

- ⑤ レンズ面に血液や脂肪が付着したときは、加温した滅菌水で拭きとる。
- ⑥ 観察が終わったら肝生検を行なう。
- ⑦ 脱気し、トラカール挿入部の創を縫合する。

■起こりうる合併症

1. 予測されるケース

観血的な操作が多いので、まれではあるが、重篤な合併症を起こしうる。合併症を起こしやすいのは、以下の場合である。

- 気腹針やトラカールの挿入時：腹壁からの出血，腸管，大血管などの内臓損傷。
- 気腹時：気腹針が正しく挿入されていないと，皮下，腹壁などの気腫や，気胸，縦隔気腫を生じる。
- 肝生検時：生検部位からの出血，胆汁漏出。

2. 合併症の治療

合併症のほとんどは，安静，補液などの保

存的治療で大事に至らず軽快するが，緊急に外科的処置が必要となることもあるため，検査中・後の被検者の観察が重要である。

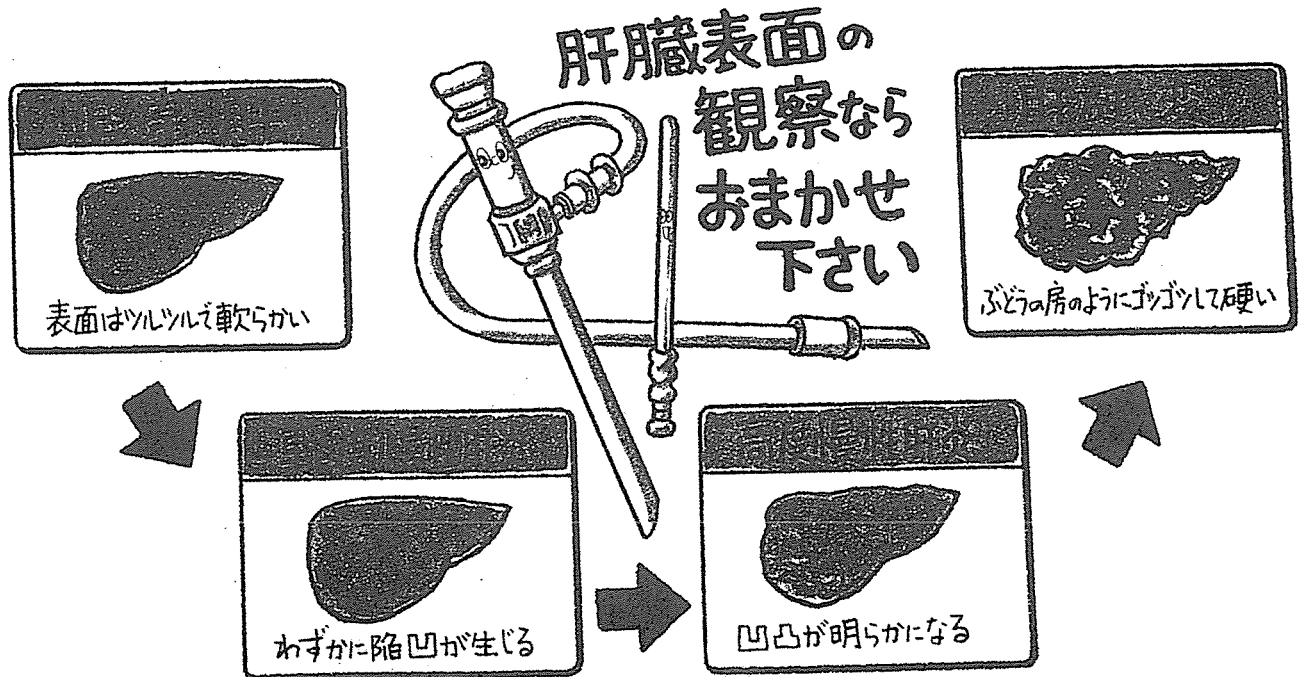
■腹腔鏡検査の禁忌

気腹により心肺機能に負担がかかるので，心不全，呼吸不全症例では危険である。

禁忌ではないが，検査困難例として，上腹部の手術歴や腹膜炎の既往があり，腹腔内に高度の癒着のある場合や，高度肥満者（いずれも気腹が困難），検査に非協力的な場合（原則として局所麻酔で行なうので，被検者の協力が得られないと危険）があげられる。

■検査時のケア

必要物品，術前のチェック項目は血管造影検査に準じる。



## 1. 気腹についての説明

気腹は腹腔鏡検査で不可欠の操作だが、ガスにより横隔膜が挙上され、強い腹部膨満感や呼吸困難感が生じる。

事前に十分な説明を行なうことで、被検者の心構えができ、当日の無用のトラブルを防ぐことができる。

## 2. 前処置

清潔操作が必要なため、体毛の濃い患者では前日に腹部の剃毛を行なう(図14)。その後、清拭しておく。

検査当日は、朝から絶飲食とし、完腸を行なう。便秘傾向が強い患者では前日に緩下薬を投与しておく。

医師の指示により、不安、疼痛除去を目的に鎮痛薬、鎮静薬を前投薬として使用する。塩酸ペチジン(オピスタン<sup>®</sup>)、ジアゼパム、硫酸アトロピンなどがよく用いられる。

## 3. 検査後

検査終了後6～8時間はベッド上安静を要する。肝生検を行なった場合は、止血のため、右側臥位をとらせることがある。

検査後1～2時間は血圧低下、胸腹部痛に注意しながらバイタルサインのチェックを行なう。

検査後に腹痛、吐き気、背部痛、肩痛を訴えることがよくあるが、これは検査時に気腹により腹膜が伸展された影響と考えられる。必要に応じて、医師の指示により鎮痛薬などを使用する。

食事や歩行は、医師の指示により開始する。通常は翌日から常食摂取とし、病棟内歩行も可能である。

# 肝生検

## ■何を目的として行なうか

肝組織を生検針で採取し、組織診断を行なう。肝炎の原因精査、進行度評価のために不可欠の検査である。

肝癌の診断には細径針を用いる(次項を参照)。

ウイルス性慢性肝炎では、進行度(軽度、中等度など)を評価するために、線維化やリンパ球の浸潤の程度を観察する。正常肝に近い軽度慢性肝炎では、顕微鏡レベルで門脈や肝静脈、肝細胞がバランスよく配列している。慢性肝炎が進行するにつれて、この配列が乱れ、門脈どうし、あるいは門脈と肝静脈を連結するような線維の束が生じてくる。またウイルスの活動を反映して、リンパ球の浸潤がみられる。

これらの変化がさらに強まると、太い線維の束に仕切られた肝細胞の塊がみられるようになる。これが肝硬変の所見である(□p.140)。

そのほか、脂肪肝では肝細胞内に大小の脂肪滴がみられる。原発性胆汁性肝硬変では、特異的な胆管の破壊像やリンパ球浸潤がみられる。

## ■腹腔鏡下で行なう場合

慢性肝炎や肝硬変では、部位によって進行度が異なる場合がある(たとえば、肝左葉は初期肝硬変だが右葉は高度慢性肝炎、というような場合)。そこで正確な診断のためには、腹腔鏡で全体的に肝炎の進行度を把握したうえで肝生検を行なうのが望ましい(□p.78)。

### ■超音波下で行なう場合

腹腔鏡の禁忌例・実施困難例では、より侵襲の少ない超音波下での肝生検を行なう。

前処置および検査後の注意は、腹腔鏡検査に準じる。

なお、被検者の苦痛は腹腔鏡に比べて軽度である。

### ■この検査に必要な物品

清潔操作で行なう。必ずしも手術室のような設備は必要なく、物品があればベッドサイドでも可能である。

- ・滅菌操作に必要なもの：消毒薬、局所麻酔薬、圧布。
- ・検査器具：超音波診断装置、穿刺用プローブ（専用のプローブがない場合は、通常用いるものに滅菌したビニールをかぶせるなどの工夫をする）、生検針、ゼラチンスポンジ、検体固定用のホルマリン液。

### ■検査時の注意

#### 1. 止血の確認

腹腔鏡下の肝生検では生検部位の止血が完全かどうかを直視下に確認できるのに対し、超音波下では肝臓の針孔からの出血は確認できない。したがって、検査後は血圧や脈拍などのバイタルサインに特に注意すべきである。

