

図2 ワクチン/IFN/ラミブジン併用治療前後の経過 (47歳, 男性)

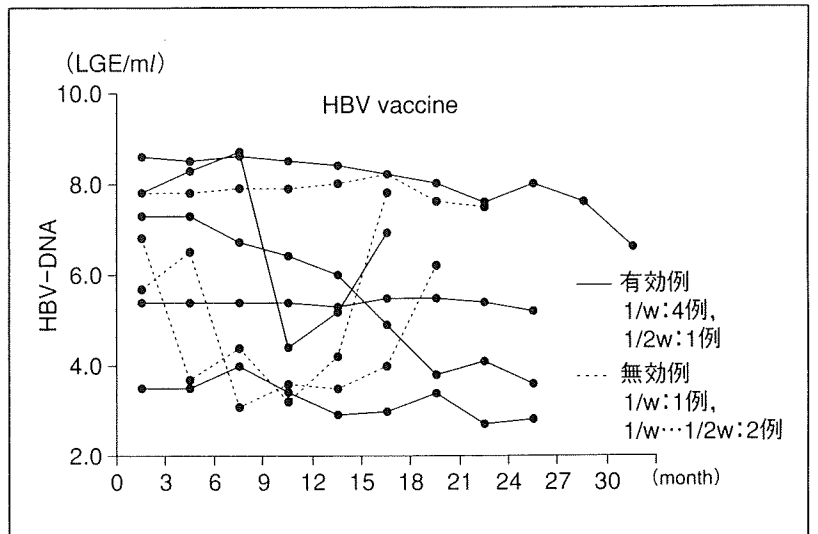


図3 Group Bにおけるワクチン開始後のHBV-DNAの経過

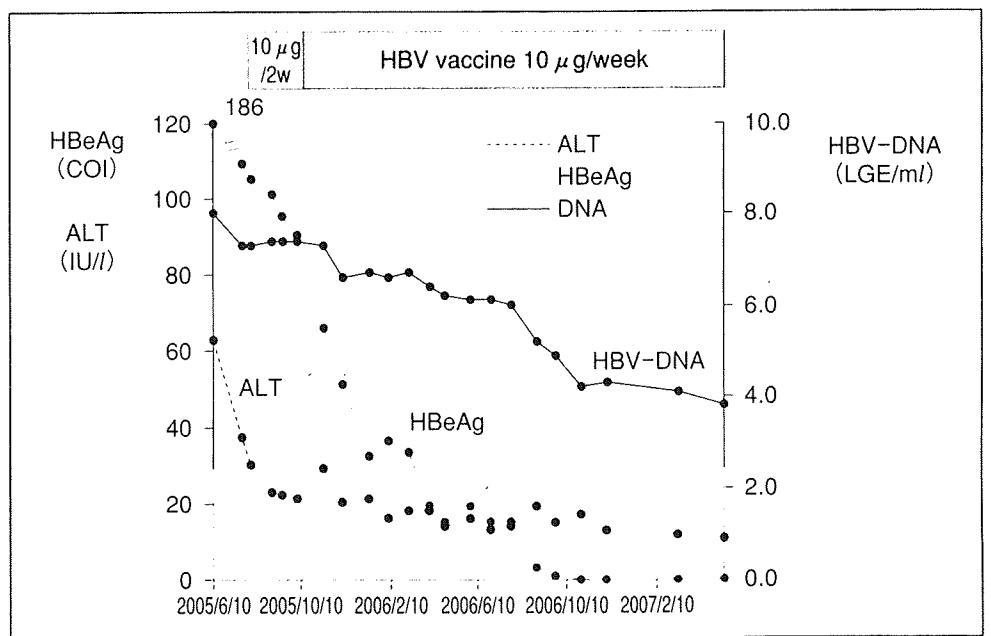


図4 ワクチン投与後の経過 (35歳, 女性)

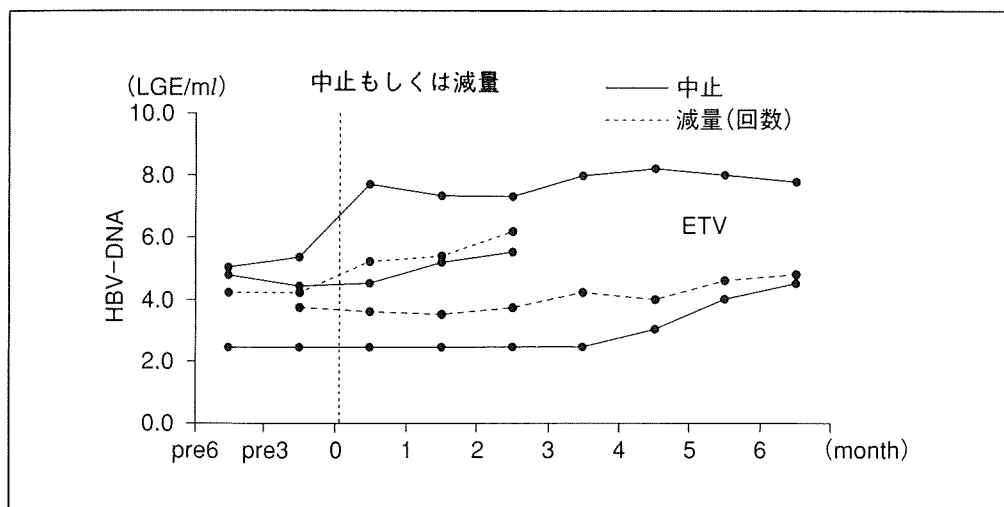


図5 ワクチン単独投与症例におけるワクチン減量・中止のHBV-DNA量への影響

ため、ワクチン投与を週1回に増量し、単独で経過を見たところ、HBe抗原のセロコンバージョンとともにHBV-DNAも4.0 LGE/mlまで低下し、有効例と判定した。

3) 強化ワクチン療法終了もしくは減量の影響

ワクチンの投与にて安定していた症例で、3例でワクチンの中止、2例でワクチン投与回数を減らし、その後の経過をみた(図5)。全症例でHBV-DNAは上昇を示し、現段階で、2例で肝機能増悪のためエンテカビル治療を開始している。

3. 考 察

1) ワクチン治療の使用法を探る諸家の検討

生体内では、細胞性免疫がHBVの増殖を制御しており、HBVキャリアで感染が持続する原因は、この反応が弱いためとされる^{7),8)}。さらに、血中のウイルスの量を $10^4 \sim 10^5$ /ml以下に

抑えることができれば、臨床的に肝炎の活動性が沈静化することもわかってきており¹⁾、B型慢性肝炎治療においてはウイルスに対する免疫反応が治療効果に寄与する重要な要因となる。

ラミブジン治療では、ウイルス増殖が抑えられることによってウイルス関連抗原に対する免疫応答の回復がみられるが^{9),10)}、治療後の再燃が多いのは回復の程度がウイルス増殖を抑えるには不十分であるためと考えられている。

ワクチンは、元来微生物の感染を防ぐために開発されたもので、HBVワクチンも、その感染予防に大きな効果を発揮している。これは、液性免疫である抗体が誘導されるためであるが、ワクチンが細胞性免疫を誘導できれば、感染しているウイルスの増殖抑制効果を発揮できる可能性がある。Polら³⁾は、HBs抗原を含むワクチンをB型慢性肝炎患者に投与することで、50%の症例でウイルス増殖の減少がみられたこ

用語解説

◆細胞性免疫と液性免疫

生体内に異物が侵入した場合、自然免疫が誘導され異物の排除をしようとするが、いったん感染が成立すると、獲得免疫という異物を認識する免疫系が作動し、標的を狙う効率を上げる。獲得免疫系には細胞性免疫と液性免疫があり、おおまか

に分類すると細胞性免疫はウイルスのように細胞内に感染した異物を攻撃し、液性免疫は抗体を産生し、血中の異物を攻撃する。ウイルス性肝炎においては、細胞性免疫がウイルスの増殖抑制に重要な働きをしている。

と、さらにはワクチン投与により 27 名中 7 名で細胞性免疫応答が誘導されたことを示し、ワクチンによる免疫治療の可能性を示した。

HBV キャリアは大量に HBs 抗原を血中に有し、HBs 抗原に対して免疫寛容の状態となっているが、ワクチンは、HBs 抗原と免疫促進のためのアジュバントとともに投与すること、また投与される皮下や筋肉内には抗原提示細胞があるため、抗原として認識されやすい投与経路であることなどより、免疫応答を誘導できているものと考えられる。実際、Mancini らは、遺伝子を組み込むことで HBs 抗原を発現するトランスジェニックマウスを HBs 抗原で免疫することで、HBs 抗原に対する免疫寛容を打破できることを示した¹¹⁾。ただ、ワクチンを単独で投与した場合には効果は十分でないことなどより、ラミブジンや IFN などとの併用や、ワクチン投与方法の検討がなされつつある^{4)~6)}。Horiike ら⁵⁾は、ワクチンを 4 週ごとではなく、隔週で 6 カ月間ラミブジンと併用投与し、56% に HBe 抗原のセロコンバージョンを認めた(ラミブジン単独では 16%)と報告している。

最近、強力なアジュバントを含んだ新しいワ

クチンを用いることで、従来より良好な成績が報告されたり¹²⁾、また生体内の強力な抗原提示細胞である樹状細胞を HBs 抗原に感作させて使用する免疫療法などの有効性も報告され¹³⁾、ワクチン療法の有効な使用法を探る検討がなされつつある段階といえる。

