

日本内科学会生涯教育講演会

平成14年度 Aセッション

高齢者の内科診療

I. 消化器

1. 慢性肝炎の病態と治療

大西 三朗

Key words : B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, インターフェロン, ラミブジン, リバビリン

はじめに

わが国では年間約3万人の肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) が発生する¹⁾。その大部分は肝炎ウイルスによる肝硬変を発症母体とし、内訳はC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) が70% を、残りがB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) である。従って、感染の予防と、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎の肝硬変への進展を治療により阻止する事がHCCの発生を低下させる事につながる。

HBVの母児感染はワクチンと免疫グロブリン投与で約95%の予防が可能となり、わが国の保菌者はこの30年間で2%から0.5%へ減少した。輸血後のHBVの感染はなくなり、HCVの感染も激減した。15歳以下の若い世代ではC型肝炎の罹患は殆どないので、HCCの発生率は2015年をピークに、その後は減少すると予想されている。

1. 慢性肝炎のnatural history (図1)

B型慢性肝炎の発生母地は母児感染であり、乳幼児期に感染すると、免疫能が発達していないためにnew born toleranceにより持続感染が成立

する。一方、成人では急性肝炎は大部分は治癒するが、一部はウイルスの排除が不完全なために慢性肝炎に移行する。母児感染では大部分が思春期頃にtoleranceが破綻し、肝炎を起こして無症候性キャリアーに移行するが、残りは慢性肝炎が持続する。B型慢性肝炎はC型と異なり、しばしば急性増悪し、これを契機にHBe抗原からHBe抗体へのserological conversion (SC) を来とし、臨床的治癒 (GPT, GOTの正常化) をきたす。しかし、残りは肝炎が持続し40~50歳代には肝硬変に進展し、この中からHCCが発生する²⁾。

C型肝炎の蔓延は戦後の覚醒剤の乱用と、輸血その他の医療行為によると考えられている。C型の急性肝炎は症状が軽い³⁾が、60~70%が慢性肝炎に移行し、自然経過中にウイルスが消失するのは極めて稀である。初感染後、5~10年はGPT, GOTが正常の場合があるので注意を要する。これらの持続感染の発見にはHCV抗体のスクリーニング検査が有用である。その後は徐々に肝硬変へ移行し、B型より10歳遅い60歳頃からHCCが年率7%で発生する。

2. 慢性肝炎の病態

HBV感染症の病態を規定する二つの要因はウ

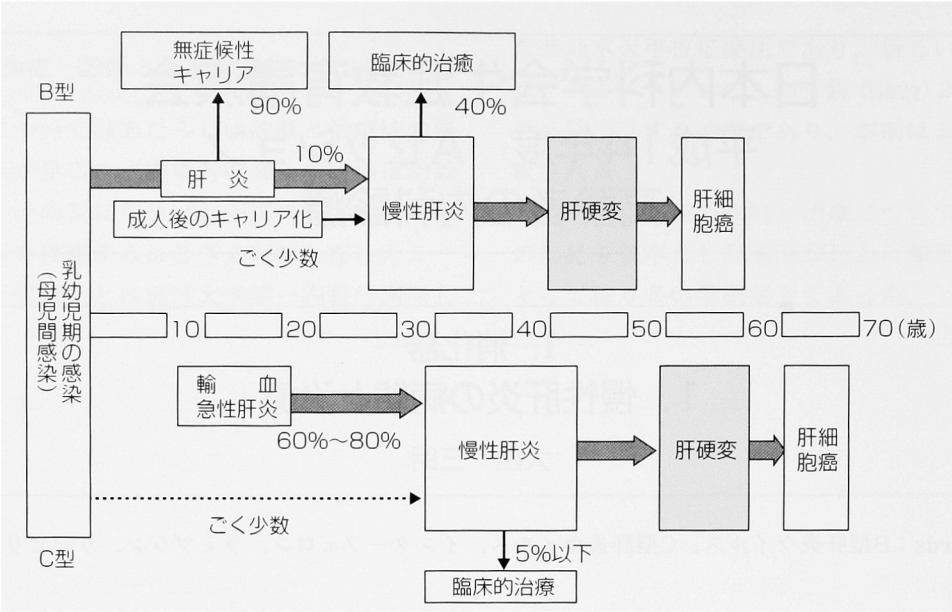


図 1 . B型、C型肝炎の臨床経過

表 . HBV 持続感染の病態

	GPT	ウイルス	免疫 反応
1. HBV healthy carrier	正常	+++	－
2. B 型 CH 活動性	↑↑	+	+
3. B 型 CH 非活動性 (SC)	正常	－	+

