

編者・執筆者一覧

虎の門病院 肝臓センター

●編集責任

くまだ ひろみつ
熊田 博光 虎の門病院分院長兼肝臓センター長

●執筆者（執筆順）

こばし まりこ
小林万利子 虎の門病院肝臓研究室室長

あらせ やすじ
荒瀬 康司 虎の門病院肝臓センター医長 / 健康管理・画像診断センター長

さいとう さとし
斎藤 聡 虎の門病院肝臓センター

あくた のりお
芥田 憲夫 虎の門病院肝臓センター

すずき ふみたか
鈴木 文孝 虎の門病院肝臓センター肝臓内科部長

すずき よしゆき
鈴木 義之 虎の門病院肝臓センター医長

ほさか てつや
保坂 哲也 虎の門病院肝臓センター

せざき
瀬崎ひとみ 虎の門病院肝臓センター

いけだ けんじ
池田 健次 虎の門病院肝臓センター肝臓内科部長

こばし まさひろ
小林 正宏 虎の門病院肝臓センター

くまだ ひろみつ
熊田 博光 虎の門病院分院長兼肝臓センター長

目次

はじめに (熊田博光)	
編者・執筆者一覧	
① B型慢性肝炎の自然経過～ genotype の違いを含めて～ (小林万利子)	9
I. HBV genotype の頻度	9
② B型肝疾患の診断	
a) 肝生検・腹腔鏡検査を含めて (荒瀬 康司)	14
I. 診断法	14
II. 自覚症状	15
III. 他覚所見	15
IV. 血液・生化学検査	15
V. 病理組織像	16
1. 慢性肝炎の病理像の分類	16
① 門脈域 / 16 ② 肝小葉 / 16 ③ 門脈域辺縁 / 16	
2. 腹腔鏡検査による肝表面の分類	17
① 平滑肝 / 17 ② 陥凹肝 / 18 ③ 凹凸肝 / 18 ④ 結節肝 / 18	
VI. フォローアップを開始する際の留意点	18
1. 血液・生化学検査のみではB型肝炎硬変は 慢性肝炎と軽めに診断されることがある	18
2. 肝生検と腹腔鏡検査との関係：どちらを優先すべきか?	20
3. HBs 抗原陽性であれば, HBe 抗原陰性かつ ALT 正常でも発癌例がある	21
b) CT・エコー・MRI からみた診断 (斎藤 聡)	23
I. エコー (超音波検査)	23

II. CT	27
III. MRI	28
③ B型肝炎のウイルスマーカー (芥田 憲夫) 31	
I. HBs 抗原・抗体	31
1. HBs 抗原高力価陽性	32
2. HBs 抗原低力価陽性	32
II. HBc 抗体	32
III. HBe 抗原・抗体	33
IV. HBV 定量検査	33
V. HBV genotype (遺伝子型)	33
VI. HBV キャリアとその経過	34
① 無症候性キャリア期 (HBe 抗原陽性) / 34	
② 肝炎期 / 35 ③ 無症候性キャリア期 (HBe 抗原陰性) / 35	
④ B型肝炎ウイルスの遺伝子型と遺伝子変異 (鈴木 文孝) 36	
I. 遺伝子型 (genotype)	36
1. 日本の genotype の分布	36
2. Genotype A	37
3. Genotype B	37
4. Genotype C	38
5. 治療反応性と genotype	39
① インターフェロン療法 / 39 ② ラミブジン治療 / 39	
③ ラミブジン, アデホビル併用治療 / 39 ④ エンテカビル治療 / 39	
II. HBV 遺伝子と遺伝子変異	40
1. プレコア変異 (precore 変異)	40
2. コアプロモーター変異 (core promoter 変異)	41
3. HB ワクチンエスケープミュータント	42
III. 核酸アナログ製剤投与中に出現する耐性ウイルス	43
1. ラミブジン耐性ウイルス	43

2. アデホビル耐性ウイルス	44
3. エンテカビル耐性ウイルス	45

⑤ B型慢性肝炎の治療

a) インターフェロン	(鈴木 文孝)	48
I. インターフェロンとは		48
II. インターフェロン療法の注意点		49
III. インターフェロン療法の短期治療成績		49
IV. インターフェロンの投与の実際		50
V. インターフェロン療法の長期治療成績		51
VI. インターフェロンと核酸アナログ併用治療 (sequential therapy)		52
b) ラミブジン	(鈴木 義之)	54
I. ラミブジン投与の治療効果		54
II. ラミブジン長期投与における組織学的改善効果		56
1. 症例		58
2. ラミブジン投与による HBs 抗原消失		60
III. ラミブジン耐性ウイルスへの対策		60
c) アデホビル	(保坂 哲也)	63
I. ラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビルの治療成績		64
II. アデホビル効果不良例の特徴		65
III. アデホビル耐性変異に対する対策		66
IV. テノホビルについて		66
d) エンテカビル	(瀬崎ひとみ)	68
I. エンテカビル治療		68

1. 核酸アナログ製剤を使用したことのない患者さんに対する エンテカビル治療	68
2. ラミブジンからの切り替え, もしくは過去に使用したことがある 患者さんに対するエンテカビル治療	70
⑥ B型肝硬変からの発癌 (池田 健次)	74
I. 自然経過におけるB型肝硬変からの発癌率	74
II. B型肝硬変からの発癌に寄与する要因	75
III. B型肝硬変からの発癌に及ぼすHBV DNA量の影響	76
⑦ B型慢性肝疾患からの発癌抑制 (小林 正宏)	82
I. B型肝硬変症例のインターフェロン製剤による発癌抑制	82
II. 核酸アナログ製剤による発癌抑制	84
III. 肝癌根治療法後の インターフェロン・核酸アナログ製剤による再発抑制	86
⑧ B型肝炎の最新のガイドライン (熊田 博光)	89
I. ガイドラインの現況	89
II. 治療の適応	90
III. 治療のガイドライン	91
1. 治療ガイドラインの補足	92
虎の門病院 B型肝炎論文集	94
索引	105