#### 2. 生検針の選択

生検針は、シルバーマン針、メンギーニ針またはツルーカット針などが用いられる。

シルバーマン針の場合は、生検後に止血のためのゼラチンスポンジを充填することで、後出血を予防できる。

いずれの針でも、14～18ゲージの太さで、

十分な量の検体を得る必要がある。

### ■肝生検の禁忌

高度の出血傾向がある例、腹水が多い例、うっ血性心不全や肝うっ血の著しい例は、止血が困難なため禁忌である。

止血に影響する薬剤（抗凝固薬、抗血小板薬）を服用している患者も原則禁忌である。行なう場合には薬剤を中止し、影響がなくなるまで検査を延期する必要がある。

肝膿瘍や、閉塞性黄疸による胆管炎のような炎症性疾患では、感染を助長する恐れがあり、禁忌である。

## 細径針腫瘍生検

### ■何を目的として行なうか

画像検査で肝腫瘍の存在を確認したが、その性質が判断できない場合に行なう。すなわち、癌であるか、癌ではない良性腫瘍か、癌とすれば肝癌かそのほかの臓器癌からの転移か、ということを確認するために、腫瘍と疑われる部位を直接穿刺し、その組織を得る検査である。

### ■検査時の注意

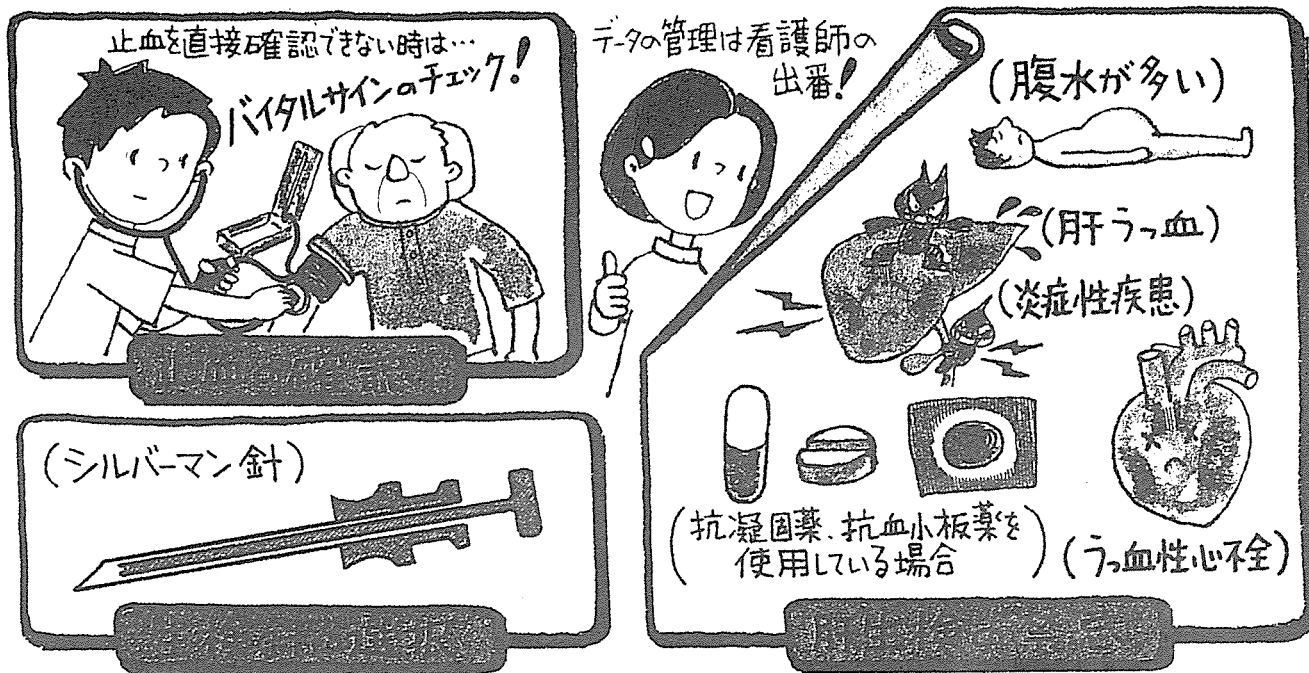
超音波下で腫瘍を確認しながら穿刺を行なうが、小さい腫瘍に確実に針を当てるには、術者の熟練を要する。

また、体位変換や穿刺の瞬間は腫瘍が動かないように息を止める、といった被検者の協力が不可欠である。

#### 1. 生検針の選択

生検針は、肝生検と異なり、21ゲージ程

# 肝生検時の注意



度の細径針を用いる。太い針を用いた場合、穿刺経路から腹膜や皮下、皮膚への癌細胞播種を生じる危険があるからである。

また、肝癌や肝血管腫のように血流の豊富な腫瘍では、太い針で穿刺すると、大量の出血を招く恐れがある。

真鳥針やソノプシー針がよく用いられる。

## 2. 出血に注意

腫瘍生検の対象になる患者の多くは、肝硬変を合併しており、血液凝固能が不良な場合が多いので、出血には特に注意すべきである。

肝生検の場合と同様に止血に影響する薬剤（抗凝固薬、抗血小板薬）を服用している患者も原則禁忌であり、行なう場合には薬剤を中止し、影響がなくなるまで検査を延期する必要がある。

## ■検査前後の処置

検査の前処置、検査後の処置は肝生検に準じる。

その他、感染を予防するために、抗生物質の投与を行なう。

# 慢性肝炎の 治療と看護

1. B型慢性肝炎の診断と治療
2. C型慢性肝炎の診断と治療
3. 慢性肝炎患者の看護
4. インターフェロン療法の実際
5. インターフェロン療法を受ける  
患者の看護

## 1

## B型慢性肝炎の診断と治療

慢性肝炎は、6か月以上の肝機能異常が持続している状態である。慢性肝炎の組織診断は、新犬山分類を基準としている（表1）。

わが国の慢性肝炎では、ウイルス肝炎が最も多く、そのうちの約20%を占めるのがB型肝炎ウイルス（HBV）によるものである。

## B型慢性肝炎とは

## ■ HBVの構造と免疫応答

HBVは直径42nmの球状ウイルスで、ゲノムは約3.2Kbの不完全2本鎖DNAである。

B型肝炎ではいくつかの抗原・抗体などのウイルスマーカーがあり、ウイルスマーカーの意味について理解する必要がある。HBV関連マーカーとその臨床的意義については、別項を参照されたい（☑ PICK UP p.50, 63）。

## ■ B型肝炎ウイルスキャリアとその経過

B型肝炎を知るためには、HBVの持続感染（キャリア）とその経過について理解する必要がある（図1）。

慢性肝炎はキャリアの患者から発症するものである。わが国におけるHBV感染者は、かつて人口の3%、300万人が存在するといわれていた。近年の母子感染予防事業による感染防御の実施や衛生環境の改善などによ

り、HBVキャリアは減少傾向にある。実際、青年層でのキャリア率は低下し、中高年でのキャリア率も1~2%と考えられている。

## 1. キャリア化

出生時や新生児期、乳児期の免疫機構が未発達な時期にHBVに感染した場合にキャリアになる可能性が高い。

感染経路は、分娩時あるいは出産直後にキャリアである母親から感染した母子感染（垂直感染）と、それ以外の水平感染の2つがある。わが国では、キャリアの大半が3歳までの乳幼児期の感染によるものである。

成人間の場合には、免疫機構が成熟しているためHBV感染後にキャリア化する可能性はまれであり、ほとんどが急性肝炎となる。

しかし、最近HBVのウイルスのゲノタイプがAの場合には、成人間感染でも慢性化する可能性が報告されている。

## 2. 無症候性キャリア（HBe抗原陽性）

乳幼児期にキャリア化した症例は、10歳代まで肝障害のない状態が続く。この時期を無症候性キャリアという。

組織学的には慢性肝炎の所見はないが、ウイルス学的にはHBV-DNA量は高値を示し、ウイルス増殖が強い状態である。

## 3. 肝炎期

キャリアが10歳代後半から20歳代にな

ると、免疫機構がHBVを非自己と認識し、HBVを排除しようとする反応が起こり始める。肝炎ウイルスと宿主の反応の場所は肝細胞であり、ウイルスを排除しようとする際に肝細胞も破壊されるため、肝炎が起こる。このため血清のAST、ALT値が上昇する。この時期が肝炎期であり、キャリアの多くが慢性肝炎に移行する。

