

概念

肝腫大とは肝臓が部分的、あるいは全体的に腫大している状態をいう。通常は腹部触診の際に、右肋弓下または心窩部に腫大した肝を触れることにより診断するが、腹部単純X線、腹部超音波検査、CT、MRIなどで診断されることもある。

正常肝はやわらかいため触れにくい。しかし健常人でも細長型体型の人や肺気腫のある人では肝臓が下方に位置しており、右肋弓下に触れることがある。したがって肝が触知しても、肝腫大とはいえない。肝左葉下縁は剣状突起下数cmに位置しているが、扁平で薄く、軟らかいため触知されない。また前方にある腹直筋や腹壁脂肪のため、さらに触知困難となっている。腫大した病的肝では硬度が増していることが多く、容易に触れることができることが多い。肝臓の大きさは肺肝境界（lung-liver border）と肝下縁の距離（肝濁音界）から推測する。鎖骨中線上の肺肝境界は普通の体型の人では第5肋間に位置する。肺肝境界は深呼吸により1～3cm程度変動する。肝濁音界は正常では11cm程度であり、この値を大きくこえれば肝腫大があると思われる。

肝腫大は各種肝疾患以外に、うっ血性心不全によるうっ血肝やアミロイドーシスのような代謝性疾患、白血病や悪性リンパ腫のような血液疾患でもみられる（表2-15-1）。

表 2-15-1 肝触知あるいは肝腫大の原因

肝腫大がないのに肝を触知する場合	
右横隔膜の下方偏位（肺気腫、喘息など）	
横隔膜下病変（膿瘍など）	
やせた人や腹筋が弛緩している人	
肝腫大	
炎症性疾患（ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、アルコール性肝障害、肝硬変）	
腫瘍性疾患（原発性肝腫瘍、転移性肝腫瘍）	
造血細胞浸潤（髄外造血、白血病、悪性リンパ腫）	
うっ血（うっ血性心不全、Budd-Chiari 症候群）	
蓄積	
脂肪蓄積（脂肪肝、アルコール性肝障害）	
アミロイド蓄積（アミロイドーシス）	
グリコーゲン蓄積（糖原病）	
鉄蓄積（ヘモクロマトーシス）	
銅蓄積（Wilson 病）	
肝嚢胞（多発性肝嚢胞、巨大肝嚢胞）	
先天性肝線維症	
肉芽腫（結核、サルコイドーシス）	
肝外閉塞性黄疸	

病態生理

肝臓は体内で最も大きな臓器であり、成人の肝重量は体重の約1/50であり、男性1300～1500g、女性1100～1300gである。肝腫大をきたす機序は、炎症（肝細胞の変性や壊死、腫大、炎症性細胞浸潤）、線維化、種々の物質の沈着、腫瘍、血流障害、胆汁うっ滞などである。

急性肝炎や薬剤性肝障害では炎症性細胞浸潤や細胞の膨化により肝腫大が起こる。表面は平滑、硬さは軟、辺縁鋭の肝が触知され、しばしば圧痛がある。慢性肝炎や肝硬変では線維の沈着と細胞の膨化（風船様腫大）、炎症性細胞浸潤により肝腫大をきたし、線維の沈着により肝硬度が増している。肝硬変では肝は辺縁鈍で、表面に結節があり、弾性硬～硬で、圧痛はない。

白血病や悪性リンパ腫では白血病細胞の肝内浸潤により肝腫大をきたす。

脂肪肝では肝細胞内に中性脂肪が蓄積し、肝腫大をきたす。辺縁鈍で表面平滑な肝が触知され、圧痛はない。アルコール性肝障害では脂肪肝、細胞の膨化、炎症性細胞浸潤、線維の蓄積が肝腫大の原因となっている。アルコール性肝硬変では、脂肪沈着などにより臍にまで及ぶ著しい肝腫大を認めることがある。

原発性肝細胞癌や転移性肝癌では、肝内の腫瘍により肝腫大が起こる。不整な凹凸があり、硬い肝として触知される。肝膿瘍では、肝内の膿瘍により肝腫大が起こる。巨大肝嚢胞や多発性肝嚢胞では嚢胞により肝が腫大し、硬い肝として触知され、表面は平滑であり、圧痛はない。

心不全や Budd-Chiari 症候群ではうっ血により肝が腫大する。表面平滑で弾性硬の肝が触知され、しばしば圧痛を伴う。

アミロイドが肝に沈着するアミロイドーシスでは著明な肝腫大がみられ、肝はきわめて硬くなる。グリコーゲン、リン脂質、ムコ多糖の先天性代謝異常では、これらの物質が肝に蓄積し肝腫大をきたす。

