特集　ヘルスダイナミックス

B型肝炎のシミュレーション

桜井迪郎

1. B型肝炎

いわゆる「黄色い血」が社会問題となっていたのは10年ほど前のことだった．売血常習者の多くが，肝炎ビールスの保菌者であり，その血液を輸血された患者のかなりの数が輸血後ウィルス性肝炎(または血清肝炎)になっていた．現在では輸血用血液は原則としてB型肝炎ビールス(Hepatitis B virus 以下略してHBビールス)をチェックしており，かなり輸血後肝炎は減少している．

B型肝炎ビールスは，輸血後肝炎のもっとも重要な，また現在のところもっともよく研究されている病原体である．輸血後肝炎には，他にも病原体があることが確実であるが，その正体はいまのところまったく不明であり，仮に，C型肝炎，D型？，などということもあるが，複数あるらしいということしかわかっていない．またA型肝炎とは，従来から知られている流行性肝炎であり，輸血によって伝染することはないと考えられている．

B型肝炎の特徴はその症状の多彩なことである(**図1**)．

もっとも多いものは「急性肝炎」である(**図2**)．成人ならば食欲不振，嘔気，嘔吐，黄疸，白色便があり，血液検査で2カ月ほどにわたって異常が見られる．6カ月か1年程度の安静が必要とされ

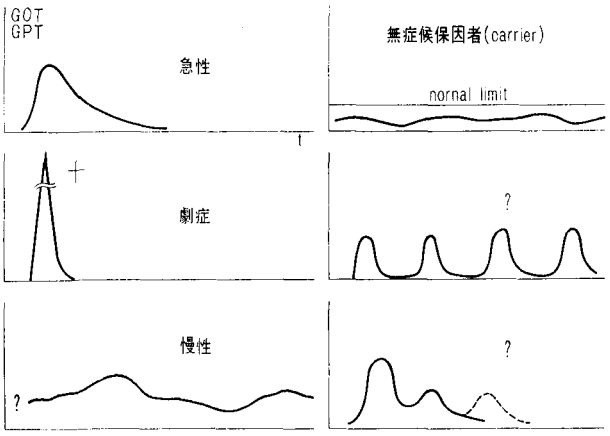

図1　B型肝炎のさまざまな経過のシェーマ
？のついているものは，Dudley の仮説では直観的には説明できない．

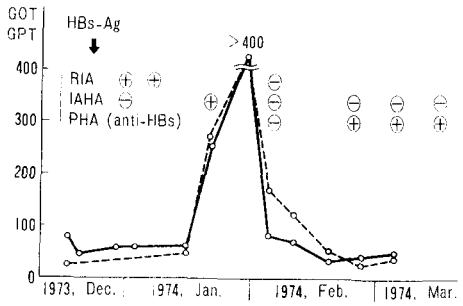

図2　典型的経過の急性肝炎の例(A.N.,9m,♂)
ビールス入り血液の輸血により発症，一過性に黄疸，肝機能異常が出現した．
GOT, GPT は肝細胞由来の酵素で，肝障害速度の指標
RIA, IAHA はビールス検出方法
PHA はビールスに対する抗体の検出方法

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

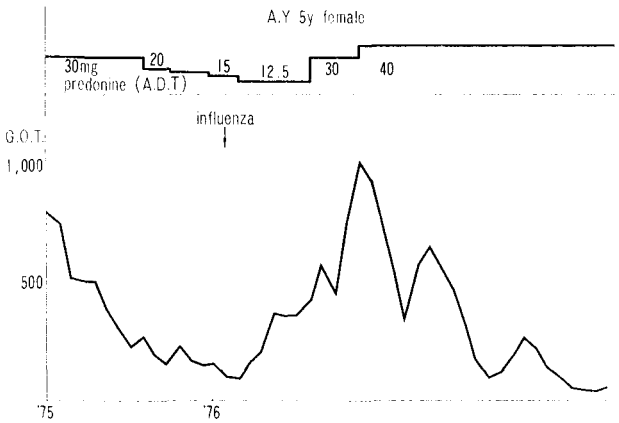

図 3 慢性肝炎の5歳の女児

副腎皮質ステロイド剤の predonine を減量したところ肝炎が悪化，増量してのち軽快.

