

表 3 自己免疫性肝炎の診断指針

概念	中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される *1。診断にあたっては肝炎ウイルス *2、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫性疾患にもとづく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する *3。
主要所見	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血中自己抗体（特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など）が陽性</li> <li>2. 血清γ-グロブリン値またはIgG値の上昇（2g/dL以上）</li> <li>3. 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常</li> <li>4. 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性 *2</li> <li>5. 組織学的に肝細胞壊死所見および piecemeal necrosis を伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤をみとめる。時に急性肝炎像を呈する。</li> </ol>
診断	上記の主要所見 1 から 4 より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行ない、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。
治療指針	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法（プレドニゾンなど）を行う。</li> <li>2. プレドニゾン初期投与量は十分量（30mg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。</li> <li>3. C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 国際診断基準（scoring system）でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい。</li> <li>b. 国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロン治療も考慮される。しかし、その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する。投与開始後は血中ウイルス量、肝機能を測定し、明らかな改善がみられない場合には速やかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する。</li> </ol> </li> </ol>

（厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班・自己免疫性肝炎分科会 1996年）

注 \* 1：わが国では HLA-DR4 陽性症例が多い。

\* 2：わが国では C 型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。

\* 3：HCV 感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏効する例もある。

hepatitis) を示す (表 4)。

## 2. 経過・治療

自己免疫性肝炎には一般的にプレドニゾンが使用され、通常 30～40mg/日で開始し、血清 AST、ALT の改善を確認しながらゆっくりと減量する。肝酵素が正常化しても肝組織内の炎症反応は続いており、投与は長く続

けることが大切である。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。あせらず、ゆっくり減量することが再燃をきたさないコツである。

再燃例では、プレドニゾンの増量が必要となり、重症化の危険が懸念される（肝酵素の急激な上昇、黄疸の出現など）場合は思い切って 40mg 以上まで増量したほうがよい。



表 4 改訂された自己免疫性肝炎 (AIH) の国際診断基準

検査項目	点数	注
性: 女性	+2	
ALP: AST (または ALT) 比	1	
<1.5	+2	
1.5~3.0	0	
<3.0	-2	
血清グロブリンまたは IgG 値の正常上限値との比		
>2.0	+3	
1.5~2.0	+2	
1.0~1.5	+1	
<1.0	0	
ANA, SMA または LKM-1	2	
>1:80	+3	
1:80	+2	
1:40	+1	
<1:40	0	
AMA 陽性	-4	
肝炎ウイルスマーカー	-3	3
陽性	+3	
陰性		
薬剤服用歴	-4	4
あり		
なし	+1	
平均飲酒量	+2	
<25g/日		
>60g/日	-2	
肝組織所見		
Interface hepatitis	+3	
著しい形質細胞優位な浸潤	+1	
肝細胞の口セット形成	+1	
上記所見のすべてを欠く	-5	
胆管病変	-3	5
他の病変	-3	6
他の自己免疫疾患の合併	+2	7
付加的検査項目	8	
他の自己抗体陽性	+2	9
HLA DR3 あるいは DR4	+1	10
治療に対する反応性	+2	11
著効		
再燃	+3	

治療前	AIH 確診例	AIH 疑診例	治療後	AIH 確診例	AIH 疑診例
	>15 点	10~15 点		>17 点	12~17 点

注

- ALP:AST (or ALT) 比はこれらの測定値をそれぞれの正常上限値 (upper normal limits: unl) で除した値とする。例: (IU/l ALP ÷ unl ALP) ÷ (IU/l AST ÷ unl AST)
  - 抗体力価はげっ歯目動物組織片や Hep-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法で測定する。小児では低力価のことが多く (特に LKM-1)、小児の低力価陽性は最低 +1 とする。
  - A 型, B 型および C 型肝炎ウイルス関連マーカーを測定する (例: IgMHA 抗体, HBs 抗原, IgMHbC 抗体, HCV 抗体および HCVRNA)。これら肝炎ウイルスマーカーがいずれも陰性でも, 病因にウイルス感染が疑われれば, サイトメガロウイルス, EB ウイルスなどの肝炎に関連したウイルスマーカーを測定する。
  - 肝障害性が知られているものあるいは疑われる薬剤を最近服用したか, あるいは服薬歴があるかを確認する。
  - 胆管病変とは PBC や PSC がみとめられる典型的な胆管病変 (すなわち, 十分な生検肝組織における肉芽腫性胆管炎または, 胆管減少を伴う高度な胆管周囲の線維化) および銅 / 銅関連蛋白の沈着を伴う門脈周囲肝実質の胆管の変化 (いわゆる細胆管炎を伴う門脈周囲の胆管増生)。
  - 他の病因を示唆する重要な組織学的特徴およびその合併がみとめられる。
  - 患者本人あるいは 1 親等以内での他の自己免疫疾患の合併。
  - 付加的検査項目は, 他の自己抗体および HLA DR3 あるいは DR4 (測定可能な場合のみ算定) の点数の加算は, 血清 ANA, SMA および LKM-1 が陰性の患者にのみ適応される。
  - 他の自己抗体とは測定方法が確立され, AIH との関連に関する成績が報告されたものである。すなわち, pANCA 抗体, LC1 抗体, SLA 抗体, ASGPR 抗体, LP 抗体, スルファチド抗体などである。
  - HLA DR3 と DR4 は, 主に北ヨーロッパ白人種および日本人に関連する。他の HLA クラス II 抗原でもその人種において AIH との関連を示す証拠が報告されれば 1 点を割り当ててよい。
  - 治療効果判定はどの時期に評価してもよく, 治療効果の点数は初診時の算定に加算する。
  - 治療効果の判定は別表 (省略, 原著論文では Table 7.) に示す。
- 文献  
International Autoimmune Hepatitis Group (McFarlane IG et al): International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31:929-938. 1999.

また、アザチオプリンなどを併用することも考慮する。

軽症例では、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) を最初に投与すると効果的であるとの報告もあり、UDCA の併用によりプレドニゾロンの減量が可能ともいわれているが、明確な結果はでていない。

外来経過観察中は、受診回数は最低月1回とし、肝酵素の変動に注意するとともに、プレドニゾロンの服用状況にも気を配ることが重要である。経過中に他の自己免疫疾患 (PBC-AIH overlapping syndrome や PSC) を合併することもあり、肝胆道系酵素の変動や自覚症状に十分注意する。プレドニゾロンが長期になることが多いため、糖尿病、胃潰瘍、骨粗鬆症、などの合併症に留意する。

ウイルス肝炎と同様に肝硬変へと進展し、食道静脈瘤の出現や、まれではあるが肝癌の合併もあるので注意が必要である。

### ■ケアのポイント

中年女性において原因不明の肝障害をみつけた場合、自己免疫性肝疾患を疑うべきである。

若年発症の場合、治療抵抗性のことも多く早期に診断、治療に入ることが大切であり、自己抗体やイムノグロブリンを早めに測定することが重要である。

病歴を注意深く聴取し、原因不明の発熱、関節痛、皮膚発疹、レイノー症状のみられるときは、本疾患を疑い検査を行なう。

### ■治療における禁忌、リスクマネジメント

長期に服薬をする必要があり、患者背景を十分に把握したうえで、詳しい病気に対する説明を行ない、生活指導をした後、開始することが重要である。

副腎皮質ホルモン剤がきわめてよく効くが、この薬は前述したように胃潰瘍、糖尿病、骨粗鬆症などの副作用を起こすので、なるべく少量で効くようにする工夫 (ウルソ® の併用など) が必要である。

治療が奏功していても進行する症例もあり、また寛解しない患者もほとんどが肝硬変となる。このことを患者には十分説明しておくことが大切である。

## 原発性胆汁性肝硬変

### ■なぜ起こるのか

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis:PBC) とは、肝外胆管系の閉塞を伴わず、長期にわたり黄疸が持続し、数年の経過で門脈圧亢進症状をきたす疾患である。わが国では、比較的まれな疾患と考えられていたが、原発性胆汁性肝硬変に関する知識の普及とともに症例数も増えている。