2) 強化ワクチン療法の臨床における可能性

今回われわれは、ワクチンによる免疫促進効果をより強めるために、報告の多い 4 週に 1 回の投与間隔から、毎週もしくは 2 週に 1 回の投与と回数を増やすとともに、投与期間を制限せずに観察期間内継続とする方法(強化ワクチン療法)をパイロット的に検討した。肝炎の活動性がみられた A 群では、IFN(症例により核酸アナログ剤も併用)との併用での有効率が 35%であった。

IFN 治療やラミブジン併用治療では、抗ウイルス治療後の再燃が問題であり¹⁴⁾、今回の検討でも抗ウイルス治療後にワクチン単独投与になった時点で、多くの例でウイルス DNA 量の増加がみられたが、ワクチン投与回数を隔週から毎週投与へ増やすことで、DNA の上昇を抑制できた症例があること、DNA が陰性から陽

文献紹介

14) Lau, G. K., Piratvisuth, T., Luo, K. X., et al. : Peginterferon-Alpha2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 352 ; 2682-2695, 2005

B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) と核酸アナログ剤であるラミブジンの効果を検討した論文である。PegIFN 単独とラミブジン単独、両者併用で 1 年間投与の 3 群比較で、治療中のウイルスの低下率は併用治療が優れるが、治療後の再燃までみたときの有効率は、PegIFN 単独と併用群が、ラミブジン単独に比べて有意に高く (32% vs 27% vs 19%)、前二者はほぼ同等であった。少なくとも単回投与する場合には、PegIFN とラミブジンの併用

の意味はないことになる。ただし、通常は再燃例に対して再治療することもあり、その場合にも当てはまるかどうかは、明らかではない。通常の IFN 製剤と PegIFN の有効性を検討した別の検討 (Cooksley, W. G., et al. : Peginterferon alfa-2a : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepatol.* 10 ; 298-305, 2003) では、PegIFN のほうが、通常 IFN よりも HBe 抗原セロコンバージョン率が高いと報告されている。日本の IFN 製剤の保険適応は、通常 IFN の 6 カ月投与であるが、現在 PegIFN の 1 年間投与のプロトコールでの治療が進行中であり、臨床現場への導入が待たれる。

性化しても6カ月まで5.5 LGE/ml以下を保持できた例がみられた点などは、本治療がIFNを中心とした抗ウイルス治療後の再燃を抑制できる可能性を示唆している。

今回の検討症例は平均年齢が39.7歳と比較的高く、希望もてる効果が得られたと考えている。有効例では、無効例に比べ治療前のHBV-DNAが有意に低値であったが、その他年齢や性別、ALTの程度やHBe抗原抗体系に有意な差がみられなかった。従来の抗ウイルス治療では、これらに有意差がみられるという報告が多いが、強化ワクチン療法による免疫促進効果により、抗ウイルス治療のみの場合とは異なる機序でウイルス増殖が抑制された結果、従来と異なった可能性があると考えている。

肝炎の活動性があまりみられないB群でも、ワクチン単独投与にて8例中5例でHBV-DNAが低下傾向を示しており、本治療単独でも有効な症例がある可能性がある。また、ワクチン投与の中止や投与頻度を減らした5例全例で、HBV-DNAの上昇がみられており、ワクチンによる持続的な刺激がウイルス増殖を抑制する効果を示していたため、ワクチンの中止や減量でウイルス増殖が再燃した可能性が示唆される。いずれも、今後症例を増やしての検討が課題である。

おわりに

ワクチン療法は、B型慢性肝炎の免疫応答を促進する有効な治療法になる可能性があり、抗ウイルス治療との併用など、投与方法が検討課題である。強化ワクチン療法は、有望な選択肢の一つである。

文 献

- 1) Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. : AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 45 ; 507-539, 2007
- 2) 濱田麻穂, 恩地森一 : B型肝炎の免疫病態と免疫療法—ワクチン治療を含めて. *内科* 100 ; 695-698, 2007
- 3) Pol, S., Driss, F., Michel, M. L., et al. : Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B infection. *Lancet* 344 ; 342, 1994
- 4) Senturk, H., Tabak, F., Akdogan, M., et al. : Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17 ; 72-76, 2002
- 5) Horiike, N., Akbar, S. M., Michitaka, K., et al. : *In vivo* immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine : a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B. *J. Clin. Virol.* 32 ; 156-161, 2005
- 6) Ishikawa, T. and Kakumu, S. : Combination therapy with lamivudine and HB vaccine on chronic hepatitis B. *Hepatol. Res.* 37(S1) ; S62-S66, 2007
- 7) Rehermann, B., Lau, D., Hoofnagle, J. H., et al. : Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B infection. *J. Clin. Invest.* 97 ; 1655-1665, 1996
- 8) Maini, M. K. and Bertoletti, A. : How can the cellular immune response control hepatitis B virus replication? *J. Viral. Hepatol.* 7 ; 321-326, 2000
- 9) Boni, C., Bertoletti, A., Penna, A., et al. : Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J. Clin. Invest.* 102 ; 968-975, 1998
- 10) Couillin, L., Pol, S., Mancini, M., et al. : Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B : Induction of T cell proliferative response specific for envelope antigen. *J. Infect. Dis.* 180 ; 15-26, 1999
- 11) Mancini, M., Hadchouel, M., Davis, H. L., et al. : Induction of anti-hepatitis B surface antigen HBsAg antibodies in HBsAg producing transgenic mice : a possible way of circumventing nonresponse to HBsAg. *J. Med. Virol.* 39 ; 67-74, 1993
- 12) Wright, T. L., Tong, M. J. and Hsu, H. H. : Phase I study of a potent adjuvanted hepatitis B vaccine (HBV/MF59) for therapy of chronic hepatitis B (abstract). *Hepatology* 30 ; 421 A, 1999
- 13) Akbar, S. M., Horiike, N. and Onji, M. : Immune therapy including dendritic cell based therapy in chronic hepatitis B virus infection. *World J.*

1) Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. : AASLD Prac-

Gastroenterol. 14 ; 2876-2883, 2006

- 14) Lau, G. K., Piratvisuth, T., Luo, K. X., et al. : Peginterferon-Alfa2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N. Engl. J. Med. 352 ; 2682-2695, 2005

Summary

Intensive Vaccine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B

Kazuhiro Katayama*

The aims of treatment for chronic hepatitis B are to achieve sustained suppression of HBV replication and remission of liver disease. The response rate of IFN as well as nucleoside analogs (NAs) is not satisfactory at this time.

While IFN produces many side effects, the development of resistance in NAs precludes long-term use. Cellular immune responses to HBV in hosts play important roles in the pathogenesis of chronic hepatitis B. Vaccine therapy exhibits potent immune modulatory potential but possesses little antiviral capacity. Therefore, we evaluated the efficacy of weekly administration of vaccine, 'Intensive Vaccine Therapy', for patients with chronic hepatitis B.

Key words : vaccine therapy, cellular immune response, HBs antigen, interferon, nucleoside analogue

*Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Nakamichi 1-3-3, Higashinari-ku, Osaka, Osaka 537-8511, Japan

臨床透析 12月特別増刊号

Vol. 23 No.14

腎不全時の薬物使用

成人および小児における

適正投与法のガイドライン

原書第5版

Drug Prescribing in Renal Failure
Dosing Guidelines for Adults and Children



Fifth Edition

2008年1月刊 B5判 約412頁 定価(本体5,600円+税)

企画・編集・翻訳 / 臨床透析編集委員会

本書は American College of Physicians (ACP) より不定期に出版されているもので、腎臓専門医のみでなく、一般臨床医をも対象にした薬剤投与ガイドブックである。

第5版の特徴はすべての薬剤について再評価が行なわれ、ガイドラインに記載された根拠について明確化された。また、日本で発売されている商品名をつけ、読者の便宜をはかった。



日本メディカルセンター

ホームページアドレス : <http://www.nmckk.co.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎ 03(3291)3901 FAX03(3291)3904

—症例報告—

ダナパロイドナトリウム投与にて DIC 様凝固障害を脱し 手術が可能となった後腹膜静脈性血管腫による 成人 Kasabach-Merritt 症候群の 1 例

森 口 彩 岩 橋 潔 大 西 良 輝
北 久 晃 西 尾 啓 貫 野 知 代
松 浦 民 子 池 澤 賢 治 小 野 亜 紀 子
水 野 龍 義 千 葉 三 保 前 田 晃 作
明 田 寛 史 内 藤 雅 文 道 田 知 樹
片 山 和 宏¹⁾ 山 崎 芳 郎²⁾ 春日井 務³⁾

要旨：32 歳女性。下血のため来院し、汎血球減少と播種性血管内凝固症候群（DIC）様凝固障害、後腹膜巨大腫瘍を認めた。血流プールシンチグラフィ（^{99m}Tc-HSA-D）の結果、後腹膜血管腫による Kasabach-Merritt 症候群と診断。ダナパロイドナトリウム投与によって劇的に DIC 様凝固障害の改善を認め、最終的に手術により加療しえた成人の Kasabach-Merritt 症候群の 1 例について報告する。