るが，その後は発病前の健康体にもどる．小児はかなり症状が軽いことが多い．HB ビールスが体内に存在する期間も，一時的である．

「慢性肝炎」は肝機能障害が長期間つづく（**図3**）．症状は，黄疸，全身倦怠感などの急性肝炎の症状に近いものからまったく無症状で検査上肝機能異常が発見されるものまでいろいろである．HBビールスは慢性肝炎では体内から消え去ることはない．

発熱，意識障害等の症状ではじまり数日で死亡する型は，劇症肝炎といわれる．

急性肝炎様症状で発症しながら，回復しないか，あるいは回復がいちじるしく遅れ，死亡することの多い型は，急性肝炎といわれる．

そして，無症状で，検査上も肝炎の所見をまったく認めないにもかかわらず，HBビールスは常に血中に検出される型があり，無症候保菌者あるいは asymptomatic carrier または単に carrier といわれる．

このようにさまざまの病像が，単一のビールスで生じるということは，他の疾患ではこれまで考えにくいことであった．この理由は，HBビールス自身に肝炎あるいは肝障害を起こすことができないためと考えられている．すなわち，carrier が存在し，その本人は何の肝障害がないにもかかわらず，その血液中に存在するHBビールスが，輸血や多人数に同じ注射針で消毒せず注射するなどの行為によって他の人に感染すると，その人には肝炎が発生することは，B型肝炎の発生にはHBビールスに加えて別の要因が関与していることを意味していると考えられる．副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤の投与で肝炎の症状が軽くなること（図3），リンパ球機能に異常のある患者ではB型肝炎になると症状が軽く，HBビールスが消えにくいことは，肝炎発生の別の要因とはビールスに対する免疫機構であることを示しており，それはリ

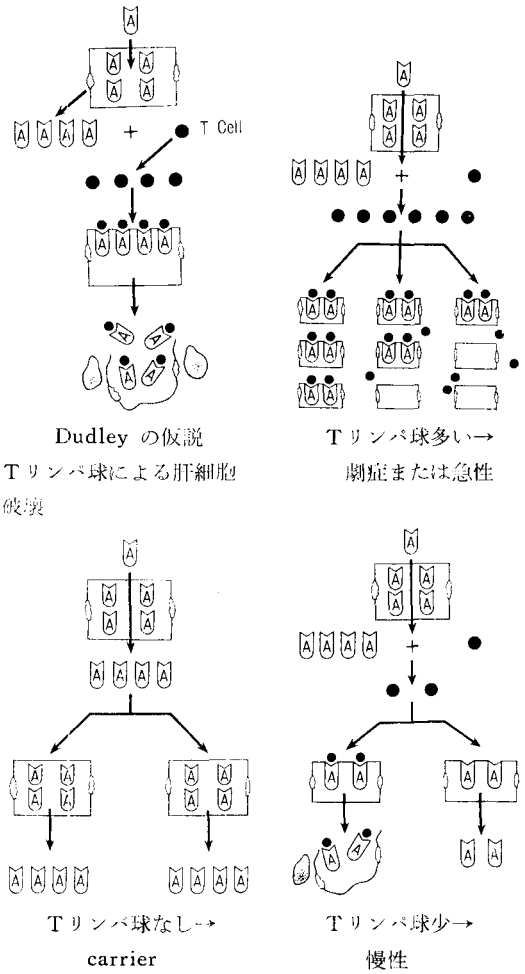

図 4 Dudley の仮説のシェーマ

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

ンパ球によって担われていると考えられる．そして急性および慢性B型肝炎の肝における炎症の主役は病理学的にも，リンパ球が主であることが知られている．リンパ球を主役とする免疫機構は抗体を主役とする免疫機構である体液性免疫に対して，細胞性免疫とよばれている．HBビールスが感染した場合の関与について，1972年に Dudley らが立てたつぎのような仮説があり，現在もっとも有力とされている(**図4**)．

