

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型慢性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 ₀)、門脈域の線維性拡大(F ₁)、線維性架橋形成(F ₂)、小葉のひずみを伴う線維性架橋形成(F ₃)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 ₄)と分類する。
grading	壊死・炎症の程度：活動性なし(A ₀)、軽度活動性(A ₁)、中等度活動性(A ₂)、高度活動性(A ₃)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。

F₀: 線維化なし F₁: 門脈域の線維性拡大 F₂: 線維性架橋形成
 F₃: 小葉の歪みを伴う線維性架橋形成 F₄: 肝硬変
 A₀: 壊死・炎症所見なし A₁: 軽度の壊死・炎症所見
 A₂: 中等度の壊死・炎症所見 A₃: 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）

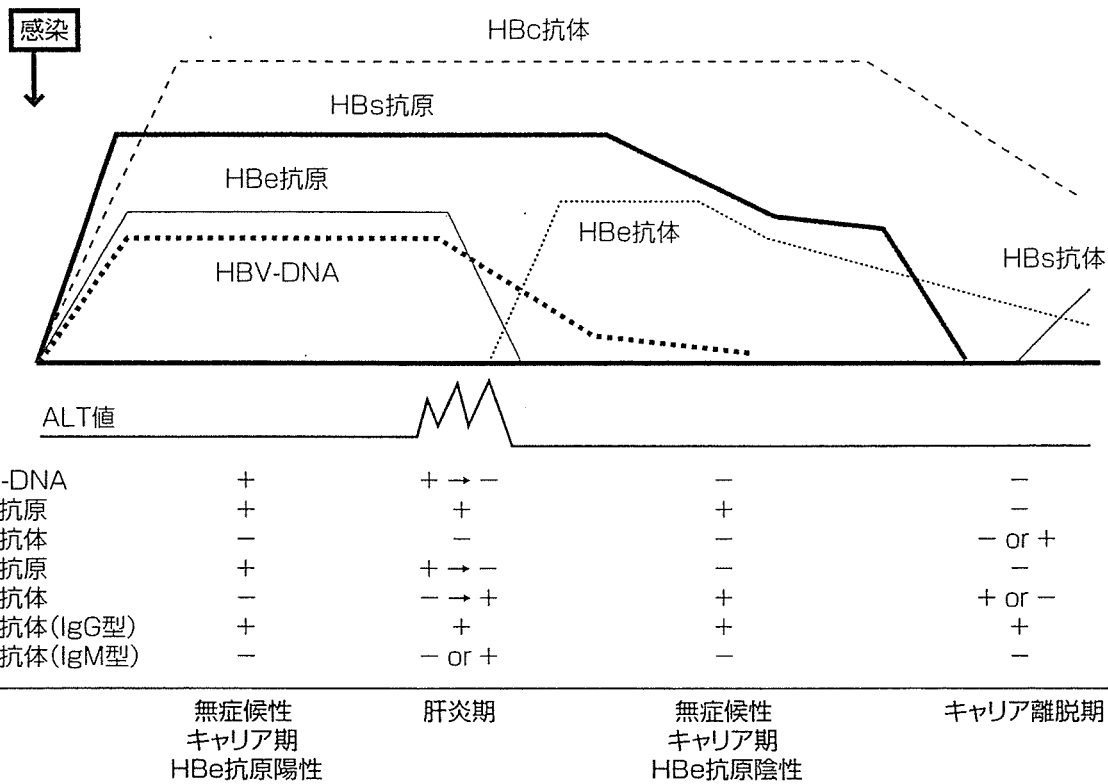


図1 HBV キャリアの経過とウイルスマーカーの推移 (持続感染)

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(amplacor 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。