ウイルスの増殖と免疫である。急性肝炎でも慢性肝炎でもまずウイルスが増殖し、これに細胞障害性Tリンパ(cytotoxic T lymphocyte:CTL)が作動して感染肝細胞の排除、つまりGOT、GPTが上昇する。そして、病態を修飾する因子はウイルスの変異である。抗原性を変化(コアー蛋白の抗原性を変える変異、あるいは抗原決定基の欠失、HBs抗原の抗原性を失う変異など)させたり、増殖を低下(コアー遺伝子のプロモーターの変異など)させて免疫の攻撃から免れる。このウイルスの特徴は膨大な量のウイルス粒子とウイルス蛋白を放出し免疫系を抑制する。HBVはDNAウイルスであるが、RNAを鋳型に逆転写酵素によりDNAをコピーするレトロウイルス様

の増殖をする。また、ウイルスは肝細胞のDNAに組み込まれ種の保存をはかる。

ウイルスの増殖と免疫の関係はHBV持続感染の3病型(表)を比較すると理解しやすい。つまり、健康保菌者ではウイルスは多いが、免疫が作動しないために、また非活動性の慢性肝炎では免疫は作動しているがウイルスの増殖がないために共にGOT、GPTは正常である。一方、免疫とウイルス増殖の両方が揃っている活動性の慢性肝炎ではGOT、GPTが変動する。

HBVは完全長の-鎖と短い+鎖とより成る不完全な2本鎖の環状DNAウイルスである。DNAは3,200塩基から構成され、動物に感染する最も小さいウイルスである(図2)³⁾。しかし、HBVはフレームシフトと呼ばれる転写開始部位をずらす仕組みにより極めて巧妙に複数の蛋白を作る。転写体であるmessenger RNA(mRNA)は少なくとも4種類が存在する。3.5kbのmRNAはウイルスの増殖に最も重要で、コアー蛋白とDNAポリメラーゼをコードし、かつ-鎖DNAの鋳型(pregenome)となる。他はHBs抗原をコードする2.4と2.1kbmRNA、およびX蛋白をコー