HBVがHBe抗原陽性から陰性に変化し、さらにHBe抗体陽性になると（これをHBe抗原のセロコンバージョン [seroconversion] という）、HBV-DNA量が低下し肝炎が終息に向かうことが多い。

しかし、肝炎期が長く続いたり、炎症が激しい場合は慢性肝炎から肝硬変に移行することがある。このような場合は何らかの治療が必要となる。

さらに一部の症例では、HBe抗原が陰性化したのちもHBV-DNA量が変動し肝炎が持続する症例が存在する（このような症例はHBe抗原陰性症例の約40%である）。

#### 4. 無症候性キャリア（HBe抗原陰性）

HBe抗原陰性、さらにHBe抗体陽性期になりウイルス量が低値で安定化した場合は、ALT値も正常化し、肝炎期からHBe抗原陰性の無症候性キャリアになる。

このような時期でも原則的には定期的に経過観察が必要である。肝腫瘍の出現や肝炎の再燃が起こる可能性があるためである。

その後、肝機能の改善がみとめられた症例のなかから、HBs抗原が陰性化する症例が出てくる。このような症例はキャリアから離脱しその後の予後は良好であるが、頻度としては年率1%くらいであり、決して高くはない。

しかし、HBs抗原が陰性化しても肝細胞内にはHBVが存在していることが報告されている。したがってHBs抗原が陰性化して

表1 慢性肝炎の肝組織診断基準（新犬山分類 1996）

慢性肝炎とは、臨床的には6か月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続している病態をいう。組織学的には門脈域にリンパ球を主体とした細胞浸潤と線維化をみとめ、肝実質内には種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見をみとめる。組織所見には線維化と壊死・炎症所見を反映させ、各々線維化(staging)と活動性(grading)の各段階に分けて表記する。

staging	線維化の程度：門脈域より線維化が進展し、小葉が改築され肝硬変へと進展する段階を線維化なし(F <sub>0</sub> )、門脈域の線維性拡大(F <sub>1</sub> )、線維性架橋形成(F <sub>2</sub> )、小葉のひずみを伴う線維性架橋形成(F <sub>3</sub> )の4段階に区分する。結節形成傾向が全体にみとめられる場合は肝硬変(F <sub>4</sub> )と分類する。
grading	壊死・炎症の程度：活動性なし(A <sub>0</sub> )、軽度活動性(A <sub>1</sub> )、中等度活動性(A <sub>2</sub> )、高度活動性(A <sub>3</sub> )の4段階に区分する。すなわち活動性の評価は、ピースミール壊死、小葉内の細胞浸潤と肝細胞の変性ならびに壊死(spotty necrosis, bridging necrosisなど)で行なう。

F<sub>0</sub>: 線維化なし F<sub>1</sub>: 門脈域の線維性拡大 F<sub>2</sub>: 線維性架橋形成  
 F<sub>3</sub>: 小葉の歪みを伴う線維性架橋形成 F<sub>4</sub>: 肝硬変  
 A<sub>0</sub>: 壊死・炎症所見なし A<sub>1</sub>: 軽度の壊死・炎症所見  
 A<sub>2</sub>: 中等度の壊死・炎症所見 A<sub>3</sub>: 高度の壊死・炎症所見

も、将来強力な化学療法を施行したり、移植を受けたりした場合に免疫が抑制され、HBVが再増殖する可能性はある。

#### ■ウイルス量

上記経過でも示されているように、ウイルス量はHBe抗原陽性の無症候性キャリアの時期が最も多い。

その後、肝炎期になるとウイルス量はやや低下し、HBe抗原が陰性化するとさらに低下する。

HBe抗原が陰性（またはHBe抗体陽性）

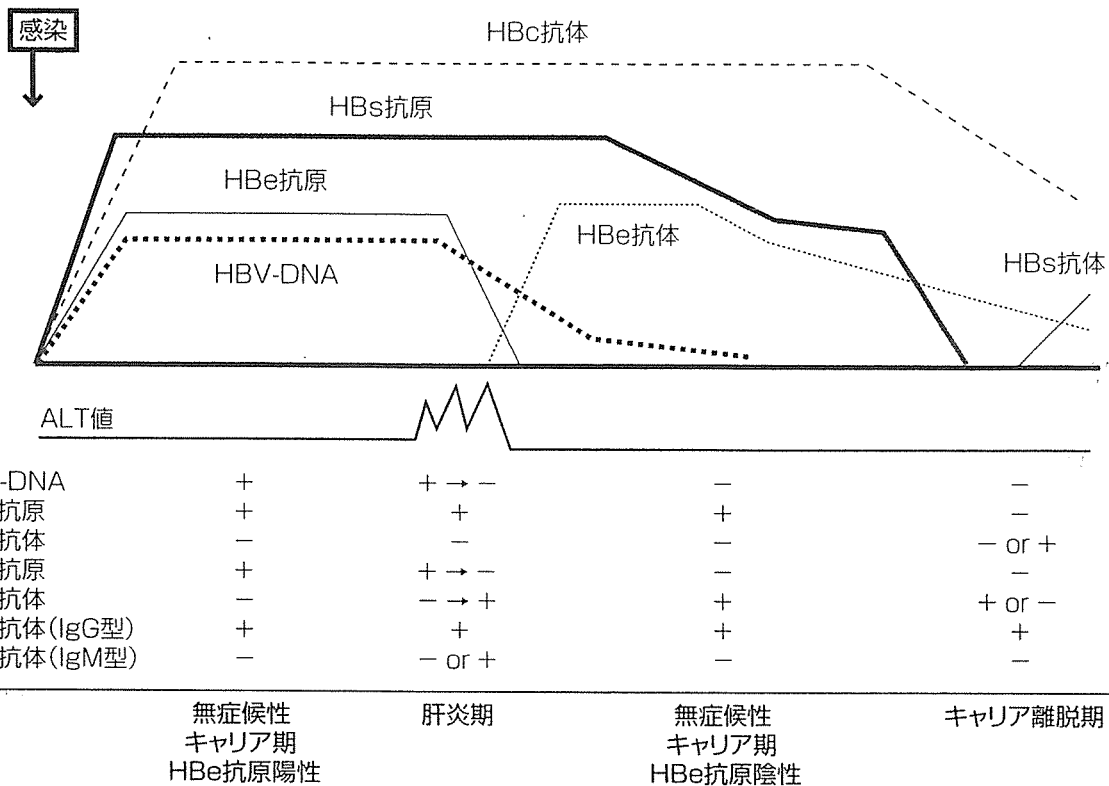


図1 HBV キャリアの経過とウイルスマーカーの推移 (持続感染)

NOTE

HBV ゲノタイプ

HBV には世界的に 8 つの遺伝子型 (ゲノタイプ: A-H) が報告されているが、わが国ではゲノタイプ B と C が主体であり、主として乳幼児期に感染しキャリア化したものである。一方、欧米ではゲノタイプ A と D が多い。このうちゲノタイプ A の HBV は成人の感染においてもキャリア化する可能性が指摘されている。最近わが国においてもゲノタイプ A の感染は都市部を中心にみとめられており、成人の急性肝炎からの慢性化症例が広がってきていることが問題となっている。

の時期では、多くの症例が低ウイルス量 (一般的には  $10^5$  コピー/mL 以下) となる。さらにキャリアから離脱した症例では、ウイルス量は陰性化 (amplicor HBV monitor で 2.6 コピー/mL 以下) が持続する。

B 型慢性肝炎の症状と診断

■症状

慢性肝炎は特別な症状をみとめないことが多い。少ないながらも倦怠感、腹部の違和感、食欲不振などをみとめることはある。

急性に高度の肝障害が出現した場合は、眼

球・皮膚の黄疸、褐色尿などの急性肝炎様の症状が出現することがありえる。

■診断

1. ウイルスマーカー

B 型肝炎の診断はウイルスマーカーによる。B 型慢性肝炎の症例はキャリアであるため、HBs 抗原が陽性であり、HBc 抗体は高力価で陽性である。

HBe 抗原の有無は治療法や経過観察時に関係する。

2. 肝生検

慢性肝炎と確定診断するには肝生検が必要である。組織学的には門脈域にリンパ球を中



心とした細胞浸潤があり、実質内に種々の程度の肝細胞変性・壊死をみとめる状態である。

超音波下の肝生検では診断の確実性が劣る場合があり、腹腔鏡下での施行が望ましい(表1)。

### 3. 家族歴

HBV キャリアの診断には家族歴の聴取が重要である。

キャリアは母子感染が多いため、家族内で患者の集積がみとめられる。家族内のほかの患者の経過や予後、治療に対する反応性などを聴取することは、治療を行なううえでも臨床的に有用な情報を得られることが多い。

