

図2 血液浄化法別にみた総ビリルビン値の推移

前期HFCHDF (n = 26, mean ± SD), 後期HFCHDF (n = 35, mean ± SD), OLHDF (n = 7, mean ± SD)

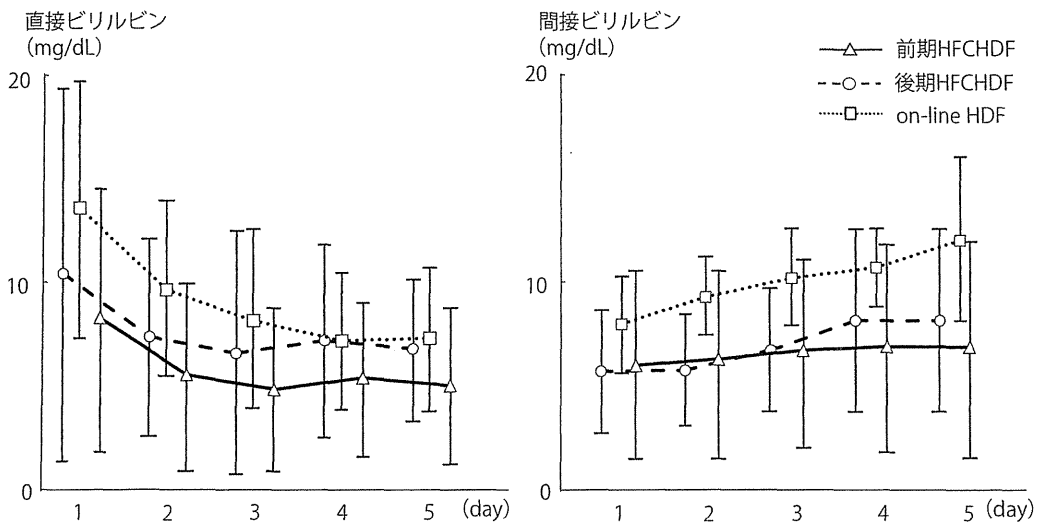


図3 血液浄化法別にみた直接・間接ビリルビン値の推移

前期HFCHDF (n = 26, mean ± SD), 後期HFCHDF (n = 35, mean ± SD), OLHDF (n = 7, mean ± SD)

on-line HDF群では後期HFCHDF群と同等の高い意識覚醒率を示していた(図4)。救命率に関しては、群間に有意差を認めなかった。

### 考察

これまで当施設からは、FH症例に対し

てHFCHDFを施行することで、良好な意識覚醒率とアンモニア値の低下が得られることを報告している<sup>1)</sup>。今回さらに、当科でHFCHDFを用いて治療したFH症例を、透析液流量設定によりQ<sub>D</sub> 300 mL/minの前期HFCHDF群と、Q<sub>D</sub> 500 mL/minの後期HFCHDF群に分けて比較したところ、後期

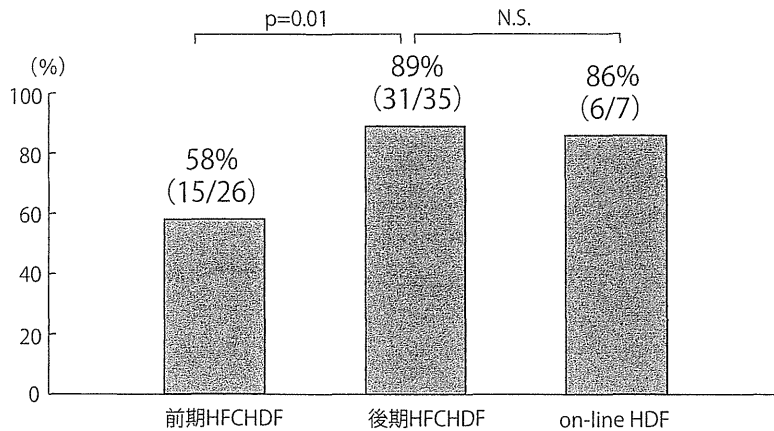


図4 血液浄化法別に見た意識覚醒率

前期HFCHDF (n = 26, mean ± SD), 後期HFCHDF (n = 35, mean ± SD), OLHDF (n = 7, mean ± SD)

HFCHDF群で有意に高い意識覚醒率を示していた。この結果は、透析の原理で除去される物質が、肝性昏睡からの意識覚醒率に影響していることを示唆している。アンモニアは透析で除去される物質であるが、各群におけるアンモニア値の推移には差を認めず、今回意識覚醒率の差に影響した物質に関しては、今後検討の必要がある。

on-line HDFは、HFCHDFと比較し大量血液濾過によりさらに高効率で幅広い物質の除去が可能であるため、さらに高い意識覚醒率が期待される。しかし今回の検討では同等程度の意識覚醒率にとどまった。今後は意識覚醒率のみならず意識覚醒に至るまでの時間や救命率も含め、さらに症例を重ねて評価していく予定である。また、on-line HDFで除去される肝性昏睡物質の詳細や、治療薬、肝再

生因子、栄養素などの有用物質の除去についても現時点では明らかでなく、さらなる検討が必要である。

## 結論

今回の検討では、FHに対するALSとしてのon-line HDFは、 $Q_D$  500 mL/minに設定したHFCHDFと同等の効果を示した。ALSとしてのon-line HDFはまだ確立されたとは言えず、今後さらなる検討が必要である。

## 文献

- 1) Yokoi T, Oda S, Shiga H et al : Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure. *Tranfus Apher Sci* 40 : 61-70, 2009

\*

\*

\*

## B型急性肝炎および慢性肝疾患における HBVゲノタイプAの頻度と感染経路の検討

鈴木 一幸\*・滝川 康裕\*・遠藤 龍人\*・宮坂 昭生\*・宮本 康弘\*・小野寺 美緒\*・  
小山 富子\*\*・岡本 宏明\*\*\*・伊藤 清顕\*\*\*\*・溝上 雅史\*\*\*\*

### はじめに

ウイルス性急性肝炎の成因としてB型肝炎ウイルス(HBV)は依然として大きな位置を占めているが、近年、HBVゲノタイプの割合が変化していることが報告されている<sup>1-3)</sup>。とくに、大都市を中心にゲノタイプA(ヨーロッパ型)による急性肝炎の頻度が高くなっており、またゲノタイプAは慢性化への移行が高い可能性があることから疫学的にもその動向が注目されている<sup>4)</sup>。一方、B型慢性肝疾患ではゲノタイプの違いにより肝病変の進行あるいは肝発癌頻度が異なることが明らかとなり、HBV感染者の診療においてはHBVゲノタイプの測定は必須となってきた<sup>5) 6)</sup>。

筆者らは北東北地域における急性肝障害症例の登録システムを稼動し、その成因、重症化予測、治療法の評価および予後調査を行っている<sup>7) 8)</sup>。今回、このシステムで登録されたB型急性肝炎におけるゲノタイプAの頻度および感染経路を検討した。また、当科で経験したB型慢性肝疾患における各ゲノタイプ頻度とゲノタイプAの症例について感染経路と肝病態を検討し、岩手県の一般住民におけるHBVキャリアのゲノタイプ頻度との関連より考察を加えた。

### 対象と方法

#### 1. 対象

急性肝炎例については、2009年8月から2012年2月までに北東北肝炎診療ネットワークに登録された急性肝障害患者189例中B型急性肝炎と診断された30例を対象とした。その内訳は急性感染による急性肝炎14例、HBVキャリアからの再燃16例である。

慢性肝疾患例は、1999年から2011年度に当科に通院または入院加療を受けHBVの持続感染が確認された236例である。その内訳は、無症候性キャリア68例、無症候性キャリアまた慢性肝炎からの再燃13例、慢性肝炎108例、肝硬変14例、肝細胞癌35例である。

#### 2. 方法

急性および慢性肝疾患の診断は血液生化学検査、画像検査および肝組織検査により行った。HBVゲノタイプの測定は保存血清を用いてSMITEST社HBV Genotyping Kitにより測定した。

\*岩手医科大学 消化器・肝臓内科[〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1]

\*\*財団法人 岩手県予防医学協会

\*\*\*自治医科大学 感染・免疫学講座ウイルス学部門

\*\*\*\*\*国立国際医療研究センター国府台病院肝炎・免疫研究センター

## 結果

## 1) 急性肝炎におけるゲノタイプAの頻度と感染経路

20例中7例(35%)がゲノタイプAであった。感染経路は同性間、異性間の性交渉によるものがほとんどで、患者自身からの告知が得られなかった1例においても性交渉が感染経路と考えられた。感染地は3例が関東地域、3例が東北地域、うち2例は岩手県内での感染例であった(表1)。なお、7例中2例に核酸アナログ製剤(エンテカビル)を使用した。全例軽快回復し慢性化例は認めなかった。