索引用語：Kasabach-Merritt 症候群、静脈性血管腫、ダナパロイドナトリウム、後腹膜腫瘍、血流プールシンチグラフィ

はじめに

1940 年に Kasabach と Merritt により巨大血管腫に血小板減少をともなう新生児例が報告され、以降、巨大血管腫内での凝固亢進にともなう血小板減少および凝固因子低下を呈した病態が Kasabach-Merritt 症候群（以下 KMS）と称されるようになった¹⁾。主として乳幼児の疾患であり、血管腫を有する小児の 0.3% に合併する²⁾といわれる極めてまれな疾患であるが、腫瘍内の血管内皮障害による消費性凝固障害を一因とする播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation；DIC）様の消耗性凝固障害のためにコントロール不能な出血を生じることがあり、その死亡率は 10～30% とされる³⁾。成人例はその大半が肝血管腫にともなうものであり、自験例のごとく下

腸間膜静脈・脾静脈・門脈血栓症を合併し、多彩な病態を呈した後腹膜静脈性血管腫による KMS の報告はない。また、自験例はダナパロイドナトリウム投与により DIC 様凝固障害が劇的に改善し、最終的に外科的治療が可能となった特筆すべき症例と考えられ、若干の文献的考察を加えその詳細を報告する。

Ⅰ 症 例

患者：32 歳、女性。

主訴：下血、ふらつき。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 11 年（24 歳）頃より間欠的な新鮮血の下血あり。度重なる下血と貧血症状のため、平成 14 年以降、大学病院を含めた複数の医療機関を受診し、内視鏡検査など施行されたが痔

1) 大阪厚生年金病院内科

2) 大阪厚生年金病院外科

3) 大阪厚生年金病院病理科

Corresponding author：片山 和宏 (katayama-ka@mc.pref.osaka.jp)

Table 1. 入院時血液検査所見

WBC	2500 / μ L	Na	138 mEq/L	抗核抗体	< 40 倍
RBC	218×10^4 / μ L	K	3.8 mEq/L	CH50	20.8 U/mL
Hb	5.7 g/dL	Cl	107 mEq/L	抗カルジオリピン抗体	陰性
Ht	17.8 %	Ca	7.9 mg/dL	IgG	626 mg/dL
PLT	5.7×10^4 / μ L	P	3.8 mg/dL	IgA	81 mg/dL
TP	6.0 g/dL	CRP	0.01 μ U/mL	IgM	94 mg/dL
Alb	3.7 g/dL	赤沈 (1hr)	2 mm	IgE	176 IU/mL
T-bil	0.5 mg/dL	Glucose	103 mg/dL	APTT	57.8 sec
AST	18 IU/L	T-chol	118 mg/dL	PT	57.0 %
ALT	13 IU/L	TG	57 mg/dL	Fib	97 g/dL
LDH	140 IU/L	Fe	12 μ g/dL	FDP	35.8 μ g/mL
ALP	105 IU/L	UIBC	278 μ g/dL	D-dimer	15.4 μ g/mL
γ -GTP	10 IU/L	フェリチン	3.8 ng/mL	AT-III	86 %
CK	41 IU/L	CEA	< 1 ng/mL	α 2PI	65 %
BUN	11 mg/dL	CA19-9	6 U/mL	TAT	15.6 ng/mL
CRE	0.70 mg/dL	CA125	14 U/mL	PIC	4.3 μ g/mL
UA	2.9 mg/dL	sIL-2R	293 U/mL		

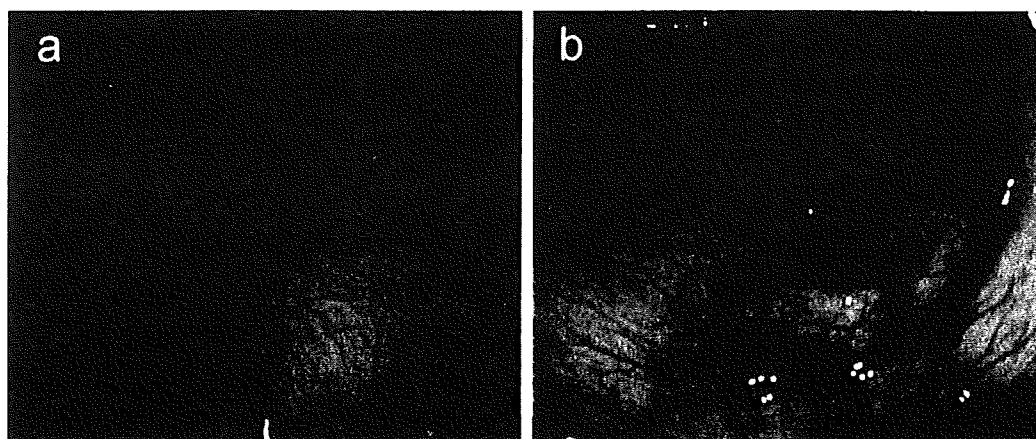


Figure 1. 下部消化管内視鏡検査：直腸に血液貯留あり，直腸粘膜の血管が拡張し，接触にて容易に出血 (a)．下血改善後に行った内視鏡検査でも，直腸粘膜血管の高度な拡張・怒張が散見された (b)．

核以外に異常を認めず，また血球数異常のため骨髓検査も施行されたが異常なく，経過観察となっていた．平成 19 年 9 月頃より下血が頻回となり，貧血症状増悪のため 10 月上旬に当院救急外来受診となった．採血にて高度の貧血と DIC を認め，同日緊急入院となった．

入院時現症：身長 159cm，体重 55kg で，栄養状態は良好．血圧 125/75mmHg，脈拍 90 回/分，体温 36.8 度で，心肺雑音なし．眼瞼結膜に高度の貧血を認める．腹部は平坦軟で腹部に圧痛や腹

膜刺激症状認めず．肝脾腫あり．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では汎血球減少と著明な凝固線溶系異常を認めた．1998 年度厚生省 DIC 研究班の診断基準 (以下 DIC score) は 8 点であった．

下部消化管内視鏡検査 (Figure 1)：直腸粘膜の血管が拡張し，粘膜は易出血性であるが，腫瘍性病変や潰瘍などの出血源は認めず．

上部消化管内視鏡検査：食道静脈瘤 (Lm, F1, Cb, RC0) あり．胃静脈瘤なし．

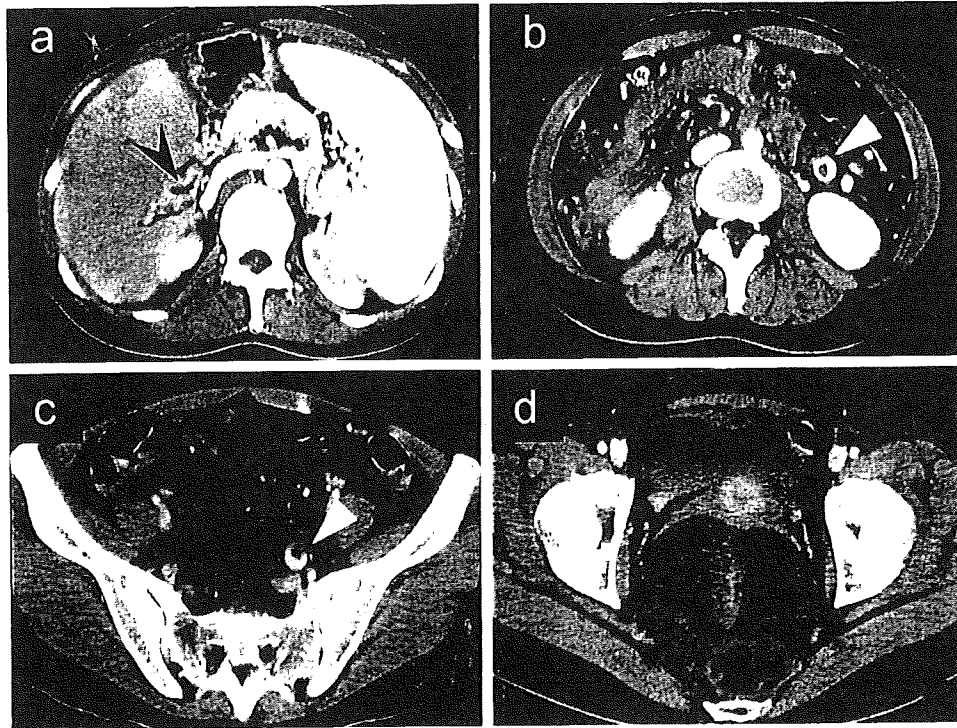


Figure 2. 造影CT a: 門脈本幹に血栓(黒矢印)を認め、その周囲と脾門部に側副血行路が発達している。b~d: 左腎前~肛門直上までの広範囲後腹膜腔に造影効果の乏しい巨大腫瘍あり、内部に石灰化・脂肪成分をともなう。腫瘍内部には下腸間膜静脈が走行しており、血管内に血栓形成(白矢印)を認める(この血栓は脾静脈・門脈の血栓から連続する)。

腹部骨盤造影CT (Figure 2): 左腎門部近傍から肛門直上直腸全周にかけた広範囲後腹膜腔に腫瘍性病変あり、その一部は左右総腸骨動静脈の外側まで進展。子宮・膀胱は腹側へ圧排。腫瘍は充実性の索状物と石灰化・脂肪成分を有しており、早期相・後期相ともに造影効果に乏しい。腫瘍内部には血栓化し拡張した下腸間膜静脈が走行しており、血栓は門脈・脾静脈へと連続し、その周囲に著明な側副血行路の発達を認める。肝左葉と脾臓の腫大あり。肝S6に小血管腫あり。肝下面に少量腹水あり。

腹部骨盤造影MRI (Figure 3): 後腹膜の腫瘍はT1強調像にて等信号、T2強調像にて著明な高信号を示しており、造影効果はCT同様乏しい。拡散強調像では明らかな高信号認めず。