### 4. 鑑別診断

鑑別診断としては、脂肪肝、アルコール性肝炎、他のウイルスとの重複感染などがある。

脂肪肝との鑑別にはBMI (body mass index) と腹部超音波検査が有用である。また、肝生検の結果も重要であり、肝臓内の炎症所見と脂肪化の程度を評価する。

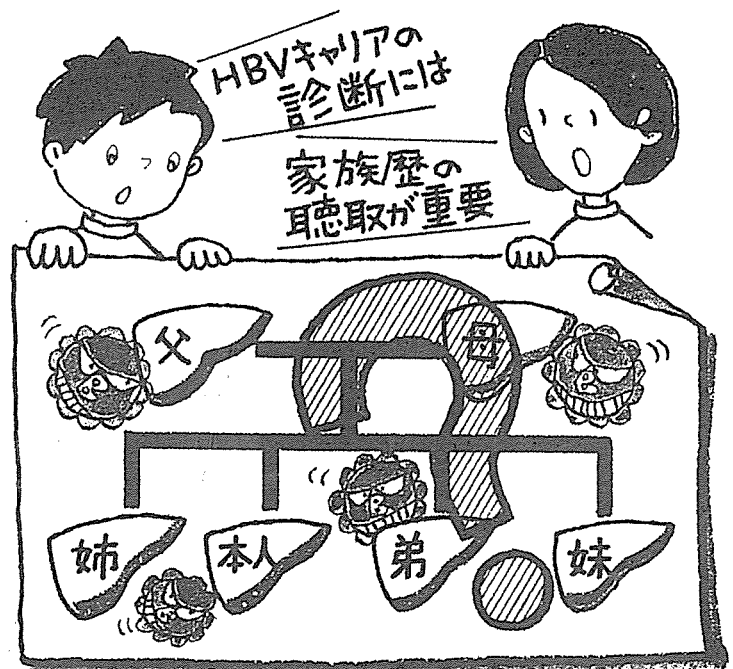
アルコール性肝炎については、アルコール摂取量を問診にて把握する。γ-GTPが高い傾向にあるが、禁酒によって肝機能が改善することも重要な所見である。

B型肝炎以外にもC型肝炎などのウイルスの重感染をみとめることがあり、一度はチェックしておく必要がある(☐ p.65)。

B型肝炎の感染があり、肝炎が発症しているものの急性肝炎・肝硬変との鑑別が問題となることがある。肝硬変の場合は、腹部超音波検査や肝生検、腹腔鏡検査、採血データにて鑑別できる。

一方、急性肝炎との鑑別は難しいことがある。過去に検診などで血液検査がなされておらず受診した場合、急性肝炎と慢性肝炎の急性増悪の鑑別が必要である。

一般的に、急性肝炎ではIgM型HBc抗体



が高抗体価であることや、慢性肝炎症例では経過中にHBs抗原が陰性化することがまれであることなどが、診断に重要である。急性肝炎が疑われる場合には、感染機会の有無(性交渉や医療行為など)についても聴取する必要がある。さらに腹部超音波検査やTTT、ZTTなどの膠質反応、γ-グロブリン、γ-GTPなども参考にする。

## B型慢性肝炎の 治療方針(治療の目標)

治療の最終目標はHBs抗原の陰性化であるが、HBs抗原が陰性化する可能性は高くない。

そこで第一目標は、HBe抗原の陰性化、HBV-DNAの低値安定化とALT値の持続的

正常化である。このような状態が続いた症例のなかから、HBs 抗原が陰性化する症例が出現する。

### ■ HBe 抗原陽性の症例

HBe 抗原陽性症例での治療の適応は、慢性肝炎で ALT 値の変動が続く症例である。たとえ HBe 抗原陽性であっても、ALT 値が正常の症例では抗ウイルス薬をはじめとする治療は効果がみとめられない。

また、若年の症例（25 歳以下）では、肝炎の程度が軽ければ無治療でしばらく経過観察する場合もある。若年の症例では、無治療にても自然経過で HBe 抗原の陰性化が得られる可能性があるからである。

若年でなく、また慢性肝炎であり、肝炎の持続する症例では、抗ウイルス薬を中心とする治療が必要である。現在抗ウイルス薬としては、インターフェロン、ラミブジン治療が主体である。また、患者自身の免疫力を利用したステロイド離脱療法も施行される場合がある。

### ■ HBe 抗原陰性の症例

HBe 抗原陰性で肝炎の持続する症例では、慢性肝炎の進行した症例を中心に治療が行なわれる。

HBe 抗原陰性で肝炎のみとめられる症例は比較的年齢が高い傾向にあるが、治療の目標は HBV-DNA の低値安定化と ALT 値の正常化である。

ステロイド離脱療法はこの場合、適応にはならず、インターフェロンやラミブジン治療が主体である。

## B 型慢性肝炎の治療の実際

### ■ インターフェロン

現在のインターフェロン療法（6 か月）は、HBe 抗原陽性の慢性肝炎症例に適応となっている。インターフェロンは、ALT 値が上昇した後のピークを過ぎた時点で開始することが望ましい。

6 か月間のインターフェロン療法での効果は約 20% であるが、若年症例（35 歳未満）で効果が高い。

### ■ ラミブジン療法

ラミブジンは核酸系逆転写酵素阻害薬であり、1 日 100mg を内服する。副作用としてまれに悪心、皮疹などをみとめるのみで、非常に安全性の高い薬である。

#### 1. なぜ効くか（作用機序）

HBV が複製される際、RNA を鋳型にして DNA を合成する過程（逆転写の過程）で、基質として A（アデニン）、T（チミン）、C（シトシン）、G（グアニン）の 4 つの塩基のデオキシヌクレオチドが使用されるが、ラミブジンはこの 1 つであるデオキシシチジン（dCTP）に類似した構造をしている。このため DNA の合成過程において、シトシンの代わりにラミブジンが取り込まれ、chain terminator（連鎖停止剤）として作用し、DNA 合成を終焉させる（図 2）。

実際ラミブジンは、過去の治療薬と比較しても、より強力に HBV に対して増殖抑制効果を示し、B 型慢性肝炎に対する新しい治療薬として使用されている。

## 2. どのように効くか (ラミブジン治療成績)

わが国におけるラミブジンの治療成績を述べる。

HBe 抗原陽性例における 1 年目, 2 年目での HBe 抗原陰性化率はそれぞれ 42%, 45% であり, HBe 抗原のセロコンバージョン率はそれぞれ 28%, 25% であった。

一方, HBe 抗原陰性症例に対するラミブジンの効果は, ALT 値の正常化率が 1 年目, 2 年目でそれぞれ 89%, 82% であり, HBV-DNA の陰性化率 (branched DNA probe assay: <0.7 Meq/mL) はそれぞれ 93%, 92% であった。

これらの治療成績はいずれも, 従来の治療法と比較して良好な成績である。

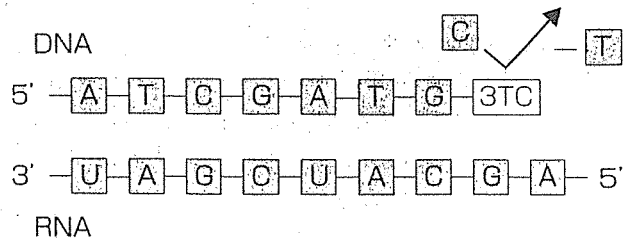
図 3 に長期のラミブジン投与にて経過良好な症例を示す。治療開始時 56 歳, HBe 抗原陽性の症例である。ラミブジン投与によって HBe 抗原の陰性化がみとめられるとともに, HBV-DNA, ALT 値ともに長期に低値で安定化している。肝組織像は開始時 F<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> (中等度の慢性肝炎) であったが, 7 年後には F<sub>1</sub>/A<sub>0</sub> (初期の慢性肝炎) と改善をみとめている。

## 3. ラミブジン治療の課題

ラミブジン治療の大きな問題点は, 投与中止により肝炎の再燃を起こす可能性が高いことと, 薬剤耐性株 (HBV ポリメラーゼ領域内の YMDD motif の変異を伴うウイルス) の出現である。