## 2) 慢性肝疾患におけるゲノタイプAの頻度と肝病態

慢性肝疾患におけるゲノタイプの頻度はA 6例(2.5%)、B 61例(25.8%)、C 105例(44.5%)、PCR陰性または判定不能64例(27.2%)であった。ゲノタイプAと判定された6例は2008年以降の症例であり、1例は東南アジアからの出稼ぎ中の女性(母親がHBVキャリア)であった。他の5例中1例に母親がHBVキャリアであることを確認し得たが、残り4例については家族内感染者の有無は明らかでなかった。また、6例中4例が女性であった(表2)。

表1 ゲノタイプAの急性肝炎例

症例	性	年齢	感染経路	予後
1	男	40歳代半ば	性行為? (明確に答えず)	回復
2	男	20歳代前半	不特定性行為(関東地方)	回復
3	男	30歳代前半	不特定性行為(関東地方)	回復
4	男	20歳代後半	同性愛(岩手県内)	回復
5	男	20歳代後半	性行為(岩手県内)	回復
6	男	30歳代後半	不特定性行為(関東地方)	回復
7	男	30歳代半ば	不特定性行為(東北地方)	回復

ゲノタイプAの割合：20例中7例(35%)

表2 慢性B型肝炎疾患におけるゲノタイプAの症例

症例	採血年	2011年 満年齢	性	疾患	eAg/eAb	家族歴	備考
1	2008	40歳代後半	M	ASC	- / +	不明	
2	2009	20歳代前半	F	CH	+ / -	母	東南アジアから出稼ぎ中
3	2010	40歳代前半	F	ASC	- / +	不明	
4	2010	40歳代前半	F	CH	- / +	母	中部地域出身・在住
5	2010	40歳代半ば	F	ASC	- / +	なし	
6	2010	40歳代前半	M	CH	- / +	不明	

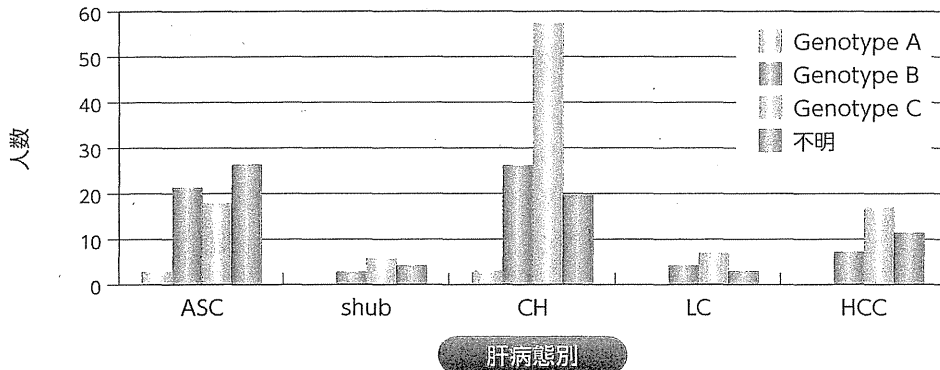
肝疾患態別にみたゲノタイプの割合を図1に示す。ゲノタイプAは無症候性キャリアおよび慢性肝炎患者に認められ、肝硬変や肝細胞癌などの進行例では認めなかった。ゲノタイプBは無症候性キャリア、慢性肝炎例で多く、ゲノタイプCは慢性肝炎、ついで肝細胞癌、肝硬変例に多く認められた。なお、ゲノタイプAでは他のゲノタイプに比較して血清トランスアミナーゼは比較的低値で血小板数は保たれており、HBV DNA量は少ない傾向を示し、これらはいずれも肝病態および持続感染期間を反映しているものと思われた。

各年代別(2011年満年齢)にゲノタイプの割合をみると、図2に示すようにゲノタイプAの例は全例50歳未満であり、一方、ゲノタイプBは60歳代がピーク、ゲノタイプCは50歳代がピークであった。

### 3) 岩手県一般住民におけるHBVゲノタイプの頻度

1990年8月から2000年4月までに財団法人岩手県予防医学協会で住民検診、職域検診、人間ドックなどでHBs抗原陽性を確認できた者は1,129例であったが、このうちゲノタイプ(イムニス社、EIA法)が判明したものは948例であった。

図1 肝病態別にみたHBVゲノタイプの割合(人数)



ASC, 無症候性HBVキャリア; shub, HBVキャリア再燃例; CH, 慢性肝炎; LC, 肝硬変; HCC, 肝細胞癌

図2 各年代別にみたHBVゲノタイプの割合(人数)

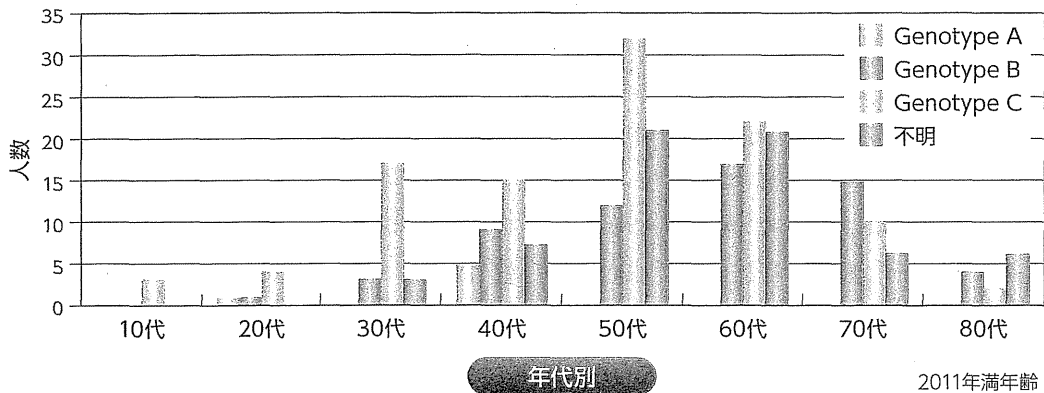
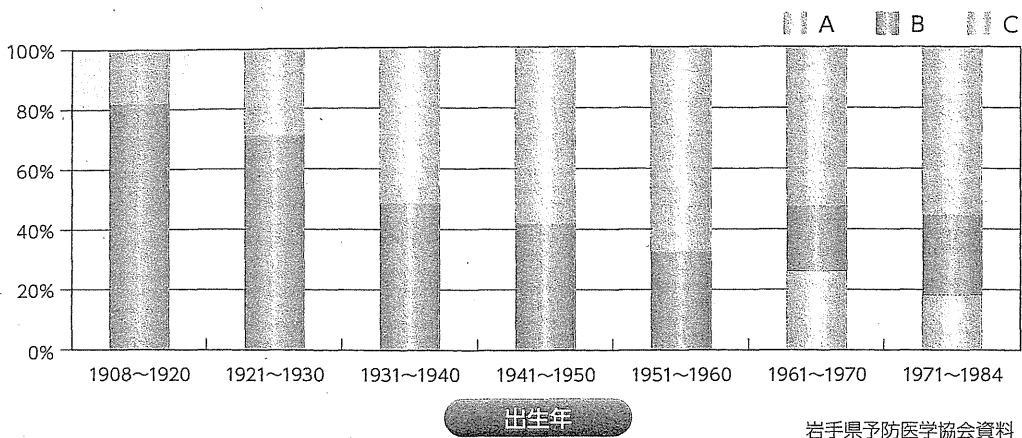


図3 出生年度別にみたHBVゲノタイプの頻度



岩手県予防医学協会資料

各ゲノタイプの頻度はAが61例(6.4%)、B401例(42.3%)、C483例(51%)、F3例(0.03%)であった。ゲノタイプA～Cについて出生年度別に頻度を検討すると、図3に示すようにゲノタイプAは1923年出生の1例(女性)を除き、いずれもが1961年以降の出生者であった。岩手県全体では出生年度が古い者ほどゲノタイプBが多く、年代が若くなるに伴ってその割合が低下し、ゲノタイプCおよびAの割合が増加してきている傾向がうかがえる。また、男女比は、ゲノタイプAは男性では15例(3.9%)、女性では26例(7.3%)であり、女性で高い傾向を示した。このことは、先に示したゲノタイプAの慢性肝疾患患者がいずれも50歳以下の症例で、女性に多い傾向である成績と一致しており興味深い結果であった。