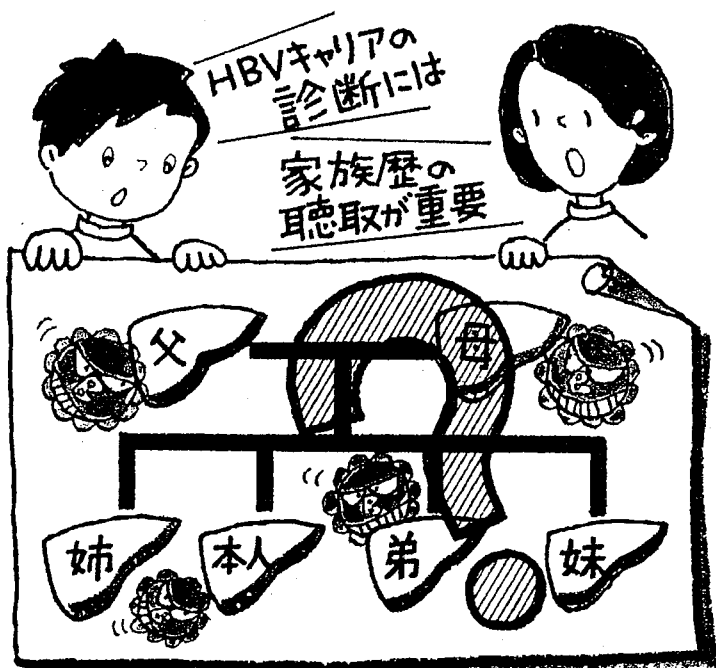
アルコール性肝炎については、アルコール摂取量を問診にて把握する。γ-GTP が高い傾向にあるが、禁酒によって肝機能が改善することも重要な所見である。

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: <0.7Meq/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。

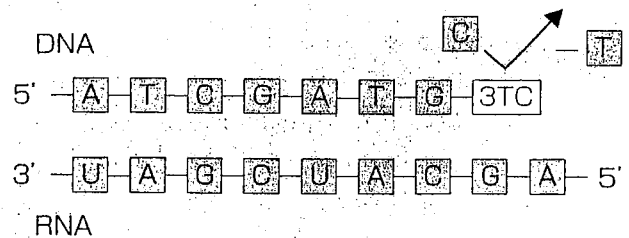
図3に長期のラミブジン投与にて経過良好な症例を示す。治療開始時56歳, HBe 抗原陽性の症例である。ラミブジン投与によって HBe 抗原の陰性化がみとめられるとともに, HBV-DNA, ALT 値ともに長期に低値で安定化している。肝組織像は開始時 F₂/A₂ (中等度の慢性肝炎) であったが, 7年後には F₁/A₀ (初期の慢性肝炎) と改善をみとめている。

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(+)