中止後肝炎再燃率が高率 (約 75%) であるため, 現在は長期投与を施行することが多い。

HBV の耐性ウイルスの出現は, 一般的には 6~9 か月の投与後に出現し始め, 治療の長期化とともに増加する。わが国の成績においても同様であり, 1 年目, 2 年目, 3 年目



ラミブジン (3TC) はデオキシシチジン (dCTP) と類似した構造を有し, chain terminator (連鎖停止剤) として作用し, DNA 合成を終焉させる。

図 2 ラミブジンの作用機序

●56歳 HBV ゲノタイプC HBeAg(+)

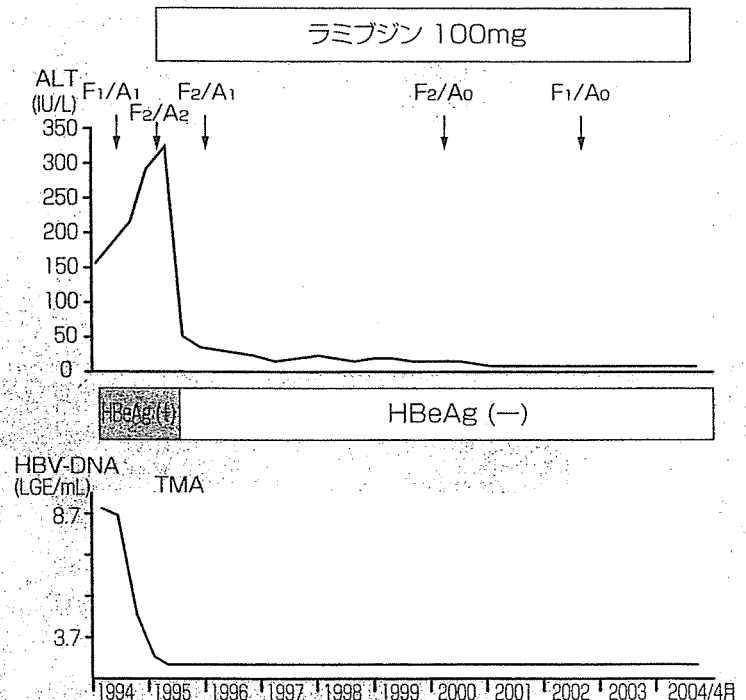


図 3 ラミブジンを長期投与し経過良好な症例

の耐性ウイルスの出現率は, それぞれ 13%, 26%, 29% であった。

耐性ウイルスが出現しやすい症例は, 治療開始時 HBV-DNA 量が高値 (branched DNA probe assay: 100 Meq/mL 以上) の症例, HBe 抗原陽性の症例である。

一般的には、耐性ウイルスの出現時は無症候性であるが、その後3～4か月後からHBV-DNAの上昇（breakthrough）とALT値の上昇（breakthrough hepatitis）が多く、の症例（90%以上）でみとめられる。

耐性ウイルスによる肝炎の程度は軽いといわれている。しかし、一部症例では耐性ウイルスによって重症肝炎を発症することが報告されている。耐性ウイルス出現により肝炎の再燃がみとめられた場合には、何らかの対処が必要である。

ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対して抗ウイルス作用のある治療薬としては、インターフェロン、逆転写酵素阻害薬の一種である核酸アナログ製剤（adefovir dipivoxil：アデフォビル、entecavir：エンテカビル）が有効である。

インターフェロン投与では、ある程度は肝

炎のコントロールが可能であるが、副作用と投与期間が限定されていることが問題点である。そのため現在は、上記核酸アナログ製剤の投与が施行されている。

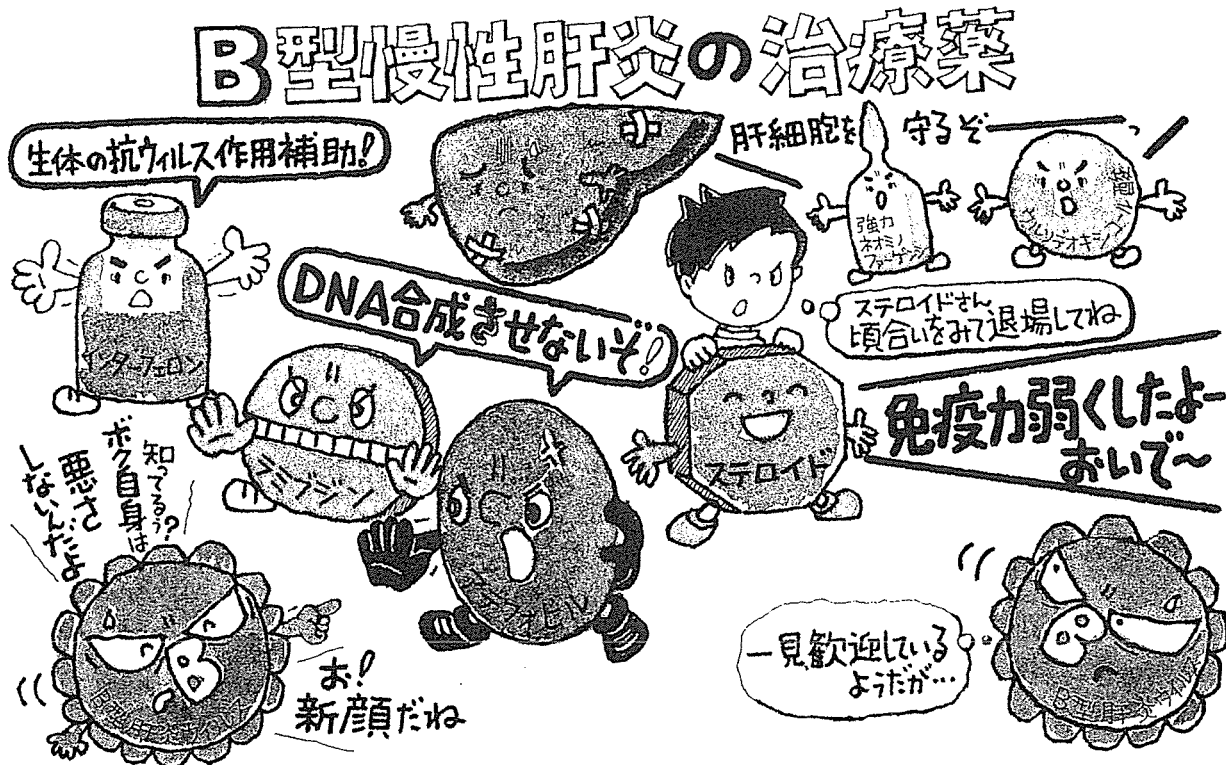
### ■アデフォビル治療

現在、わが国でラミブジン耐性ウイルスに対する肝炎に対して保険適応のある核酸アナログ製剤は、アデフォビルのみである。

#### 1. なぜ効くか（作用機序）

アデフォビルはA（アデニン）に類似した構造であり、米国では2002年9月にHBVに対して承認された経口薬である。

アデフォビルは実験系で、HBVの野生株（ラミブジン耐性でないウイルス）に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有する



のみならず、ラミブジン耐性株にも有効であることが示された。

## 2. どのように効くか (治療成績)

実際の患者においても、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎再燃例に対して有効性が確認されている。欧米でのラミブジン耐性ウイルスに対するアデフォビルの投与成績では、HBV-DNA量を $10^2 \sim 10^4$ 分の1に減少させALT値の改善をみとめている。

わが国においても2004年12月にラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対して、アデフォビル1日10mgの投与が保険適応となっている。この場合、ラミブジンはアデフォビルと併用投与する必要がある。

筆者の施設におけるラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対するアデフォビルの投与成績を述べる。

2002年11月から2004年12月までにアデフォビルを開始し6か月以上の投与期間のある87例を対象とした。いずれの症例もラミブジンは中止せず1日10mgのアデフォビルとの併用投与を施行している。

アデフォビル開始後HBV-DNAのアンプリコア法による陰性化率(2.6 Logコピー/mL未満)は、6か月目55%、1年目65%、1.5年目84%であった。また、ALT値の正常化率は6か月目78%、1年目89%、1.5年目94%であった。

このようにアデフォビルのラミブジン耐性ウイルスに対する効果は高く、肝炎の改善率も高率である。また開始時HBe抗原陽性症例52例のHBe抗原の陰性化率は1年目22%、2年目44%である。