なお、ゲノタイプの頻度は地域間で差異が認められる。とくに岩手県においてはH市～K市を中心とした中部地域でゲノタイプAの頻度が他の地域に比較して高く、H市では1969年生まれをピークにしたHBVの感染(サブタイプADW)が確認されており<sup>9)</sup>、この感染がゲノタイプAであったものと推測される。当科で経験しているゲノタイプ

Aの急性肝炎および慢性肝炎の各1例もこの地域の住民であり、疫学調査の成績を裏付けるものと思われる。

### 考察

今回の検討により、岩手県においてもゲノタイプAのB型急性肝炎例を35%に認め、従来はみられなかった地元感染例が初めて確認された。現時点では、ゲノタイプAの慢性化例は確認されていないが、今後ゲノタイプA症例の増加が予想されることより、慎重な経過観察とともに核酸アナログ製剤やインターフェロンなどの抗ウイルス療法についての検討も必要と考えられる。一方、B型慢性肝疾患患者においては、ゲノタイプBとCが大部分を占めるが、近年はAの症例が増加してきている<sup>4)</sup>。岩手県におけるゲノタイプAの症例は現時点では全例50歳以下であり、肝病変も軽度のもが多かった。今後高齢化とともに肝炎の進展例あるいは肝癌例が増加してくる可能性もあり、肝機能の経過観察により適切な時期に抗ウイルス療法の施行も考慮する必要がある

あると思われる。また、筆者らの経験した症例のうち4例は女性であった。この傾向が他の地域あるいは施設でも認められる現象なのかについては今後確認すべき事項と考えられるが、いずれも性行為が可能な年齢層にあり、性感染症としてのHBVについての啓発活動なども引き続き行う必要がある。

HBVキャリアの多くは肝機能が正常でいわゆる無症候性キャリアの状態にあるが、一部の症例は免疫寛容期を経て思春期～若年期に肝炎を発症する。その後肝炎が持続する例では慢性肝炎、肝硬変に進展し、ときに肝癌を合併する。わが国でも核酸アナログ製剤の投与は肝発癌を抑制することが明らかになってきているが<sup>10)</sup>、HBVによる肝癌死亡例は未だ減少しておらず、またその多くは進行した肝癌状態で発見されることが多い。HBVキャリアの診療においてはHBV量の測定とともにゲノタイプの測定を行い、それらに対応した定期的な観察と適切な治療介入が不可欠と考えられる。

#### 〈文献〉

- 1) 田中 純子: B型肝炎に関する疫学調査の最新情報. *医学のあゆみ* **242**: 373-380, 2012.
- 2) Yano K, Tamada Y, Yatsushashi H, et al : Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirolgy* **53**: 70-75, 2010.
- 3) 八橋 弘: 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究. 平成24年度報告書, 1-10.
- 4) 伊藤 清顕, 溝上 雅史: Genotype AによるB型急性肝炎の拡大とその特徴. *医学のあゆみ* **242**: 389-394, 2012.
- 5) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* **34**: 590-594, 2001.
- 6) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* **33**: 218-223, 2001.
- 7) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al : Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatol* **51**: 1021-1029, 2009.
- 8) 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.
- 9) 田島 達郎, 川村 和子, 小山 富子: 岩手県H市におけるHBV感染の実態に関する研究. 厚生省肝炎研究連絡協議会, 昭和58年度研究報告, 9-14.
- 10) 清澤 研道, 松本 晶博, 田中 榮司, 他: B型慢性肝炎に対するラミブジン治療調査報告—2005—. 第25回犬山シンポジウム「ウイルス肝炎からの発癌とその予防」記録集 アークメディア, 東京, p159-165. 2005.

## 討 論

【清澤】ありがとうございました。ご質問がございましたらお願いします。

【八橋】急性肝炎のゲノタイプAは全例男性ですが、キャリアの方は6例中4例が女性ということは非常に興味深いです。急性肝炎は男性の方が多というデータは色々なところで報告されていますが、キャリア化に関しては必ずしも男性の急性肝炎のキャリア化にはつながりません。Heterogeneticでは女性のキャリアもいると思います。長崎では症例が少ないので、日本のキャリア化しているゲノタイプAの男女差に関するデータをお持ちでしたら教えてください。

【鈴木】慢性肝疾患で調べるとゲノタイプAは女性が多かったです。今回はまとめませんでした。疫学的な男女比に関するデータがありますので、さらに検討してみたいと思います。

【熊田】私の施設では、ゲノタイプAが260例ほどおり、その中の半分はヘルシーキャリアであり、岩手も同じ傾向だと思います。東京のヘルシーキャリアでは男女比に差はなく、その結果については以前報告しております。

【清澤】慢性肝疾患のキャリアのゲノタイプAは、過去にどこかで感染の機会があったということでしょうか。

【鈴木】そこまで詳しく確認していません。いつ感染したかということには実際には不明ですが、ゲノタイプAが慢性化しやすいという状況もあると思います。

【清澤】急性肝炎でゲノタイプAが見つかった場合、どのような治療方針をとられていますか。

【鈴木】肝炎登録を行っていて、劇症化予測式に基づいて、高値の症例については、期間を決めてエンテカピルの投与を行っています。エンテカピルを投与しない症例ももちろんあります。臨床経過を見ると、HBs抗体が出てくるまでに長い傾向があり、現状では持続感染の状態になった方はいません。

【清澤】ゲノタイプAで慢性化するものや自然に消失するものによって、遺伝子の違いやホストのゲノムガイドの解析を全国的な規模で検討して頂ければと思います。鈴木先生ありがとうございました。

\* \* \*



## 急性肝不全に対するon-line HDFの課題と展望

荒田 慎寿\*<sup>1</sup> 滝澤 憲一\*<sup>1</sup> 野崎 昭人\*<sup>1</sup> 近藤 正晃\*<sup>1</sup>  
森本 学\*<sup>1</sup> 沼田 和司\*<sup>1</sup> 今成 秀則\*<sup>2</sup> 田中 克明\*<sup>1</sup>

### はじめに

急性肝不全における血液浄化療法の治療ターゲットは、脳浮腫と関連するアンモニア、グルタミンなどの小分子量物質、主たる脳症起因物質が想定されている中分子量物質、および全身性反応と関連する炎症性メディエータなどがあげられる。血漿交換療法(plasma exchange: PE)、小分子量物質除去に効果的な血液透析(hemodialysis: HD)、中分子量物質除去に効果的な血液濾過(hemofiltration: HF)による脳症治療効果は、それぞれ37.5%、40%、78%とされ<sup>1)</sup>、いずれの治療法でも単独では不十分である。血液濾過透析(hemodiafiltration: HDF)はHD、HFの利点を併せ持ち、わが国では80年代後半から急性肝不全に対して導入されてきた。PEとのコンビネーション法は、現在では主たる人工肝補助療法(artificial liver support: ALS)と位置付けられている。しかし、後希釈off-line HDFは経済的コスト、血液濃縮によるカラムトラブル、アルブミン損失、生体適合性などの問題をもち、さらにわれわれの経験では完全覚醒率は50%前後であった。

### on-line HDF

1982年にon-line HDFが考案され<sup>2)</sup>、腎不全領域での経験が積み重ねられてきた。われわれは2001年から前希釈on-line HDFを用いたALSを導入し、その有用性を報告してきた(図1)<sup>3-5)</sup>。急性肝不全28例において、血清NH<sub>3</sub>値は3回施行後に全例で200 μg/dL以下となり、平均4.2回±0.5回(1~10)施行後に9割の症例はほぼ意識清明まで回復した(図2)。本法は低いコストで大量置換を実現し、小・低分子量物質、中分子量物質の双方を効率的に除去することが可能で、急性期死亡を回避しつつ、良質な覚醒を得ることができる。肝再生、移植までのブリッジユーズとして有用で、保存生存症例、移植症例の増加が期待される。

### 課題と展望

従来のoff-line HDFとの決定的な差異は透析液を置換液とすることであり、厳密な水質管理が必要である。2008年に日本透析医学会が厳しい水質基準を示している<sup>6)</sup>。われわれは個人用機器を用いているが、水処理装置、回路、専用機器接続に適切なバリデーションが必要である。日常的に維持管理されている