① B型慢性肝炎の自然経過 ～ genotype の違いを含めて～

▶ はじめに

B型慢性肝炎の予後・治療を既定する因子は社会的因子，ウイルス側因子，生体側因子など大きく3つに分けられ，ウイルス側の因子としては，ウイルス量・pre core/core promotorの変異・HBV genotype(遺伝子型)などがあります。成人でB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)に感染すると約8割の人は無症状で治癒し，残りの2割の人が急性肝炎を発症し治癒するものとされてきました。近年，急性肝炎から慢性化してしまうケースが報告^{1, 2)}されたことにより，遷延化ケースには核酸アナログ製剤が投与され，その結果，慢性化を防止できるようになりました¹⁾。しかし，成人で感染した場合，無症状のため持続感染しているのか治癒したのか不明のケースも考えられ，HBV genotypeが重要な因子となっているのが現状です。

この稿では，HBV genotypeからみたB型肝炎の疫学について報告します。

▶ I. HBV genotype の頻度

世界では，現在A～Hの8種類のHBV genotypeに分類されており，その分布は，ヨーロッパではDとAが多く，アフリカの中央部はEがみられ，中央アジアはDがみられます。そしてアジアではCが増え，日本でもCが最も多く，次いでBが日本古来から存在する genotype でした。北アメリカでは人種のるつぼを反映してA，B，C，Dの順に多いですが，中央アメリカと南アメリカではFが認められています³⁾。実際に虎の門病院肝臓科を1971～2008年までに受診した日本人4,517人の genotype を測定してみると，Cが最も多く80%，次いでBが11%でした。ヨーロッパに多いAは3.6%で，わずかながらD，F，Hも存在しました⁴⁾。1976～2008年までの genotype の年度別推移をみると，Cは70～80%台，Bは10～20%台で推移しています。外国種のAは，1970年代までは当科では認められませんでした。1980年以降は年ご

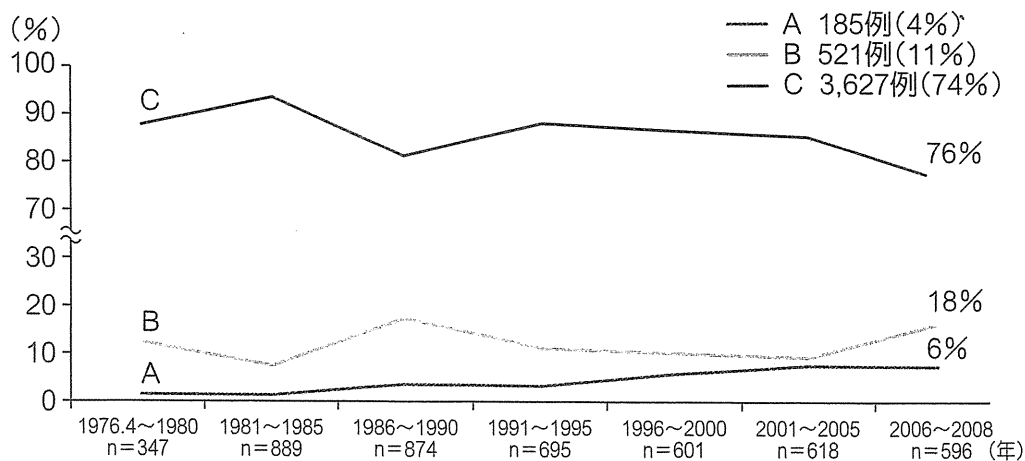


図1 日本人の1976年4月から2008年12月までの虎の門病院初診時からみたHBV genotype別の年度別推移

当院では genotype C が最も多く次いでB, そして外国種のAが6%台を推移しています。(文献5より引用)

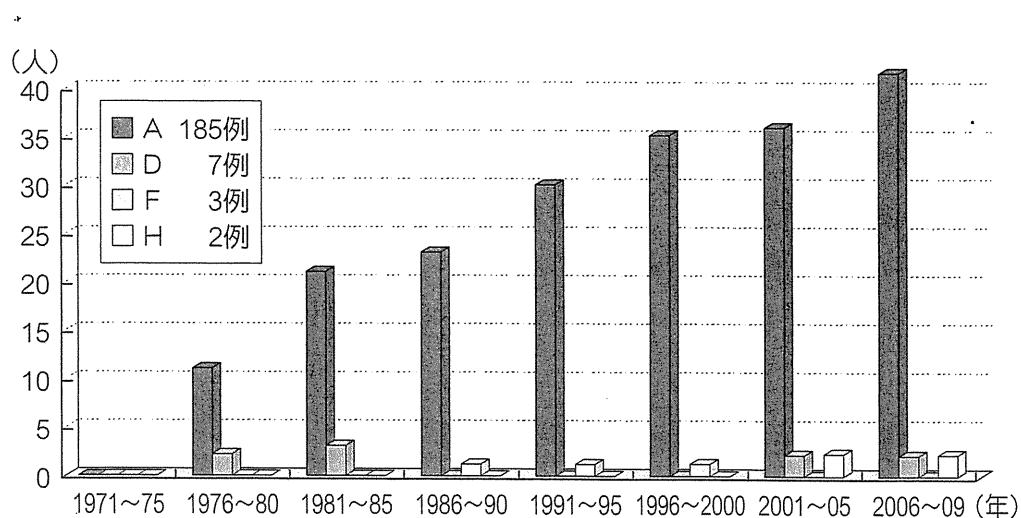


図2 HBV genotype別にみた年度別の初診患者数の推移
当院における外国種の genotype の頻度を示しています。

とに増加しており2000年以降、日本のグローバル化に伴いさらに増加していました(図1)⁵⁾。古来より、日本に存在している日本人に最も多いCは、現在も減少することなく2001年以降も初診の患者さんが580人も受診されており、増加していました。次にBは、増加傾向はないものの2001年以降も平行した推移を呈していました。従来日本には存在しなかった輸入株である genotype A, D, F, H ですが、Dは1976年から、Fは1986年から散見されていますが、Aは年々増加しています(図2)。