タリウムシンチグラフィ: 早期相・後期相ともに腫瘍に明らかな取込み認めず。

血流プールシンチグラフィ ($^{99m}\text{Tc-HSA-D}$) (Figure 4): 早期相(5~30分)にて骨盤部正中

に多数の索状のRI集積を認め、時間経過とともに集積範囲が徐々に拡大傾向を示す。3時間後、6時間後にもこれらのRI集積は残存。

以上より、本症例は後腹膜巨大血管腫によるKMSであると診断。下血に関しては、下腸間膜静脈から門脈本幹へ連続する血栓のために門脈圧亢進症を合併し、直腸の拡張した末梢血管からの出血と考えた。

入院後経過 (Figure 5): 絶食・中心静脈栄養を開始し、メシル酸ガベキサート200mg/day投与の上で赤血球・血小板・凝固因子の補充療法を行った。しかし下血は持続し、DIC scoreも徐々に増悪。本症例は腫瘍が後腹膜腔広範囲にあることや周囲血管・臓器との癒着の可能性も高く、著明な凝固異常を呈した状態での切除は困難と考え、また、放射線照射は照射範囲内に子宮・卵巣を含み卵巣機能廃絶となる可能性が非常に高く、本人が強く拒否した。そこで小児例の治療に基づき、第15病日よりprednisolone (PSL) 投与を

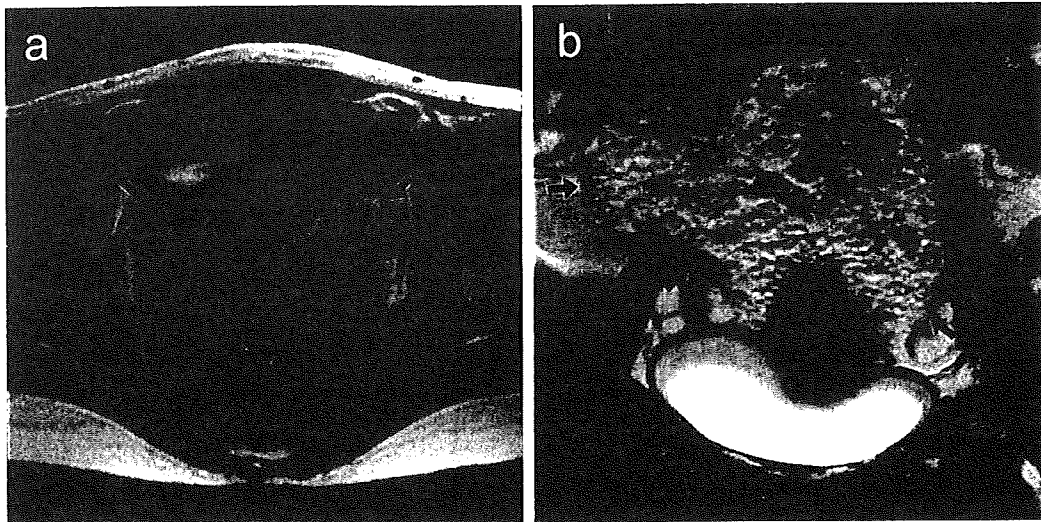


Figure 3. 造影 MRI a: 腫瘍は T1 強調像にて等信号 (矢印内). b: T2 強調像にて高信号な索状物をとめない, 総腸骨動静脈外側まで進展している (矢印内). 腫瘍の造影効果は非常に乏しい.

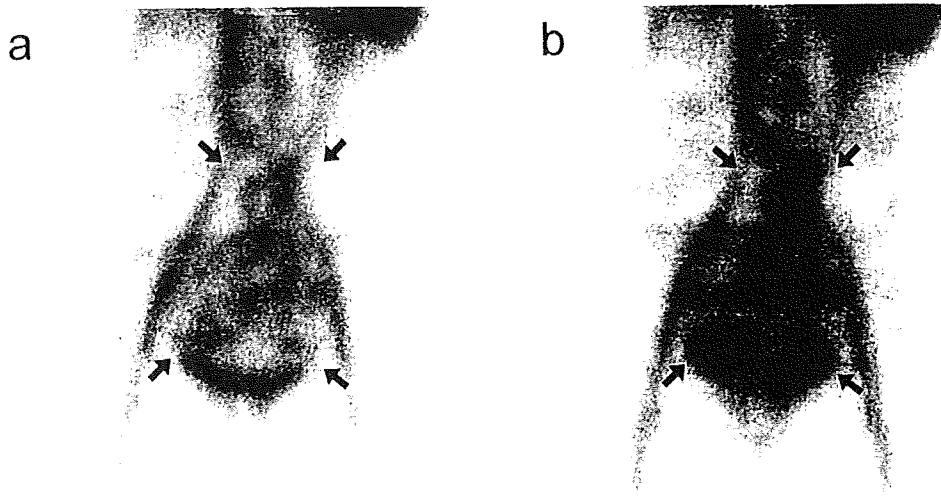


Figure 4. 血流プールシンチグラフィ a: 早期相 (5 ~ 30 分後): 骨盤正中に多数の索状の RI 集積あり (矢印内). b: 後期相 (3 ~ 6 時間後): 時間経過とともに腫瘍内の RI 集積範囲が徐々に拡大し, 6 時間後も RI 集積は残存 (矢印内).

開始したが DIC score は 11 点とさらに上昇し, methyl-PSL によるパルス療法も行ったが効果を認めなかった.

DIC score は第 32 病日には 12 点まで上昇したため, DIC の根本的な原因が血管腫内での血栓形成による消費亢進であると考え, 下血増加などの出血のリスクを十分に説明の上, 同日よりダナパロイドナトリウム 1250 抗 Xa 因子活性単位×2 回/day の静注投与を開始したところ, 投与開始

4 日目 (第 36 病日) には DIC score は 6 点, 投与開始 7 日目 (第 39 病日) には 4 点となり, 劇的な DIC 様凝固障害の改善を認めた. この時点までの全輸血量は赤血球 20 単位, 血小板 10 単位, 新鮮凍結血漿 10 単位で, 下血に関しては依然として前述の血栓による門脈圧亢進症は残存していたため凝固障害の改善後も少量は持続していたが, 輸血の間隔を延長することができた.

この時点での手術加療も検討されたが, 患者本

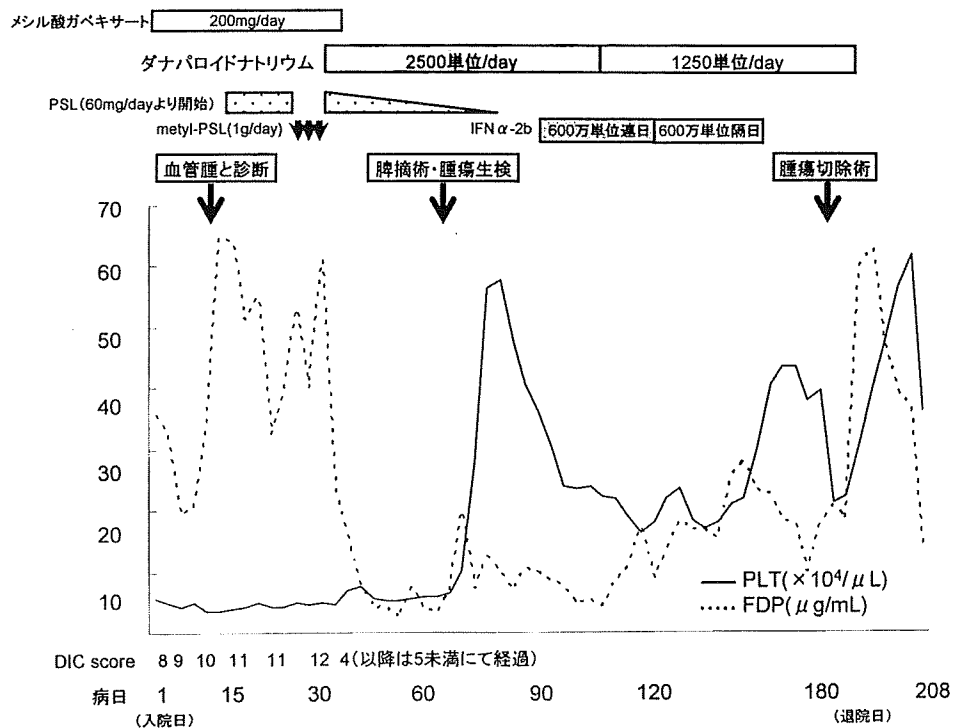


Figure 5. 臨床経過: DIC score の増悪あるもダナパロイドナトリウム投与により FDP は速やかに低下. また, 脾摘により血小板数も上昇し DIC control も良好で, 最終的に血管腫切除術にて加療することができた.

人と家族が内科的治療の優先を希望され, IFN α 治療を試みることとなった. しかし, 脾静脈血栓のために高度な脾腫・脾機能亢進症を合併しており, ダナパロイドナトリウムにて凝固障害が改善した後も血小板数が 7 万/ μL 程度までの上昇に留まり, 白血球数も低値であったため, この状態での IFN 投与は困難と考えられた. そこで, PSL 減量後の第 71 病日にまずは用手補助下腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した. 術中, 腹腔鏡にて骨盤腔を観察したところ, S 状結腸漿膜長軸に連続性の赤色顆粒集簇 (Figure 6) を認め, S 状結腸間膜内・後腹膜腔の腫瘍と連続するものと考えられた. 同部位の生検結果は良性の血管腫であり, 腫瘍はその他の腹腔内への播種はなく, 子宮・卵巣との癒着も認めなかった.