\*<sup>1</sup> 横浜市大市民総合医療センター消化器病センター

\*<sup>2</sup> 同 ME室

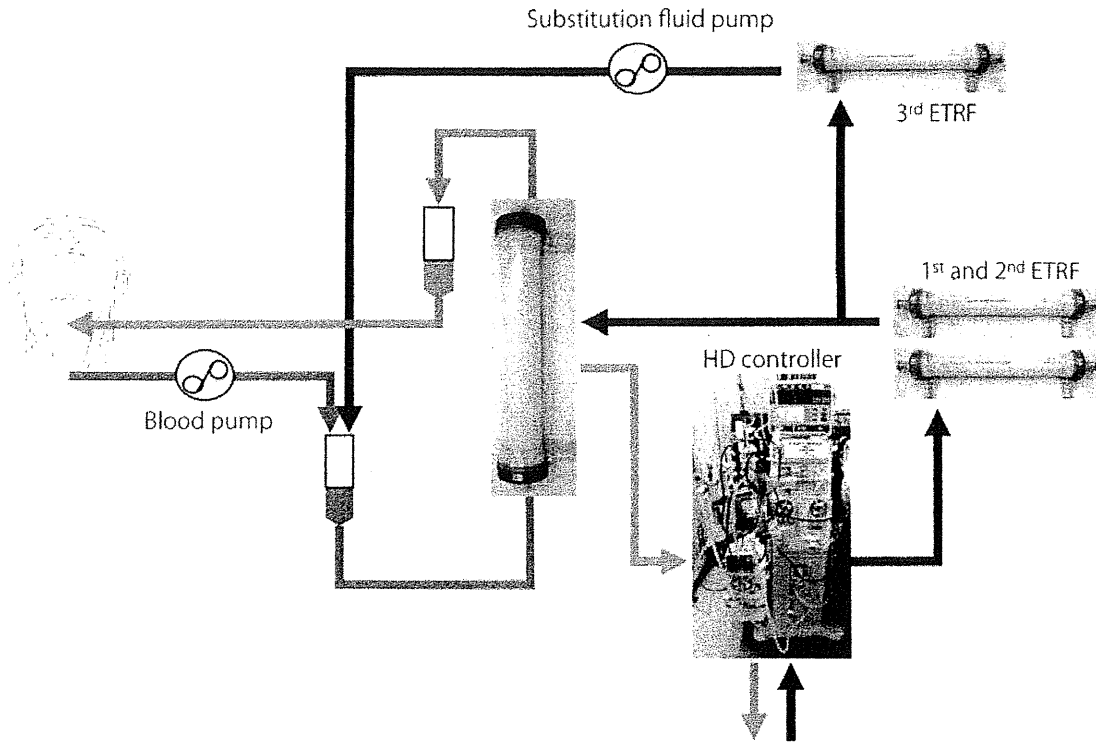


図1 The circuit of on-line hemodiafiltration with pre dilution.

Sterile substitution fluid produced on-line from the dialysate through three ultrafilters. Substitution fluid was infused pre-filter with a substitution fluid pump. HD : hemodialysis, ETRF : endotoxin retentive filter.

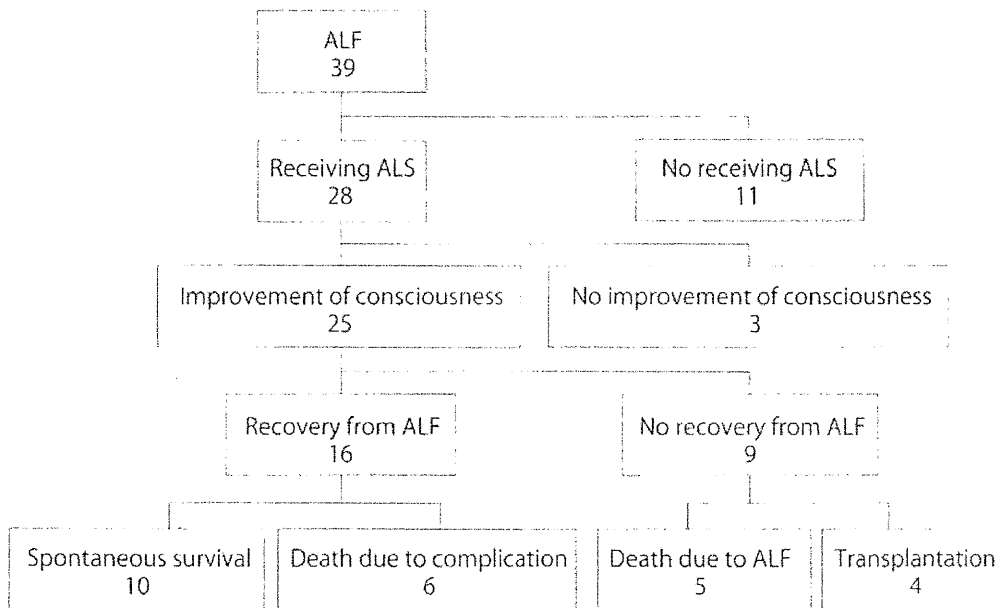


図2 Flow of participating patients through each stage.

The number shows the number of patients. ALF : acute liver failure, ALS : artificial liver support.

セントラルシステムを利用した施行が理想的であるが、集中治療室での施行が想定される

肝不全治療では、施行可能な施設・環境が限定されるかもしれない。

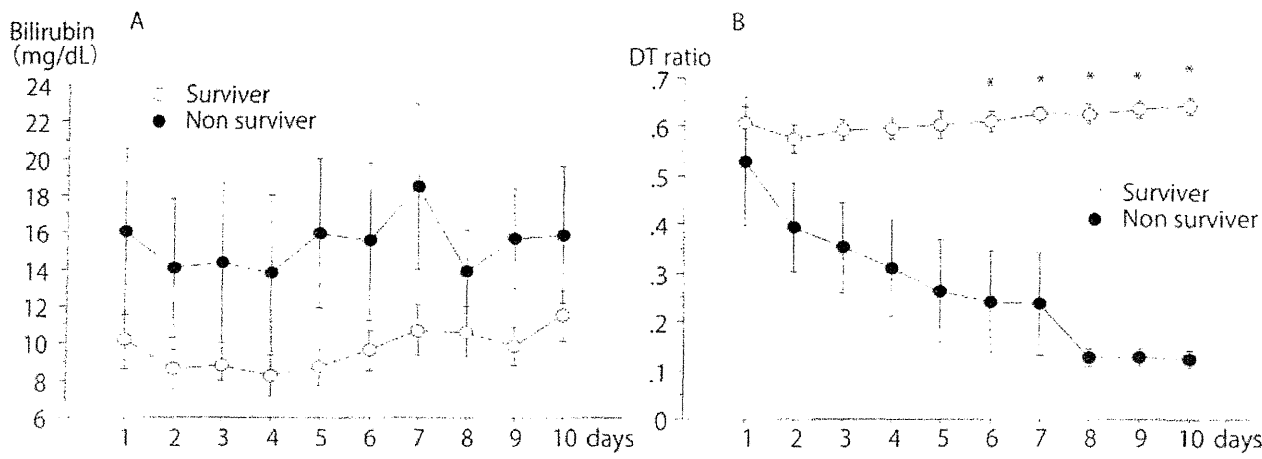


図3 The changes of the serum bilirubin levels and DT ratio during first 10 days after the start of artificial liver support. The open circle and closed circle shows the values of the patients who survived hepatic failure without transplantation (n = 10) and the patients who died of liver failure (n = 5), respectively. The serum bilirubin levels increased gradually in patients who survived hepatic failure without transplantation. In patients who died of liver failure, it shows no remarkable changes in first 10 days after the start of the treatment (A). The DT ratio increased gradually in patients who survived hepatic failure without transplantation. In patients who died of liver failure, it decreased remarkably (B). Data are expressed as mean ± SE. P < 0.001 by linear mixed effects models between the two groups in the changes of DT ratio. \* Mann-Whitney U-test, P < 0.05. DT ratio, direct bilirubin/total bilirubin.