アデフォビルの効果は非常に高いが、アデフォビルもラミブジンと同様に長期投与になるため、患者ごとの臨床背景、肝病変の進展度を考慮し、アデフォビル投与について決定

●39歳 女性 ゲノタイプC HBeAg(+)

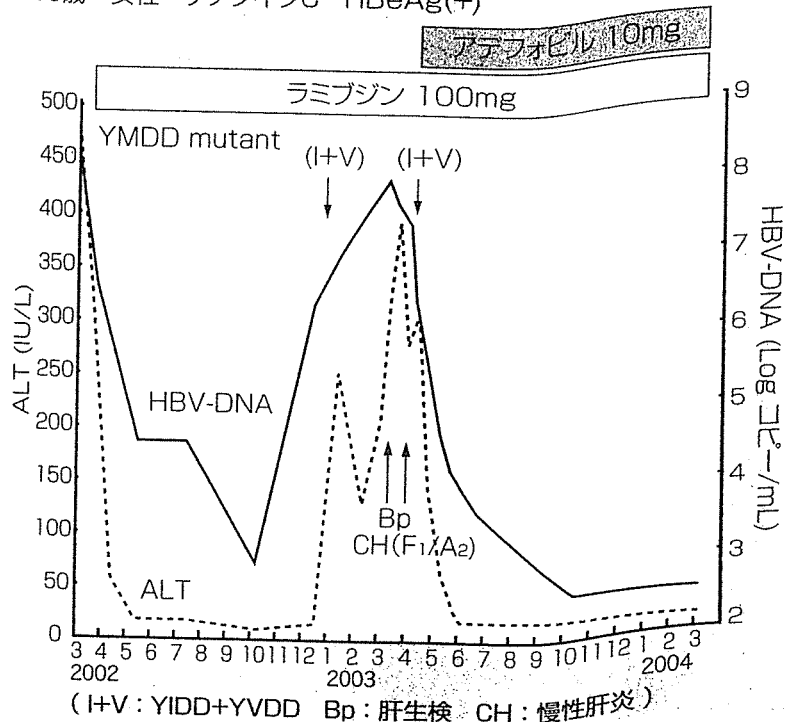


図4 ラミブジン耐性ウイルスに対する肝炎に対してアデフォビル投与が効果的であった症例

する必要がある。

図4にラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビルを投与した症例を示す。39歳の女性であり、他医にてラミブジン治療中耐性ウイルスの出現と肝炎をみとめた。筆者の施設にて肝生検を施行し組織像はF1/A2(初期の慢性肝炎)であり、アデフォビル10mgを開始した。その後HBV-DNA量の低下、ALT値の改善をみとめている。

## 3. 副作用

アデフォビルの副作用としては、クレアチニンの上昇がみとめられることがある。投与中にクレアチニンが開始時よりも0.5mg/dL以上の上昇をみとめた場合は、早急に減量すべきである。

■ステロイド離脱療法

ステロイド離脱療法は、HBe 抗原陽性例に対する HBe 抗原の陰性化と肝炎の沈静化を目指す治療法の1つである。その方法は、慢性肝炎症例において AST, ALT 値が上昇傾

向の時期に免疫抑制作用のあるステロイドを短期的に投与するものである(図5)。

しかしこの治療は、人工的に肝炎を惹起させるため、肝病変の進行した症例(肝硬変症)などでは重症化の危険があり、原則的には施行できない(表2)。

1. なぜ効くか(作用機序)

この治療法は、人工的に宿主の免疫反応を賦活し、急性肝炎に近い状態を導く治療法である。

ステロイド剤が投与されると宿主側のウイルスを排除しようとする反応が抑制されるため、ALT 値が低下する。この際、肝炎が治まることでウイルスの増殖力は増加し、ウイルス量は逆に増加する。

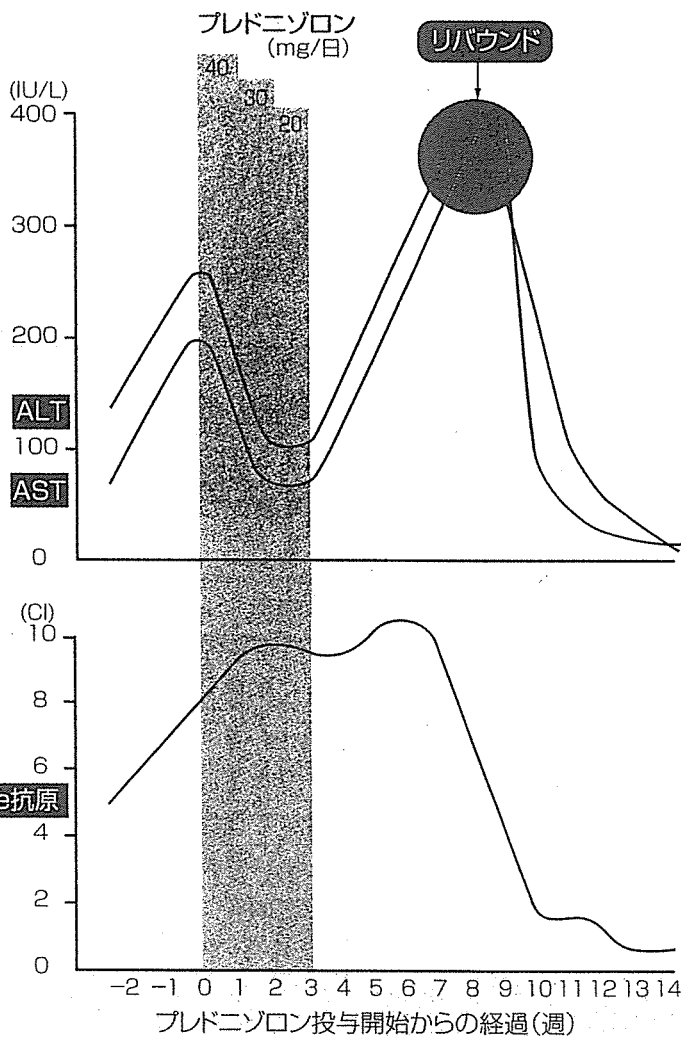
次にステロイドを完全に中止すると、ステロイドによって抑制されていた宿主の免疫反応が強くなり、増殖したウイルスを肝細胞から排除しようとする。この際、ALT 値は再度上昇(リバウンド現象という)するが、その後改善をみとめ、肝炎の沈静化が得られる。

このような過程で、ウイルス量の減少と HBe 抗原の陰性化が得られる。

この治療法を応用し、ステロイド離脱療法を施行後のリバウンド時に抗ウイルス薬であるラミブジンやインターフェロンを併用する方法もある。

2. どのように効くか(症状)

図6にステロイド離脱療法が著効した症例を示す。1946年生まれ(治療時36歳)の男性、AST, ALT 値の上昇時にステロイド離脱療法を施行し、その後リバウンドをみとめた。リバウンド後 HBe 抗原は陰性化した。さらに治療後2年目で HBs 抗原の陰性化をみとめた。肝生検所見では、治療開始時は慢性肝炎の F<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> と中等度の慢性肝炎で



● ALT が 200 IU/L を超える上昇期にプレドニゾンの投与を開始する。投与後 AST と ALT は低下し、HBe 抗原は増加する。プレドニゾンを漸減、中止すると AST と ALT は急上昇した後、低下する(反跳現象、リバウンド現象)。これを契機に HBe 抗原は消失する

図5 ステロイド離脱療法の典型的臨床経過

あったが、治療3年後の肝生検では、F<sub>1</sub>/A<sub>1</sub>と初期の慢性肝炎に改善をみとめた。

### ■その他の治療法

肝庇護剤として、グリチルリチン製剤の強力ネオミノファーゲンシーやウルソデオキシコール酸の投与が行なわれることがある。

ただし、これらの薬剤には抗ウイルス作用はないため、ALT値を改善させ肝炎を抑えることが目的である (□p.107)。

## B型慢性肝炎治療のガイドライン

B型慢性肝炎の治療に関しては、厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)における「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」の研究結果に基づき、B型慢性肝炎治療のガイドラインが作成されている(平成17年度版, 表3, 表4)。

ガイドラインでは、年齢、ウイルス量とHBe抗原の有無に分けて治療法を提示している。若年症例(35歳未満)では、自己の免疫力によってHBe抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため、ラミブジンの長期投与以外の方法(インターフェロン長期間欠、ステロイド離脱療法やインターフェロン、短期のラミブジン治療を組み合わせる方法)で肝炎の沈静化を図ることを基本としている(表3)。