脾摘後の経過は良好であり, 第 92 病日より IFN α -2b 投与を開始. 血小板数回復後は下血もほぼ消失していたため, 第 110 病日よりダナパロイドナトリウムを半量に減量するも凝固障害の再燃なく経過していた. しかし, 好中球減少のため,

第 142 病日にて IFN 投与を中止したが, 投与終了時の MRI では腫瘍縮小は認められなかった.

脾摘時の観察では子宮・卵巣が腫瘍と癒着をしていなかったこと, また生検にて血管腫であると確認されていることから, 患者が強く拒否した人工肛門を回避しつつ腫瘍を可及的に切除する腫瘍減量切除も選択肢として考えられ, 患者本人と家族の同意下, 第 190 病日に開腹術を施行した.

手術所見 (Figure 7): 腫瘍本体は S 状結腸から直腸間膜内に存在し骨盤腔内へは直腸固有筋膜に沿って肛門側へ進展し, また背側水平方向へ下腸間膜動脈根部~下行大動脈前面, 左右総腸骨動脈前面に覆いかぶさるよう存在した. 弾性軟で比較的境界明瞭であった. また, S 状結腸起始部から腸管壁に放射状に分布する新生血管が存在し, 回盲部・虫垂にも小血管腫を認めた. S 状結腸と腸間膜内の血管腫を一塊として周囲より剥離し, 低位前方切除術により腫瘍切除を行った. 人工肛門を回避するため, 肛門縁直上には一部腫瘍を残存させた. また, 虫垂の小血管腫に対して虫

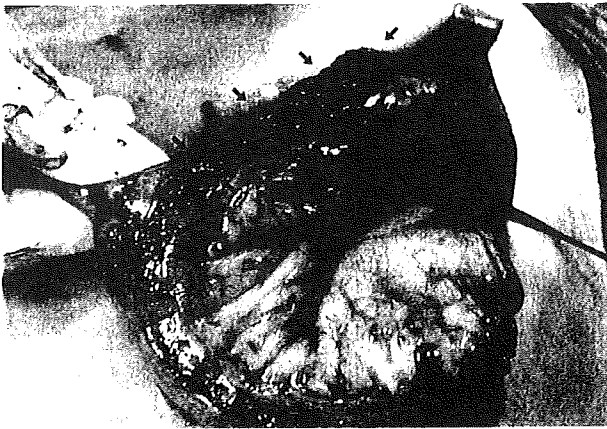


Figure 6. 術中写真：S状結腸漿膜に沿い、赤色顆粒の集簇を認める（矢印内）。同部位の生検により血管腫と診断された。

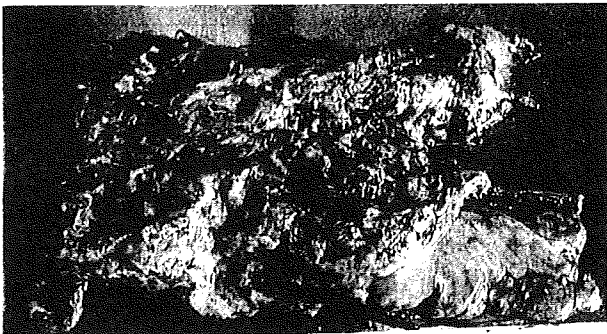


Figure 7. 摘出標本：S状結腸から直腸周囲後腹膜に存在する腫瘍を腸管と一塊として剥離し切除した。

垂切除を行った。剥離層では腫瘍周囲組織と軽度癒着認めるも、被膜を有するが如く剥離は比較的容易であった。

病理所見（Figure 8）：腸間膜内に平滑筋を有する比較的径の大きな血管を多数認め、一部血栓形成あり。悪性所見は認めず、静脈性血管腫と診断された。

術後の経過は良好にて第208病日に退院となり、凝固障害の再発徴候なく経過している。

II 考 察

後腹膜腫瘍は全腫瘍の0.2%程度¹⁾と報告されており、その中でも血管腫は0.5~2%程度と極めてまれ²⁾である。一般に毛細血管性血管腫、海綿状血管腫、静脈性血管腫、血管周皮腫、血管内皮腫の5型に分類される³⁾が、静脈性血管腫の頻度は低く、医中誌webで1983年から2008年の

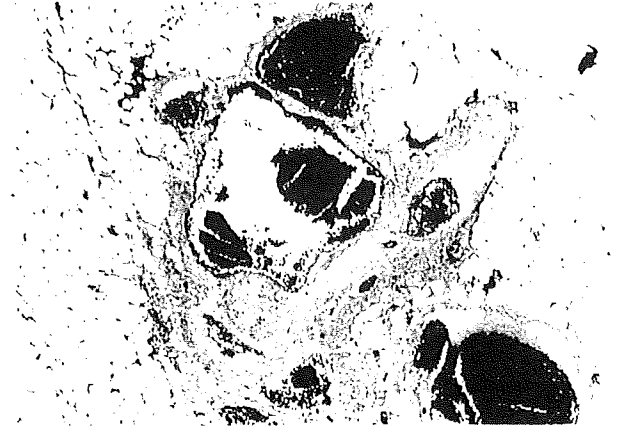


Figure 8. 病理組織像（HE染色、弱拡大）：平滑筋を有する比較的径の大きな血管を多数認め、一部に血栓形成をともなう。悪性所見は認めず。

間にキーワード：「後腹膜血管腫」, 「Kasabach-Merritt」で会議録を除き検索したところ、本邦での報告は自験例を含み8例のみである^{6)~12)}。その中にDIC様凝固障害を合併した報告はなく、また、本邦での成人のKMS合併後腹膜血管腫の報告は自験例以外には海綿状血管腫による1例¹³⁾を認めるのみである。

後腹膜血管腫はある程度の大きさになるまでは無症状で経過することが多いが、腫瘍径が大きくなると中心部が器質化し血流が乏しくなり、肝血管腫とは異なる画像所見を示すことも多く、注意が必要である。一般的に造影CTなどでは、被膜や辺縁が不整に斑状に造影されるのみのことが多いが、自験例のように造影されないこともある¹⁴⁾¹⁵⁾。後腹膜腫瘍全般として術前の質的診断が困難である場合が多い¹⁶⁾が、特に静脈性血管腫では血流が緩徐なため造影効果が不明瞭となり、他疾患と鑑別困難として開腹生検や摘出術が施行され診断に至っている。しかし、自験例は当初、KMSによる著明な止血凝固異常を示しており、持続する下血のために頻回輸血が必要な状態であり、侵襲的処置は困難であった。そこでわれわれは、軟部腫瘍の良悪性鑑別に比較的感度の高いMRI拡散強調画像とタリウムシンチグラフィにて明らかな悪性所見のなきことを確認の上、^{99m}Tc-HSA-Dを用いた血流プールシンチグラフィを施行することで血管腫内にpoolingされる極めて緩徐な腫瘍血管

の病態を捉え、診断に至った^{17)~19)}。

KMSは血管腫内における内皮下組織や異常内皮細胞への血小板の曝露・接着と血管腫内での血流の乱れが血小板を活性化し、血小板・凝固因子の消耗とそれにとまなう二次性線溶亢進を生じ、腫瘍内で出血・塞栓が繰り返される凝固機能障害と捉えることができ、それが進行すると全身の出血傾向を呈するようになると考えられる³⁾。自験例ではKMSに至る前段階での過凝固状態で前述の門脈・静脈血栓を生じ、門脈圧亢進症・脾機能亢進症を合併していたと考えられる。そのため、下血という非特異的な主訴となり、複数の医療機関を受診されていたが8年という長期にわたり診断が困難であったと考えられる。

小児のKMSの治療法としては、①ステロイド療法、②放射線療法、③IFN- α 療法、④化学療法(VCR単独、VAC療法など)、⑤血管腫摘出術、⑥血管塞栓術、などが報告されている³⁾²⁰⁾²¹⁾が、小児においても明確な治療指針は確立されていない。成人のKMSはさらにまれとなるため、その治療に関する報告も数少なく、多くが肝血管腫によるKMSであるため、外科的切除にて加療されていることが大半である。成人例に対し、ステロイドや放射線療法を行われた報告²²⁾²³⁾もあるが、小児の増殖期にある未熟な細胞の場合に感受性があり有効で、成熟した成人の巨大血管腫にはあまり効果が期待できないとする意見もあり²⁰⁾、明確な効果を認めていない。

一方、後腹膜血管腫(KMS合併の1例¹³⁾を含む)の治療に関しては、術前より血管腫と診断されていたのは1/4程度²⁴⁾に過ぎず、他疾患との鑑別も含めて外科的切除により治療されていることが非常に多い。しかし、血管腫、特に静脈性血管腫は周囲組織への癒着が強固であることが多く、他臓器合併切除や部分切除、開腹生検のみとなる例も報告されている⁹⁾¹²⁾²⁵⁾。

自験例ではKMSに対するステロイド療法、IFN α 療法が効果を示さず、最終的には患者の希望もあり外科的切除を行うこととなったが、患者の年齢とQOLを鑑み、人工肛門を回避するため腫瘍が一部残存する形で腫瘍の減量切除を行っ

た。血管腫に関しては不完全切除例では再燃を認めた報告もあるため、今後も注意深い経過観察が必要と考えられ、腫瘍の増大やKMSの再発があればMiles手術も考慮しなければならないと考えている。