1 B型慢性肝炎の自然経過～ genotype の違いを含めて～

日本では母子感染の予防にワクチンが普及しているのに、なぜ genotype A の B 型肝炎が増加しているのでしょうか？初診時の病態別頻度をみると、特徴的なことは 1996 年以降に急性肝炎が増加していました（図 3）。しかも A は、ホモセクシャルコンタクト同性愛の性行為により感染した症例が多いのが特徴です（表）。当院の A の急性肝炎の経過は、36 例中 27 例（75%）は治癒し、その経過は自然経過で 17 例 62%

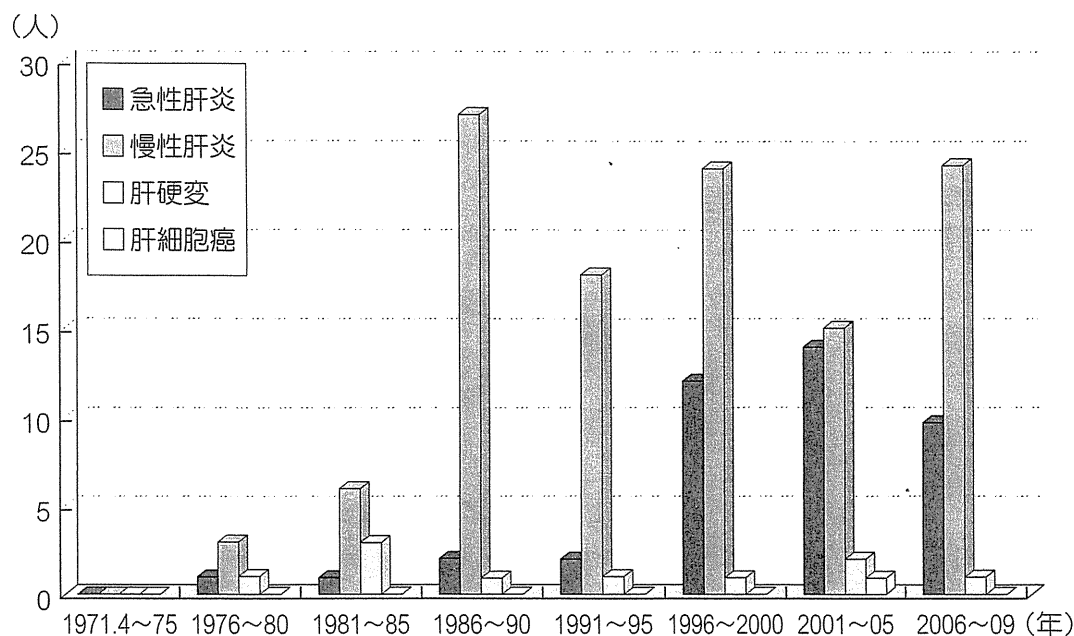


図 3 HBV genotype A 185 例の初診時の疾患別推移
当院では、1996 年以降に急性肝炎が増加しています。（文献 6 より引用）

表 genotype A の急性肝炎患者背景

特徴	慢性化 (n = 7)	HBs 抗原陰性化 (n = 24)	有意差
男性	7 (100%)	24 (100%)	NS **
年齢*	26 (21 ~ 54)	33 (25 ~ 56)	NS
性行為感染	5 (71%)	11 (48%)	NS
同性間	4 (57%)	5 (22%)	
異性間	1 (13%)	6 (26%)	
ALT 最高値 (IU/L) *	234 (143 ~ 774)	1,836 (46 ~ 3,300)	P = 0.0001
HBs 抗原抗体価 (2 ⁿ)	11 (11 to ≥ 13)	11 (8 to ≥ 13)	NS
HBe 抗原陽性	7 (100%)	23 (96%)	NS
HBV DNA (LGE/mL)	> 8.7 (6.3 to > 8.7)	6.0 (< 2.6 to > 8.7)	P = 0.004

* 中央値, ** not significant

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ, HBs 抗原 : hepatitis B surface antigen, HBe 抗原 : hepatitis B e antigen (文献 4 より改変引用)

で、治療施行が 10 例 (37%) でした。

一方、急性肝炎から慢性化した症例は、9 例 (25%) も認められ、全例治療を施行していましたが現在まで HBs 抗原陰性化は得られていません。HBV genotype A の急性肝炎の慢性化率は 25% でした⁶⁾。一般に、わが国の核酸アナログ治療を加味した慢性化の頻度は 10% と考えられます(図 4)。この A は、どのエリアから感染したのが調べ

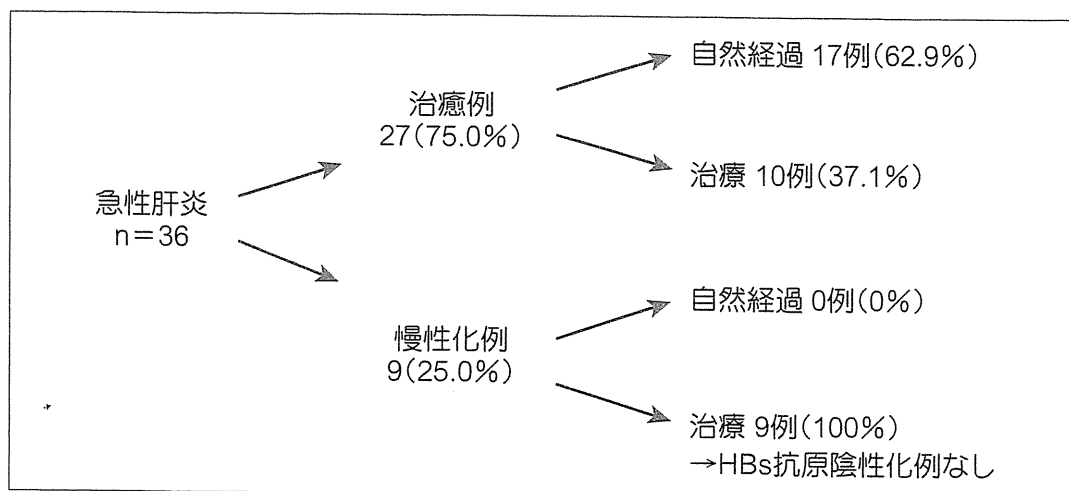


図 4 HBV genotype A を呈した急性肝炎の経過

当院の genotype A の急性肝炎は 25% が慢性肝炎に進行しました。わが国の核酸アナログ治療を加味した慢性化の頻度は 10% です。(文献 5 より引用)