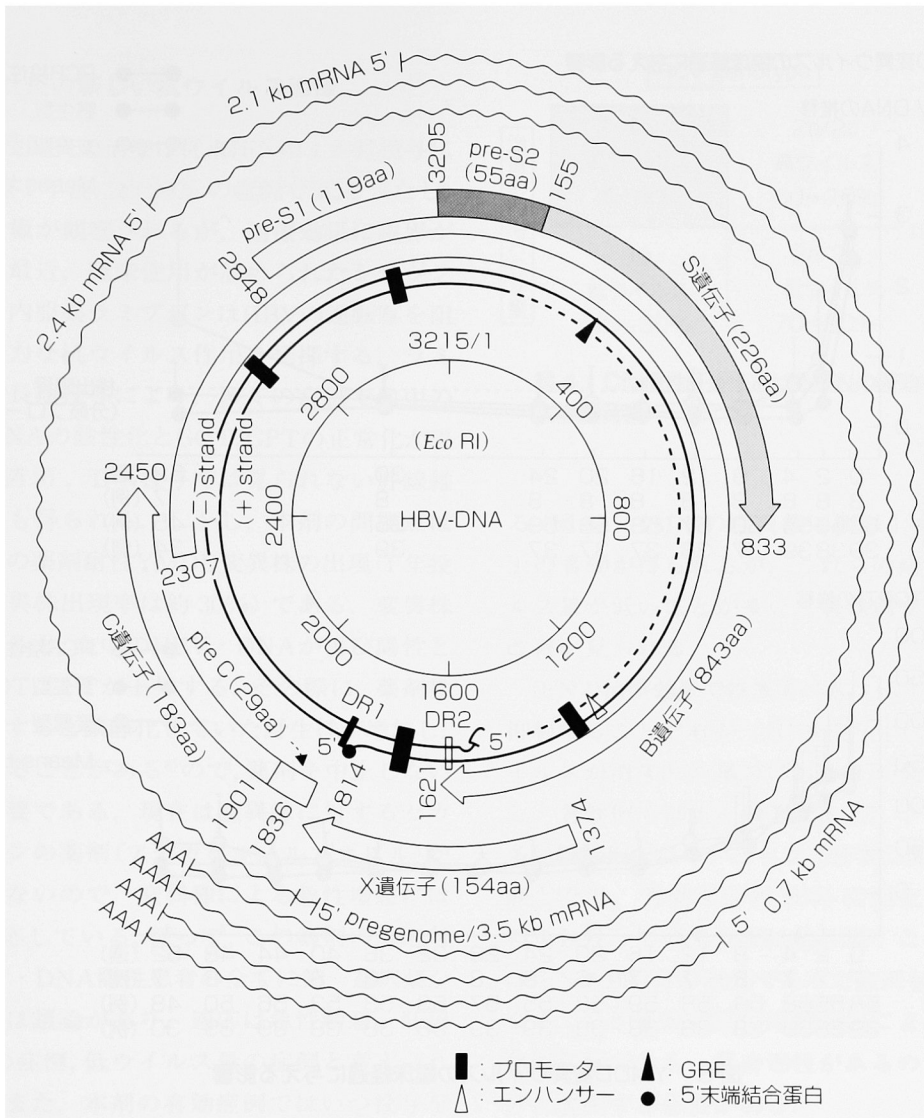


図2. HBV-DNAの構造と遺伝子構成²⁾

ドする 0.7kbmRNAである。

Pregenomeは上流域に転写調節部位があり複雑な調節を受けている。HBs領域遺伝子にはグルコシルコリド・レスポンスエレメントが有りステロイド薬の使用はウイルスの増殖を増強するので注意する。悪性リンパ腫でのステロイド使用後の劇症化はその例である。

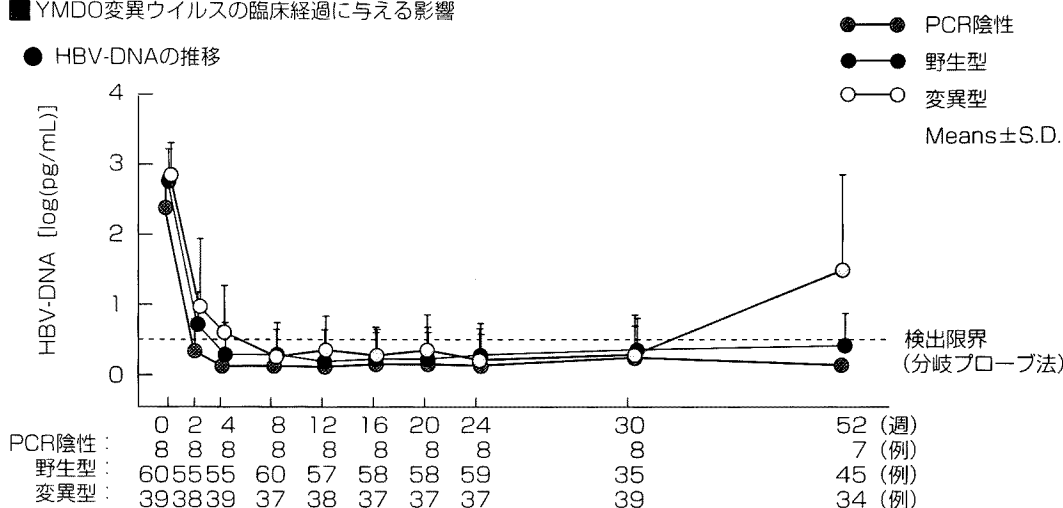
HBVのレトロウイルス様の増殖は、先ずウイルスが肝細胞内でDNAポリメラーゼにより短い+鎖が延長され完全長の2本鎖(covalently closed