また、自験例のKMSに対してはダナパロイドナトリウムが著効を示したが、KMSでは一般的な抗DIC療法は無効であった報告が大半であり、また出血傾向をとまなっている場合も多いことからヘパリンなどの抗凝固薬は投与困難であることも少なくない。しかし、KMSの本態が血管腫内での血栓形成が契機となる凝固亢進とそれにとまなう二次性線溶亢進であり、過凝固を抑制することでDIC様凝固障害を改善に導くことができると考えられ、積極的な抗凝固療法を行うことが重要である。自験例でも最大12点までDIC scoreが増悪し、出血量増加のリスクを十分に説明・同意の上でダナパロイドナトリウムの投与を開始したところ、速やかにDIC様凝固障害の改善を得ることができた。

近年、固形癌や動脈瘤などを基礎疾患とし、数カ月単位の緩徐な経過を辿るDICについて、「慢性DIC」という概念が一般化されつつある^{26)~28)}が、血管腫によるKMSもこれに該当すると考えられ、抗血栓療法にて一時的に寛解に至り、一定期間DICから離脱し経過している例もある²²⁾²⁵⁾。ダナパロイドナトリウムは抗Xa/トロンピン活性が未分画ヘパリンや低分子ヘパリンと比較して有意に高く、出血性副作用の少ない血栓治療薬として注目されている薬剤^{29)~30)}であり、自験例でも出血傾向をとまなっていたためこれを選択した。その効果は重症感染症にとまなう急性DICのみならず、固形癌などによる慢性DICでも著効を示した報告²⁷⁾も散見されており、原疾患治療の間の補助療法として非常に有用であると考えられる。自験例では、投与開始7日目にてDICを脱し、その後、IFN投与中に1日1回投与まで減量することができたが、減量によりFDPは再上昇傾向を示しており、静脈・門脈血栓の合併もあったことから、血管腫摘出術を行うまで1日1回投与を継続していた。術後は投与中止するもDIC様

凝固障害の再燃なく経過しているが、肛門付近に一部腫瘍が残存していることもあり、慢性DICの指標としてより鋭敏な反応を示すとされるFDP²⁶⁾などを中心に、今後も嚴重な経過観察が必要と考えている。

結 語

ダナパロイドナトリウム投与にて速やかにKMSが改善し、最終的に外科的切除にて加療しえた後腹膜静脈性血管腫の1例を経験したのでここに報告した。

文 献

- 1) Kasabach HH, Merritt KK: Capillary hemangioma with extensive purpura. report of a case. *Am J Dis Child* 59; 1063-1070: 1940
- 2) Shim WK: Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. *Am J Surg* 116; 896-906: 1968
- 3) 三間屋純一: Kasabach-Merritt 症候群の治療. *小児科* 48; 445-452: 2007
- 4) Pack GT, Tabah EJ: Primary retroperitoneal tumors: a study of 120 cases. *Int Abstr Surg* 99; 209-231: 1954
- 5) Adam YG, Alberts W: Retroperitoneal Hemangioma. *Am Surg* 56; 374-376: 1990
- 6) 遠藤 健, 豊島 宏, 武村民子: 急性腹症を呈した巨大後腹膜血管腫の1例. *臨床外科* 37; 1583-1587: 1982
- 7) 佐々木進, 岸本武利, 前川正信, 他: 後腹膜血管腫の1例. *泌尿器科紀要* 20; 499-507: 1974
- 8) 黒田真奈, 新藤博明, 井上真吾, 他: 後腹膜に発生した静脈性血管腫の1例. *臨床放射線* 39; 535-538: 1994
- 9) 加藤慶子, 近藤徳正, 前田和則, 他: 卵巣癌の疑いと術前診断された後腹膜血管腫の1例. *京都第二赤十字病院医学雑誌* 16; 166-172: 1995
- 10) Igarashi J, Hanazaki K: Retroperitoneal venous hemangioma. *Am J Gastroenterol* 93; 2292-2293: 1998
- 11) 道清 勉, 吉川 澄, 藤井 眞, 他: 完全摘出した後腹膜静脈性血管腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 62; 1300-1304: 2001
- 12) 安友紀幸, 行部 洋, 森川 満: 後腹膜静脈性血管腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 65; 1957-1960: 2004
- 13) 谷口雅彦, 上田祐滋, 豊田清一, 他: Kasabach-Merritt 症候群を呈した後腹膜原発海綿状血管腫の1手術例. *日本臨床外科医学会雑誌* 56; 1459-1463: 1995
- 14) 小倉泰伸, 菅谷公男, 松崎 章, 他: 後腹膜海綿状血管腫の1例. *西日本泌尿器科* 51; 1641-1643: 1989
- 15) 菅本隆雄, 清家 泰, 越知憲治: 後腹膜海綿状血管腫の1例. *西日本泌尿器科* 55; 1282-1284: 1993
- 16) 赤木由人, 山下裕一, 白水和雄, 他: 成人後腹膜腫瘍の臨床的検討. *久留米医学会雑誌* 51; 929-933: 1988
- 17) 浅野雄二, 石井勝己, 鷺内隆雄, 他: ¹¹¹In-oxine による標識血小板シンチグラフィおよび^{99m}Tc-HSA-Dシンチグラフィが有用であったKasabach-Merritt Syndrome を呈した前縦隔内血管腫の1例. *核医学* 40; 445-449: 2003
- 18) 浅野雄二, 石井勝己, 鷺内隆雄, 他: ^{99m}Tc-HSAD を用いた血流プールシンチグラフィが全身軟部組織内に多発する海綿状血管腫の局在診断に有用であった1例. *臨床核医学* 35; 19-21: 2002
- 19) Murata Y, Yamada I, Umehara I, et al: The use of three-phase scintigraphy for diagnosing hemangiomas of the extremities. A clinical evaluation. *Clin Nucl Med* 22; 372-375: 1997
- 20) 川瀬弘一, 佐伯守洋, 本名敏郎, 他: Kasabach-Merritt 症候群の治療法. *小児外科* 25; 420-426: 1993
- 21) Shin HY, Ryu KH, Ahn HS: Stepwise multimodal approach in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Int* 42; 620-624: 2000
- 22) 兼松孝好, 中尾春壽, 祖父江聡, 他: 成人期にKasabach-Merritt 症候群を発症した両葉びまん性肝血管腫の1例. *肝胆膵治療研究会誌* 5; 29-34: 2007
- 23) 館花明彦, 福田直人, 永山淳造, 他: 肝動脈結紮で軽快したKasabach-Merritt 症候群を呈した成人肝血管腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 61; 2705-2709: 2000
- 24) 渡野辺郁雄, 中野一永, 太田秀二郎, 他: 多発血管腫を伴った後腹膜血管腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 62; 2530-2534: 2001
- 25) 坂田 純, 吉川時弘, 塚原明弘: Kasabach-Merritt 症候群を繰り返した腸管, 腸間膜巨大びまん性海綿状血管腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 63; 723-727: 2002
- 26) 村田 満: 血液学的異常への対応 慢性DICの発見と治療. *Medicina* 38; 1475-1477: 2001
- 27) 小川淳宏, 丹波英記, 小川嘉登: ダナパロイドナトリウムが奏功した慢性DICの一症例. *医薬ジャーナル* 39; 168-171: 2003
- 28) 川杉和夫: 慢性DIC. *臨床病理レビュー* 130; 41-46: 2004
- 29) 小嶋哲人: DIC 診断と治療薬の新しい動向へ

パラン硫酸. ICUとCCU 26;853-858:2002

- 30) 前川実生, 朝倉英策: DICの治療とそのトピックス 6. ダナパロイドナトリウム. Surgery Frontier 14;289-294:2007

(論文受領, 平成 21 年 1 月 13 日)
受理, 平成 21 年 6 月 29 日)

An operated case of retroperitoneal venous hemangioma complicated with Kasabach-Merritt syndrome which was well controlled by danaparoid sodium

Aya MORIGUCHI, Kiyoshi IWAHASHI, Yoshiki ONISHI, Hisaaki KITA, Akira NISHIO, Tomoyo KANNO, Tamiko MATSUURA, Kenji IKEZAWA, Akiko ONO, Tatsunori MIZUNO, Miho CHIBA, Kosaku MAEDA, Hiroshi AKETA, Masafumi NAITO, Tomoki MICHIDA, Kazuhiro KATAYAMA¹⁾, Yoshio YAMASAKI²⁾ and Tsutomu KASUGAI³⁾

¹⁾ Department of Medicine, Osaka Koseinenkin Hospital

²⁾ Department of Surgery, Osaka Koseinenkin Hospital

³⁾ Department of Pathology, Osaka Koseinenkin Hospital

A 32-year-old woman was admitted with intermittent rectal bleeding with disseminated intravascular coagulation (DIC)-like coagulopathy. CT and MRI revealed a retroperitoneal tumor, and we diagnosed giant retroperitoneal hemangioma complicated with Kasabach-Merritt syndrome, following blood pool scintigraphy. Corticosteroid and interferon-alpha were not effective, and gabexate mesilate was also ineffective for coagulopathy. Immediately after receiving danaparoid sodium, she recovered from DIC. We performed tumor resection successfully, and she had no symptoms of coagulopathy thereafter.