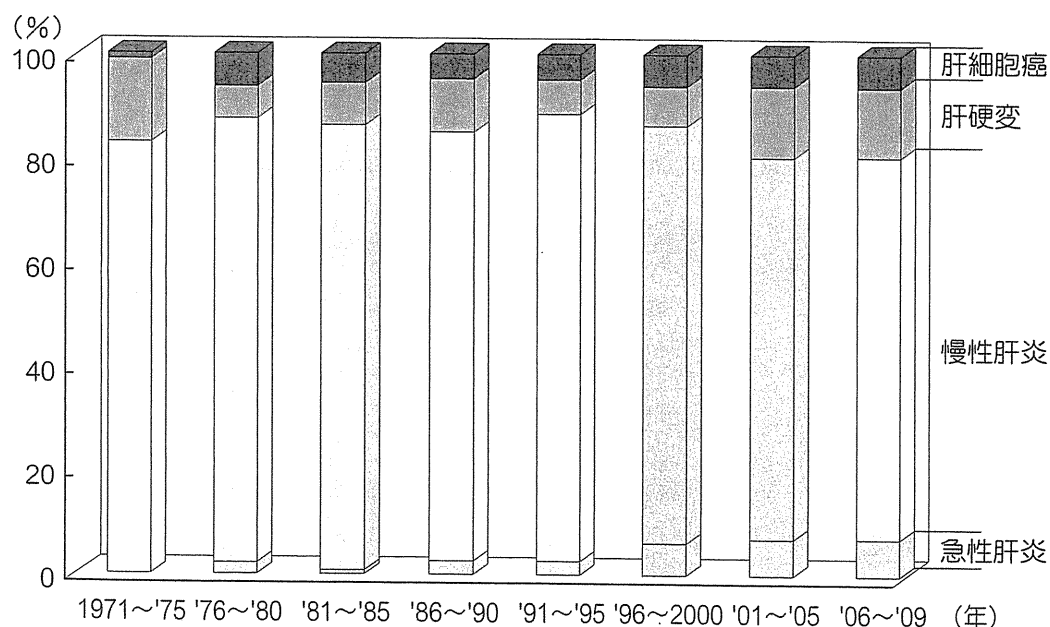


図 5 HBs 抗原陽性 4,739 人の初診時の病態別頻度

当院における初診時の病態別頻度は、1996 年以降に急性肝炎が、2001 年以降に肝硬変が増えています。(文献 6 より引用)

てみると、AはAaのアジア・アフリカ型とAeのヨーロッパ型の2種類に分類できますが、東京近郊都市部では、このヨーロッパ型が78%と多く、特徴的なこととしてフィリピン由来のものでした。また、この genotype Aは、急性肝炎のみならず慢性肝炎、肝硬変、またごく少数ながらも肝臓も存在することがわかりました(図5)。

おわりに

わが国では外国種の genotype Aが増加の一途をたどり、無治療例では、すでに急性肝炎から慢性肝炎に移行し、新たなB型慢性肝炎が増加しているため、予防と治療法の確立が急がれています。

(小林万利子)

文 献

- 1) 日本肝臓学会 編：肝臓診療マニュアル第2版. 医学書院, 東京, 2007
- 2) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B virus of genotypes B and C. *Hepatology* 33 : 218-223, 2001
- 3) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005
- 4) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al : Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 37 : 35-39, 2002
- 5) Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F et al : Virological outcomes in patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C. *J Med Virol* 78 : 60-67, 2006
- 6) Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, et al : Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 80 : 1880-1884, 2008

2 B型肝疾患の診断

a) 肝生検・腹腔鏡検査を含めて

はじめに

B型慢性肝炎診療においては、血液・生化学検査、画像検査、さらには病理学的検査等より、現在の病態を把握し、的確な診断を下し、その後治療に移ることになります。

本稿では、B型慢性肝炎の診断法およびフォローアップを開始する際の留意すべき事項等について記していきます。

I. 診断法

B型慢性肝炎とは、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) により持続性炎症が6カ月以上続く病態をいいます。従って、HBVによる慢性肝炎と診断するためには、B型肝炎ウイルスマーカーの確認と持続性炎症の確認を行う必要があります。

B型肝炎ウイルスマーカーとしては、まずHBs抗原 (hepatitis B surface antigen) 陽性を確認する必要があります。HBs抗原のエスケープミュータントのためHBs抗原陰性、HBe抗原 (hepatitis B e antigen) 陽性の場合もごくまれに存在するので、HBs抗原陰性であってもHBc抗体 (anti-hepatitis B core) さらにはHBe抗原の陽性、陰性の確認をしておく必要があります。HBs抗原陽性あるいはHBc抗体陽性であれば、HBVによる感染と判定されます。

次に持続性炎症の確認ですが、これは6カ月以上トランスアミナーゼが異常を繰り返せば持続性炎症と診断できます。しかし持続感染を示唆する所見、すなわちHBc抗体高力価、膠質反応高値、 γ -グロブリン高値、その他HBe抗原・抗体系とトランスアミナーゼとの関係で、HBe抗原陽性にもかかわらずトランスアミナーゼがごく軽度しか上昇していない場合等においても、持続性炎症と診断されます。肝臓専門医であれば、6カ月様子をみなくても多くの場合1～2回の診察で持続感染か否か判定されます。