体内に入ったビールスは肝細胞中に入りこみ，ここで増殖する．これらは細胞を破壊することなく細胞外へ遊出する．ビールスは異種抗原であるから免疫担当細胞であるTリンパ球に発見され，リンパ球は抗ビールス作用をもつようになる．このリンパ球はビールスを破壊するとき肝細胞ごとまとめて攻撃し，ここに肝炎が発生する．これを基本として各種のB型肝炎はつぎのように説明される．

正常な免疫力をもつ時は上述のようにすべてのビールスとすべての感染細胞が破壊される．重症度は感染をうけた細胞の数，ウィルスの毒力または量によると考える．重ければ劇症肝炎となって死ぬか，死をまぬがれれば，ビールスは完全に排除されるので治癒する．細胞性免疫が働かぬ時は肝炎にならない．これが carrier の状態である．Tリンパ球の機能があっても小さい時は，軽度の肝炎がつづくとともにビールスは根絶されない．これが慢性肝炎である．

筆者らはこの仮説を採用したモデルをつくった．

それはつぎのようなものである(**図5**)．

(1) ビールスは正常な肝細胞(NOR)に入り被感染肝細胞(TNF)にかえる．この移行はビールスの感染力(VRS2)の大小による．

(2) INFは一定の潜伏期間の後に，ビールスを放出する能力があって，細胞性免疫に対して感受性のある(標的となる)細胞(STV)となる．

(3) ビールスの放出をきっかけとして，細胞性，体液性免疫は作用をはじめ，肝炎が起こる．すなわちSTVは細胞性免疫(CMI)の大きさに比例して「肝炎」細胞(HEP)へと移行する．移行の速度をRHEPと名づける．

(4) HEPは一部は線維化して疫痕組織(FIB)となり，多くは再生して再び正常な細胞NORにもどる．このときビールスが残っていれば，再び感染を起こし，(1)の経過からくり返す．ビールスが残っていなければ最終的にはほとんどすべての肝細胞がNORとなり肝炎は治癒する．HEPと再生中の細胞は，肝細胞の本来の機能を停止していると考えられ，これが多数を占めれば，肝不全となって「患者」は死亡したものとみなす．