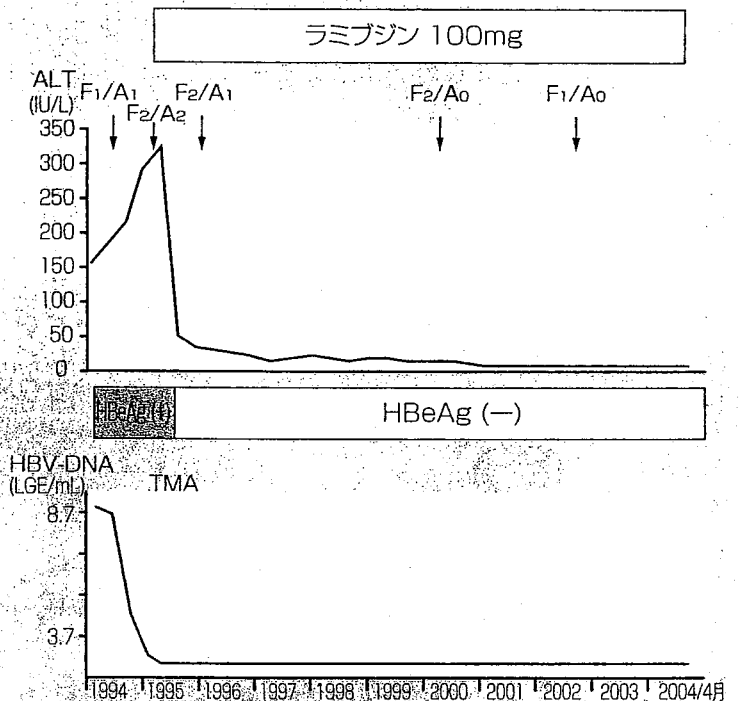


図3 ラミブジンを長期投与し経過良好な症例

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。

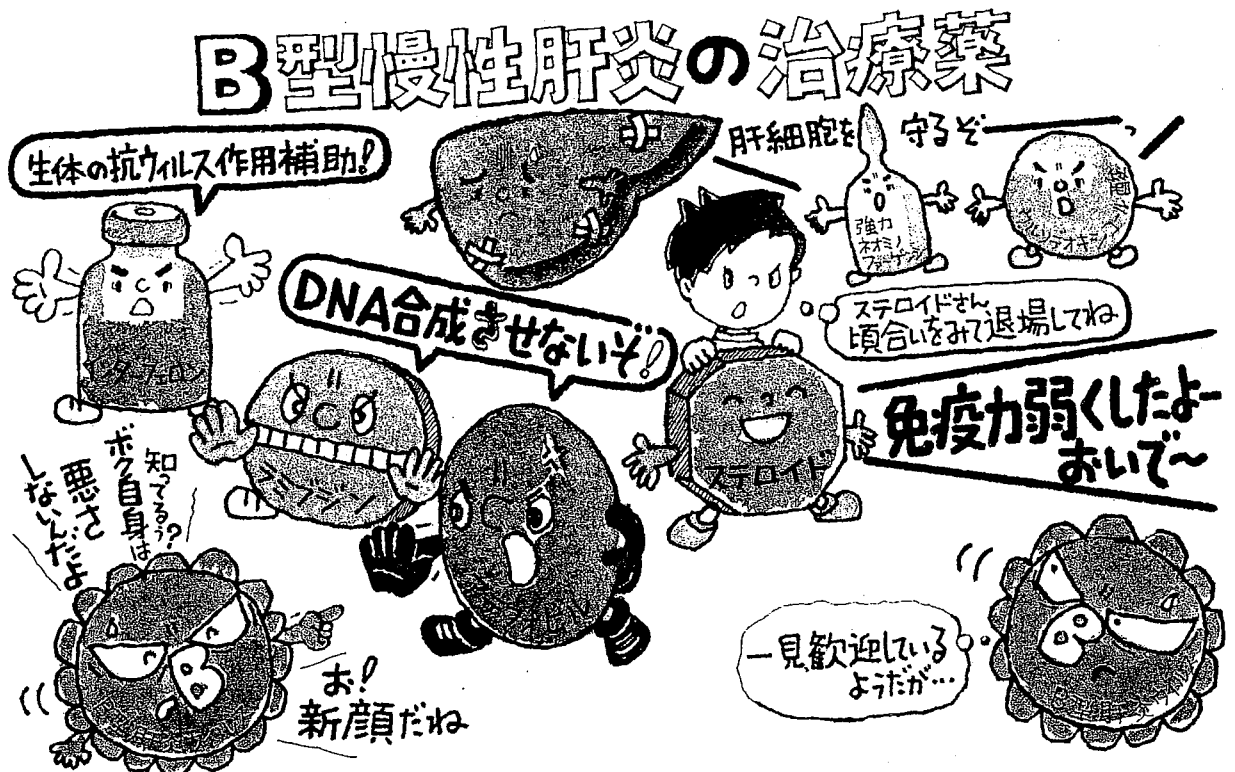
■アデフォビル治療

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(+)