中高年では、ラミブジンの長期投与を基本治療としている(表4)。

また、インターフェロン療法は原則的にはALT値の上昇後(ピークを越えた後)に施

表2 ステロイド離脱療法の適応と禁忌

適応	HBe抗原持続陽性例 肝生検にて慢性肝炎と診断した症例 開始時期：血清ALT値が200 IU/L以上で上昇傾向 HBe抗原が上昇傾向
禁忌	肝硬変症例 AST>ALTの症例 AFP高値例 黄疸の既往がある症例

●36歳 男性 HBsAg(+) HBeAg(+)

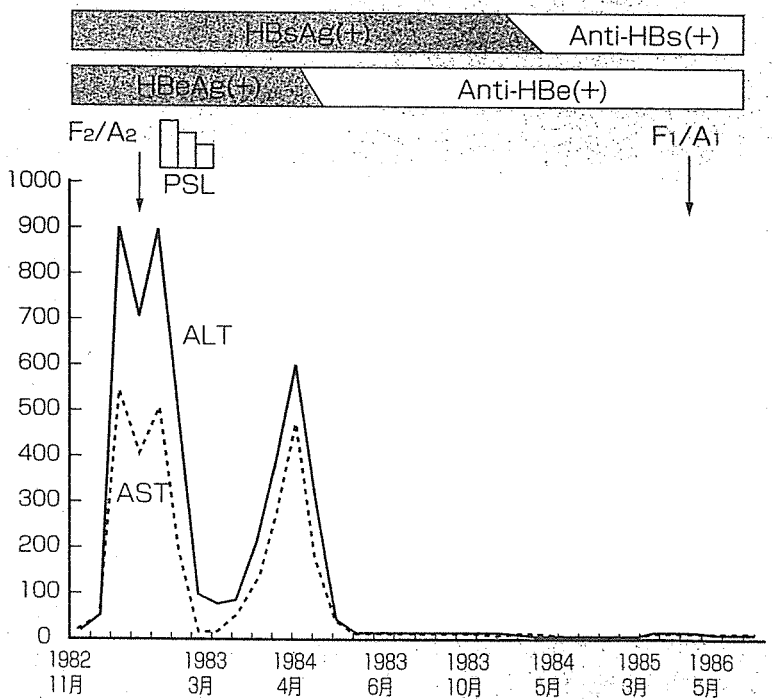


図6 ステロイド離脱療法にてHBsAgが消失した症例

行することが望ましい。さらに、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎がみとめられた場合には、アデフォビル(またはエンテカビル)を行なう必要がある。

表3 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン(35歳未満)

HBs抗原	治療	治療
HBs抗原陽性	インターフェロン 長期間欠	インターフェロン 長期間欠
HBs抗原陰性	経過観察 (肝病変進行例 [組織所見がF <sub>3</sub> 以上] では、ラミブジン (エンテカビル) の投与を考慮する)	経過観察

HBV-DNA 測定は TMA-HPA 法による

表4 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン(35歳以上)

HBs抗原	治療	治療
HBs抗原陽性	①ラミブジン (エンテカビル) ②インターフェロン 長期間欠	ラミブジン (エンテカビル)
HBs抗原陰性	ラミブジン (エンテカビル)	ラミブジン (エンテカビル)

また、新たな治療薬の臨床治験や開発も進行しているため、今後もガイドラインは改定されていく予定である。

### B型慢性肝炎の経過観察

B型慢性肝炎は、HBs抗原が消失すればその後の予後は改善される。また、HBs抗原が陰性化しなくても、HBe抗原が陰性化し肝機能が正常化した患者の多くは、B型肝炎が予後に影響せず一生を終えることが可能である。

しかし、HBe抗原陰性（またはHBe抗体が陽性）の無症候性キャリアであっても、肝炎の再燃や肝細胞癌の出現に注意しながら経過観察する必要がある。その際には、患者にもB型肝炎に対する正しい知識を理解してもらう必要がある。

#### ■文献

- 1) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. : Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. Intervirology 2003 ; 46 : 182-189





## 肝炎における免疫の仕組み

細菌やウイルスなどの外的異物（非自己）が生体内に侵入すると、生体内ではそれらを排除しようとする防御反応が生じる。この仕組みが免疫機構である。ウイルス肝炎の診断・治療の理解に役立つ免疫の仕組みについて述べる。

### 抗原抗体反応とウイルスマーカー

「抗体」とは、生体内に侵入した非自己に対して抵抗する物質であり、生体内に抗体をつくる「原（もと）」となる物質が「抗原」である。

生体内にも抗原となりうる物質は無数に存在するが、それらに対して生体の免疫機構は何も反応しない。これは、生体内にあるものは、非自己と認識されないためである。ちなみに、自己のものに対して攻撃をしてしまう場合があ

り、これが原因で起こる病気が自己免疫性疾患である。

ウイルスマーカーは、抗原と抗体の性質を利用したものである。自然免疫によってつくられる抗体を、一般に免疫グロブリンという。免疫グロブリンにはIgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5種類があり、それぞれ構造や働きが違う。

細菌やウイルスが生体内に侵入すると、それに対してIgM抗体がまず産生される。IgM抗体の作用は次にIgG型抗体に受け継がれ、永久的・半永久的に生体に記憶される。IgG型の抗体は特異的に抗原と結合する。IgG型の抗体が産生されるとIgM抗体は消失する。このためIgM抗体は感染初期に存在する。

ウイルスは標的細胞の表面にあるレセプターに結合して細胞内に

侵入する。もしその前にウイルスのレセプターに抗体が結合してしまえば、ウイルスはもはや細胞のレセプターに結合できず、侵入することもできない。

このように、ある抗原の活動を妨げる抗体を「中和抗体」と呼ぶ。中和抗体があると、次に同じ抗原が侵入してきても即座に抗体が結合して抑え込むので、その抗原は生体の細胞内に侵入できない。

たとえば、A型急性肝炎は一度罹患して抗体が産生されれば（またはワクチン投与にて抗体が産生されていれば）、二度と感染しない。

一方、HBc抗体はB型肝炎ウイルス（HBV）に対する中和抗体ではない。また同様にC型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体は中和抗体ではない。このように、必ずしも抗体がすべて中和抗体というわけではない。

現在のHCV抗体は、抗原であるHCVのうち感染には直接かわらない部分と特異的に反応する抗体である。HCV抗体はウイルスの活動を妨げるものではなくHCVが存在すること、あるいはすでに感染したことを意味しているものである。HBc抗体も中和抗体ではなく、HBVの存在を意味する抗体である。



### ウイルス感染と インターフェロン療法

生体内に侵入したウイルスは、中和抗体につかまらなければ、レセプターに結合して生体内の細胞表面から細胞内に侵入し増殖する。しかし、ウイルスが増殖することで感染した細胞が破壊されるわけではない。

生体の細胞は、MHC (major histocompatibility complex) という身分証明書のID番号のようなものをもっており、ヒトのMHCは特にHLA (human leukocyte antigen) という。細胞に感染したウイルスは、細胞内でペプチドと呼ばれる小断片にされ、その後HLAに抱きかかえられるようにして細胞表面に現れる。

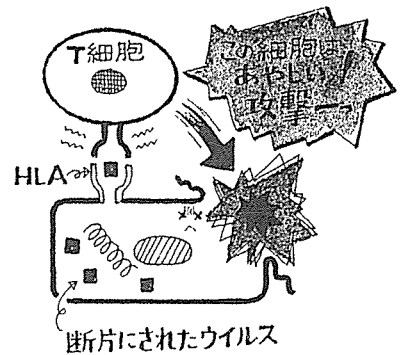
生体のID番号であるHLAがウイルスによって変化し、もとの細胞と違うことを生体の免疫機構がみつけると、細胞ごとウイルスを排除しようとして、リンパ球が攻

撃を開始する。このようにして炎症が生じ始める。

急性肝炎では、肝炎ウイルスの感染後早期に免疫機構が対応し炎症が起こるが、ウイルスを効果的に排除（または抑制）できれば肝炎は治癒する。逆に免疫機構の反応が遅かったり弱かった場合は、慢性肝炎となり炎症は持続する。

一方、免疫機構が十分確立されていない時期（たとえば新生児期）や免疫抑制薬などを使用している時期にウイルスが生体内に侵入すると、ウイルスを非自己と認識できず、共存してしまう場合がある。B型肝炎ウイルスが幼少時に感染し無症候性キャリアとなっている状態がこれに相当し、このような状態を「免疫寛容」状態という。