II. 自覚症状

HBVによる慢性肝炎に罹患した患者さんでは、通常自覚症状に乏しいです。一般的には血清トランスアミナーゼが100 IU/L以下では、ほとんど自覚症状がないことが多いです。しかしながら、トランスアミナーゼが300ないし400 IU/L以上の高値を示している際には時に全身倦怠感、疲労感等の症状がみられることがあります。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等を訴えることもあります。

III. 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ますが、大部分は肝硬変になってからの症状であり、慢性肝炎の時に特徴的な所見はみられないことも多いです。

IV. 血液・生化学検査

慢性肝炎では、その活動期に多くの例でALT優位の血清トランスアミナーゼ上昇が認められます。さらに、炎症状態が長期続いた場合には、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等のため血小板減少等を伴うことがあります。健常者では血小板数は通常20万ないし30万/ μ Lですが、慢性肝炎中等度以上に進行すると血小板数は減少し、B型では15万/ μ L以下ではしばしば既に肝硬変に進展している可能性もあります。



次に AFP (α -フェトプロテイン) は、一般的に肝機能正常者では 1 ないし 3 ng/mL 程度です。B 型慢性肝炎で AFP がたとえ正常でも 8 ~ 10 程度まで上昇している場合には、肝細胞の再生を反映し肝表面に斑紋の存在が予想されます。肝の合成能を反映するアルブミン・コリンエステラーゼ (ChE) が低下した際にも肝の進行性病変が示唆されます。

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ます。この値は正常では 50 ng/mL 以下ですが、150 以上では線維化が進行していると判断されます。

HBV DNA が中等度の値を示しているにもかかわらず、HBs 抗原力価が 16 ないし 8 倍以下と低値である場合にも肝病変は進行していることが多いです。ウイルスが激減して HBs 抗原が低下する場合には、HBs 抗原消失への道をたどっており予後良好群と考えられますが、ウイルスがある程度存在しているにもかかわらず HBs 抗原が低力価を示した場合には、肝細胞の栄養状態が不良で肝が HBs 抗原となる蛋白を合成しづらくなっていると考えられ、進行性病変を示唆しています。

V. 病理組織像

慢性肝疾患の形態学的確定診断は、通常、腹腔鏡あるいは肝生検診断によってなされます。慢性肝炎の病理像は門脈域の変化、肝実質域の変化および門脈域辺縁部の 3 つの変化に分けて判定されます。

1. 慢性肝炎の病理像の分類

① 門脈域

門脈域は通常不整形に拡大し、一部では門脈域相互のつながりが認められます。また門脈域にはリンパ球を主体とした小円形細胞浸潤がみられ、ときにリンパ濾胞の形成を伴います。また門脈域には弾性線維、膠原線維、銀線維等の増成が認められます。

② 肝小葉

肝実質内の炎症所見として肝細胞の壊死による好酸小体 (councilman body) がしばしばみられます。これは単一の肝細胞が、壊死によりエオジンにより均等に染色されて認められるものです。また巣状壊死として、数個ないし数十個の肝細胞の壊死が認められることがしばしばあります。

③ 門脈域辺縁

慢性肝炎では、しばしば門脈域辺縁部に肝細胞の変性壊死がみられます。さらに肝

細胞変性壊死と同時に、炎症性細胞の浸潤、線維化および細胆管の増加等をみます。

1998年に新犬山分類が改訂され、肝生検像は線維化の程度を表すステージ診断と壊死・炎症の活動性のグレード診断とで表されるようになりました。ステージ診断は、新犬山分類では、次の5ステージに分けられています。すなわち、F0：線維化なし、F1：門脈の線維性拡大、F2：門脈域相互の線維性架橋形成、F3：小葉のひずみを伴う線維性架橋形成、F4：偽小葉形成であります。また、壊死・炎症を評価した活動性は、新犬山分類ではA0からA3の4段階に分けられています。

2. 腹腔鏡検査による肝表面の分類

腹腔鏡検査では、肝表面はおおまかに次のように分類されます。これを図1に示します。

① 平滑肝(へいかつかん)