病因は不明であるが、血中に抗ミトコンドリア抗体が陽性であること、自己免疫疾患の合併が多いことなどから、自己免疫現象の関与が考えられる。

臨床的には、無症候性 (a-PBC) と症候性 (ただし、症状はなくても静脈瘤のみとめられる症例はこちらに分類される:s-PBC) に分けられる。最近では、無症候性 PBC と診断される例が多くなり、その比は約 2:1 となっている。

男女比は圧倒的に女性に多く、80%以上が女性である。発症時の年齢は無症候 PBC では 50 歳代にピークがあり、症候性では 40 歳代に発症する例が多いとされている。

### NOTE

#### レイノー症状

寒冷や精神的ストレスが誘因となり、発作性に四肢末梢の左右対称の乏血が起こり、皮膚の蒼白、チアノーゼ、冷感、疼痛をきたし、回復すると紅潮が起こる現象。

#### 抗ミトコンドリア抗体

anti mitochondrial antibody (AMA)。原発性胆汁性肝硬変の 90~95% に検出される自己抗体。ほかの肝疾患ではほとんどみられず特異的で、診断価値が高い。



### ■どのような疾患か

#### 1. 症状と所見

病理組織学的所見の特徴は、中等大の小葉間胆管、隔壁胆管にみられる炎症性の破壊像である。その周囲には小円形細胞、形質細胞の集簇性浸潤がみられ、いわゆる慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis : CNSDC) の像を呈する。病変の進行とともに線維増殖を伴い、次第に小葉間胆管は消失し、肝硬変へと移行する。CNSDC は診断的価値の高い病変であるが、原発性胆汁性肝硬変の全例にみられる

ものではないので、注意が必要である。

検診等で肝胆道系酵素の異常を指摘され、ウイルスマーカーが陰性であれば次に自己抗体を測定するといった順で診断がなされていくことが多い。赤血球沈降速度亢進、血清 IgM 高値もみられる。

なお原発性胆汁性肝硬変と鑑別すべき疾患としては、慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞があげられる。たとえば、クロロプロマジン、サルファ剤などによって長期間遷延する黄疸がみられるが、PBC と異なり AMA は陰性である。

厚生省「難治性の肝炎調査研究班」による原発性胆汁性肝硬変の診断基準を表5に示

表5 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診断基準

概念	中年以後の女性に好発し、皮膚癢痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚癢痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性 (asymptomatic) PBC と呼び、無症候性のまま数年以上経過する場合がある。
検査所見	黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素 (ALP など)、総コレステロール、IgM の上昇をみとめる。抗糸粒体抗体 (AMA) または抗 pyruvate dehydrogenase (PDH) 抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す。
組織学的所見	肝組織像では、中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis : CNSDC) あるいは胆管消失をみとめる。連続切片による検索で診断率は向上する。
合併症	高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群・関節リウマチ・慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。
鑑別	慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞・肝内型原発性硬化性胆管炎・成人性肝内胆管減少症など
診断	次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。 1) 組織学的に CNSDC をみとめ、検査所見が PBC として矛盾しないもの。AMA または抗 PDH 抗体が陰性例もまれに存在する。 2) AMA または PDH 抗体が陽性で、組織学的には CNSDC の所見をみとめないが、PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの。 3) 組織学的検索の機会はないが、AMA または PDH 抗体が陽性で、しかも臨床像および経過から PBC と考えられるもの。

(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 1992年)

す。

## 2. 経過

臨床所見を欠く a-PBC では、血液学的所見から本疾患を疑わなければならない。検査所見としては、初期に血清ビリルビン値が上昇していなくても、血清アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -GTP などの胆道系酵素や血清総コレステロール値の上昇がみられる。

s-PBC では、血清ビリルビンは発症時には平均約 4mg/dL 程度であるが、経過とともに増加していく。AST、ALT も高値となるが、他の慢性肝疾患に比べると低く 150 ~ 200 単位以下のことが多い。黄疸は出現すると、消退することなく漸増していく。肝は中等度に腫大し、しばしば脾腫もみとめる。病状が進行すると、腹水、浮腫、食道静脈瘤など、門脈圧亢進の症状をみるようになる。

PBC の死因の大部分は肝不全、あるいは消化管出血であり、上部消化管内視鏡検査等を行なうことが必要である。なお少数ではあるが消化管出血を初発症状とする症例もある。また、肝細胞癌を併発することは少ないとされてきたが、最近の傾向をみると、その頻度は上がってきている。

自己免疫性肝炎合併例や、非定型例では診断・治療困難例も多く手遅れになることもあり、診断に苦慮する場合は専門医に紹介するべきである。

## 治療

ウルソデオキシコール酸 (UDCA)  
ウルソデオキシコール酸 (UDCA, ウルソ®)  
第一選択薬である。1987 年 Poupon らによる報告以来、本疾患に対する有効性、安全性が認められており、容量設定試験の結果 800mg/日 で投与されている。

UDCA は、コレステロール胆石溶解剤として用いられてきたが、古くから漢方では熊胆 (くまのい) として知られており、胆石症や慢性肝臓病の治療に使用されてきた。胆汁酸の一種で、胆汁を流れやすくし肝臓の細胞を保護する働きがあり、現在重症の黄疸の方を除いたほとんどの患者に使われている。

副作用も下痢以外ほとんどみとめられず、長期にわたって飲むことが可能である。諸外国における長期投与効果もみとめられており、肝移植への移行率を低下させることができるとされている。肝生検により診断が確定した場合には、肝機能の改善を目指して本剤の投与を開始する。

## 2. コルヒチン

もともと痛風の発作時に使用されてきた



が、肝臓の炎症や線維化を抑えるためにPBCでも使われることがある。生存期間や肝機能検査の改善をみとめるとの報告もあるが、組織学的改善はないとの報告がほとんどである。最近では、ウルソデオキシコール酸だけで反応の悪い場合に併用薬として効果があるといわれている。

下痢以外ほとんど副作用はない。

### 3. 皮膚掻痒症に対して

皮膚掻痒症に対して以下の薬剤が使用される。

- 抗ヒスタミン剤：痒みが軽い場合、初回の投与にあたっては、一般によく使われる抗ヒスタミン剤の飲み薬や塗り薬が有効であることが多い。
- コレスチラミン：停滞している胆汁の成分を吸着する働きがあり、痒みに効果があるが、ウルソデオキシコール酸の吸収を阻害するため、両薬剤の服用時間をあけることが必要である。また、脂溶性ビタミン（A・D・E・K）やカルシウムの吸収を阻害するため、時々これらの注射による補給が必要となる。

### 4. 胆汁性肝硬変に至った場合

本疾患が進行して胆汁性肝硬変に至った場合は、肝硬変に準じた治療を行なう。また食道や胃に静脈瘤ができ、出血の危険性が高いと判断される場合、予防的に内視鏡や血管造影を使った治療が行なわれている。

さらに進行して肝不全状態に陥り高度の黄疸が持続する場合、血漿交換やビリルビン吸着療法も行なわれることがある。

内科的治療を行なってもなおその効果がみられない場合、肝移植を検討する。無症候性の症例の10年生存率は約70%、黄疸例は約10%であり、両者間には明らかな有意差がみられ、後者では移植の適応時期を判断するこ

とが大切である。

### 5. 骨粗鬆症に対して

本疾患では高頻度に骨粗鬆症をきたす。ビタミンD<sub>3</sub>活性型製剤など種々の投薬が行なわれる。

### ■ケアのポイント

生存率より考慮されるように、早期診断－早期治療が肝要である。また、肝硬変に至る以前に食道静脈瘤の形成がみられることより、定期的に上部消化管の内視鏡検査も行なう必要がある。

通常量のウルソデオキシコール酸にても改善がない場合、安易に量を増やしたり、他の免疫抑制剤を併用するべきではなく専門医に相談すべきである。

a-PBCでは特にそうであるが、初期には自覚症状を欠く場合が多いため、確定診断の後には通院の必要性、UDCAの重要性を十分に説明し病気に対する理解をもたせることが大切である。