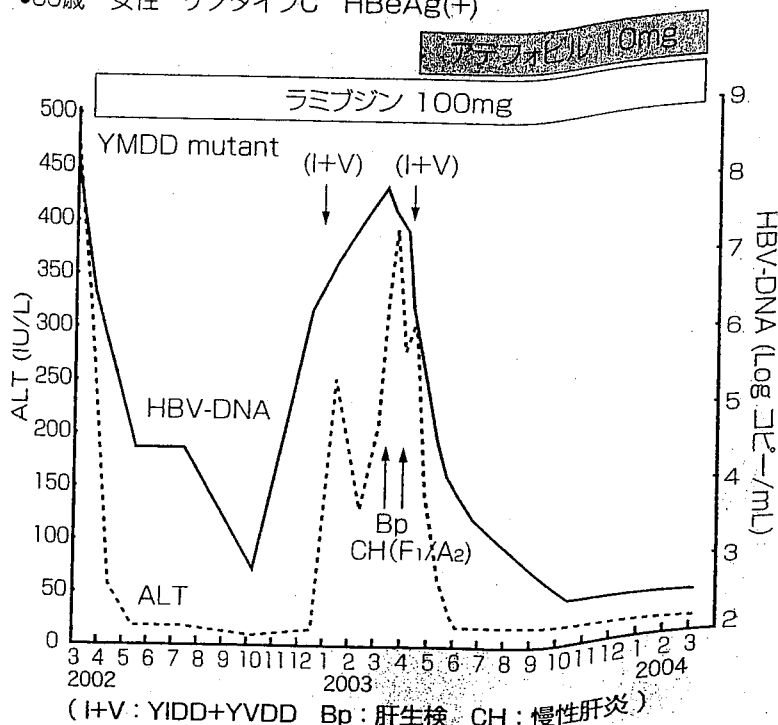


図4 ラミブジン耐性ウイルスに対する肝炎に対してアデフォビル投与が効果的であった症例

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

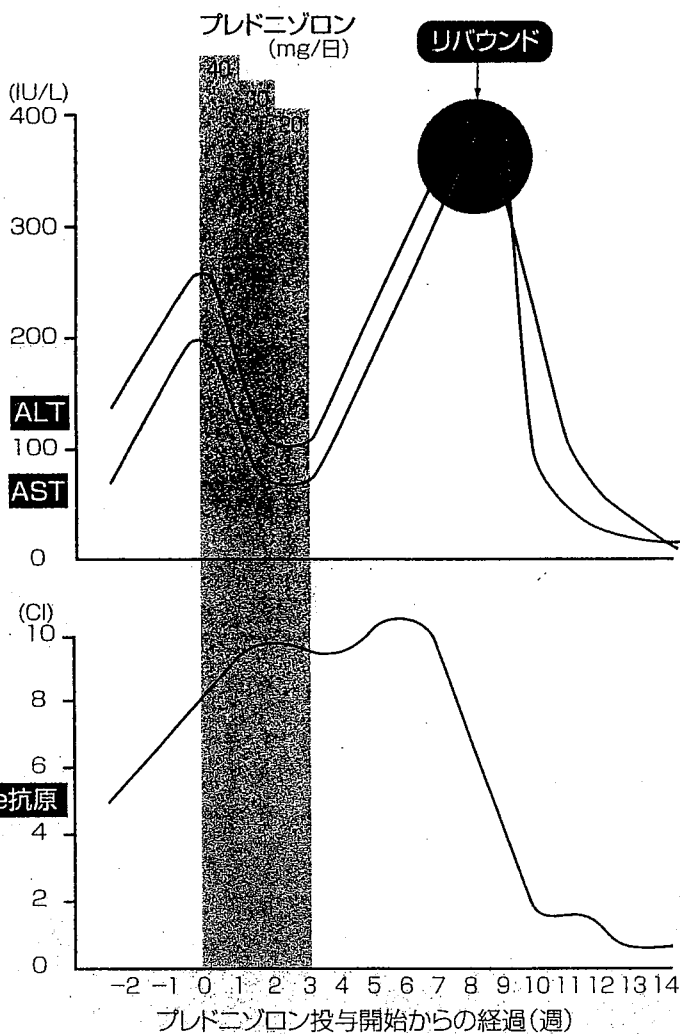
アデフォビルの副作用としては、クレアチニンの上昇がみとめられることがある。投与中にクレアチニンが開始時よりも0.5mg/dL以上の上昇をみとめた場合は、早急に減量すべきである。

■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

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)。



● ALT が 200 IU/L を超える上昇期にプレドニゾロ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。プレドニゾロンを漸減、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

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 F₂/A₂ と中等度の慢性肝炎で

あったが、治療3年後の肝生検では、F₁/A₁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た方法)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	禁忌
HBe抗原持続陽性例	肝硬変症例
肝生検にて慢性肝炎と診断した症例	AST>ALTの症例
開始時期：血清ALT値が200 IU/L以上で上昇傾向	AFP高値例
HBe抗原が上昇傾向	黄疸の既往がある症例

●36歳 男性 HBsAg(+) HBeAg(+)