表1 導入時浄化設定

血流量	350 mL/min	
透析液流量	700 mL/min	
	透析液流量	置換液流量
	350 mL/min	350 mL/min

浄化量(blood flow rate × time) = 推定体液量(actual body weight × 0.6) × 3で開始し、覚醒したら浄化量を2/3に減じ、意識清明を維持できたら隔日施行に移行する。

浄化設定に関しては、低分子量物質、中分子量物質を効率よく除去し、アルブミンリークを抑える点で一致するため、腎不全領域での豊富な知見がALSに流用できる。小・低分子量物質除去において、HDあるいはHFのいずれを重視するかは、現在の高性能透析器とon-line HDFの効率を考えれば些細な問題であり、等量を設定しておいて、効果不十分な症例には血清NH<sub>3</sub>値などを指標に調整すればよいと考える。濾過はβ<sub>2</sub>-MGより大

きい物質除去がターゲットとなり、HDFの要であるが、α<sub>1</sub>-MG (分子量33,000)とアルブミン(分子量60,000)の分離は難しく、有益蛋白質の損失量を考慮した置換量の設定が必要である。腎不全領域の知見からは濾過流量200 mL/min程度、総量で90 L程度が限界と感じるが、PE併用などの蛋白補充が前提となる短期的なALSにおいては、独自の処理目標が設定されるべきである。ただし、本法は既知の有益蛋白のみならず、未知の肝再生促進因子も除去する可能性をもち、ALSが肝再生を遅れさせる可能性も指摘されていることから、現時点では覚醒維持に必要な最小の置換量にとどめるなどの、過度の浄化を避ける配慮が必要と思われる。開始初期は速やかに低分子量物質を安全なレベルまで除去し、その後は日勤帯で終了可能な流量・時間設定にすることを推奨したい。われわれの施行法を表に示す(表1)。

透析液組成については、自験例ではオー

パーアルカローシスなどの顕著な変化はなかったが、低K血症の補正は必須で、肝不全用透析液の開発が望まれる。

われわれの経験では、導入前に重篤な脳浮腫を呈さない限り、平均14.5±2.4日(2～55)の継続期間中は覚醒状態で生命維持可能であった。保存的治療生存群と肝不全死群では、NH<sub>3</sub>値、PT値、DT比は、治療開始前に群間差を認めないが、ALS導入後の推移は特徴的で、生存群のNH<sub>3</sub>値が100 μg/dL以下で推移するようになるのに対し、死亡群では連日のALSでも100 μg/dL以上で推移する。PT値(INR)も同様で、死亡群ではより多くのPEを施行しても2.0以下での管理は困難である。特にDT比の推移は群間差が顕著である(図3)。これらの検査値は2～5日で群間に有意差を認め、導入後5日程度で正確な予後予測が可能と考えられる。意識覚醒、中枢神経障害の評価、生体ドナーの検討などを進めつつ、1週間以内に絶対的な移植適応症例選定やALS継続の是非判断などが行えると考えている。PEの制限もあって、最大限のALS継続期間には限界があり、肝不全を離脱しない症例においてはALS中止後2～4日で死亡するため、倫理的問題もふまえた導入・中止基準のコンセンサスが必要である。

## おわりに

現時点ではHDFが最強の血液浄化法であり、on-line HDFは高効率HDFのコストの問題を解決する。急性肝不全の管理にも非常に有用であった。on-line HDFを正当化するのは水質の確保に尽きる。標準的施行法の制定が望まれる。

## 文献

- 1) Splendiani G, Tancredi M, Danicle M et al : Treatment of acute liver failure with hemodetoxification techniques. *Int J Artif Organs* 13 : 370-374, 1990
- 2) Shinzato T, Sezaki R, Usuda M et al : Infusion-free hemodiafiltration: simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid. *Artif Organs* 6 : 453-456, 1982
- 3) 荒田慎寿, 岩下真之, 石川淳哉, 他 : 急性肝不全に対する血液浄化療法. on-line HDFの臨床経験. *日本腹部救急医学会雑誌* 23 : 865-873, 2003
- 4) Arata S, Tanaka K, Takayama K et al : Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* : 10 : 10, 2010
- 5) 荒田慎寿, 森脇義弘, 高山和久, 他 : 急性肝不全に対するon-line hemodiafiltrationを用いた人工肝補助療法の確立. *肝臓* 53 : 7-17, 2012
- 6) 秋葉隆氏, 川西秀樹, 峯島三千男, 他 : 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008. *透析会誌* 41 : 159-167, 2008
- 7) Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ : Artificial liver support: potential to retard regeneration? *Arch Surg* 139 : 670-677, 2004

\*

\*

\*

## 4. 急性肝不全における血漿エンドトキシン濃度と ADAMTS13 活性の動態：新規治療法の可能性を含めて

高谷 広章<sup>1)</sup>, 植村 正人<sup>1)</sup>, 藤本 正男<sup>1)</sup>, 松山 友美<sup>1)</sup>, 森岡 千恵<sup>1)</sup>  
石川 昌利<sup>1)</sup>, 辻本 達寛<sup>1)</sup>, 瓦谷 英人<sup>1)</sup>, 北澤 利幸<sup>1)</sup>, 早川 正樹<sup>2)</sup>  
松本 雅則<sup>2)</sup>, 藤村 吉博<sup>2)</sup>, 福井 博<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>奈良県立医科大学第3内科, <sup>2)</sup>同 輸血部

### はじめに

エンドトキシン (ET) は、グラム陰性桿菌の細胞壁に存在するリポ多糖類 (lipopolysaccharide: LPS) であり、グラム陰性桿菌感染症による敗血症では DIC がしばしば発症し多臓器不全の増悪因子となる。肝疾患では、腸管内グラム陰性桿菌の増殖、腸管透過性亢進、Kupffer 細胞機能不全、門脈・大循環シャントなどの複合因子により ET 血症が生じる<sup>1)</sup>。また肝毒性物質によるファーストヒットによる肝障害がエンドトキシンのセカンドヒットに対する肝臓の感受性を亢進させ肝障害における腸管由来の ET は重要となってきた<sup>1)</sup>。急性肝不全では ET 血症が出現し、炎症性サイトカイン血症、血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を引き起こし、肝障害の進展ならびに多臓器不全合併の原因となる可能性が指摘されている<sup>1,2)</sup>。

一方、ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloproteinase domain, with Thrombospondin type-1 motif 13) は、血管内皮細胞から放出される超高分子量 VWF multimer (UL-VWFM) を切断する亜鉛含有酵素であり<sup>3,4)</sup>、われわれのこれまでの検討で主に肝星細胞で産生されることが明らかになった<sup>5)</sup>。ADAMTS13 は血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)<sup>6)</sup>の発症との関連で脚光を浴びているが、近年心筋梗塞や脳梗塞などの病態への関与も指摘さ

れており、さらに肝障害時における ADAMTS13 と VWF の酵素と基質の不均衡が、肝障害の発症・進展ならびに多臓器不全合併との関連において注目されている<sup>7-12)</sup>。

現時点では ADAMTS13 と VWF の酵素と基質の不均衡を是正するためには FFP を投与する以外に治療法はないが、ET 血症を是正する治療法として LPS アンタゴニストである E5564 が注目されている。本稿では、急性肝不全における ET 血症と ADAMTS13 活性の動態とその臨床的意義、さらには LPS アンタゴニストを用いた新規治療法の可能性について概説する。

### 1. ADAMTS13 の作用機転

血管内皮細胞で産生された UL-VWFM は、炎症性サイトカイン、低酸素血症、DDAVP (デスマプレシン)、エピネフリンなどのさまざまな刺激により、血中に放出される。この状況下で細小動脈内腔に高い応力がかかると UL-VWFM は伸展、活性化し、強い血小板凝集を引き起こす<sup>3,4)</sup>。この伸展した UL-VWFM 上の A2 ドメインにある Tyr842-Met843 ペプチド結合を切断する酵素が ADAMTS13 である<sup>3,4)</sup>。本酵素活性が著減すると UL-VWFM が切断されなくなるため、血小板凝集が亢進し、微小循環障害が惹起され、最終的に TTP が招来すると考えられる<sup>3,4)</sup> (図 1)。