## 原発性硬化性胆管炎

原発性硬化性胆管炎（PSC）は、わが国では他の自己免疫性肝疾患に比べても頻度の低いまれな疾患である。しばしば、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を合併することが知られており、自己免疫性疾患と考えられているが、その病因は不明である。

肝移植を含めた外科的治療も最近では広く行なわれるようになった。わが国での長期予後に関してはまだ明らかではない。

## ■どんな疾患か

肝内外胆管の炎症性線維化による多発性の狭窄や閉塞を特徴とする原因不明の疾患であり、進行性の慢性胆汁うっ滞により肝硬変まで至る病気である。

遺伝的背景が重要な要素を占めるとされているが、後天的には門脈を介する細菌感染やサイトカインによるものが考えられている。

組織学的には、肝内外の胆管に慢性炎症や線維化が起こり病期の進行とともに閉塞に陥る。

## ■診断のコツと鑑別

進行例では、全身倦怠感、易疲労感、皮膚掻痒感、黄疸をみとめるが、本疾患に特徴的な自覚症状はない。

ALP、LAP、 $\gamma$ -GTPの高値が特徴であり、特にALPの高値は必発である。胆汁うっ滞の進展とともに、血清胆汁酸値の上昇を伴う。

ERCPやPTCによって肝内胆管のびまん性狭窄や、狭窄と拡張の混在（beaded appearance）をみとめる。また、肝外胆管においても不整狭窄をみとめその程度により病型が分類されている。

本症を念頭において診断に当たらなければ恐らく診断にいたることは困難である。胆管癌、PBCとの鑑別が重要となる。

## ■治療

根本的治療は確立されていない。

内科的治療としては、胆汁うっ滞の改善を目的としたウルソデオキシコール酸による治

# 原発性硬化性胆管炎



療が第一選択となっている。

自己免疫疾患との考えから、サイクロスポリン、ステロイド、メトトレキサートなども用いられるが確立されたものではない。

胆管の閉塞を改善するために、機械的拡張による病態改善を目的として、内視鏡的または経皮経肝的胆管拡張術を行なう方法もある。

## ■ケアのポイント

炎症性腸疾患患者において、胆道系優位の肝機能異常がある場合には原発性硬化性胆管炎を念頭におくべきである。



## 肝炎ウイルスの知識

肝炎ウイルスとは、感染後肝細胞内に取り込まれたウイルスが原因となり肝障害を惹起してくるウイルスのことである。これまでにA, B, C, D, E型が同定され、G, TTV, SENウイルスについても報告がみられ研究が進められてきた。

肝炎ウイルスと一口にいてもRNAウイルスなのか、DNAウイルスなのかといったように、形も感染経路もさまざまであり、感染宿主の免疫応答の違いにより同じウイルスでも慢性化したり劇症化し

たりと多彩な臨床像をとることが知られている。

このうち、慢性化し肝硬変、肝癌と進展していくものはわが国では主にB型とC型であり、この2つのウイルスはそれぞれ亜分類(セロタイプ: serotype, ゲノタイプ: genotype)により病態、治療反応性の違いが明らかとなっている。

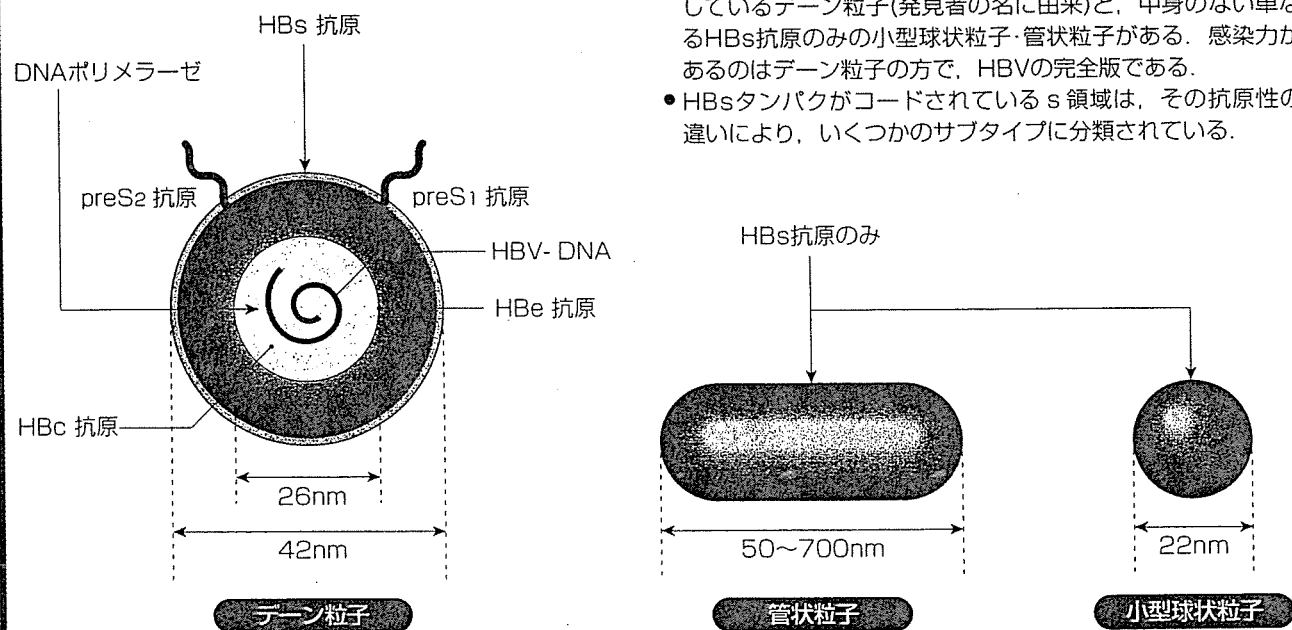
治療については他項に詳細が述べられているので本項ではこの2つの特徴につき別々に概説する。

### B型肝炎ウイルス (HBV)

#### • 肝炎ウイルスの特徴

B型肝炎ウイルスは42nmのDNAウイルスで、外殻であるHBs抗原とコア粒子から成り立っている。このウイルスの肝細胞内における増殖は、生体のB型肝炎ウイルスに対する免疫反応によって左右される(図1)。

肝細胞障害の機序としては、B型肝炎ウイルスのタンパクに対するCTL(細胞障害性T細胞: cytotoxic T cell)を中心とし



- HBVには、自己増殖に必要な情報を含むHBV遺伝子を内包しているデーン粒子(発見者の名に由来)と、中身のない単なるHBs抗原のみの小型球状粒子・管状粒子がある。感染力があるのはデーン粒子の方で、HBVの完全版である。
- HBsタンパクがコードされているs領域は、その抗原性の違いにより、いくつかのサブタイプに分類されている。

図1 B型肝炎ウイルスの構造



た細胞性免疫や、サイトカイン (cytokine) による細胞傷害により感染肝細胞が攻撃されることによるものと考えられている。

以前は、HBe 抗原から HBe 抗体になるセロコンバージョン (seroconversion) を起こせば肝炎は治癒したものと考えられていたが、セロコンバージョンを起こした症例のうち約 2 割では、肝炎が持続し進行していくことがわかってきた。これは、pre-C あるいは、core promoter 領域の遺伝子の変異により HBe 抗原が産生されないためである。

経過中に、肝炎の再燃が起こったことでウイルスの排除がなされ、セロコンバージョンを起こし自然治癒に向かうこともあるが、急性増悪の程度がひどく急激に肝障害が進み一気に肝硬変まで進行したり、急性肝不全に陥り不幸な転帰をとることもあるので注意を要する。

#### ・型、ゲノタイプ

HBV ゲノタイプは、現在 8 種類のゲノタイプがある。

HBV ゲノタイプ A は、北ヨーロッパとアメリカが主である。HBV ゲノタイプ B と C は、東南アジアから東アジアに多くみとめられている。HBV ゲノタイプ D は世界的にみられるが、特に南アジアに存在する。HBV ゲノタイプ E は、サハラ砂漠以南のアフリカのみと、ごく一部の地域に存在