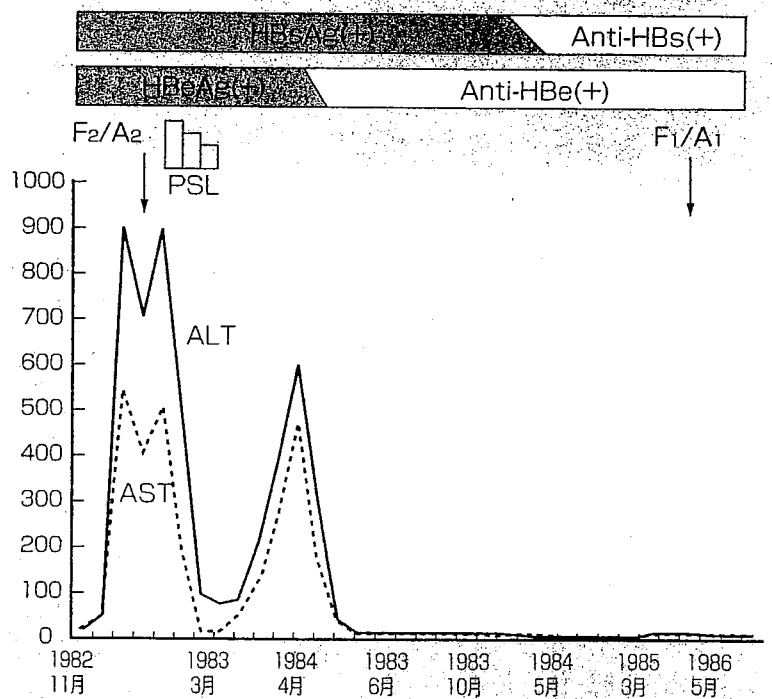


図6 ステロイド離脱療法にてHBsAgが消失した症例

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、アデフォビル投与(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 ₃ 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抗原陽性	①ラミブジン (エンテカビル)	ラミブジン (エンテカビル)
HBs抗原陰性	②インターフェロン 長期間欠	
HBs抗原不明	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

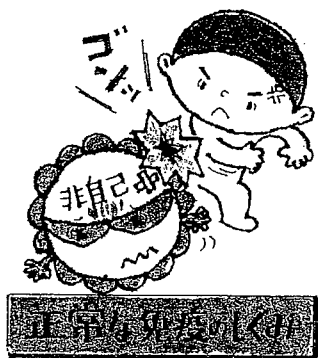
侵入する。もしその前にウイルスのレセプターに抗体が結合してしまえば、ウイルスはもはや細胞のレセプターに結合できず、侵入することもできない。

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。

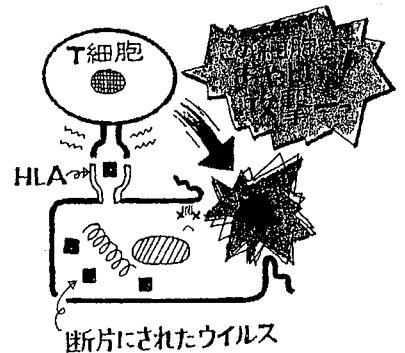
生体のID番号であるHLAがウイルスによって変化し、もとの細胞と違うことを生体の免疫機構がみつけると、細胞ごとウイルスを排除しようとして、リンパ球が攻

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。

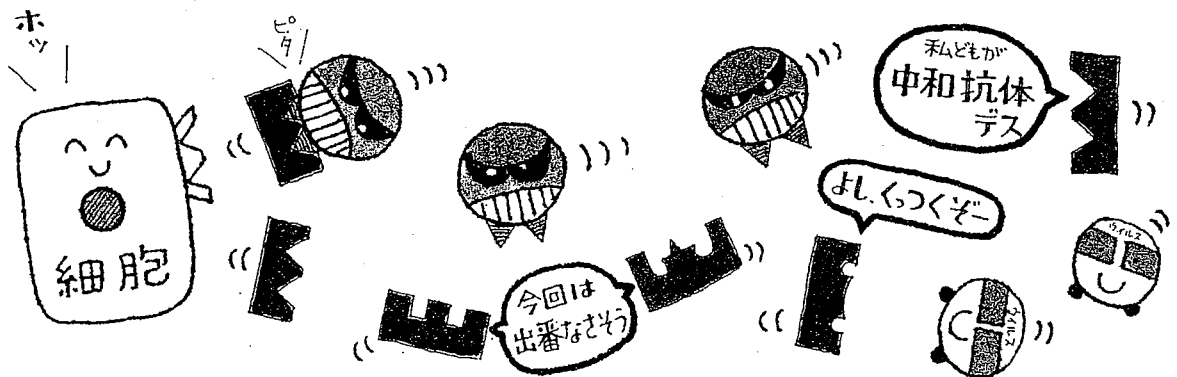
また、生体内ではさまざまな物質が産生され、ウイルスに対する攻撃を援護している。そのうちサイトカインと呼ばれるものの1つにインターフェロンがあり、インターフェロンの抗ウイルス作用は