(5) ビールスは，STVでは細胞から生産され，RHEPの段階では肝細胞の破壊により，細胞中から放出される．

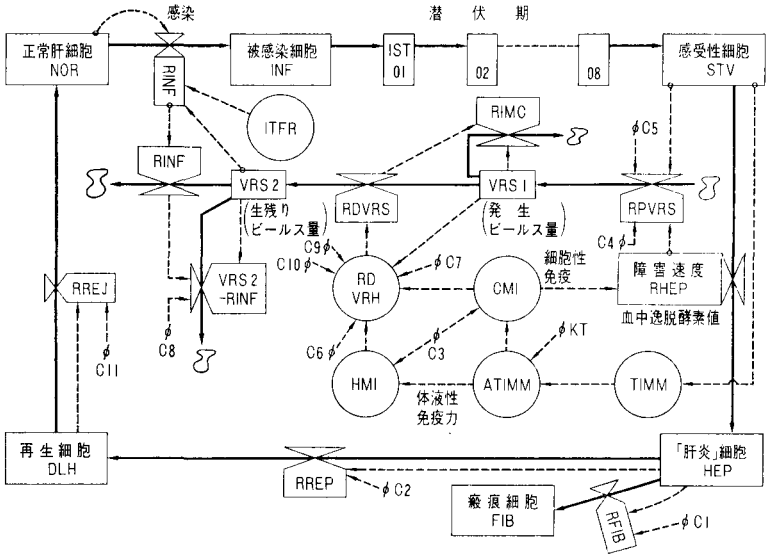

図5 B型肝炎モデルのフローダイナミックス
RIMC：免疫学的に中和されるビールス量
RINF：感染率

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

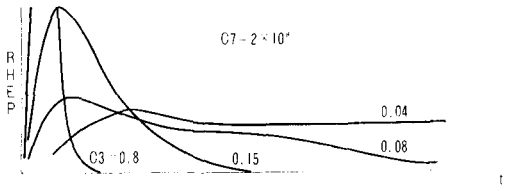

図 6

ビールス中和力が十分大きい条件のとき，肝炎の経過は細胞性免疫由来の肝細胞破壊力の値によって決定される．

これらの合計（ＶＲＳ１）は免疫力による中和吸収を受け減少する（ＶＲＳ２）．

これらの関係をＤＹＮＡＭＯの式で記述して，シミュレーションを行なった．

(a) 免疫学的ビールス中和力Ｃ７＝２×10^8で，細胞免疫力Ｃ３＝0.15のとき実際の中和力は，Ｃ3とＣ７の積に多く依存しているとする．これはモデルの基本構造であり，以下の項にも共通な条件とする．

ＲＨＥＰは，単一のピークをもち，時間の経過とともに，０に近づく．急性肝炎の経過がこれにあたる．

(b) Ｃ７＝２×10^8 で，Ｃ３＝0.8 のとき，ＲＨＥＰはきわめて急速に上昇し，ＨＥＰの増加は急激で再生はまだ十分でない．劇症肝炎はこのように経過すると思われる．

(c) Ｃ７＝２×10^8，Ｃ３＝0.08 のとき，ＲＨＥＰの低下は遅れる．これは肝細胞の破壊速度が遅れるということばかりでなく，発症初期にビールスの中和が十分でなく２度目の感染が起こるためでもある．

この(a)，(b)，(c)，をとおして，肝炎の重症度がＲＨＥＰの高さに比例しているものとすれば，ＲＨＥＰの変化をもたらす細胞免疫力の係数Ｃ３の変化によってのみ臨床像が変化することとなりその点では Dudleyの仮説によく合致する（**図 6**）．しかし，このモデルでは，初期値として，全肝細胞がビールスに感染する条件を設定しているわけで，Dudley の説にしたがえば，すべての肝細胞が破壊される条件になるから，かならず劇症型にならねばならないはずである．それがそうでないのは，肝臓が非常に再生力の強い細胞からなる臓器であることを，Dudley らは彼らの仮説に組み込んでいなかったからであり，このモデルにより補完されたとみなすことができる．

(d) Ｃ７＝２×10^8，Ｃ３＝0.04 のとき，もはやビールスは消え去ることなく，また弱いＲＨＥＰの上昇が長期にわたってつづく．慢性肝炎の状態である．Ｃ７がほとんど０であれば肝炎は起こらず carrier の状態となる．

ところで慢性肝炎はこのような定常状態の肝炎では，かならずしもない．図１の「？」つきで示したものがそれである．ＧＯＴ，ＧＰＴ値（肝細胞由来の酵素値で肝細胞破壊の指標である）は，治療の努力にかかわりなく，一進一退をくり返し，中には定期的に障害を生じたり，いつのまにか治癒してしまったりといったことが臨床家の，時に経験するところである．**図７**の症例は，筆者らの経験した患者の経過である．再生不良性貧血を原病にもつ患者が輸血後Ｂ型肝炎になってしまった例である．再生不良性貧血は，自力で血球をつくり出す能力が低下し，貧血，白血球減少，血小板減少をきたす病気であり，そのため免疫力の低下からいろいろ