している。HBV ゲノタイプ F はラテンアメリカなどにみとめられている。

最近では、フランスのリヨンとアメリカのジョージアという新人類文化圏より HBV ゲノタイプ G がみつき、HBV ゲノタイプ A との二重感染という報告があったが、日本では発見されていない。

日本における HBV ゲノタイプ分布は、HBV ゲノタイプ C が約 80% と大部分であり、次いでゲノタイプ B である。

日本における HBV 感染は、1972 年に大林らがわが国にみられる肝硬変、肝細胞癌家系に HBs 抗原が関連していることを発見し、HBV の家族内感染、特に母児感染に起因するとした。その後、わが国での HBV 感染経路は、母児感染 (垂直感染) が主たる経路と立証されてきた。なお、HBV ゲノタイプ A、B のサブグループ (subgroup) も報告されており、サブグループの病態の違いについても現在検討中であり、今後の報告が待たれる。

筆者の施設での HBV ゲノタイプ別にみた臨床的差異について、簡単に触れておく。

1976 年から 2001 年までに虎の門病院消化器科を受診した 1956 例の ELISA 法 (HBV ゲノタイプに特異的な preS2 領域に対するポリクロナール抗体) による HBV ゲノタイプ別の頻度は、HBV ゲノタイプ A : 84 例 (4%)、B : 239

例 (12%)、C : 1633 例 (83%) と、東京近郊都市部では HBV ゲノタイプ A が 4% もみとめられた。

腹腔鏡肝生検または画像診断にて診断された、ALT 正常 411 例、慢性肝炎 1065 例、肝硬変 319 例、肝細胞癌 90 例、入院歴のある急性肝炎 71 例で疾患別にみた HBV ゲノタイプの頻度は、HBV ゲノタイプ A は、急性肝炎 30 例 (42%) が高頻度にとめられた。HBV ゲノタイプ B は、ALT 正常例 94 例 (23%) に高頻度にとめられ、HBV ゲノタイプ C では肝硬変 294 例 (92%)、肝細胞癌 84 例 (93%) に高頻度にとめられた。

特に HBV ゲノタイプ A の急性肝炎例のなかには、6 か月以上 HBs 抗原持続陽性が続く組織学的にも慢性肝炎と診断された症例が、30 例中 8 例 (27%) も存在した。この 8 例中 5 例 (63%) が同性愛者の性交渉による成人後の初感染であり、年齢は 20 歳から 30 歳代の若年者で、今後大都市圏から各地へ HBV ゲノタイプ A の急性肝炎が増加する傾向が示唆された。

今まで日本では、成人後の B 型の急性肝炎が不顕性感染または劇症肝炎のどちらかで慢性化することは考えられてこなかったが、HBV による成人後の慢性化はどの HBV ゲノタイプでも存在していることから、今後若年者に対する HBV 急性肝炎の啓蒙活動が大切であると考えられた。

肝硬変からの肝細胞癌発生率に

ついてHBVゲノタイプ別に検討してみると、HBVゲノタイプC: 294例は5年20%、10年33%、15年44%と、HBVゲノタイプA、Bよりも肝細胞癌の発生が高率であった。

#### • HBVゲノタイプのサブグループについて

HBVゲノタイプAにおけるアフリカ型(Aa)とヨーロッパ型(Ae)がサブグループとして報告されているが、HBVゲノタイプAは、サハラ砂漠以南のアフリカと北ヨーロッパ、北米に頻度が高く、古来日本には存在しなかったゲノタイプである。アジアでもフィリピン、インド、ネパールはアフリカ型に属するが、日本は、戦後西欧との交流が頻繁となり輸入されたヨーロッパ型の頻度が現在は高い。

実際に筆者らの検討でも、東京近郊都市部在住日本人のHBVゲノタイプAのサブグループの頻度は、HBVゲノタイプA: 84例中、アフリカ型は4例(5%)のみであったが、ヨーロッパ型は65例(77%)と日本ではヨーロッパ型が大部分を占めていた。

アフリカ型を示した4例のうち、1例はALT正常例で3例が慢性肝炎であり、肝硬変、肝細胞癌の症例は存在しなかった。このアフリカ型は若年の肝細胞癌発症や劇症肝炎が多いという報告があるが、現時点では中央値で6(0.3~

22)年といまだ観察期間が短いためとも考えられ、今後の長期にわたる経過観察が日本人のHBVゲノタイプAの臨床的予後を見きわめるためには必要と考えられた。

次にHBVゲノタイプBにおけるアジア型と日本型のサブグループにつき概説する。

同じHBVゲノタイプBの感染でも、台湾では日本より肝細胞癌が多くみとめられている。この病態の違いを納得させたのがサブグループの存在でアジア型(Ba)と日本型(Bj)である。

日本型は、PreCore、Core領域がHBVゲノタイプCの塩基配列と98%の組換えがみられるサブグループであり、日本型にはHBVゲノタイプCとの組換えがない。このようなウイルス学的検討を行なったところ、東京近郊都市部在住日本人のHBVゲノタイプBのサブグループの頻度は、HBVゲノタイプB: 239例ではアジア型は52例(22%)、日本型は178例(74%)と、日本型が大部分を占めていた。慢性肝炎例の自然経過中のALT値100IU/L以上の高値例は、アジア型は22例中21例(95%)であった。一方、日本型は83例中61例(73%)であり有意( $P=0.05$ )にアジア型にALT高値例が多くみとめられた。

また、HBV持続陽性例における重症化の頻度もアジア型は51例中3例(6%)であったが、日本型は173例中1例(0.6%)と有

意( $P=0.044$ )にアジア型に重症化例が多くみとめられた。

以上から現時点での東京近郊都市部におけるアジア型は、日本型よりALT高値で重症化例が多くがみとめられた。

## C型肝炎ウイルス(HCV)

### • 肝炎ウイルスの特徴

HCVはフラビウイルス科に属するRNAウイルスであり、コアタンパクとエンベロープタンパクから構成されている(図2)。ウイルスの発見に成功したのが1988年で、HCV抗体の測定が実用化されたのはB型肝炎に比べると日が浅いが、従来から非A非B型肝炎として研究が進められてきたこともあり、疫学的にもC型肝炎に関しては十分に解明されつつある。

1992年にわが国で最初のインターフェロンによる治療が開始されてから15年になろうとしているが、この間にウイルスのゲノタイプの発見、ウイルス量の定量的測定方法の確立といった分子生物学的手法の進歩によりその治療効果は著明に向上した。

詳細は他項にゆずるが、最も難治例であるゲノタイプ1b型で高ウイルス(100K IU/mL以上)の症例に対するペグ・インターフェロンとリバビリンの併用療法が48%の著効率を達成したことで、C型慢性肝炎は治る病気になって