肝表面が平滑であり、従って肝の壊死・炎症・線維化・再生もあまり強くないことが多いです。

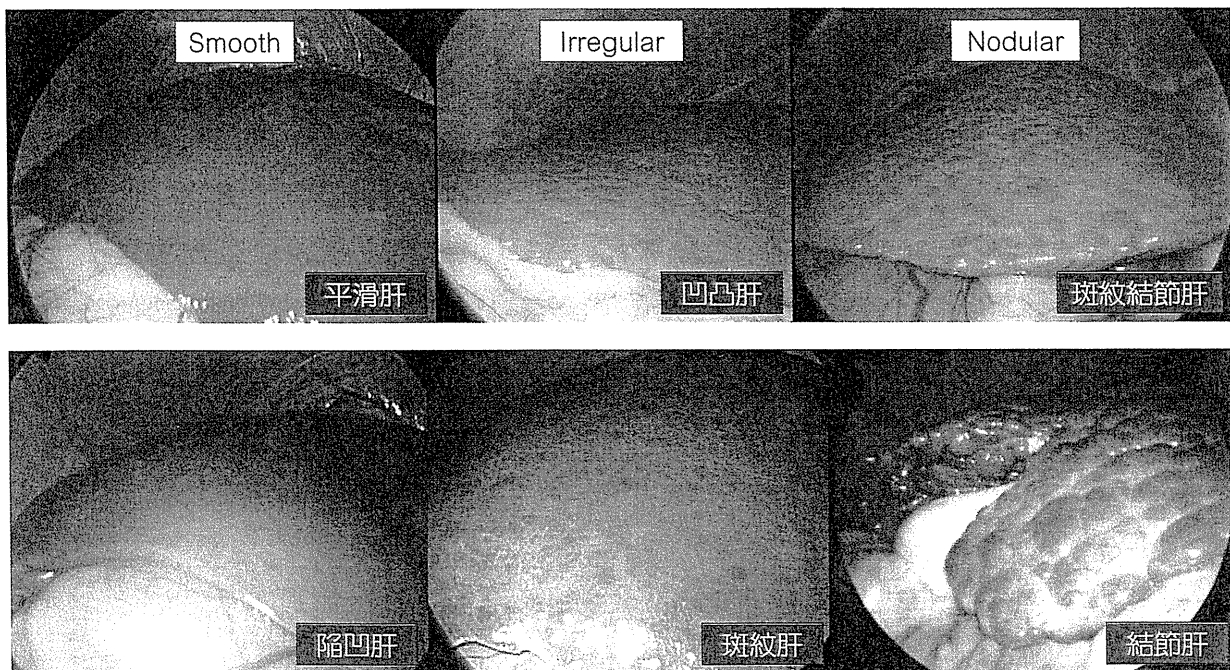


図1 ウイルス性慢性肝疾患の腹腔鏡分類

B型慢性肝炎では、初期は平滑肝であり、肝炎が進むにつれ、肝細胞の壊死、脱落により陥凹^{かんおう}がみられ陥凹肝を呈します。さらに肝細胞の再生所見が加わり、凹凸ないし斑紋肝から斑紋結節肝、結節肝の経過を経て増悪します。

(筆者提供)

② 陥凹肝(かんおうかん)

肝の壊死・炎症がある部位でまとまって起こったため、肝細胞が脱落し陥凹した表面を有した肝です。急性肝炎発症後、慢性肝疾患の急性増悪後等にみられます。

③ 凹凸肝(おうとつかん)

慢性肝疾患の急性増悪が繰り返されれば、陥凹した部位には膠原線維、次いで弾性線維・銀線維が増殖し線維化が増強します。

一方、陥凹の周辺では肝細胞の再生が起こり、この部位が凸部を形成し凹凸肝へと至ります。B型の慢性肝疾患ではC型肝炎ウイルス陽性の慢性肝疾患に比し、急性増悪の頻度が多く、その程度も強いことが多いため、肝細胞再生も短時間で行われる必要があります。このため盛んな肝細胞再生を反映し、凸部が赤色の強い斑紋を呈し、斑紋肝となることも多いです。

④ 結節肝(けっせつかん)

凹凸肝の陥凹部が線維性に結合し、凸部がさらに再生により隆起し、大小種々なる結節が形成された状態であり、この所見のみで肝硬変と診断されます。凸部が盛んな再生のため、赤色調を呈した場合には斑紋結節肝はんもんけっせつかんと診断されます。

B型慢性肝炎では、初期は平滑肝であり、その後、肝炎の進展につれて肝細胞の壊死、脱落により陥凹がみられ陥凹肝を呈し、さらに肝細胞の再生所見として斑紋肝、続いて斑紋結節肝、結節肝の経過を経て増悪していきます。B型の場合には肝細胞の再生所見としての斑紋がC型に比し多くみられます。また、肝表面の赤色紋理もB型にはしばしばみられます。赤色紋理は肝細胞の変性、壊死した部位に血液が貯留して認められる所見であります。最終的には結節肝へと至ります。また、肝動脈末梢枝を反映した被膜血管の増加、門脈末梢枝を反映した三叉血管増加もしばしばみられます¹⁾。

VI. フォローアップを開始する際の留意点

1. 血液・生化学検査のみではB型肝硬変は慢性肝炎と軽めに診断されることがある

表1にHBs抗原陽性・HBe抗原陰性であった53歳男性の血液・生化学検査値を示しました。

トランスアミナーゼおよびγ-GTPが正常であり、HBe抗原も陰性化しており、HBs抗原力価も低いことより、肝臓専門医でなければ、安定化した状態で進行も軽度と考

表1 HBs抗原陽性・HBe抗原陰性の53歳男性

総蛋白 (g/dL)	6.2	ChE	306	白血球数	5.5
アルブミン (g/dL)	3.8	尿素窒素	14	赤血球数	5.15
PF%ALB	62.7	クレアチニン	0.9	ヘモグロビン	16.2
PF%α 1	2.2	尿酸	3.8	ヘマトクリット	48
PF%α 2	8.3	総コレステロール	158	MCV	93.2
PF%β	8.6	Na	141	MCH	31.5
PF%γ	18.2	K	4.3	MCHC	33.8
TTT	9.6	Cl	104	血小板数	13.7
ZTT	8.4	Ca	9	HBs抗原 (RPHA)	16
AST (IU/L)	21	無機リン	2.9	HBV DNA (log copies/mL)	4.9
ALT (IU/L)	25	総ビリルビン	0.7	HBe抗原 (CLEIA)	-
LD (IU/L)	97	CRP	0.0/ -	HBe抗体 (CLEIA)	+
ALP (IU/L)	234	AFP	8		
γ-GTP (IU/L)	44				

HBs : hepatitis B surface antigen, HBe : hepatitis B e antigen, ALB : アルブミン, PF : 蛋白分画, TTT : チモール混濁反応, ZTT : 硫酸亜鉛混濁反応, 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, LD : 乳酸脱水素酵素, ALP : アルカリホスファターゼ, γ-GTP : γ-グルタミントランスペプチターゼ, ChE : アルブミン・コリンエステラーゼ, CRP : C反応性タンパク, AFP : αフェトプロテイン, MCV : 平均赤血球容量, MCH : 平均赤血球色素量, MCHC : 平均赤血球色素濃度, RPHA : 逆受身赤血球凝集試験, CLEIA : 化学発光酵素免疫測定法

(筆者作成)