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

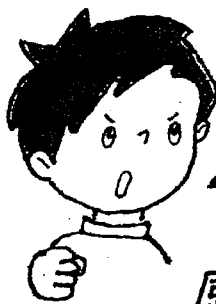
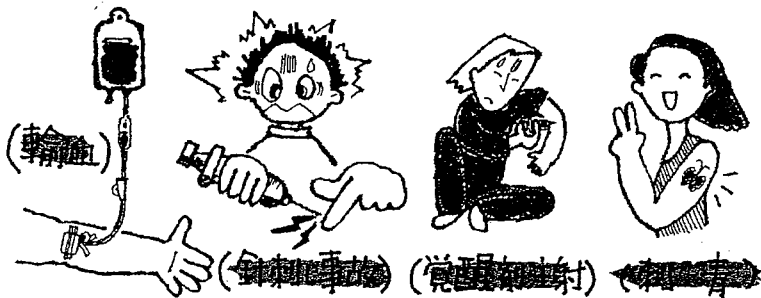
HCVは、主として輸血、血液製剤投与、針治療、覚醒剤注射等の行為、刺青等によって感染しうると考えられる。

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型肝炎ウイルス感染の
70%~80%!

感染経路は断たなくちゃ

■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（▶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

HBs 抗原が陰性化し、さらに HBV-DNA が高感度測定でも陰性化することがある。しかしながら、C 型慢性肝炎においては、このようなことは通常きわめてまれである。

4. 慢性化例では肝硬変に移行，肝癌が発生しやすい

HCV に罹患し、いったん慢性化した際には、徐々に組織学的進展がみられることが多い。

特に肝細胞の壊死、炎症を反映するトランスアミナーゼの上昇を繰り返した場合には、この確率は高くなる。通常 C 型慢性肝炎から肝硬変移行率は、年率 2% 強である。

さらに肝発癌に関しては、トランスアミナーゼ正常の無症候性キャリアからは通常みられず、慢性肝炎から年率 1~2%、肝硬変からは年率数%である (図 1)。

5. C 型肝炎では肝外病変がみられやすい

HCV は、肝細胞に感染し複製増殖を繰り返す。しかしながら、肝臓以外にもウイルスあるいは抗原抗体反応物などにより病変をきたしうるので、注意が必要である。

代表的な肝外病変を表 2 に示す。

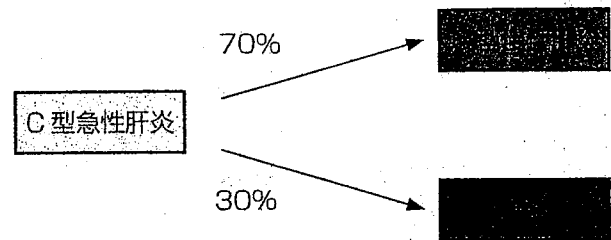
C 型慢性肝炎の病態・症状と診断

HCV に持続感染すると、感染肝細胞障害がもたらされる。

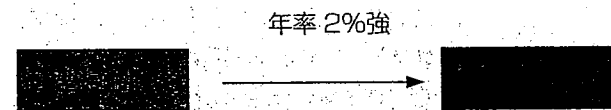
その際の機序としては、HCV 特異性細胞性 T 細胞による障害と、HCV タンパクに基づく肝細胞内酸化ストレスの亢進による障害の 2 つが想定されている。