消化・代謝の仕組みと
血液検査データで分かる
消化器疾患



片山和宏 大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 部長

1981年大阪大学医学部卒業。医学博士。専門は、ウイルス肝炎の診断治療、肝硬変の栄養治療、肝臓癌の診断治療、特にB型慢性肝炎の免疫治療や肝硬変の亜鉛補充療法など。また、患者への情報提供によるサポートにも熱心で、書籍『やさしいウイルス性慢性肝炎の自己管理』（医薬ジャーナル社）の出版、情報誌「ひまわり」の発行などに尽力している。

肝疾患の血液検査データの見方

肝疾患を評価する血液検査の種類は多いが、次に挙げる4つの項目に分けて見ると、診断しやすくなる。

1. 原因に関する項目。
2. 活動性に関する項目。
3. 進行度に関する項目。
4. 大きな合併症の一つである肝臓癌に関する項目。

本稿では、これらの項目について述べていく。

肝疾患の原因に関する検査データ

肝疾患の原因は、ウイルス性と非ウイルス性に大きく分けられる。ウイルス性の大部分を占めるのが、肝炎ウイルスと呼ばれるもので、A、B、C、D、Eの5種類（表1）がある。抗原

（ウイルス粒子の一部）や抗体（生態の免疫反応）、ウイルス遺伝子などはウイルスマーカー（表2）と呼ばれ、ウイルス肝炎の診断に用いられる^{1,2)}。これ以外に肝障害を起こすウイルスとして、EBウイルス、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスなどがある。

肝炎ウイルスは主として肝臓に感染するのに対し、後者のウイルスは全身のほかの臓器に感染するが、肝臓にも感染することで肝障害を起こすという違い

がある。頻度も肝炎ウイルスに比べて極めて少ないため、後者の詳細は本稿では省略する。

非ウイルス性の原因としては、自己免疫性、代謝性などがある。

A型肝炎

急性肝炎の初期に、IgM-HA抗体が一過性に陽性となるため、急性肝炎の時の鑑別診断に用いられる。慢性化することはない。過去に感染した既往があれば、HA抗体が陽性になる。

B型肝炎

日本でのB型肝炎患者のほとんどが、母児感染から持続感染となったキャリアであるが、最

表1 肝炎ウイルスの種類と特徴

	核酸	大きさ	感染経路	慢性化
HAV	RNA	27nm	経口	しない
HBV	DNA	42nm	血液	する
HCV	RNA	55nm	血液	する
HDV	RNA	34nm	血液	する
HEV	RNA	27nm	経口	しない

近性交渉などによる成人の感染（急性肝炎）が増えつつある。

〈血液検査〉

血液検査では、急性肝炎の初期にIgM-HBc抗体が一過性に陽性となると共に、HBs抗原、HBe抗原も陽性となる。急性肝炎が治癒すれば、これらHBs/HBe抗原ともに陰性化し、HBs/HBe抗体が陽性化するが、慢性化した場合はHBs抗原が陽性のままとなる。

急性肝炎の経過中は、HBc抗体（IgG）が陽性化し、力価も上昇する。慢性化すると、このHBc抗体は、高力価のまま持続するが、ウイルスが排除されると、力価が低下してくるので、力価を見れば現在感染しているのか、過去に感染していたのか

を区別することができる。HBs抗体は「中和抗体」と呼ばれ、これが陽性であれば新たなHBV感染は予防される。HBe抗原が陽性の場合、ウイルスの増殖活性が高いことを示しており、増殖の活性が低下してくると陰性化し、HBe抗体が陽性となる。

また最近、遺伝子を増幅させるPCRという技術が進歩したことで、微量の遺伝子の数を定量できるようになった。各ウイルスは、1つずつ遺伝子を持っているので、血液中のウイルス遺伝子の数によってウイルスの量を測定することが比較的簡単となっている。ウイルスに感染している間は、血液中にウイルスの遺伝子（HBV-DNA）が検出され、その量が病態の進展に影響

を与えることが分かってきているため、重要な情報となる。2008年よりReal time PCR法という方法が普及している。

〈感染時期〉

母児感染からキャリアとなった場合、思春期までは肝炎が起らない健康キャリアと呼ばれる状態となり、成人する前後より肝炎を発症することが多い。これに対し成人後に感染すると、急性肝炎となる。両者の臨床像は似ているが、成人の急性肝炎では慢性化する確率が低いのに対し、キャリアから発症した場合は、そのまま慢性肝炎に移行する確率が高いため、鑑別診断は重要である。キャリアからの発症例では、IgM-HBc抗体が陰性か、陽性でもその力価が低

表2 肝炎ウイルスマーカー

	感染の有無を 検査する項目	ウイルス増殖活性を 検査する項目	ウイルスの詳細を 検査する項目
HAV	IgM-HA抗体（急性肝炎） HA抗体（感染既往）		
HBV	IgM-HBc抗体（急性肝炎） HBs抗原（感染） HBc抗体（感染または既往） HBs抗体（感染既往） HBV-DNA（感染）	HBe抗原 HBe抗体	・ジェノタイプ ・コアプロモーター遺伝子、プレコア遺伝子変異の有無 ・核酸アナログ剤の耐性変異の有無
HCV	HCV抗体（感染または既往） HCV-RNA（感染） HCVコア抗原（感染）		・セロタイプ、ジェノタイプ ・ISDRの変異 コア70、コア91の変異
HDV	HDV抗体（感染または既往） HDV-RNA（感染）		
HEV	HEV抗体（感染既往） IgM-HEV抗体（急性肝炎） HEV-RNA（感染）		

い点や、発症した時点ですでにHBc抗体が高力価の陽性を示す点で鑑別する。

〈ウイルス遺伝子の構造〉

ウイルス遺伝子の構造も、臨床上で重要である。HBVは、遺伝子の構造により8つのタイプに分けることができる。これを「遺伝子タイプ（ジェノタイプ）」と言い、AからHに分けられる。日本に多いのは、ジェノタイプB、Cであり、欧米ではジェノタイプA、Dが多い。また、ジェノタイプにより、肝炎の経過が異なることが分かってきている。

遺伝子の一部の「プレコア遺伝子」や「コアプロモーター遺伝子」と呼ばれる部位は、HBe抗原の産生に重要な働きをしているが、ここに変異が入るとしっかり働かなくなり、HBe抗原が産生できなくなる。その程度によって、肝臓の病気の進行しやすさが予測できる。

最近、B型肝炎の治療に、核酸アナログ剤というウイルス増殖を抑える内服治療薬が使用されるようになってきているが、この薬剤は、遺伝子の複製の過程に作用することで効果を発揮しているため、その部分に変異が入ると薬剤が効かなくなる。最も有名な部分は、ラミブジン（ゼフィックス）という薬剤が作用する「YMDD」と呼ばれる部位で、この部分に変化する

とラミブジンが効かなくなる。多くの薬剤で、同様のことが起こることが分かってきている。

したがって、核酸アナログ剤で治療中の症例では、これらの薬剤の作用点の変異の有無は重要な情報となるが、通常の保険診療では測定できない。誌面上の都合により、詳細は割愛する。

潜在性HBV感染症

HBs抗原が陰性で、HBs抗体やHBc抗体のみ陽性の者は、これまでHBVの既感染者であるが、ウイルスは体内にいないと考えられてきた。しかし最近、強力な免疫抑制治療などの際にこのような症例からHBVが再出現し、重症肝炎を起こす例が報告され、現在ではHBs抗体やHBc抗体のみ陽性でも、HBVが潜在性に存在していることが分かってきた。日常生活や通常の診療では、再出現することはないが、前述の免疫抑制剤を使用する際には、十分な注意が必要である。

C型肝炎

C型慢性肝炎は、日本の慢性肝疾患の中で最も多い原因を占める。

〈血液検査〉

通常のスクリーニング検査で

はHCV抗体を測定するが、HCV抗体の陽性は、現在感染している場合と既感染の場合があるため、確定診断には、ウイルスそのものを検出する必要がある。ウイルスの検出には、今まで複数の検査方法がとられてきたが、2008年より鋭敏かつ定量的にHCV-RNAを測定できる、Real time PCR法が用いられ、普及している。

〈ウイルス遺伝子の構造〉

HCVの場合も、遺伝子の構造が臨床的に重要である。HCVも、構造上数種類に分類されるが、日本に存在するウイルスはI型とII型の2種類である。保険診療では、それぞれのウイルスに対する抗体のタイプを測定することで判定するセロタイプが測定できる。ただし、抗体のタイプの判定が困難な場合は、そのウイルスの遺伝子そのものを検査して判定するジェノタイプを測定する。セロタイプのI型はジェノタイプ1aと1b、II型は2aと2bに当たる。ウイルスのタイプとウイルスの量により、インターフェロン治療など抗ウイルス治療の効果が異なるため、使用薬剤や治療期間が決められている。

これ以外に、ウイルスの特定部位の変異の有無により、抗ウイルス治療の効果が影響を受けることが明らかになってきている。特にISDR、コア70、コア91

と呼ばれる部位は有名であるが、保険診療では認められておらず、本稿では詳細を省略する。

D型肝炎

B型肝炎と重複感染するか、HBVキャリアに感染し、HDV抗体の有無で診断する。ただし、日本ではほとんど報告例がなく、また検査も保険で認められていない。

E型肝炎

急性肝炎の初期に、IgM-HEV抗体が一過性に陽性となるため、急性肝炎の鑑別診断に用いられる。慢性化することはない。過去に感染した既往があれば、HEV (IgG) 抗体が陽性になる。