えるかも知れません。しかしながら、この症例においては、γ-グロブリン・膠質反応がやや高値であること、AFPが正常値でも高めを示していること(肝が正常であれば、AFPは通常1ないし3程度)、血小板数が13.7万/μLと低めであること(HBでは血小板数が15万/μLまで下がっていれば、しばしば肝硬変のことがある)、アルブミン・ChEが低めであることより、肝病変が比較的進行していることが示唆されます。

最もキーポイントとなる検査は、HBV DNAが4.9 log copies/mLと中等度の値を示しているにもかかわらず、HBs抗原力価が16と低値であることです。ウイルスが激減してHBs抗原が低下する場合には、HBs抗原消失への道をたどっている予後良好群と考えられますが、ウイルスがある程度存在しているにもかかわらずHBs抗原が低力価を示した場合には、肝細胞の栄養状態が不良と考えられます。実際、この症例の腹腔鏡検査を施行したところ、班紋結節肝であり、肝硬変と診断されました(図2)。

●ワンポイントアドバイス●

① ウイルスがある程度存在しているにもかかわらずHBs抗原が低力価を示した場合、② AFPが正常でも5~6以上を示しているとき、③ 血小板数が15万/μL以下

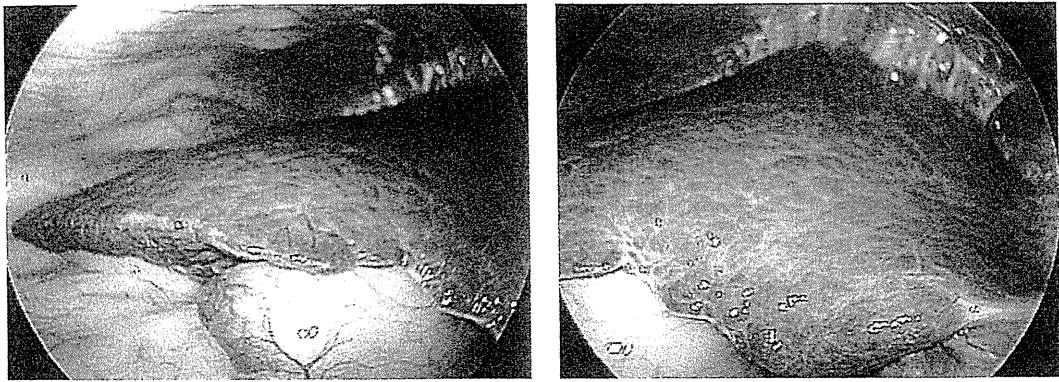


図2 腹腔鏡検査所見：HBs 抗原(+) (53 男性)
腹腔鏡検査を施行したところ斑紋結節肝，肝硬変と診断されました。
(筆者提供)

の場合，④ γ -グロブリン・膠質反応が正常でなく，やや高値の場合，⑤ アルブミン値が低値の場合等では，肝病変が進行していることがあることを念頭におくべきと考えられます。

2. 肝生検と腹腔鏡検査との関係：どちらを優先すべきか？

慢性肝疾患の確定診断は病理学的な形態検査によってなされます。その代表が腹腔鏡検査であり，肝生検検査であります。腹腔鏡検査は腹腔内に腹腔鏡を挿入し，肝全体を観察する検査です。一方，肝生検は肝の一部（肝生検全体の10万分の1程度）を特殊な針で採取し，各種染色をほどこした後，顕微鏡を用いて診断されます。

腹腔鏡検査と肝生検像との関係は，平滑肝は通常 F0～F1，凹凸肝は F2～F3，結節肝が F4 に相当することが多いです。表2に虎の門病院でB型慢性肝疾患で腹腔鏡・肝生検を施行した1,302例について，腹腔鏡検査所見と肝生検診断との関係を示しました。

平滑肝，凹凸肝（斑紋肝）では，90%程度で両者の一致がみられますが，結節肝ではF4と診断される率は60%弱であり，両者の乖離例がみられる率が高かったです。肝生検像は肝生検のごく一部しかみていないため，腹腔鏡検査所見と肝生検診断に乖離がみられることがあります。これは進行例で高率でした。

●ワンポイントアドバイス●

腹腔鏡検査にて結節肝と診断された場合には，肝生検では，慢性肝炎と診断される場合がしばしばあります。従って，B型慢性肝疾患の進展度診断のゴールドスタンダードは腹腔鏡検査あるいはMR（magnetic resonance：磁気共鳴画像）を用いた肝表面所見であります。

表2 B型慢性肝疾患における腹腔鏡検査所見と肝生検診断との比較

腹腔鏡検査所見	ステージ診断				
	F1	F2	F3	F4	Total
Smooth	645 (91.2%)	61 (8.6%)	1 (0.1%)	0	707
Irregular	40 (9.8%)	275 (67.6%)	86 (21.1%)	6 (1.5%)	407
Nodular	4 (2.1%)	20 (10.6%)	62 (33.0%)	102 (54.3%)	188
Total	689	356	149	108	1,302

腹腔鏡検査にて結節肝と診断された場合にも、肝生検では40%強は慢性肝炎と診断されました。B型慢性肝疾患の進展度診断のゴールドスタンダードは腹腔鏡検査です。

(Arase Y, Kumada H, et al : Hepatology Res, 2008 より改変引用)

3. HBs 抗原陽性であれば、HBe 抗原陰性かつ ALT 正常でも発癌例がある

B型慢性肝疾患診療においてはHBs 抗原陽性でも、HBe 抗原が陰性化しトランスアミナーゼが正常化すればもはや肝発癌の危険性はないのか、従って外来フォローは必要ないのかという点はしばしば問題となります。そこでHBe 抗原陰性かつALT 正常で肝生検し、長期的に観察し得たHBs 抗原陽性95例につき検討しました。その背景は、年齢39歳(中央値[範囲: 18~67])、男性70例で女性20例、HBV genotype (遺伝子型)はAが3例(3.2%)、Bが18例(18.9%)、Cが71例(74.7%)、ウイルス量が少ないため未定であった例が3例(3.2%)でした。AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)は26(10~37)IU/L、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)は28(6~50)IU/L、血小板数は18.5(8.6~31.1)万/ μ Lでした。さらにその肝生検像は、新犬山分類で、F1/F2/F3/F4が、53例(55.8%)/21例(22.1%)/6例(6.3%)/6例(6.3%)でした。HBe 抗原陰性でトランスアミナーゼが正常であったにもかかわらず肝生検を施行した理由は、ALT上昇の既往が41例、家族に進行性の肝疾患が存在していたのが25例、血液・生化学検査あるいは画像検査より進行した肝疾患が疑われたのが8例、本人の精査希望が21例でした。