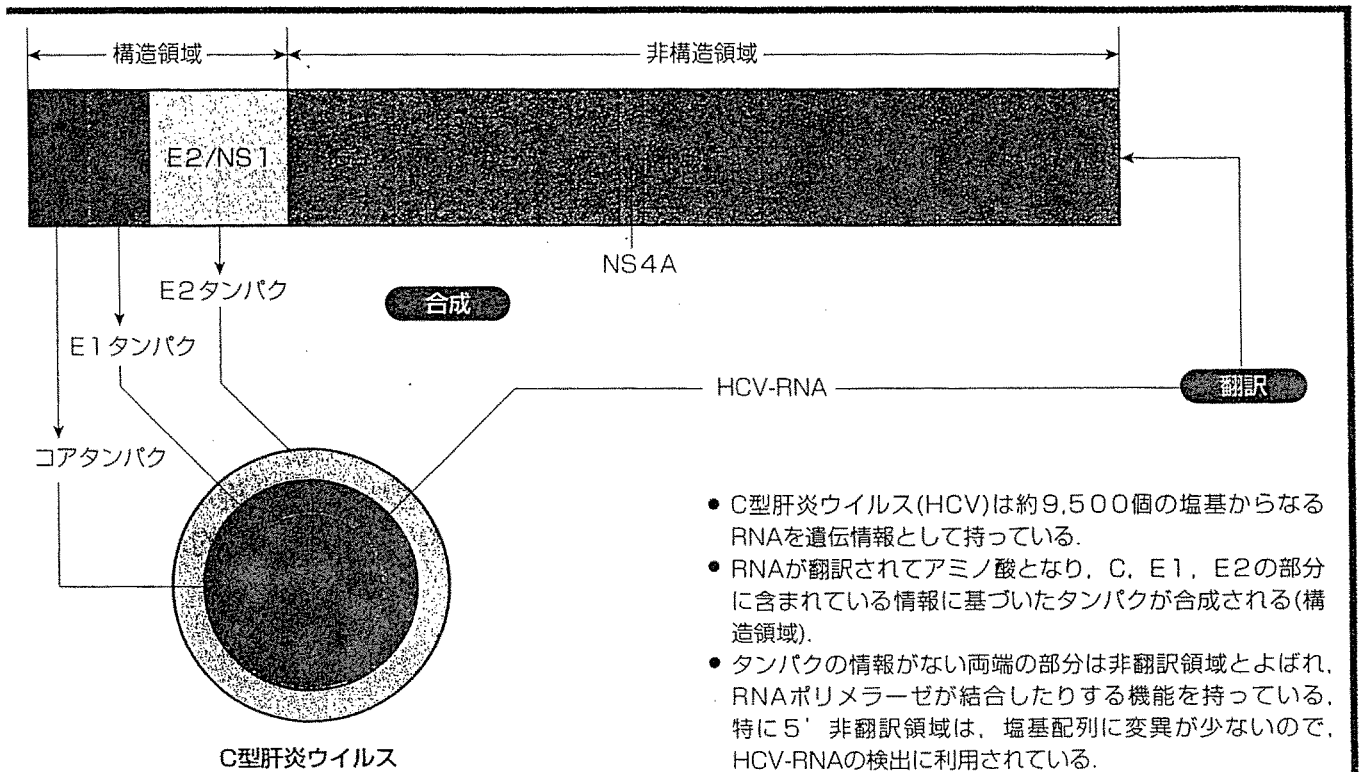


図2 C型肝炎ウイルスの構造

きたといえる (■ p.119).

● 型, ゲノタイプ

C型肝炎ウイルスのなかにもいくつかのゲノタイプがあり、そのタイプによる治療反応性の違いから、最近では、ウイルス量とゲノタイプにより治療法が異なってき

ている。ゲノタイプは大きく6つに分類され、さらにそのなかで細分化されている。

このうちわが国に多いのは1型と2型で、細分化した分類では1b:70%, 2a:20%, 2b:10%となっている。

詳細はC型慢性肝炎の治療の項

にゆずるが、現在では、その治療反応性の違いから、保険認可されているインターフェロンの種類も投与期間も異なっており、ゲノタイプを測定することが治療開始の第一歩となっている。

# 肝疾患の検査

1. 検査データの読み方
2. 画像診断・組織学的診断



# 1

## 検査データの読み方

肝臓は、栄養素の合成・分解、薬剤やアルコールの解毒など、きわめて複雑な多岐にわたる代謝機能を営んでいる。そのため、肝臓に器質的・機能的な障害が起こると、さまざまな異常が生じる。しかしながら、自覚症状として現れることは少なく、血液・生化学的検査を行なって初めて肝機能の異常がわかることが多い(図1)。

したがって、肝臓の障害の程度を推測するためには、肝機能と関係の深い検査とその意義を十分に理解しておくことが大切である。

### 肝機能検査とその意義

#### ■トランスアミナーゼ(AST, ALT)

AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)は、合わせてトランスアミナーゼと呼ばれる。

トランスアミナーゼは、肝細胞の中にある酵素で、生体にとって不可欠なアミノ酸の合

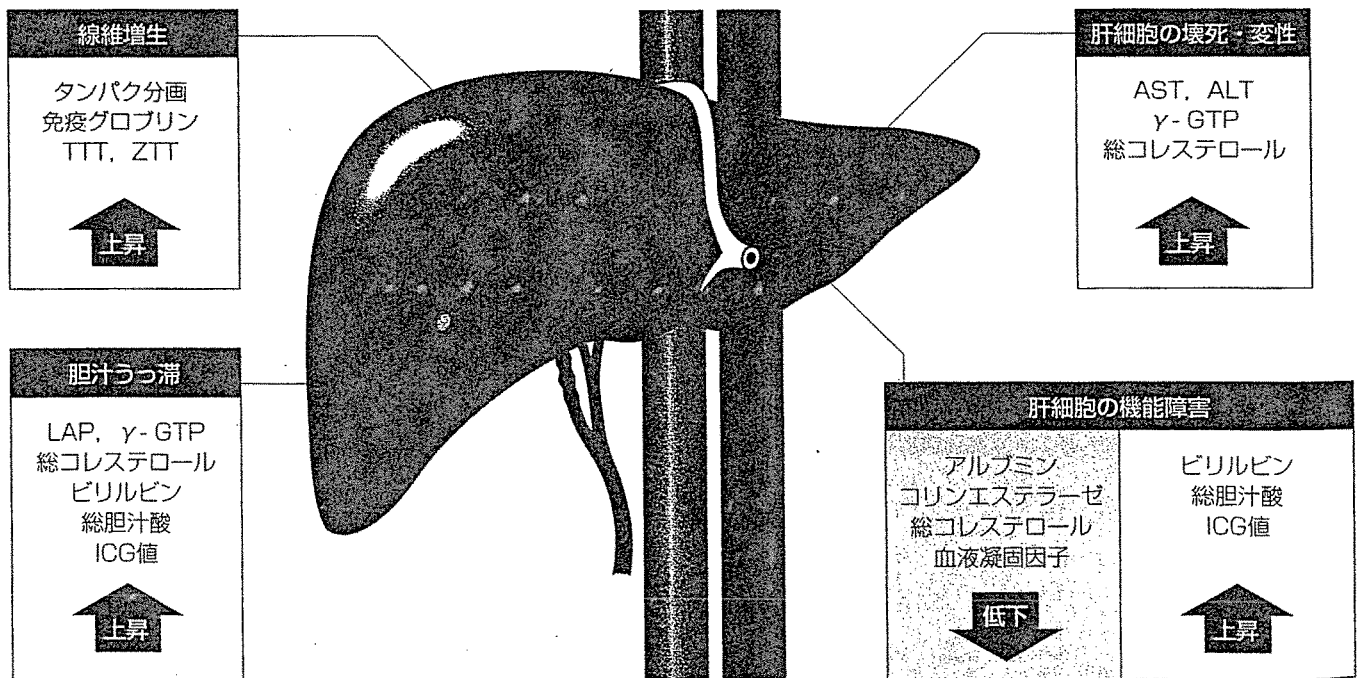


図1 肝の病態と肝機能検査の肝機能検査の関連

成を促進する働きをしている。

正常な状態では、肝細胞からトランスアミナーゼが流出することはないため、血液中には微量しか存在しないが、炎症などにより肝細胞が破壊されると、破壊された細胞からトランスアミナーゼが血中に流出するため、血液中の量が増加する。その量を測定することにより、肝細胞の障害されている程度がわかる。

ただし、線維化が進み、瘢痕が完成された肝硬変や、劇症肝炎で肝細胞に広範な壊死が生じた場合（枯渇して流出するものがなくなった状態）では、AST、ALTは逆に低下していることもある。

### 1. ALT値の上昇と疑う病態

ASTは、肝臓以外に心筋、骨格筋、腎臓にも多く存在するため、肝疾患以外のこれら臓器の異常（心筋梗塞、筋ジストロフィー、過激な運動後など）でも血中の値の上昇がみられる。