自己免疫性肝炎

厚生省（現・厚生労働省）の研究班から診断指針が示されている。血液検査では、自己抗体（抗核抗体や抗平滑筋抗体）が陽性と、 γ グロブリン値もしくはIgG値が2 g/dl以上に上昇していること、ALTなどのトランスアミナーゼが持続性、反復性に異常値となることなどが診断の助けとなる。さらに細かい項目を増やして、項目ごとに点数化し診断する国際的なスコアリングシステムもある。

原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

厚生省（現・厚生労働省）の難治性肝疾患に関する調査研究班から診断基準が示されている。血液検査では、赤沈の亢進、胆道系酵素（ALP、 γ GTPなど）の上昇、総コレステロール、IgMの上昇が診断の助けとなる。また、抗ミトコンドリア抗体が90%以上で陽性を示し、特にM2抗体の陽性率が高い。

その他

原発性硬化性胆管炎（PSC）は、肝臓内外の胆管の進行性硬化を示す疾患であるが、胆道系酵素の上昇以外に特徴的な血液検査データは見られない。しかし、最近本疾患と考えられてきた症例の一部に、自己免疫性の機序を有する症例のあることが指摘されており、その場合IgG4が高値となる（自己免疫性膵炎との合併が多い）。

代謝性疾患であるWilson病は、血清のセルロプラスミンと銅が低下（尿中銅排泄が増加）する。最近C型慢性肝炎では、鉄代謝異常を合併することで、肝障害が増強される症例のあることが分かってきた。この場合、血清の鉄とフェリチンが上昇するが、瀉血をすることで改善する。

肝疾患の活動性に関する検査データ

肝疾患では、前述の原因により肝臓の中へ白血球などの炎症細胞が浸潤したり、肝細胞に脂肪が蓄積することで周りの血液が通る路を圧迫して循環障害が起こったりする。その結果、肝細胞や胆管細胞が壊死を起こしたり、再生したりしている。

しかし病変が長引くと、壊死を起こした細胞の後に線維が出てきて増加し、細胞の再生するスペースがなくなり、血液の循環する路が障害される。肝細胞や胆管細胞が、ダメージを受けて壊死を起こす程度が大きければ、その後の病変の進行も早くなるため、その評価は重要である。

肝細胞のダメージ

肝細胞にはAST、ALTという酵素が多く含まれており、肝細胞がダメージを受けると、血中に放出される。したがって、血中に放出された量で肝細胞が受けた障害の大きさが分かる。

ASTは、肝臓以外の臓器（心臓や筋肉など）にも含まれているため、肝細胞の障害を表すにはALTの方が特異的であるが、慢性肝炎ではAST<ALTというパターンになりやすく、肝硬変や肝臓癌ではAST>ALTと

いうパターンになりやすいなどの特徴があるため、この両者を測定することが多い。一般には、肝細胞障害が6カ月以上持続すると、慢性肝炎と診断される。

胆管細胞のダメージ

ALP, LAP, γ GTPの3つは胆汁の流れが障害されるなど、胆道系に異常があると上昇してくるため、胆道系酵素と呼ばれる。

ALPは、骨や胎盤、小腸粘膜などにも存在するため、骨粗鬆症や妊娠、食事の影響を受けるが、ALPをさらに細かく分類することができる（「アイソザイム」と言う）ため、存在部位の鑑別に役立つ。ALP_{1,2}は肝臓、ALP₃は骨、ALP₄は胎盤、ALP₅は小腸と線維芽細胞に存在する。

γ GTPは、胆道疾患以外に、アルコール摂取により酵素誘導が起こり、上昇する。また、フェノバルビタールなどの薬物によっても上昇するので、必ずしも胆道系の障害を反映しないことがあり、注意が必要である。

その他

LDHも、肝機能検査と共に測定されることが多い。多くの臓器に含まれているため、単独ではどの臓器に障害が起こって

表3 Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
血清ビリルビン (mg/dℓ)	<2.0	2.0 ~ 3.0	3.0 <
血清アルブミン (g/dℓ)	>3.5	3.5 ~ 2.8	2.8 >
プロトロンビン時間 (%)	>70	70 ~ 40	40 >
腹水	なし	軽度, 易治	高度
肝性脳症	なし	I ~ II	III ~ IV
Grade A : 5 ~ 6点, Grade B : 7 ~ 9点, Grade C : 10 ~ 15点			

いるのか判定しがたいが、こちらもアイソザイムの測定によって、ある程度臓器を特定できる。LDHのアイソザイムは1~5まであり、肝障害ではLDH₅が優位に上昇、心筋障害や血液疾患ではLDH₁やLDH₂が優位に上昇する。

肝疾患の進行度に関する検査データ

細胞障害の持続で線維化が進むと、細胞数の減少や線維化による血流障害などにより、肝臓の機能が低下してくる。再生してくる細胞が線維に囲まれた状態を、再生結節と呼ぶ。この再生結節が肝臓全体に見られる場合、肝硬変と診断される。したがって、肝硬変という診断はあくまで形態的な診断であるが、慢性肝炎から肝硬変に進行するにつれて、種々の血液検査異常が出てくるため、ある程度肝臓病の進行度を判定できる。

予備能

肝臓の働きを表す血液検査のことを、「肝臓の予備能の検査」と言う。予備能の検査は、肝臓が手術や侵襲のある検査に耐えられるかどうかを判定する際に参考にする重要な検査である。主に評価されるのは、合成能と解毒代謝能である。

〈Child-Pugh分類〉

臨床で最もよく使用されるのが、Child-Pugh (チャイルド・ピュー) 分類 (表3) と呼ばれるもので、総ビリルビン濃度、アルブミン濃度、凝固機能、腹水、肝性脳症の5項目を点数化し、総得点によって判定する。非常に古くから使用されており、現在でも臨床の第一線で使用されている。

ビリルビンは、老化した赤血球からでき、肝臓で代謝されて、胆汁中へ排泄される。肝臓で代謝される前のビリルビンは間接ビリルビンで、代謝された後は直接ビリルビンとなる。肝臓での代謝力が落ちてくると、間接ビリルビンが血液中にたまり、代謝された後の胆汁へ排泄

するところが障害を受けると、直接ビリルビンが血液中にたまる。血液中のビリルビンが上昇するのは、肝臓での代謝や排泄能が低下した時であるから、ビリルビンは肝臓の代謝解毒能を表している。アルブミンと凝固機能で重要な働きをしているプロトロンビンは、いずれも肝臓でつくられるタンパク質であるので、これらは肝臓の合成能を表している。

〈肝障害度〉

肝臓癌の治療に際しては、肝臓の予備能を「肝障害度」というもので評価することがある。Child-Pugh分類の肝性脳症の代わりにICG15分値を使用している以外は同じ項目だが、点数配分などが若干異なっている。

ICG検査は、インドシアニングリーンという薬剤を使用した血液検査である。本薬剤は肝臓のみから排泄されるため、一定量を注射で投与した後に、血液から消失していくスピードを測定すると肝臓の排泄能が分かる。一般には、注射15分後に血液中に残っている量を判定するが、経時的に測定するとより精密な評価ができる。

〈そのほかの血液検査〉

そのほかに予備能を評価する血液検査としては、コリンエステラーゼ、アンモニアなどがある。血清のコリンエステラーゼは肝臓で生成され、血中を循環するため肝臓のタンパク合成能

を反映している。肝臓の合成能が低下すると、コリンエステラーゼも低下するが、非アルコール性の脂肪肝やネフローゼ症候群で上昇する。アンモニアは、タンパクなどの代謝の結果生成され、中枢神経系などに対して有害な物質であるが、肝臓で速やかに除去されるため、血中レベルは一定に保たれる。また、肝臓の解毒代謝能が低下すると、血中濃度が上昇する。

線維化

肝臓の線維成分が増えてくると、線維をつくる途中の物質などが血液中に増えたり、線維化を起こし肝臓内の構造が変化を起こすことで、代謝しにくくなった物質が血液中に増加したりする。これらを測定することで、肝臓の線維化と程度が判定できる。Ⅲ型コラーゲンN末端ペプチド(PⅢNP)は、線維がつくられている過程であることを反映し、Ⅳ型コラーゲンF Sとヒアルロン酸は、線維のたまった状態を反映している。

また、肝臓が線維化を起こし硬くなると、その結果として脾臓が腫大し脾機能が亢進する

が、その結果として、血小板や白血球数が低下してくる。特に血小板は、その測定が簡便であることなどから、線維化の指標としてよく利用される。

慢性炎症

体内で慢性肝炎などの炎症が持続すると、γ-グロブリンが増加してくる。ASTやALTが高い場合でも、γ-グロブリンが低い場合には、脂肪肝などの非炎症性疾患の可能性があるが、高い場合は慢性肝炎の可能性が高くなる。しかし、自己免疫疾患や骨髄腫などもγ-グロブリンが増加するので、鑑別を要する。

また、γ-グロブリンと相関が見られるものに、血清膠質反応というものがある。チモール混濁試験(TTT)と硫酸亜鉛混濁反応(ZTT)がそれに当たる。

肝硬変の診断

肝硬変は、あくまで肝臓の形態から診断するものであるが、上記のように、肝硬変になるにつれて、予備能は低下し、線維化は進行する。いくつかの項目を組み合わせた計算式(図1)

$$Z=0.124 \times \gamma\text{-グロブリン}(\%) + 0.001 \times \text{ヒアルロン酸値}(\mu\text{g/L}) - 0.075 \times \text{血小板数}(\text{万}/\text{mm}^3) - 0.413 \times \text{性別}(\text{男}=1, \text{女}=2) - 2.005$$

図1 肝硬変の可能性を鑑別する計算式