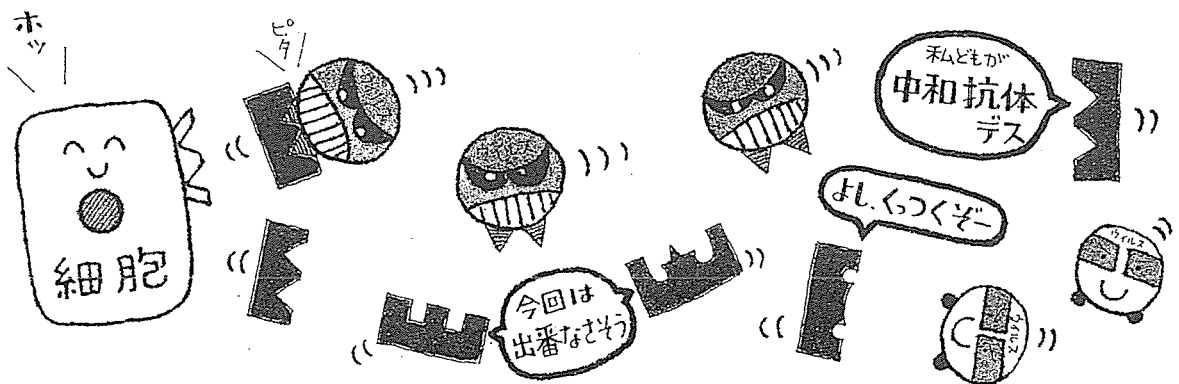
また、生体内ではさまざまな物質が産生され、ウイルスに対する攻撃を援護している。そのうちサイトカインと呼ばれるものの1つにインターフェロンがあり、インターフェロンの抗ウイルス作用は



B型・C型肝炎の治療に応用されている。

インターフェロン自体は細胞表面にあるレセプターと結合し、その後特別なシグナルが発せられて核に伝達され、インターフェロン誘導遺伝子が活性化される。そしてさまざまなインターフェロン誘導タンパク (PKR, 2' 5' OAS, Mxタンパクなど) が産生され、抗ウイルス作用が発揮される。

これらのインターフェロンによる抗ウイルス作用には個人差がある可能性があり、遺伝子学的解析がなされている。



# 2

## C型慢性肝炎の診断と治療

### C型慢性肝炎とは

C型慢性肝炎とは、C型肝炎ウイルス(HCV)により6か月以上肝の炎症が持続、あるいは持続していると思われるが肝硬変には至っていない状態をいう。

しかしながらこの概念は、あくまでも臨床所見を中心とした概念であり、肝障害の持続期間が6か月以上でも組織学的に急性肝炎の所見を示すものや、肝生検で肝炎の所見を示さないものは、狭義には慢性肝炎とはいわない。

慢性肝炎はその病因により、ウイルス性、薬剤性、アルコール性、自己免疫性あるいは代謝性などに分類することができる。

わが国では、主としてB型およびC型肝炎ウイルスによる慢性肝炎が約90%と大部分を占めている。特にC型肝炎ウイルスによるものが70~80%と、最も多くを占めている。

### ■感染経路とわが国での患者数

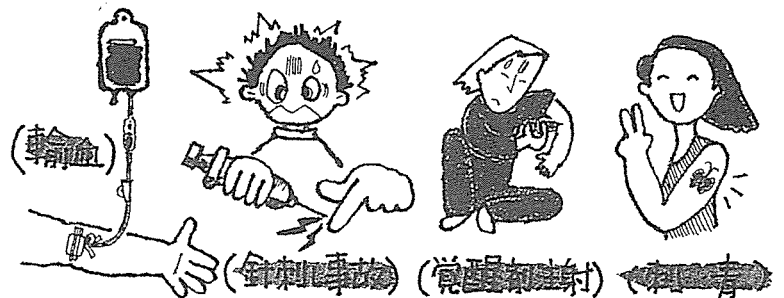
HCVは、主として輸血、血液製剤投与、針治療、覚醒剤注射等の行為、刺青等によって感染しうると考えられる。

特に第2次世界大戦後の輸血および往診、予防接種などにより、わが国に広く蔓延したと考えられる。実際にC型肝炎の患者を調

べてみると、約40%の人に輸血歴があるが、残りの60%には輸血歴はなく、また多数の地域集積性があることから、いわゆる往診も含めた医療行為などによって広く感染した可能性が考えられる。

近年輸血においては、HBおよびHCウイルスのスクリーニングが確立されており、輸血におけるB型およびC型肝炎の発症は激減している。

HCV陽性者は、全世界的には1.7億~2億人といわれているが、わが国では120万~150万人と推定されている。



C型はウイルス性肝炎の70%~80%!

感染経路は断たなくっちゃ

## ■どのように予防するか

C型肝炎の感染源としては、輸血、刺青、医療現場の針刺しなどにて感染することが多い。したがって、汚染血液の取り扱いには注意が必要である。

現在、HCVに対するワクチンは未開発であり、感染機会がみられた場合には感染部位の十分な水洗と、その後の定期的な肝機能検査のフォローを行なう。感染機会後のフォロー中、血清トランスアミナーゼ（AST、ALT）の多峰性上昇（**図** p.56）がみられた場合には、インターフェロンの投与などを試みる。

### NOTE

#### HCVゲノタイプ

肝炎ウイルスは遺伝子を構成する核酸の配列の相違により、いくつかのタイプに分けられる。

C型肝炎に関しては、世界には6グループ、29種類のC型肝炎ウイルスが存在するが、わが国においては、ゲノタイプ1bが約70%と最も多く、次いでゲノタイプ2aが約20%、ゲノタイプ2bが10%弱であり、これら3つのゲノタイプで95%以上を占めている。

これ以外には、ゲノタイプ1aが外国製の血液製剤を使用した症例に時にみられ、残りはわずかにゲノタイプ3bなどが存在する。

## ■C型肝炎の特徴

HCVは、表1に示す特徴を有する。

### 1. ウイルスの変異しやすい

HCVはRNAウイルスであり、DNAウイルスであるHBVに比べて、核酸の突然変異をきたしやすい。一般的には、HCVはHBVに比べ10～1000倍変異しやすいといわれている。

RNAウイルスで核酸の突然変異がみられやすい原因としては、RNAウイルスにはDNA-ポリメラーゼがないからと考えられている。すなわち、DNAウイルスの複製増殖に作用するDNA-ポリメラーゼは、誤って

組み込まれた核酸部分を切り取って、正しい核酸を合成し直す作用を有している。一方、RNAウイルスの複製増殖に関与するRNA-ポリメラーゼには、こうした修復機構がない。

### 2. C型肝炎は慢性化しやすい

HCVは、他のウイルス肝炎に比べて慢性化をきたしやすい。すなわち急性C型肝炎に罹患した場合、自然経過では約70%の患者で慢性化がみられる（**図** 1）。

他の肝炎ウイルスについてみると、経口感染するA型肝炎ウイルスとE型肝炎ウイルスでは、慢性化はみられない。

B型肝炎ウイルスは、4歳以下の乳幼児が感染した場合、免疫不全の患者、透析患者、さらには近年増加傾向にある遺伝子型Aなどでは慢性化をきたすことがある。しかし、HVBでの慢性化の頻度は、HCVほど高率ではない。

HCVが慢性化をきたしやすい原因は、完全には明らかにされていない。しかしながら、次のような可能性がある。

第1に、HCVは肝細胞以外にリンパ球系細胞にも感染し、樹状細胞、NK細胞、T細胞などの免疫系の機能低下をきたすため、ウイルス排除が阻害される可能性がある。

第2の可能性は、HCVの変異が速い点である。このため、HCVに感染した患者に免疫反応によって抗体ができて、ウイルスが変異するとその抗体ではウイルスを中和することができなくなり、形を変えたHCVが増殖し続けると考えられる。

### 3. 慢性化例では自然治癒しにくい

HCVに罹患し、いったん慢性化した際には、自然経過にてウイルスが排除されることはきわめてまれである。

B型慢性肝炎の場合には、自然経過にて

表1 HCVの主な特徴

1. RNAウイルスゆえ、変異をきたしやすい
2. 慢性化しやすい
3. 慢性化例では自然治癒しにくい
4. 慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと移行しやすい
5. 肝外病変がみられやすい