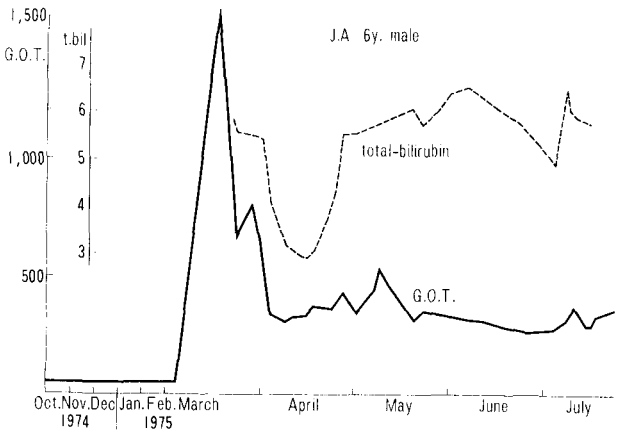

図 7 再生不良性貧血の６歳男児に輸血後Ｂ型肝炎が発症．２カ月ごとに悪化の小ピークをつくる．

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

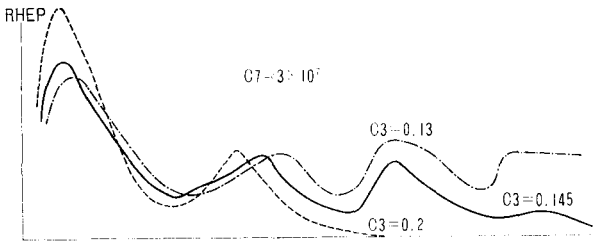

図 8

ビールス中和力の低い条件では，肝炎は多峰性の経過をとり，遷延したり慢性化したりしやすい．

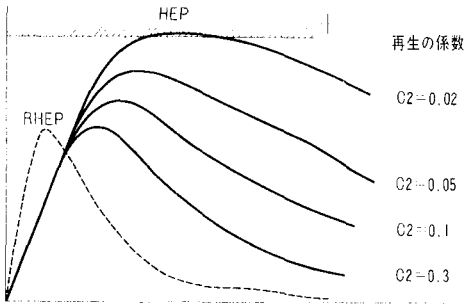

図 9

再生力に関する係数を変化させると，肝細胞破壊速度，RHEPは同じでも重症度HEPは異なる．
急性肝炎の発症要因

の感染を併発することがある病気である．そのうえ病気自体のもつ免疫力の低下に加えて，治療のために投与される副腎皮質ステロイド剤が，さらに輪をかけた状態となっていた．したがってこの患者も肝炎が慢性化してしまったわけであるが，興味深いのは発症時のGOT，GPT総ビリルビン値（T—Bil）のピークに約2カ月遅れて小さなピークがあり，さらにまた約2カ月遅れてもう1つの小さなピークがあることであった．患者が免疫不全状態にあることが，肝炎の経過に動揺をもたらしたのではないかと考えられた．Dudley の説では，免疫力の低下は慢性化をまねくとはいっているが，症度の動揺にまでは言及していない．われわれはつぎのような条件で再度シミュレーションを行なった(**図 8**)．

(e) ビールス中和能力を大きく低下させ，C7＝3×10^7 とした．このときC3＝0.2とすると，RHEPのピークは2つつくられた．

(f) C3＝0.145 とするとRHEPは4つのピークをつくって，長期に遷延した．

(g) C3＝0.13 では，RHEPはいくつものピークをつくりながら，決して0にはならなかった．

これら(e),(f),(g)の結果は，多峰性の経過をとることは免疫力の低下のうちでもとくにビールス中和能力に欠陥のある時に生じやすいことを示していると考えられた．また，そのような条件があれば，図のような一見 Dudley の仮説では説明できないように見える現象でも，このモデルで十分に説明し得ると考えられた．このRHEP動揺の原因を DYNAMO の output から検討すると，つぎのように説明できた．ビールス中和力が低いため，STVやRHEPが小さい時はビールスは吸収され，正常肝細胞NORはたまる一方となる．しかしSTVが大となったり，RHEPが大きくなると，ビールスは生き残り，それまでたまっていたNORを一度にドッと感染させる．これは一定時間の後にSTVとなるから，STVは再度急激に大きくなり，ビールスを大量に放出する．このようなサイクルが起こることが系の振動となりRHEPの動揺をひき起こすのだと考えられた．

話はB型肝炎と少しはなれるが，最初のころに述べたB型でない輸血後肝炎の1つ（仮にここではC型とよぼう）に潜伏期が長く，2つあるいは3つのピークをつくって病状が遷延する一群のあることが知られはじめている．この「C型」肝炎にも，B型肝炎と同じく carrier があると考えられているので，やはりこれもB型肝炎と同じ発症機構をもっている可能性が高い．もしそうであるならば，この「C型」肝炎ビールスは，B型肝炎ビールスに比べて免疫学的な中和を受け難いような性質を，（たとえば，抗体産生を妨害するとか，マクロファージが貪食しにくい構造をもっているとか）あらかじめもっており，そのような多峰性の経過をとることが推測される．これは，病原体