酸化ストレスは、過剰な鉄、肥満、高血糖、

< 予後 >



< 肝硬変移行率 >



< 肝発癌率 >

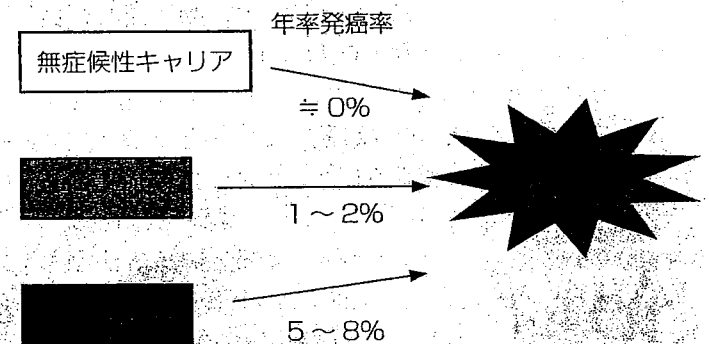


図 1 C 型急性肝炎の予後・肝硬変移行率・肝発癌率

表 2 HCV による主な肝外病変

1. 腎：膜性増殖性糸球体腎炎など
2. 唾液腺：慢性唾液腺炎など
3. 甲状腺：慢性甲状腺炎など
4. 口腔：白斑、扁平苔癬
5. 肺：肺線維症
6. 心：心筋症
7. その他：クリオグロブリン血症など

飲酒等の因子によりさらに増悪する。

これらの肝障害により、肝細胞の壊死・炎症、線維化を繰り返し、肝硬変さらには肝発癌がみられるようになる。

■ C型肝炎の症状

1. 自覚症状

B型およびC型慢性肝炎においては、通常、自覚症状に乏しく、一般的には血清トランスアミナーゼが100IU/L以下では、ほとんど自覚症状がないことが多い。しかしながらトランスアミナーゼが300ないし400IU/L以上の高値を示している際には、時に全身倦怠感、疲労感などの症状がみられることがある。

また、慢性肝炎ではその経過中に肝炎の急性増悪をきたし、その際には凝固能低下、あるいは黄疸がみられ、食欲低下などを訴えることもある。

2. 他覚所見

他覚所見としては肝腫大、脾腫、くも状血

管腫、手掌紅斑などがみられるが、大部分は肝硬変になってからの症状であり(▶p.148)、慢性肝炎のときに特徴的な所見はみられない。

3. C型慢性肝炎での血液生化学検査

慢性肝炎では、その活動期の多くの例でALT優位の血清トランスアミナーゼ上昇がみとめられる。

さらに、肝炎の炎症状態が長期間続いた場合には、膠質反応の異常(γ -グロブリン値増加、TTT、ZTTの増加)あるいは脾腫に伴う脾機能亢進症などにより、血小板減少などを伴うことがある。

健常者では、血小板数は通常20万~30万/ μ Lであるが、慢性肝炎中等以上になると血小板数は減少し、C型では血小板数が10万/ μ L以下では、すでに肝硬変に進展している可能性が70%にみられる。

さらに、肝線維化の進展により血清ヒアルロン酸値の増加がみられる。この値は正常では50ng/mL以下であるが、150ng/mL以上



では線維化が進行していると判断される。

慢性肝疾患の確定診断は、通常、腹腔鏡あるいは肝生検診断によってなされる。しかしながら年齢・合併症などにより、これらの検査が行なうことができない場合がある。こうした場合、慢性肝炎か肝硬変かを診断する判別は、表3に示す判別計算式で行なわれる。

■診断はどのように行なうのか

慢性肝炎の診断は、臨床的にトランスアミナーゼの異常が6か月以上継続し、病理学的に慢性肝炎の所見を確認することによって行なわれる。

慢性肝炎の大部分は肝炎ウイルスが原因であり、ウイルス性慢性肝炎と診断するためには、B型あるいはC型肝炎ウイルスマーカーの確認を行なう。

C型の場合には、各種HCV抗体およびHCV-RNAなどのウイルスマーカーを確認しておく。また、特にインターフェロン等を投与する場合には、ゲノタイプおよび核酸定量を行なう必要がある。

■鑑別診断には何があるのか

ウイルス性の慢性肝炎の診断にあたっては、以下に示す病態を鑑別、除外する必要がある。

1. アルコール性肝疾患

アルコール性肝疾患の場合には、次の項目を確認する必要がある。

- AST優位のトランスアミナーゼ上昇。
- 胆道系酵素ではLAP, ALPに比べ、 γ -GTPが優位に上昇していること。
- γ -GTPがトランスアミナーゼ上昇に比べ優位に高いこと。

表3 慢性肝炎か肝硬変かを診断する判別計算式

$$A = 0.124 \times \gamma\text{-グロブリン}(\%) + 0.001 \times \text{ヒアルロン酸}(\mu\text{g/dL}) \\ + (-0.413) \times \text{性別}(\text{男}=1, \text{女}=2) \\ + (-0.075) \times \text{血小板数}(\text{万}/\mu\text{L}) - 2.005$$