これらの症例での肝生検後3年間のHBV DNA値からみた肝発癌率について、図3に示しました。HBV DNAがPCR法で6 log copies/mL以上の症例では、これ未満の症例に比し肝発癌率が高率でありました。従って、HBe 抗原が陰性化しトランスアミ

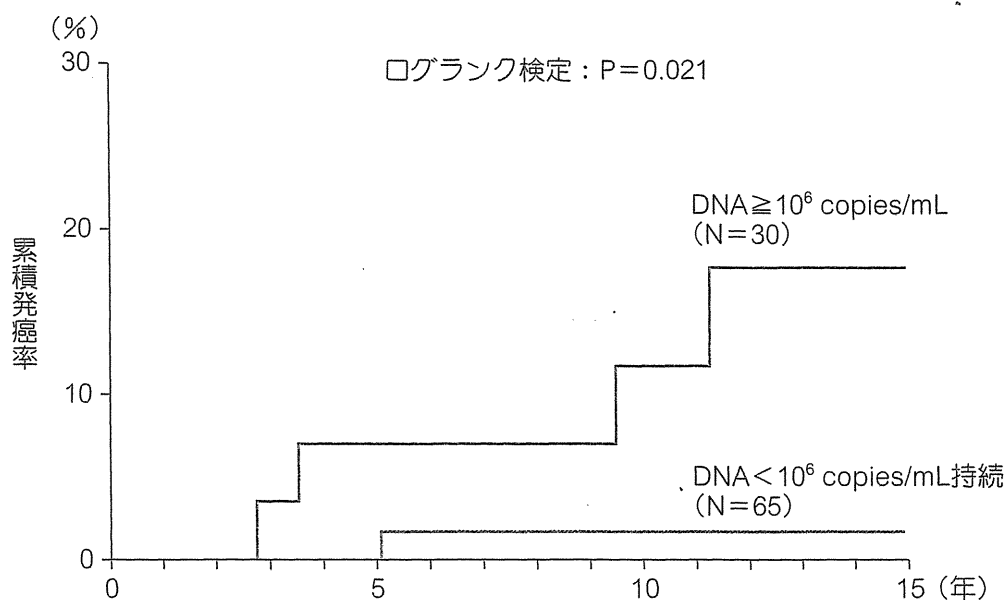


図3 初期3年間のHBV DNA値からみたHBe抗原陰性・ALT正常のHBs抗原陽性95例での肝発癌率
HBV DNA低値群は高値群に比し、肝発癌は低率でした。
(筆者作成)

ナーゼが正常でも、HBV DNAが高値の症例では肝発癌の率が高いと考えて、その後の外来フォローをする必要があると考えられます²⁾。

●ワンポイントアドバイス●

HBe抗原が陰性化しトランスアミナーゼが正常でも、HBV DNAが高値の症例では肝発癌の率が高いです。

おわりに

本稿では、B型慢性肝炎の診断法およびフォローアップを開始する際の留意すべき事項等につき記しました。留意点等が少しでも参考になれば幸いです。

(荒瀬 康司)

文献

- 1) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al : Potential of laparoscopy in chronic liver disease with hepatitis B and C viruses. *Hepatol Res* 38 : 877-885, 2008
- 2) K Ikeda, Y Arase, M Kobayashi, et al : Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinogenesis and Its Prevention. *Intervirology* 48 : 29-38, 2005

2 B型肝疾患の診断

b) CT・エコー・MRI からみた診断

はじめに

B型肝疾患の診断は血液検査が重要ですが、画像診断は2本柱として必要不可欠な検査です。B型肝炎の画像診断といえば、特に、エコー、CT(computed tomography : コンピュータ断層撮影), MRI (magnetic resonance imaging : 磁気共鳴映像法)が重要です。慢性肝炎・肝硬変の診断には腹腔鏡・肝生検がゴールドスタンダードとされていますが、その侵襲性の大きさから、回避される傾向にあります。また、最も合併が問題となる肝癌の診断には、CT・エコー・MRIの画像診断は必須の検査となります。エコーは現在では触診の代わりだけでなく、肝臓の内部を詳細に検査することができ、侵襲性がなく、B型肝疾患では必ず施行する検査です。

一方、CT・MRIはエコーよりも多くの情報が、特に、肝癌の診断には重要な役割があります。画像診断には、その他に血管造影や核医学検査があります。血管造影は肝動脈塞栓術の治療時には必須の検査ですが、診断のみの場合には、多くが他の検査で代替可能であり、必須検査ではありません。全身の癌のスクリーニング検査としてPET (positron emission tomography : ポジトロン断層法)は広く普及していますが、肝臓に関しては、転移性肝癌では有用であります。肝細胞癌ではフルクトース(果糖)を分解する酵素を有していることが多く、PETでは検出不能で、その有用性は低いと考えられています。

I. エコー (超音波検査)

エコー検査は侵襲性のない検査であり、心臓、産婦人科、泌尿器科など全身の臓器で幅広く用いられています。超音波診断装置が広く普及していて手軽に行える検査です。肝臓は直接見える臓器ではなく(視診不可)、心臓等とは違い聴診もほとんど役に立ちません。そこで肝臓の診療では、触診が大きく進化した、非常に重要な情報が得