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

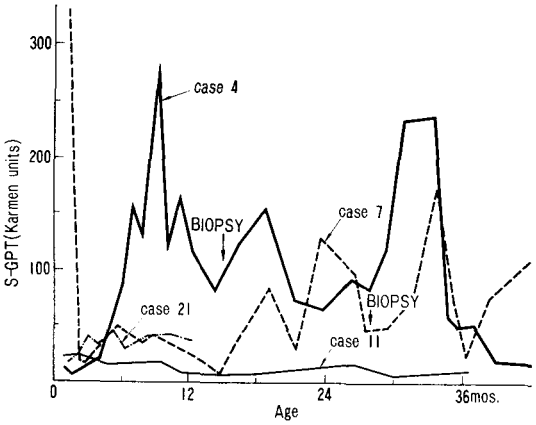

図10

carrier の母親から，子宮内あるいは産道で感染した児の経過．東大小児科例

も病像もはっきりしない，新しくわかった病気の発症メカニズムについての，われわれの夢物語である．

(h) C 7 = 2 × 10^8，C 3 = 0.2 と 1 の条件にもどし肝細胞再生の係数C 2を変化させた(**図 9**)．

C 2が小さい値をとると，障害された肝細胞HEPは，再生を遅らせられて次第に蓄積してくる．これは(b)に述べた劇症肝炎型の経過がRHEPのあまりにも大きいことがHEPの上昇を招くのとは異なり，RHEPは，より軽い急性肝炎様の経過であるにもかかわらず，HEPの「出口」がないために生ずる重症の肝障害すなわち急性肝炎をあらわすものと考えた．胎児，および新生児の血液中に見られるα胎児性蛋白 (α-fetoprotein 略してα-FP) は原発性肝癌の時にも高値をとって血中に存在することが知られ，これの検査は，原発性肝癌の早期診断に有力な武器となっているが，このα-FP は肝由来細胞の急激な増殖により発生することが知られており，肝細胞の再生力の指標ともなり得る．劇症肝炎や急性肝炎などの重篤な肝疾患を見たとき，このα-FPを測定することで，患者の生命の予後がきわめて悪いのか，それとも希望がもてるものかを判断することができることが知られているが，そういった知見とこのシミュレーションの結果とはよく合致する．

以上(a)から(h)までをとおし，B型肝炎の自然経過ともいうべきいろいろの経過が，Dudley の仮説を下じきにしたこのモデルでよく説明し得ており，周期的に増悪をくり返すような直観的には理解し難い経過をとる例についても，免疫学的条件の設定いかんによっては説明できることがわかった．もとより人間は社会的生物であり，完全に閉じた存在ではないから，いろいろの外乱が加えられることが常にあり，B型肝炎の経過もそれら外乱に修飾される．したがってB型肝炎はこのモデルだけでは説明できないことがまだまだ多い．たとえば小児は成長途上の人間であり，肝臓も，免疫機構もやはり成長の途上にある．母親が carrier で，胎内あるいは産道でHBビールスに感染したと思われる4例の乳児の慢性肝炎の経過を**図10**に示すが，それぞれ全く異なる経過をとっている．こういったことはいまだに説明をなし得ないでおり，今後の小児肝臓病学の課題のひとつである．

ところで，本モデルを使って，慢性肝炎に対する免疫学応用の治療のシミュレーションを行なった．

トランスファー・ファクターによる治療が1973年 Kohler らによって，またインターフェロンによる治療が1976年 Greenberg らによって発表された．彼らの報告によれば，いずれも有効であったというのだが，その説明を本モデルを利用してしてみよう(**図11**)．

トランスファー・ファクターは免疫リンパ球内にある物質で，記憶された異種抗原に対する免疫力を他のリンパ球に伝達する力をもつ．Kohler らは，急性B型肝炎に罹患して治癒した後の，免疫力の高まっていると思われる人からとった白血球より抽出したトランスファー・ファクターを慢性B型肝炎の患者に注射した．患者の肝機能は一時的に悪化したが，長期の後にはむしろ軽快し，血中ビールス量も減少した．