これに対し、ALTは主に肝臓に存在するため、ALT値が上昇した場合は肝細胞に障害が起こっていると考えてよい。

### 2. AST/ALT比でわかること

肝組織内のASTはALTに対して約3～4倍の量が存在している。健常人の場合、AST/ALT値の比は1以上となるため、AST < ALTの場合には、両者の血中の値が基準値の範囲内であっても肝障害を疑う。ASTが肝臓全体にほぼ均一に分布しているのに対し、ALTは門脈域を中心に分布している。このため、各肝疾患の障害パターンとAST、ALTの値の関係には次のような特徴がみられる（表1）。

急性肝炎のように、肝臓全体が急激に障害される場合は、AST > ALTのまま上昇する。

慢性肝炎のように門脈域の炎症が中心の場

## DATA 各検査の基準値

項目	基準値
AST (GOT)	11～33 IU/L/37°C
ALT (GPT)	6～43 IU/L/37°C
LDH	200～400 IU/L
γ-GTP	・成人男性：10～50 IU/L ・成人女性：9～32 IU/L
ALP	80～260 IU/L
LAP	20～70 U/L
総ビリルビン	・0.2～1mg/dL (アルカリアソビリルビン法) ・0.2～1.2mg/dL (酵素法、比色法)
直接ビリルビン	・0～0.3mg/dL (アルカリアソビリルビン法) ・0～0.4mg/dL (酵素法、比色法)
総タンパク (血清総タンパク(TP))	6.3～7.8g/dL
アルブミン	3.7～4.9g/dL
A/G比	1.2～2.2
ChE	・男性：322～762 IU/L ・女性：248～663 IU/L
TTT	0.5～6.5U (Kunkel 単位)
ZTT	2.3～12U (Kunkel 単位)
血小板数	・自動血球計数器： 15～35 × 10 <sup>4</sup> /μL (静脈血) ・視算法 (直接法) 14～34 × 10 <sup>4</sup> /μL (毛細管血)
APTT	27～40 秒
プロトロンビン時間	凝固時間：11～13 秒
プロトロンビン活性	80～120%
TT	70～130%
HPT	70～130%
ICG R15	10%以下 (15分値：ICGR15)

\*検査の基準値は、検査キットや施設によって異なる。

表1 AST, ALT 値が異常をきたす疾患

	肝疾患	非肝疾患
AST > ALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性肝炎極期</li> <li>劇症肝炎</li> <li>アルコール性肝障害</li> <li>アルコール性脂肪肝</li> <li>慢性肝炎増悪期</li> <li>肝硬変</li> <li>原発性胆汁性肝硬変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>閉塞性黄疸</li> <li>循環不全, ショック</li> <li>心筋梗塞</li> <li>筋疾患</li> <li>溶血性貧血</li> </ul>
AST < ALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性肝炎回復期</li> <li>慢性肝炎</li> <li>自己免疫性肝炎</li> <li>肥満脂肪肝</li> </ul>	

\* AST, ALTとも基準値を超える場合について示す。

合は、AST<ALTとなる。ただし、慢性肝炎でも、急性増悪期には急性肝炎と同様に、肝臓全体で肝細胞の急激な壊死が起こるためAST>ALTとなる。

慢性肝炎が進行し、肝硬変に近づくと、門脈域の炎症が鎮静化し、相対的に肝小葉内の炎症が強くなるため、ASTとALTの値が接近し、ついにはAST>ALTとなる。

アルコール性肝障害では、ミトコンドリア由来のASTが上昇するため、AST>ALTとなる。

■乳酸脱水素酵素 (LDH)

AST, ALTと同じく肝細胞内にある酵素で、糖をエネルギーに変える解糖過程で触媒として働く。

1. LDHの上昇と疑う病態

LDHは肝臓だけでなく、腎臓、心筋、骨格筋、脾臓、赤血球、癌細胞などにも含まれるため、LDHが上昇してもそれだけでは肝

疾患と断定できない。

しかしながら、LDHには臓器ごとに異なるアイソザイムがあり、アイソザイムを調べることにより、ある程度障害を受けた臓器の推定ができる。

肝細胞が障害されると、アイソザイム5型のLDHが上昇する。また、LDHと同時にALTも上昇すれば、肝疾患の疑いが強くなる。

急性肝炎や慢性肝炎増悪期のLDHの上昇は肝細胞障害の進行を疑う所見であるため、注意が必要である。

■胆道系酵素 (γ-GTP, ALP, LAP)

γ-GTP (γ-グルタミルトランスペプチダーゼ), ALP (アルカリホスファターゼ), LAP (ロイシンアミノペプチダーゼ)は、胆道系酵素と呼ばれる。肝内胆汁うっ滞、閉塞性黄疸 (肝外胆汁うっ滞)を反映する指標である。

急性肝炎の黄疸期や薬剤性肝障害では、肝臓内に胆汁がうっ滞するため、血中の胆道系酵素の値が上昇する。しかしながら、ウイルス性の慢性肝炎や肝硬変では、通常軽度にとどまっていることが多い。

また、原発性胆汁性肝硬変症では、黄疸のみられない無症候期から血中の胆道系酵素が上昇するため、トランスアミナーゼよりも診断的価値が高い。

その他、胆道疾患 (総胆管結石、胆道系の癌、膵頭部癌など)による閉塞性黄疸でも、胆道系酵素とトランスアミナーゼの上昇がみられるので、肝疾患との鑑別が必要である。

1. γ-GTPの上昇と疑う病態

特徴的なのは、アルコール性肝障害である。胆汁うっ滞の有無にかかわらず、飲んだアルコールの量に比例して上昇する。1日2合以

NOTE

アイソザイム

同一個体内で、同じ酵素活性を示し、同一の化学反応を触媒するが、物理化学性状としては異なる酵素群。臓器の種類によって、あるいは同じ臓器でも分化の程度などによって、その割合が変化する。

上（日本酒に換算した場合）の常習飲酒者では、非飲酒者に比べて明らかに高値となる。また、禁酒により速やかに低下するため、経過観察にも有用な指標である。

抗てんかん薬でも、酵素誘導を受けて上昇することが知られている。

## 2. ALPの上昇と疑う病態

ALPは、肝臓以外に、骨、小腸、胎盤でも作られ、これも由来臓器によりアイソザイムが異なる。健常成人でみられるALPの大部分は肝型（2型）である。

肝疾患ではアイソザイム1型と2型が上昇する。また、肝硬変の約40%に小腸型（5型）の上昇があり、原発性・転移性肝癌、肝膿瘍など限局性の肝病変では1型が上昇するのが特徴である。

## 3. LAPの上昇と疑う病態

LAPは、肝臓のほか、腎臓、腸にも含まれるが、骨には存在しない。

胆汁うっ滞や急性肝炎・肝硬変などの肝細胞の障害、肝の限局性病変で異常値を示す。しかし、骨疾患では上昇しないため、ALP上昇を示す骨疾患との鑑別に有用である。

## ■ビリルビン (Bil)

ビリルビンは、寿命の尽きた赤血球が脾臓で分解され、そのときに放出されるヘモグロビンが主な材料となって作られる。

肝臓でグルクロン酸と結合した抱合型を直接ビリルビン、それ以前の結合前の非抱合型を間接ビリルビンと呼ぶ。総ビリルビンは、この両方を合わせた総量である。

直接ビリルビンは、脂肪酸とともに胆汁として腸に排泄される。そして腸で分解されてウロビリノゲンとなり、脂質とともに再吸収

されて静脈血流にのり、再び肝臓に戻る（腸肝循環）か、あるいはそのまま便中に排泄されるか、腎臓から尿中に排泄される（▶p.28）。

## 1. 黄疸

上記の過程のどこかに異常が生じ、血中のビリルビン量が増加し、総ビリルビン値が2.0mg/dLに達すると、眼球結膜に黄疸が生じ、3.0mg/dL以上になると皮膚に黄疸が現れる。