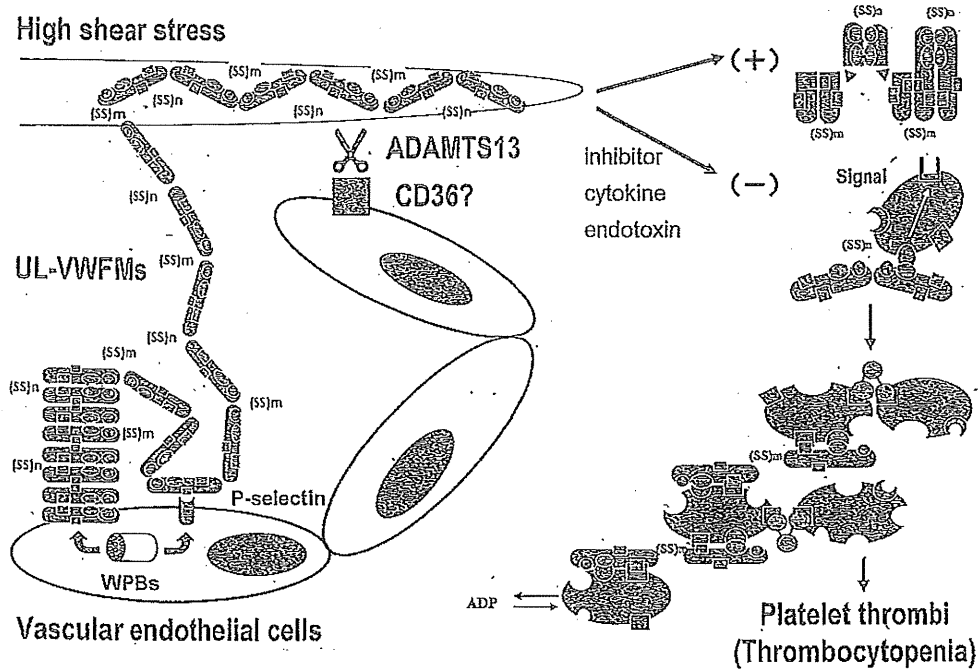


図 1

血管内皮細胞で産生され、血中に放出された UL-VWFM は細小動脈内腔で高い剪断力のため伸展構造へと変化をする。ADAMTS13 は UL-VWFM の Tyr (842 番目)-Met (843 番目) のペプチド結合を切断する。ADAMTS13 活性が著減すると、UL-VWFM は切断されず、血小板の GP I b 受容体と反応し細胞内シグナル伝達機構を通じて GP II b/III a 受容体の活性化を引き起こす。血小板活性化はさまざまな細胞内物質の放出と  $Ca^{2+}$  の細胞内への流入を引き起こす。なかでも血小板内 ADP は微小循環下で自らの血小板のさらなる活性化を促し、より活性化された GP II b/III a 受容体に VWF が結合し、血小板の微小凝集塊を作る。血漿 ADAMTS13 活性を低下させる要因としては、過剰な VWF 抗原を処理するための ADAMTS13 の消費、肝星細胞からの産生障害の他に、ADAMTS13 に対する inhibitor、炎症性サイトカイン、エンドトキシンなどが考えられる (文献 4) を一部改変)。

## 2. 急性肝不全における向血栓状態

急性肝不全における凝固線溶系の異常については今までの多くの研究がなされてきた<sup>13,14)</sup>。Rake ら<sup>15)</sup>は劇症肝炎の肝組織中に類洞内に fibrin 血栓の存在を指摘し、Wilkison ら<sup>16)</sup>は、急性肝不全に合併する腎、肺、消化管病変内に fibrin 血栓の存在を指摘した。そして藤原ら<sup>17)</sup>は急性肝不全モデルを用いて類洞内凝固を提唱し、これが肝不全の増悪・進展に関与する可能性を指摘した。また、劇症肝炎においては、血中 VWF 抗原は著増し、組織学的に肝細胞壊死後に生じる線維化・瘢痕部

に一致して VWF 抗原が強く表出される<sup>18)</sup>。またわれわれのこれまでの検討では障害肝の類洞内皮細胞において、ADAMTS13 の基質である VWF 抗原が過剰に産生され、肝星細胞が ADAMTS13 の主たる産生細胞であることが明らかとなった<sup>9)</sup>ことより、ADAMTS13 と VWF の酵素と基質の不均衡が障害肝における類洞内微小循環を調節する役目の一端を担っている可能性がある。

### 3. 急性肝不全における血中エンドトキシンならびにサイトカイン濃度と血漿 ADAMTS13 活性

急性肝不全とは正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはPT-INR値1.5以上を示すものである。また、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までを「非昏睡型」、昏睡II度以上の肝性脳症を呈するものを「昏睡型」に分類し、後者は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に区分するされており、なかでも亜急性型の予後は不良である。本症はSIRSの病態を示すことがまれではなく、感染、消化管出血、腎不全、DICなどが25~50%に併発し、多臓器不全を呈する症例も多い。われわれの検討では、血中ETは入院時、急性肝炎では1例を除き正常範囲にあったが、急性肝不全では健常人に比し約4倍高値を示し高ET血症の状態であった。血中IL-6・IL-8濃度は、入院時、急性肝不全では急性肝炎に比しそれぞれ23倍、4.7倍高値を示し、健常人に比しそれぞれ65倍、11倍高値を示し高サイトカイン血症の状態であった。

血漿ADAMTS13活性は、健常者を100%とすると、急性肝炎68%、急性肝不全23%と急性肝不全で著明な低下を示した。VWF抗原は、健常者を100%とすると、急性肝炎237%、急性肝不全659%と急性肝不全で著増した。この際、血漿ET濃度が20 pg/mL以上の群は以下の群に比して、血漿ADAMTS13活性は低値であり、血漿ET濃度はVWF抗原と正の相関関係にあった。また血漿IL-6・IL-8についてもほぼ同様の結果であった。以上より、急性肝不全において高度のET血症とサイトカイン血症はADAMTS13活性の低下ならびにVWF抗原の著増をもたらし、急性肝不全の多臓器不全の進展に関与している可能性が示唆された。

### 4. 急性肝不全におけるADAMTS13低下の機序

急性肝不全におけるADAMTS13活性低下の機序としては、過剰なVWF抗原を処理するためのADAMTS13の消費、肝星細胞からの産生障害あるいは本酵素に対するインヒビターの存在などが考えられる<sup>7)</sup>。インヒビターとは中和物質の総称であり、自己抗体、各種阻害物質などが含まれており、(後天性)TTPではIgG型自己抗体を認める。

ADAMTS13に対するインヒビターは急性肝炎の2割、急性肝不全の7割に検出された。なお今のところ急性肝不全ではADAMTS13に対するIgG型自己抗体は検出されていないが肝硬変ではIgG型自己抗体は、ADAMTS13活性高度低下の(<3%)5例に検出された。この際、TTPを合併した例(1例)とTTPの臨床徴候を呈しなかった例(4例)を、血漿ADAMTS13活性とインヒビターの動態から鑑別することはできず、本酵素活性が著減し、IgGインヒビターを有する症例は、TTP類似状態あるいは“subclinical TTP”といっても過言ではないと考えられる<sup>8)</sup>。

近年、ヒト臍帯静脈由来の内皮細胞を用いた*in vitro*の系において、IL-6がADAMTS13の作用を抑制し、IL-8、TNF $\alpha$ が内皮細胞からのUL-VWFMの放出を増強させることが報告<sup>19)</sup>されており、炎症性サイトカインとADAMTS13、VWFとの関連が注目されている。また最近、健常人にETを静注した際、急性炎症反応とともに血漿ADAMTS13活性の低下、VWF抗原の増加に加えてUL-VWFMが出現することが確認されており<sup>20)</sup>、ET自身がサイトカインとともに血漿ADAMTS13活性を低下させる可能性が論じられている。また重症型アルコール性肝炎においてもETとサイトカインが血漿ADAMTS13活性を低下させる可能性があることを指摘しされている<sup>21)</sup>。

われわれはガラクトサミン+LPS誘発急性肝不全ラットにおいて肝障害の進展とともに血清ADAMTS13活性は低下する一方で全肝ADAMTS13 mRNA発現はむしろ増強するとい

う preliminary な成績を得ており、今後、急性肝不全における ADAMTS13 活性低下の機序について、ET、サイトカインとの関連や ADAMTS13 抗体依存性および非依存性インヒビターの関与などについてさらに検討していく必要がある。

## 5. 急性肝不全に対する LPS アンタゴニストを用いた新規治療法

LPS アンタゴニストである E5564 は LPS によって誘発された TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインを強力に抑制することで抗エンドトキシン作用を発揮し、敗血症に対する臨床応用が期待されている<sup>22-24)</sup>。上述したように急性肝不全では ET、サイトカイン濃度が著明に上昇する。われわれはガラクトサミン+LPS 誘発急性肝不全ラットに E5564 を投与し、その有用性を確認した。すなわち、E5564 投与群では非投与群に比し 24 時間の時点で血清 AST (3,374 $\pm$ 2,147 vs. 6,702 $\pm$ 3,744 IU/mL)、ALT (1,766 $\pm$ 453 vs. 3,845 $\pm$ 1,476 IU/mL)、T-Bil 値 (0.10 $\pm$ 0.03 vs. 0.24 $\pm$ 0.11 mg/dL) が低く、累積生存率が高かった<sup>23,24)</sup>。またこの際、血漿 ADAMTS13 活性は E5564 投与群では非投与群に比し、減少が抑えられる傾向にあった。LPS アンタゴニストは致死急性肝不全モデルにおいて過剰な肝細胞の壊死・炎症を抑制するとともに、おそらくは多臓器不全を抑制することにより生存率を改善させると考えられるが、ADAMTS13 活性の保持による微小循環障害の改善がこれに寄与するかどうか、さらに検討が必要である。