このモデルでは，定常状態になった慢性肝炎状態をあらかじめつくっておき，その細胞性免疫力

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

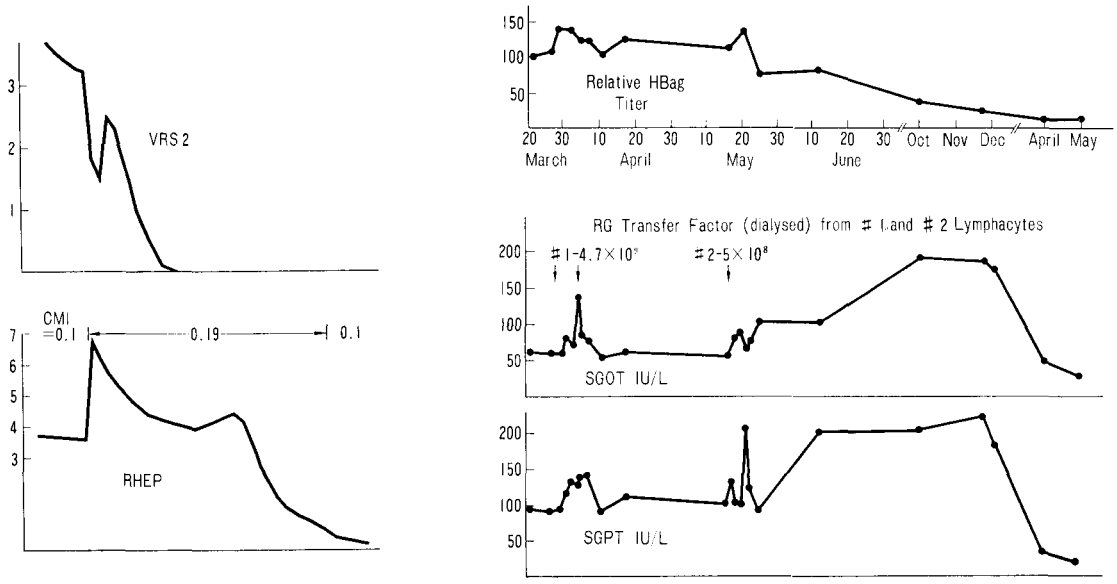

図 11 トランスファー・ファクターによる治療のシミュレーション
Peter F. Kohler et al. : Immunotherapy with Antibody, Lymphocytesand Transfer Factor in Chronic Hepatitis B. Cl. Im Immunopathology 2, 465-471, 1974.

CMIを一時的に上昇させ，細胞破壊力とビールスの中和力を高める操作を行なった．図11の左がシミュレーション，右が報告例である．よく似た経過となっていることがわかる．

われわれも，慢性B型肝炎があり，慢性腎炎をともなっている患者にトランスファー・ファクターによる治療を試みた経験を最近もつことができたが，いかなるわけか，肝機能検査の所見は，良くも悪くもならず，腎障害だけが悪化するというガッカリするような結果であった．技術的な問題なのかもしれない．この患者は，幸いなことに，その後副腎皮質ステロイドの投与により肝炎は軽快しそのうえ腎障害まで軽くなった．

インターフェロンというのは，生体のもつ非特異的な抗ビールス作用をもつ物質であるが，詳細はまだ不明の物質である．「抗ビールス作用」という言葉の内容もよくわからないくらいの物質であるが，これを慢性肝炎の患者に投与して治癒せしめたというのが Greenberg の報告である．その時，1人の患者は，インターフェロン投与中に一過性の肝障害の悪化があり，その理由は不明とされてい