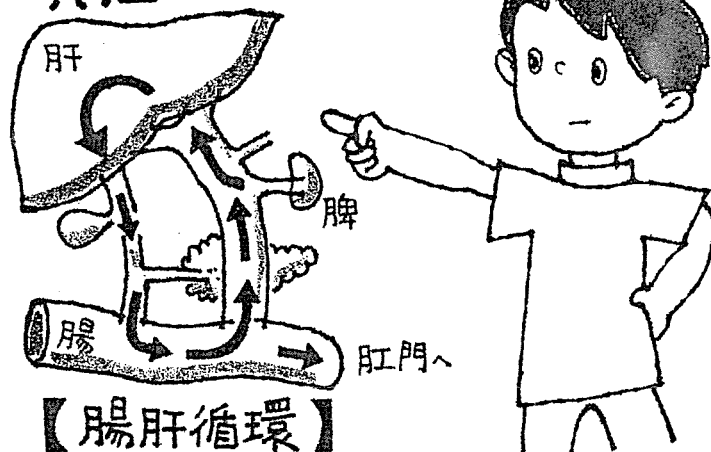
黄疸は、①ビリルビンの生成量が増えすぎために生じる肝前性黄疸、②肝臓のビリルビン処理能力の低下や胆汁のうっ滞による肝性黄疸、③閉塞性黄疸など胆道系の通過障害による肝後性黄疸に分けられる。

## 2. 上昇しているビリルビンと疑われる病態

### ●間接ビリルビンが優位な場合

溶血などにより間接ビリルビンの生成量が異常に増加すると、肝臓での処理能力が追いつかなくなるため、肝細胞で抱合を受けていない間接ビリルビン値が上昇する（肝前性黄

このどこかがおかしくなると  
黄疸が現れる...







疸).

肝硬変では、肝臓でのビリルビン処理能力の低下と脾臓の機能が亢進して溶血が起こることにより、間接ビリルビンの割合が増加する。

●直接ビリルビンが優位な場合

肝臓自体に異常が生じることにより、直接ビリルビン値が上昇する(肝性黄疸)。急性肝炎や、慢性肝炎の急性増悪期、薬剤性肝障害では、肝細胞で抱合を受けた直接ビリルビンを含む肝内の胆汁がうっ滞するためである。

ウイルス性急性肝炎での黄疸は、B型、C型に比べ、A型で強い傾向にある。

●両者とも上昇する場合

胆道系の異常による肝後性黄疸では、直接・間接ビリルビンがともに上昇する場合がある。

3. ビリルビン値の変動と他の肝機能検査所見

肝疾患におけるビリルビン値の変動は、トランスアミナーゼの上昇から1~2週間遅れて上昇する傾向がある。したがって、トランスアミナーゼの上昇がピークを越えてからもビリルビン値が上昇し続ける場合がしばしばみられる。

また、肝機能はまったく異常がないのに、ビリルビンだけが高値を示している場合には、体質性黄疸(デュービン-ジョンソン症候群、ローター症候群など)が疑われる。

■総タンパク、アルブミン、  
γ-グロブリン(TP, Alb, γ-Glob)

総タンパクは、血清の中のタンパクの総量のことである。

血清とは、血液を試験管の中で凝固させたときにできる上澄み液のことである。血液か

ら細胞成分(赤血球、白血球、血小板)を除いた液体成分を血漿、血漿からフィブリノゲンを除いた残りの液体成分を血清と呼ぶ。血清はその90%以上が水分であり、残りはタンパク、糖、脂質、老廃物などである。タンパクは血清の7~8%を占める。

血清タンパクの主成分はアルブミンとグロブリンであり、グロブリンは電気泳動法によりさらにα1、α2、β、γに分けられる。肝疾患では、タンパクの総量とこれらの分画に変動がみられる。

1. 総タンパクと肝疾患

γ-グロブリン(免疫グロブリン)はリンパ節で作られるが、アルブミンもグロブリンも、その大部分が肝臓で合成される。したがって、総タンパクの値が低下するということは、肝機能の低下を示唆する。

2. タンパク質の分画と肝疾患

アルブミンは通常、総タンパクのうちの約60~70%を占め、血漿浸透圧の維持に重要な役割をもつ。このため、肝硬変が進行してタンパク合成が低下し、低タンパク・低アルブミン血症になると、血管から水分が滲出するため、腹水の貯留や浮腫が出現する。

γ-グロブリンは健常人のタンパク分画のうち11~25%を占める。慢性の肝疾患では、アルブミンの減少とγ-グロブリンの増加がみられ、免疫グロブリンは多クローン性に増加する。このため、アルブミンとグロブリンの比率(A/G比)が低下する。

自己免疫性肝炎では、γ-グロブリンの2.5g/dL以上あるいはIgG型免疫グロブリンの2500mg/dL以上の増加が鑑別診断の重要な根拠となる。肝・胆道疾患におけるα2グロブリンの増加は、肝癌、肝膿瘍および肝の感染症でみられ、βグロブリンの増加は胆汁