### おわりに

ADAMTS13 は TTP の発症との関連で注目されてきたが、近年 ADAMTS13 と VWF の酵素と基質の不均衡は、慢性・急性肝不全<sup>7-10)</sup>のみならず造血幹細胞移植後の VOD<sup>7,11)</sup>、肝移植後早期のグラフト機能不全<sup>7,12)</sup>、重症急性肺炎<sup>25)</sup>など微小循環障害、多臓器不全をもたらす多くの病態形成に関わっていることを示唆する成績が得られてきている。一方、急性肝不全では高率に ET 血症が招来し、多臓器不全を含めた臓器障害の病態形成に関与していることが明らかにされている<sup>1,2,10)</sup>。今

回検討を行った LPS アンタゴニスト以外に、最近 TTP 患者に対して遺伝子組み換え ADAMTS13 による治療の可能性が期待されている<sup>26)</sup>。急性肝不全における ADAMTS13 動態と ET の関連を明らかにせねばならず、これらの臨床的意義の解明が新たな治療戦略に繋がることを期待している。

### 文 献

- 1) Nolan JP : The role of intestinal endotoxin in liver injury : a long and evolving history. *Hepatology* 52 : 1829-1835, 2010
- 2) Fukui H : Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res* 29 : 172S-179S, 2005
- 3) Moake JL : Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347 : 589-600, 2002
- 4) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, et al. : Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 75 : 25-34, 2002
- 5) Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, et al. : Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood* 106 : 922-924, 2005
- 6) Moschcowitz E : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 24 : 21-24, 1924
- 7) Uemura M, Fujimura Y, Ko S, et al. : Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol* 91 : 20-29, 2010
- 8) Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, et al. : Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 99 : 1019-1029, 2008
- 9) Uemura M, Fujimura Y, Matsuyama T, et al. : Potential role of ADAMTS13 in the progression of alcoholic hepatitis. *Curr Drug Abuse Rev* 1 : 188-1196, 2008
- 10) Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, et al. : Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of



- plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis : relationship to endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 34 : S25-S33, 2010
- 11) Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al. : Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant* 40 : 251-259, 2007
  - 12) Ko S, Okano E, Kanehiro H, et al. : Plasma ADAMTS13 activity may predict early adverse events in living donor liver transplantation : observations in 3 cases. *Liver Transpl* 12 : 859-869, 2006
  - 13) Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. : Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 22 : 83-96, 2002
  - 14) Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, et al. : Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 6 : 2-9, 2008
  - 15) Rake MO, Flute PT, Pannell G, et al. : Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet* 14 : 533-537, 1970
  - 16) Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG, et al. : Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxemia in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1 : 521-524, 1974
  - 17) Fujiwara K, Ogata I, Ohta Y, et al. : Intravascular coagulation in acute liver failure in rats and its treatment with antithrombin III. *Gut* 29 : 1103-1108, 1988
  - 18) Knittel T, Neubauer K, Armbrust T, et al. : Expression of von Willebrand factor in normal and diseased rat livers and in cultivated liver cells. *Hepatology* 21 : 470-476, 1995
  - 19) Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. : Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultra-large von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 104 : 100-106, 2004
  - 20) Reiter RA, Varadi K, Turecek PL, et al. : Change in ADAMTS13 (von-Willebrand-factor-cleaving protease) activity after induced release of von Willebrand factor during acute systemic inflammation. *Thromb Haemost* 93 : 554-558, 2005
  - 21) Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, et al. : Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis : relationship to endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 34 : S25-33, 2010
  - 22) Lynn M, Rossignol DP, Wheeler JL, et al. : Blocking of responses to endotoxin by E5564 in healthy volunteers with experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 187 : 631-639, 2003
  - 23) Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, et al. : Therapeutic approach to regulate innate immune response by Toll-like receptor 4 antagonist E5564 in rats with D-galactosamine-induced acute severe liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 24 : 1089-1094, 2009
  - 24) Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, et al. : Salvage effect of E5564, Toll-like receptor 4 antagonist on d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 25 : 1009-1012, 2010
  - 25) Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, et al. : ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 43 : 1387-1396, 2008
  - 26) Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, et al. : A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura : correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood* 119 : 6128-6135, 2012

## トピックス

## 胆石形成の分子機序

胆石はその存在部位と構成成分により背景病態や形成の機序が異なる。また、食生活習慣などのライフスタイルの変化も胆石の生成に影響を与える。胆石の成因は胆石の種類により異なるが、それらの形成機序は、胆石主要構成成分の胆汁における過剰排泄、それに伴う結晶化による析出、さらに、胆道系における結晶の迅速な成長からなる。胆石成因の理解のためには、胆汁の生成、分泌、濃縮の生化学と生理学の知識も必要となる。本項では胆汁の生化学・生理学、コレステロール胆石の生成機序、ビリルビンカルシウム石の生成機序について概説する。

## 胆汁の生化学・生理学

肝臓では1日に約600~800 mLの胆汁が生成され、毛細胆管に分泌される。これが胆道系の始まりである。胆汁(肝胆汁と胆嚢胆汁)は水、有機物および無機イオンからなる体液である。その大部分は水よりなる。肝胆汁と胆嚢胆汁の組成を表V-3に示す。胆汁の主たる固形成分は、胆汁酸、胆汁色素、コレステロール、リン脂質である。このように胆汁は脂質成分の多い消化液であり、蛋白成分の多い唾液、胃液、膵液とは対照的である。胆汁脂質として、コレステロールとリン脂質は胆

表V-3 肝胆汁と胆嚢胆汁の組成

	肝胆汁	胆嚢胆汁	
pH	8	6.5	
水分	98	84	%
胆汁酸	2~20	15~100	mg/mL
リン脂質	1.4~8.1	8~50	mg/mL
コレステロール	0.5~1.6	1~4	mg/mL
ビリルビン	5~20	>100	mg/mL
Na <sup>+</sup>	150	300	mEq/L
K <sup>+</sup>	4	10	mEq/L
Ca <sup>2+</sup>	5	25	mEq/L
Cl <sup>-</sup>	90	15	mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	45	10	mEq/L

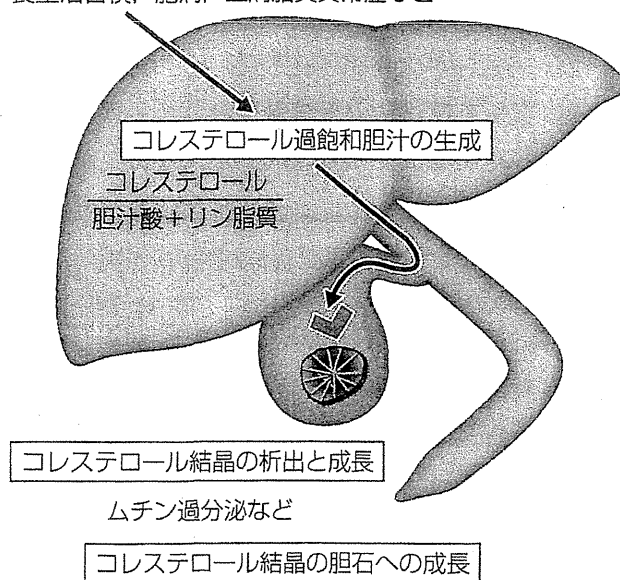
汁酸とともに分泌される。コレステロールとリン脂質の胆汁分泌は肝における胆汁酸の生成や分泌に影響される。

胆嚢は胆汁を貯留し、胆汁を濃縮する機能を有している臓器である。胆嚢において、肝胆汁中の電解質と水の約90%が吸収される。胆嚢胆汁は肝胆汁の5~10倍に濃縮される。ヒトでは、脂肪を含む食物が十二指腸に達すると、消化管ホルモンであるセクレチンとコレシスチキニンが分泌され、胆嚢は収縮し、オッディ(Oddi)括約筋は弛緩する。また、セクレチンにより胆管胆汁の分泌は増加する。これらの結果により胆汁排泄は促進する。

## コレステロール胆石の生成機序

コレステロール胆石の形成は多段階的、多因子的であり、その形成には主に、①肝脂質代謝の異常によるコレステロール過飽和胆汁の生成、②胆汁中コレステロール存在様式の不安定化に伴うコレステロール結晶の析出および成長、③胆嚢収縮機能異常に伴う結晶の胆石への成長の3条件が関与する(図V-18)<sup>1)</sup>。コレステロール過飽和胆汁はコレステロール胆石の形成に必要な条件ではあるが十分条件ではない。コレステロール結晶動態の亢進ならびに胆嚢収縮機能の異常は胆石形成の十分条件と考えられている。