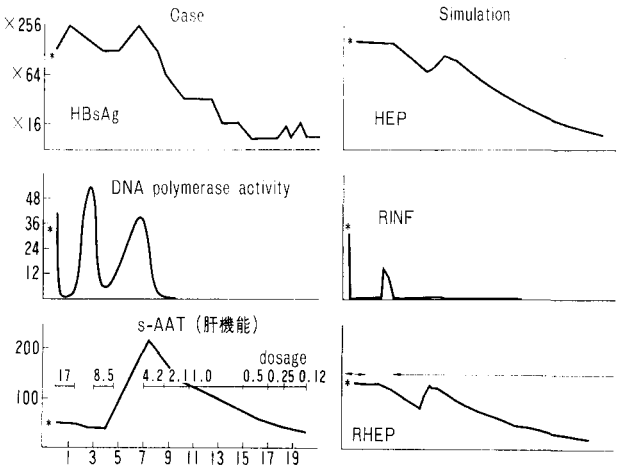

図12 インターフェロン投与の実例(左)と，そのシミュレーション(右)
実例は Greenberg et al. : Effect of Human Leucocyte Interferon on Hepatitis-B Virus Infection in Patients with Chronic Active Hepatitis. **N. Engl. J. Med. 295**, 517-523, 1976 より

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．

る．われわれは，この報告例のインターフェロンの投与方法が，はじめの2回が断続的であることに注目した．連続的に投与されていた他の患者はこのような肝機能の悪化がなかったからである．

われわれは，インターフェロンの効果を，ビールスの肝細胞侵入の段階で働くものと仮定した．細胞内への侵入を防ぐのか，侵入してからの増殖を防ぐのかはわからないが，インターフェロン投与に，中休みをおいて投与したと考えたシミュレーションを行なった．結果は**図12**である．左が報告例，右がシミュレーションである．報告例ほどではないが，シミュレーションでもRHEPの一過性の悪化が認められる．インターフェロン投与中にたまったNOR(正常細胞)は，その中休み中に一気に感染し，潜伏期間の後にSTVに達してRHEPを上昇させる結果となったのである．このことは，インターフェロンの効果の作用部位に関する先ほどの仮定をある程度裏づけるものであるかもしれない．

ここで，報告例の肝機能とシミュレーションのRHEPの上昇に差が出たことで，本モデルの欠陥のひとつが実は暴露されたものである．これまでのよいことづくめの説明と異なり，ここで欠陥が出てしまった理由として考えられることは，本モデルでは，免疫力は肝細胞破壊を行なってもビールス中和を行なっても，まったくその力を消費することがないとしたことであろう．現実には仕事をした免疫担当リンパ球は，それ相応に疲労するわけであるから，本モデルは現実と異なった仮定を立てたことになるのだが，これは，モデルを簡単にするためにあえてつくった仮定であり，インターフェロンの部分以外はボロを出さなかったものである．今後改良するべき第1のポイントとする予定である．

さて，以上のすべてを総括してみよう．

1. B型肝炎の特異な発症機構をモデル化することにより，その基本として採用したDudleyの仮説が，一見奇妙とも思われる症度に周期的変動のある慢性，遷延性の肝炎にも採用しうることを示した．
2. 「C型」肝炎が多峰性の経過をとる理由につき仮説を立てることができた．
3. 肝炎治療に役立てることが，今後できるかもしれない．
4. 抗ビールス物質インターフェロンの作用部位について，有望な仮定を設けることができたとともに，投与方法によって肝炎の悪化を招く可能性があることを示した．
5. 反省として，本モデルの免疫機構に関する部分は不完全であり，大いに検討を要することがわかった．

本研究は，桜井と東大小児科助教授　白木和夫氏，東大病院電算機企画室　開原成允氏，東京都老人総合研究所情報処理研究室　川村昇氏との共同研究であり，桜井が代表してこの論文を発表したものである．

さくらい・みちろう　1947年生　東大小児科
略歴：昭和48年東大医学部卒，同年東大精神科，同年秋東大小児科，49年静岡厚生連遠州総合病院，50年東大小児科助手，現在に至る．
専門：小児肝臓病学
関心：・小児期慢性疾患の経過の解析
・小児の成長過程と人格形成との関連……「おとなになること」とは？

昭和53年度春季研究発表会

下記の日程で予定しておりますのでご参加ください．

日　時：昭和53年5月31日(水)　研究発表会
6月1日(木)　〃
6月2日(金)　見　学　会
場　所：札幌教育文化会館（予定）

© 日本オペレーションズ・リサーチ学会．無断複写・複製・転載を禁ず．