circular DNA:cccDNA)となる。この環状のcccDNAはインターフェロン (IFN) 投与で消失させることが出来ない。cccDNAの-鎖からpre-genomeRNAが作られ、次いでこれを鋳型に-鎖DNAが作られる。そして-鎖を鋳型に+鎖DNAが作られ2本鎖となり、コア蛋白、エンベロプ蛋白と会合してウイルス粒子となる。

感染肝細胞はCTLにより壊される。CTLは感染肝細胞の膜表面に表出されたHLA class I分子とその溝にはまった標的抗原ペプチド(HBc抗原、

■ YMD0変異ウイルスの臨床経過に与える影響

● HBV-DNAの推移



● ALT(GPT)の推移

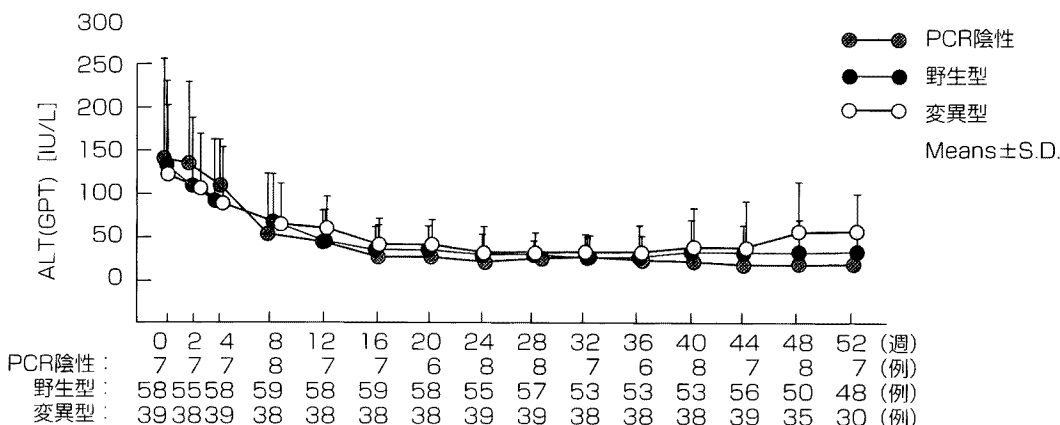


図3. YMD0変異ウイルスの臨床経過に与える影響

HBs抗原、ポリマーゼに由来する)をT細胞レセプターで認識し、アポトーシスに至らしめる。複数の抗原ペプチドに対する多くのCTLクローンが存在するが、HBc抗原ペプチドに対するCTLが肝炎の活動性に最も関与している⁴⁾。最近では、特定の抗原ペプチドに対するCTLの実数が蛍光標識したHLA・抗原ペプチドのテトラマーを用いて測定が可能である。また、NKT細胞の放出するIFN- γ がウイルスの増殖を抑制する⁵⁾。

HCVは1本の+鎖RNAウイルスであり、この+鎖RNAから翻訳された1本の大きな前駆体蛋白がウイルスおよび肝細胞由来の蛋白分解酵素

により切断され、構造蛋白と非構造蛋白になる。

HCV感染症が高率に慢性化する機序として、1) 表面抗原の変異率が極めて高く、免疫系からの排除を免れる。2) HBVに比して免疫原性が低い。3) ウイルスによるサイトカインの産成パターンが抗体産成を増強し、細胞性免疫を抑制する。4) ウイルス蛋白がIFNの抗ウイルス作用を抑制する事などが知られている。また、HCVは中和抗体の対応部位である表面抗原の超可変性のため感染予防ワクチンはない。