NOTE

デュービン-ジョンソン症候群

遺伝性抱合型高ビリルビン血症(先天性黄疸)のひとつ。肝臓は黒色を呈し、肝細胞内に褐色色素をみとめる。

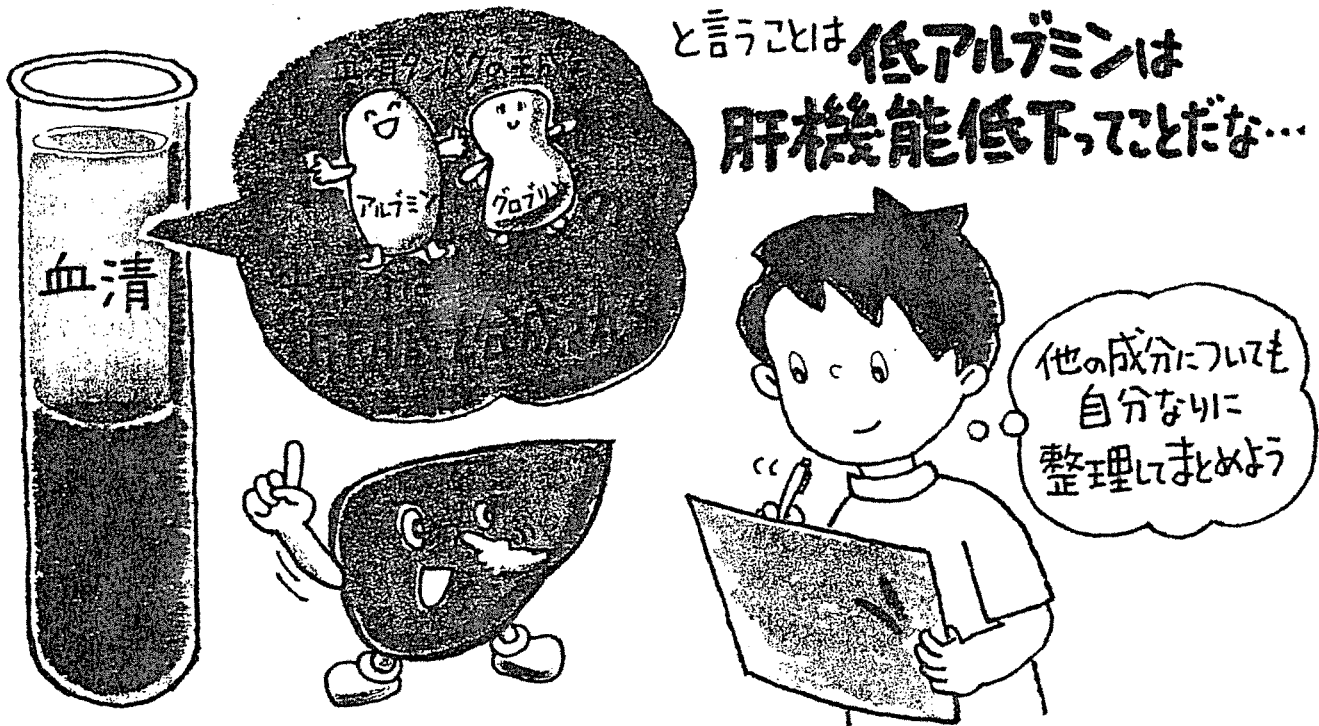
ローター症候群

抱合型高ビリルビン血症を呈するきわめてまれな体質性黄疸。他の一般肝機能検査は正常。

血漿浸透圧の維持

=血管の水分の保持。

## と言うことは **低アルブミンは** **肝機能低下ってことだな...**



うっ滞時にみとめられる。

また、原発性胆汁性肝硬変症では、IgMの増加をみることが多い。

### ■コリンエステラーゼ (ChE)

肝での合成異常を反映し、通常、血清アルブミン値と並行して変動する。

高度の慢性肝炎、肝硬変例では低値を示すことが多い。

脂肪肝のうち肥満を伴うものでは高値を示すものが多く、慢性肝炎との鑑別に役立つことがある。

大酒家、低栄養性の脂肪肝では低下例が多い。

### ■膠質反応 (TTT, ZTT)

血清アルブミンの減少および免疫グロブリンの増加を反映して高値を示す。ZTT (硫

酸亜鉛混濁反応) は $\gamma$ -グロブリンのうちIgG型の増加に相関し、TTT (チモール混濁反応) はIgM型の増加に相関する。

肝臓の線維化を反映するため、慢性肝炎、肝硬変で高値を示す例が多く、肝炎の慢性化の指標となる。また、慢性肝疾患例で膠質反応が上昇した場合には、肝硬変への進展を疑う。

しかしながら、慢性肝炎例でウイルスの活動性が高い場合にも高値となるため、注意が必要である。

急性A型肝炎では、初期にIgMの増加とともにTTTが優位に上昇するのが特徴である。

### ■血小板数

特発性門脈圧亢進症や肝硬変症では、脾臓がうっ血し、脾腫を生じる。これにより血球の破壊と脾臓内の血液貯留量が増加し、血球が全体的に減少する。



血小板の減少は、凝固能の低下とあいまって、出血傾向の原因となる。

血小板の数は慢性肝疾患の進行度と関係し、血小板数が10万/mLでは肝硬変を考える。

### ■血液凝固機能検査 (PT, HPT)

多くの血液凝固因子は肝細胞で生成されるため、その変動は肝障害の程度を鋭敏に反映する。一般に利用されているのはプロトロンビン時間 (PT) とヘパプラスチンテスト (HPT) である。

PTは第I, II, V, X因子によって左右され、HPTは第II, VII, X因子活性を総合的に測定するものである。これらの凝固因子は半減期が5時間～3日と短いので短時間に鋭敏に変動する。

したがって、特に急性・慢性肝炎の重症化、劇症肝炎の際に、その診断・予知・経過観察に重要な意義をもち、慢性肝疾患の重症度判定にも役立つ。

### ■ ICG 排泄試験

ICG (インドシアニングリーン) 排泄試験は、肝臓の解毒機能を利用して、肝臓の予備能や肝障害の程度を判定する検査法である。一般的には、ICGを体重1kg当たり0.5mg静注し、15分後にどれだけのICGが血中に残っているか (血中停滞率) をみるICG R15が行なわれる。

慢性肝炎では代謝能が落ちるので、血中停滞率は10～20%の値をとることが多い。30%以上では肝硬変を疑う。

ただし、他の検査所見に比べ、著しくICG R15のみが不良な場合には、体質性ICG排泄異常症やローター症候群など特殊な病態を考慮する必要がある。

#### NOTE

##### 顕微鏡的血尿

尿を顕微鏡的に観察し、一視野に赤血球が4～6個以上みとめられる場合をいう。

## 尿検査からわかること

### ■ビリルビン尿、尿中ウロビリノゲン

尿ビリルビンは、健常人ではほとんどみられないが、血中の直接ビリルビンが2～3mg/dL以上になると現れる。

急性肝炎などで肝細胞に障害が生じた場合、胆石・胆道癌等で胆汁の流れがせき止められ、うっ滞すると、直接ビリルビンが血中へ逆流する。その結果、血液を濾過する腎臓にビリルビンが増え、これが尿中に排泄されるため尿ビリルビンが増加する。

ウロビリノゲンは、直接ビリルビンが腸内細菌によって分解されてできる物質で、ウロビリノゲンの一部は腸管から再吸収され、肝臓で分解される。一部が腎臓から尿中へと排泄されるので、健常人の尿にも一定のウロビリノゲンが含まれる。

肝疾患で肝機能が低下すると、ウロビリノゲンが分解されなくなるため尿中のウロビリノゲン量が増え、陽性となる。

逆に、胆道系疾患で胆汁がうっ滞すると、原料のビリルビンの供給が低下し、腸内できうるウロビリノゲンが減るため、尿中ウロビリノゲンは陰性となる。

### ■タンパク尿

#### 1. 糸球体障害によるタンパク尿、顕微鏡的血尿

ウイルス性慢性肝炎や肝硬変では、血中のウイルス粒子が免疫グロブリンによって免疫複合体と呼ばれる塊にされる。これが腎臓の糸球体基底膜に沈着し、慢性糸球体腎炎を合併すると、タンパク尿や、顕微鏡的血尿をみとめるようになる。

特に、HBe 抗原陽性の B 型肝炎・肝硬変では、HBe 抗原が免疫複合体を形成して、膜性増殖性糸球体腎炎を併発する。このためしばしば顕微鏡的血尿がみられる。

## 2. 尿細管障害による低分子タンパク尿

非代償期の肝硬変では、腹水や浮腫に対して投与されるループ利尿薬や抗アルドステロン薬などの薬剤が影響して、尿細管障害が起こる。そのため尿中に、通常では少量しか出現しない  $\beta 2$ -ミクログロブリンなどの低分子タンパクがもれ出るようになることもある。

## ■尿糖

肝臓は糖代謝の中心臓器でもあるため、肝機能の悪化に伴い肝臓でのブドウ糖の取り込みが低下する。肝硬変では 12～40% の例で糖尿病の合併があるといわれる。

特に糖尿病の家族歴や肥満などの危険因子のある例では、血糖や尿糖のモニタリングが必要である。

## 肝炎ウイルスマーカーの検索

肝炎ウイルスマーカーとは、血中に含まれる、抗原としての肝炎ウイルスそのものや、それに反応して生体が作り出す抗体を調べ、ウイルスの感染状態や病気を判定するものである (■ p.50)。

## ■ A 型肝炎ウイルス関連マーカー

A 型肝炎は、わが国の急性肝炎の年間発症数の 1/2 強を占めるとされている。A 型肝炎

ウイルス (HAV) の感染では、血漿中に HA 抗体が出現する。近年の衛生環境の改善に伴い、若年層の HAV 抗体陽性者がほとんどいなくなり、感受性者が増加している。

## 1. IgM 型 HA 抗体

IgM 型 HA 抗体は、A 型肝炎発症後約 2 か月間、一過性に血中に出現するため、A 型肝炎の診断に必須の検査である。

IgM 型 HA 抗体価は発症から 2～3 週目にピークになるが、発症極早期では陰性のこともあり、期間をあけて再検査する必要がある。

## 2. IgG 型 HA 抗体

IgG 型 HA 抗体は、肝炎を発症して 6～8 週間から増加し、長く血中に残る。

IgG 型 HA 抗体のみが上昇している場合は、むしろ過去の感染の既往を考える。

## ■ B 型肝炎ウイルスマーカー

B 型肝炎ウイルス (HBV) の遺伝子は約 3200 個の塩基からなり、この遺伝子が作るタンパクは s (surface: 表面)、c (core: 核)、e (envelope: 膜) の 3 つである。それぞれが体内で抗原となり、また生体ではそれに対する抗体が作られる (図 2)。

これらの抗原抗体検査により、ウイルスへの感染状態を知ることができる。

## 1. HBs 抗原・抗体

HBV は体内に入ると、血中でまず HBs 抗原として働き、生体がこれに対応して HBs 抗体を作る。すなわち、HBs 抗原陽性は、HBV が体内にあること (現在の感染) を意味し、HBs 抗体は過去に感染があったこと (既往) を意味する。