections

Masashi Ninomiya, Yoshiyuki Ueno, and Tooru Shimosegawa

Division of Gastroenterology, Department of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Correspondence should be addressed to Yoshiyuki Ueno, yueno@med.tohoku.ac.jp

Received 2 April 2011; Accepted 19 June 2011

Academic Editor: A. J. Demetris

Copyright © 2012 Masashi Ninomiya et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Primary Biliary Cirrhosis (PBC) is considered an autoimmune disease characterized by immune-mediated destruction of the intrahepatic bile ducts and its characteristic serologic marker, the anti-mitochondrial antibody (AMA). Several factors were proposed to clarify the pathological and immunological mechanisms of PBC. Immunological reaction with a bacterial or a viral association was identified in the previous report, and it seems probable that PBC was thought to have such an etiology. The majority of patients with PBC was reported to have both RT-PCR and immunohistochemistry evidence of human betaretrovirus infection in lymph nodes or in 2008, the patient who developed PBC with high HIV viral load had an antiviral therapy and recovered. To understand the etiology of PBC associated with infection, several factors should be considered and especially animal models may be useful. In this paper, we introduce three typical animal models of PBC: the dominant-negative form of transforming growth factor- β receptor type II (dnTGF β RII) mouse, IL-2R $\alpha^{-/-}$ mouse and NOD.c3c4 mouse, are enumerated and described, and we discuss previous reports of viral infection associated with PBC and consider the etiology of PBC from our analysis of results in NOD.c3c4 mouse.

1. Introduction

Primary Biliary Cirrhosis (PBC) is considered an autoimmune disease characterized by immune-mediated destruction of the intrahepatic bile ducts and its characteristic serologic marker, the anti-mitochondrial antibody (AMA). AMA is a highly specific autoantibody found in about 90% of patients with PBC that reacts with an epitope on the E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase enzyme complex (PDC-E2) [1–3]. The epitopes discerned by anti-PDC-E2 and CD4 and CD8 autoreactive T cells are present in the inner lipoyl domain of PDC-E2. A 100-fold increase in CD4 and a 10-fold increase in CD8 autoreactive T cells infiltrate into the portal tracts [4, 5]. Moreover, several factors were proposed to clarify the pathological and immunological mechanisms of PBC. Some biological features of the bile duct cells have been reported, suggesting a basis for their distinctive destruction [6–8]. Optionally, soon after autoimmune diseases were first recognized more than a century ago, immunological reaction

with a bacterial or a viral association was identified and PBC was thought to have such an etiology (Table 1). [9–11]. The majority of patients with PBC were reported to have both RT-PCR and immunohistochemistry evidence of human betaretrovirus infection in lymph nodes [12], or in 2008, the patient who developed PBC with high HIV viral load had an antiviral therapy and recovered [13]. To determine whether PBC can be induced by infections, first autoimmunity needs to be defined. Autoimmune diseases occur when a response to a self-antigen involving T cells, B cells, or autoantibodies induces injury systemically or against a specific organ [14]. Although an autoimmune response occurs in most persons, it is only in a few persons that disease actually appears. In PBC, how can infection induce autoimmunity? The mechanism to explain the association of infection is molecular mimicry of autoepitops by peptides of microorganisms. This results in cryptic T-cell epitopes, the degeneracy of T-cell receptors, and the disruption of immune tolerance [15, 16]. This is of great significance for