3. 慢性肝炎の新しい抗ウイルス治療

B型慢性肝炎の治療は従来IFNの1ヵ月投与により、治療1年後に約20%の症例でSCを来とし、臨床的治癒が観察されるが、治療効果に限界があった。最近、臨床使用が認められたシチジン誘導体の内服薬ラミブジンはHBVの逆転写を阻害し、強力な抗ウイルス作用を発揮する。ラミブジンの長期投与により、多くの症例で血中のHBV・DNAの陰性化とGOT, GPTの正常化が得られる(図3)。IFN投与では見られない肝線維化の改善も得られる。しかし、本剤の問題点は高い頻度の薬剤耐性YMDD変異株の出現(1年投与後の変異株出現率は約30%)である。変異株が出現すると、血中のHBV・DNAが再び陽性となり、GOT/GPTが上昇する。その際に、薬剤投与を中止すると鎮静化していた野生株が増加し、劇症化することがある⁶⁾ので、薬剤を中止しないことが肝要である。現在は変異株に対するセカンドラインの薬剤(アデカビル, ルブカビル)が使用出来ない⁷⁾ので、変異株による急性増悪にはIFNで対応している。従って、この薬剤の適応対象はHBV・DNA陽性患者の全てに第一選択薬かについては議論があり、適応は急性増悪、肝線維化F3の症例、低ウイルス量の症例と考えられている。また、本剤の有効症例ではいつ投与を中止出来るかについては明確な結論が出ていない。今後は、症例によりIFNの6ヵ月長期投与(1年後のSC率は45%と治療成績が向上している)とで治療法を選択することになる。

C型慢性肝炎のIFNの著効(ウイルスの持続的消失とGOT, GPTの正常化)に関する因子は1) ウイルス量, 2) genotype, 3) ウイルス NS 5AのISDR (interferon sensitivity determininigin region) の変異数である。

ウイルス量1MEQ/ml以下のgenotype 2a/2bの症例では約70%の著効率が得られるが、ウイルス量1MEQ/ml以上のgenotype 1b(日本人では70%を占める)では著効率は低く難治性であ

HCV genotype		1 Meq/ml (bDNAprobe)
治療前血清HCV量		
高ウイルス	1b 5~8%	2a/2b 50~70%
低ウイルス	1b 40~50%	2a/2b 70~90%

図4. C型慢性肝炎におけるIFNの著効率とウイルス学的背景

る(図4)。ISDRの変異数4個以上では70%以上の著効が得られるが、これらの症例ではウイルス量が低いことが多い。著効例では線維化の改善が見られる。

IFNの治療効果で特筆すべきはHCCの発生率を抑制することである⁷⁾。IFN投与中に一過性にウイルスが消失した場合にもHCCの発生率が低下し、著効例では更に顕著である。ウイルス量の多い難治例ではリバビリンとIFNの併用治療が可能となり、著効率が約20%に向上する(IFNの単独投与での著効率は約2%)。この併用療法はIFN単独投与が無効であった症例も全て対象となる。この薬剤の副作用は溶血による貧血と消化器症状である。催奇形性があるので避妊を十分に説明する必要がある。

慢性肝炎のIFN長期投与では頻度は低いが鬱状態と肺線維症が重篤な副作用であり、自己免疫疾患の増悪を見ることがある。鬱状態は深刻な副作用であり、治療中は前駆症状である不眠、食欲不振を問診することが大切である。

文 献

- 1) 肝がん白書 平成11年度 日本肝臓学会出版。
- 2) 肝臓病学 Clinical Science. 戸田剛太郎, 他編, 初版, 医学書院, 東京, 1998, 全817頁。
- 3) 三田村圭二: B型肝炎ウイルスの分子生物学. 日本臨床増刊号 分子肝炎ウイルス病学 下巻 3-13, 1995.
- 4) Maini MK, et al: Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8+ T cells associated with the control

- of infection. *Gastroenterol* 117 : 1386-1396, 1999.
- 5) Kakimi K, et al : Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 192 : 921-930, 2000.
- 6) Honkoop P, et al : Acute exacerbation of chronic hepatitis B infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 32 : 635-639, 2000.
- 7) Nishiguchi S, et al : Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995.
-