食生活習慣、肥満、血清脂質異常症など



図V-18 コレステロール胆石の形成機序

## 1 ▶ コレステロール過飽和胆汁の生成

胆汁においてコレステロールは、胆汁酸、およびリン脂質により形成される混合ミセルの様式で胆汁中に溶存している。コレステロール過飽和胆汁は、コレステロールが胆汁酸に対して相対的に過剰な状態となり、コレステロール、胆汁酸、およびリン脂質の相対的濃度比から算出される溶存可能なコレステロール量の上限を上回る場合に生成される。

分子生物学の進歩により、コレステロール、リン脂質、胆汁酸の肝細胞から胆汁中への分泌は、肝細胞毛細胆管膜に存在する排泄型トランスポーター(輸送ポンプ)により行われることが明らかにされた。コレステロールは ABCG5/G8 により<sup>2)</sup>、リン脂質は ABCB4(MDR3)により<sup>3)</sup>、胆汁酸は ABCB11(BSEP)<sup>4)</sup>により分泌される。胆汁中へのこれら脂質分子の排泄量は、肝における脂質分子の合成量、胆管膜トランスポーターの機能により決定される。

さらに、コレステロール分泌に着目すると、毛細胆管腔へのコレステロールの分泌は ABCG5/G8 により、また、毛細胆管腔から肝細胞への再吸収は NPC1L1<sup>5)</sup>により行われている。最近報告された胆汁蛋白分子の NPC2<sup>6)</sup>は、胆汁に分泌された後に、ABCG5/G8の機能を賦活化させ、コレステロールの胆汁分泌を増加させることが明らかとなった<sup>7)</sup>。コレステロール胆石症におけるコレステロール過剰分泌の分子病態には、ABCG5/G8, NPC1L1, NPC2の機能連関が関与すると推測される。今後の研究成果が期待される。

## 2 ▶ コレステロール結晶の析出および成長

コレステロール過飽和胆汁からはコレステロール結晶が析出する。コレステロール胆石の患者では結晶析出に要する時間が短縮しており、さらにその成長も迅速である(コレステロール結晶動態の亢進)。胆汁中にはコレステロール結晶の析出動態に影響を及ぼす促進因子<sup>8)</sup>や抑制因子<sup>9)</sup>が報告されている。

## 3 ▶ コレステロール結晶の胆石への成長

コレステロール結晶は胆嚢内で肉眼的レベルの結石に成長する。この過程では胆嚢収縮機能の低

下が重要である。機能低下は結晶の胆石への成長の過程を促進すると考えられている。一方、収縮機能が良好であれば、結晶は速やかに排泄されるために、コレステロール過飽和胆汁であっても胆石には進展しないことが多い。

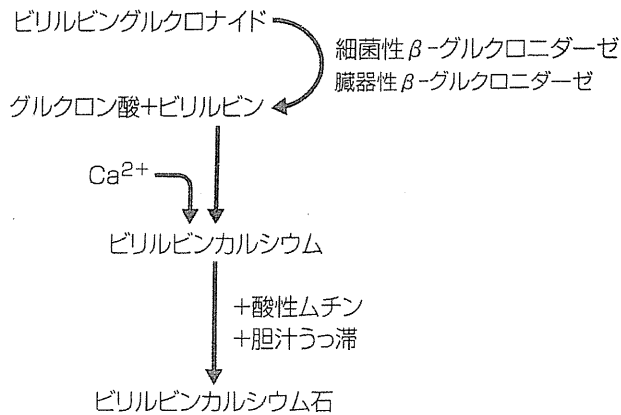
胆石診療ガイドライン(日本消化器病学会編)<sup>10)</sup>に掲載されているコレステロール胆石形成に関連する因子について紹介する。5F[Female(女性), Fair(白人), Fatty(肥満), Forty(40歳代), Fertile(多産)], 食生活習慣, 血清脂血異常症, 急激な体重減少, 胆嚢収縮機能, 腸管運動機能の因子は、上記のコレステロール胆石形成の各条件に密接に関連するものと考えられている。

## ■ ビリルビンカルシウム石の形成機序

ビリルビンカルシウム石の主成分はビリルビンカルシウムである。その生成機序は胆汁中の非抱合型ビリルビンとカルシウムの結合による。胆汁に不溶性のビリルビンカルシウムの析出が生じる過程には、ビリルビン骨格のカルボキシル基にカルシウムイオンの結合が起こる。通常、胆汁中のビリルビンの大部分はグルクロン酸抱合を受けた抱合型ビリルビンとして存在する。抱合型ビリルビンを非抱合型ビリルビンに加水分解する酵素はβ-グルクロニダーゼである。β-グルクロニダーゼには細菌由来のものと臓器由来の酵素が存在する<sup>11)</sup>。

ビリルビンカルシウム石患者の胆汁中のβ-グルクロニダーゼ酵素活性を調査したところ、大腸菌由来の酵素とほとんど同一の特性を有していたことから当患者のβ-グルクロニダーゼは細菌由来であると考えられている。また、大腸菌に加えて多数の細菌がβ-グルクロニダーゼ活性を有していることから、胆道感染がビリルビンカルシウム石の主な原因であることに異論はない。さらに、胆汁中の多核白血球にもβ-グルクロニダーゼ活性を有することが報告されており、胆石の成因と炎症病態との関連性が推測される。

このような過程で析出したビリルビンカルシウムは胆汁中に豊富に存在している酸性ムチンの架



図V-19 ビリルビンカルシウム石の形成機序

橋作用によって凝集し、強固な結石様凝塊が形成され、これが徐々に成長してビリルビンカルシウム石になると考えられている(図V-19)<sup>12)</sup>。

胆汁の生化学・生理学、胆石形成の分子機序について概説した。コレステロール胆石は、食生活習慣との関連性を有する結石症である。単なる胆嚢内のイベントではなく、肝臓や腸管における脂質代謝が深く関与する。これまでに蓄積されてきたエビデンスに基づき、今後、予防を視野に入れた病態研究のさらなる発展が望まれる。

#### ◎文献

- 1) Hay DW, Carey MC : Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semi Liver Dis* 10 : 159-170, 1990
- 2) Berge KE, Tian H, Graf GA, et al : Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290 : 1771-1775, 2000
- 3) Smith AJ, de Vree JM, Ottenhoff R, et al : Hepatocyte-specific expression of the human MDR3 P-glycoprotein gene restores the biliary phosphatidylcholine excretion absent in *mdr2(-/-)*. *Hepatology* 28 : 530-536, 1998
- 4) Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, et al : The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 273 : 10046-10050, 1998
- 5) Temel RE, Tang W, Ma Y, et al : Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 117 : 1968-1978, 2007
- 6) Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al : Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 290 : 2298-2301, 2000
- 7) Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, et al : NPC2

regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 140 : 1664-1674, 2011

- 8) Lee SP, LaMont JT, Carey MC : Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones. *J Clin Invest* 67 : 1712-1723, 1981
- 9) Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, et al : Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science* 225 : 514-516, 1984
- 10) 日本消化器病学会(編) : 胆石症診療ガイドライン. 南江堂, 2009
- 11) 大藪久憲, 田畑正久, 中山文夫 : 胆汁中ビリルビンの非細菌性脱結合. *胆と膵* 10 : 1335-1339, 1989
- 12) Maki T : Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone : role of *E. coli*, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann Surg* 164 : 90-100, 1966
- 13) 新谷史明, 伊勢秀雄, 高橋良延, 他 : 胆汁中ムコ物質. *胆と膵* 10 : 1335-1339, 1989

(正田純一)

## 総胆管結石症

choledocholithiasis

### 疾患概念

総胆管結石症と胆嚢結石症は同じ「胆石症」として扱われることが多いが、病態が異なるために、専門医としてはしっかりと区別してほしい。総胆管結石症は総胆管内に存在する結石による疾病である。定義上総胆管は解剖学的には胆嚢管合流部から乳頭までを指すが、臨床的には総肝管から乳頭部までの胆管に存在する結石は総胆管結石と称しているため、本項では後者の立場で解説する。

胆嚢結石とは異なり、有症状化が高率であることから、胆管炎発症時には重篤な状態に陥りやすいことから、無症状でも治療を検討する。胆管結石の発生に関しては胆嚢結石の落下(落下結石)と胆管内で発生する原発結石、数は少ないが肝内結石からの落下結石の3種類がある。落下結石の場合はコレステロール系結石や黒色石が多いが、原発結石では細菌感染と関連があり、ビリルビンカルシウム石が多い。