判定：Aが(-) → 慢性肝炎

Aが(+) → 肝硬変

正診率：91.2%

- 禁酒により肝機能の改善がみられること。

2. 自己免疫性肝炎

抗核抗体、LE細胞が陽性で、 γ -グロブリン値が2g/dL以上、赤血球沈降速度の促進、CRP陽性を呈し、B型およびC型などの肝炎ウイルスマーカー陽性の場合には、自己免疫性肝炎の可能性が高い。

組織学的には、門脈域を中心に著明な形質細胞浸潤と、門脈域辺縁ないし小葉内に肝細胞の変性、壊死がみられ、piecemeal necrosis (ピースミール壊死)が散見される。

3. 原発性胆汁性肝硬変

原発性胆汁性肝硬変ではトランスアミナーゼの上昇に比べ、胆道系酵素、特にALP、 γ -GTPの上昇が特徴的で、同時にコレステロール増加、血清銅の増加などの所見がみられる。

また約80～90%の症例では、抗ミトコンドリア抗体が陽性となる。抗ミトコンドリア抗体の分画では、M2分画が陽性である。

組織学的には、胆管炎の所見がみられる。

4. 薬剤性肝障害

薬剤性肝障害では、薬剤使用後の発疹、かゆみ、発熱などがみられる。同時にアレルギー型では、好酸球の増加がみられることが参考となる。

NOTE

ピースミール壊死

主に慢性肝炎にみとめられる組織所見で、リンパ球浸潤と肝細胞壊死とにより肝小葉辺縁部と門脈域との境界部(限界板)が破壊され、その輪郭が不規則になった状態。

薬剤の使用歴を問診するとともに、疑わしい薬剤については感受性試験（アレルギー性も）を行なう。

5. 脂肪肝

わが国でみられる脂肪肝は、肥満性のものが多い。最近の体重増加，ALT 有意のトランスアミナーゼ増加，コリンエステラーゼ増加，腹部画像検査での肝脂肪の増加所見を有すること，減量によるトランスアミナーゼの改善などから診断される。

しかしながら，脂肪肝の10%弱には炎症，線維化を伴い，肝硬変，肝癌に進展しうる非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が存在する。

減量による効果が不良であること，フェリチン高値，線維化マーカー高値，HDL コレステロール低値，活性酸素関連マーカー高値などがみられれば，NASH を考えて肝の組織学的検索が必要となる。

表4 C型慢性肝炎にてインターフェロン治療が禁忌となる場合

- インターフェロン単独投与の禁忌
 1. 精神疾患あるいはその既往
 2. 血小板，白血球減少
 3. 網膜症例
 4. その他：心疾患例，ネフローゼ例，自己免疫性疾患例，コントロール不良糖尿病例，高齢者
- インターフェロン/リバビリン併用例の禁忌
 1. インターフェロン単独例で禁忌の場合
 2. 腎不全例
 3. 貧血高度例
 4. 妊娠，分娩予定者およびその配偶者
 5. その他，コントロール不良高血圧例

C型慢性肝炎の治療

■ C型慢性肝炎の治療適応

C型慢性肝炎においては，トランスアミナーゼが持続的に正常であれば組織学的に進行することはまれであり，通常の治療対象はトランスアミナーゼ異常例であることが多い。

また，トランスアミナーゼが低値であっても，肝への鉄沈着の多い例，肝脂肪の多い例，飲酒量の多い例などでは肝発癌のリスクが高いと考え，それぞれへの対策が必要となる。

■ C型慢性肝炎の治療法

C型慢性肝炎に対する治療法は，大きく2つに分けられる。

第1に，ウイルスを排除するための根治的な療法であり，ウイルス排除のために抗ウイルス薬を投与する方法である。

第2に，肝細胞をウイルスから守ろうとする治療法である。

前者の代表がインターフェロンあるいはインターフェロンとリバビリン等との併用療法である。この治療法は効果的ではあるが，副作用が多くかつ強いため，表4に示した病態の際には禁忌となる。

後者の，肝細胞をウイルスより守ろうとする治療法が肝庇護療法であり，この治療法としては，グリルチン製剤を含んだ強力ネオミノファーゲンシー®あるいはウルソ®などの投与が行なわれる。