肝外閉塞性黄疸では肝内胆管が拡張し肝腫大をきたす。

診断

肝腫大は身体診察と画像診断により診断される。

1) 身体診察：肝を触診する際は、仰臥位にて、腹壁を弛緩させるため両下肢を屈曲させる。右手指を肋弓下に平行に腹壁に当て、肋骨弓下に指を差し込むように軽く押し当てながら、被検者に腹式呼吸をさせ、肝下縁を触知する。肝下縁が肋骨弓から何cmに触れるか、また肝濁音界は何cmか、記録する。圧痛の有無、凹

凸の有無，硬さ（軟，弾性硬，硬），辺縁の形状（鋭または鈍），血管雑音の有無についても記録する。

肝腫大の鑑別においては，聴診も有用である。摩擦音は最近施行された肝生検や腫瘍，肝周囲炎によることが多い。門脈圧亢進症では静脈雑音が剣状突起と臍の間で聴かれる。肝の動脈雑音は肝癌によることが多い。

2) 画像診断：腹部単純X線では，肝臓は右横隔膜下に楔形の均質な軟部組織陰影を呈する。肝の大きさは右横隔膜の最高点と肝右葉下極の上下差で計測し，22 cm以上あれば肝腫大が疑われる。

腹部超音波検査は肝腫大の診断に有用である。肝右葉縦走査で上下径が15.5 cm以上，右季肋下走査で前後径が13 cm以上であれば右葉腫大と診断する。肝左葉縦走査で前後径が8 cm以上では左葉腫大と診断する。

CTデータより肝容積を計算できる。また標準肝容積(mL)は $706.2 \times \text{体表面積}(\text{m}^2) + 2.4$ で計算できる。

鑑別診断

肝腫大の原因を考えるうえで，腫大肝の性状やその他の身体所見，症状が参考になる。

特に巨大な肝は，肝腫瘍，多発性肝嚢胞，アルコール性肝硬変，うっ血肝，悪性リンパ腫，アミロイドーシスでみられる。

肝腫大とともに脾腫が存在するときは（hepatosplenomegaly），肝疾患や血液疾患が疑われる。

肝腫大に圧痛を伴う場合は，急性肝炎，肝膿瘍，肝癌，うっ血肝などが考えられる。

弛張熱は肝膿瘍でみられる。腹水や腹壁静脈怒張がある場合は肝硬変やBudd-Chiari症候群が疑われる。

腫大していた肝が急に小さくなる場合，急性肝炎の劇症化やアルコール性肝炎の重症化が考えられる。逆に腫瘍性病変では，肝腫大の程度が急速に悪化する。

〔吉岡健太郎〕

2-16

脾腫 splenomegaly

概念

脾は左上腹部，横隔膜の直下に位置し，正常ではその重量はおよそ100～130 gであり左肋骨弓に隠れていて触知しない。この脾が後述のさまざまな原因により腫大し，正常の約3倍以上（300 g以上）になると左肋骨弓下に触知するようになる。正常の約8倍以上（900 g以上）になると，臍下に達し，巨脾（splenomegaly）とよばれる。

脾の構造と機能

脾の構造は，赤血球が詰まった脾洞と網内系細胞で覆われた脾索からなる赤脾髄（red pulp）と，脾柱動脈から分かれた中心動脈のまわりを取り囲むTリンパ球からなる動脈周囲リンパ球鞘とBリンパ球の集団で構成される胚中心でできている白脾髄（white pulp），および白脾髄の辺縁に存在し，赤脾髄との境界に位置する辺縁帯（marginal zone）からなる。

脾の機能は①老化した赤血球あるいは欠陥のある赤血球（球状赤血球や鎌状赤血球など）を取り除く，②抗体の結合した細菌や血球を貪食することにより取り除く，③抗体を産生する，などがおもなものである。脾洞には狭い間隙があり変形能のある正常な赤血球はここを通り抜けるが，老化あるいは欠陥赤血球は通過できずに赤脾髄内にとどまり破壊される。また，この間隙を通過する際に核の遺残物であるHowell-Jolly小

体，変形したヘモグロビンであるHeinz小体，さらには赤血球に寄生している寄生虫も取り除かれる。骨髄で造血ができなくなる病的状態（骨髄線維症など）においては脾で造血が行われることがあり，これを髄外造血という。また，脾の機能の1つとして，循環血小板および循環好中球を貯蔵（プール）しており，これらは出血や感染症などに際して，一気に放出される。

原因

脾腫の原因としては前述の脾のおもな3つの機能（①，②，③）が亢進した場合および腫瘍性変化によるもの，うっ血によるものなどがある。表2-16-1に脾腫をきたすおもな疾患を示す。

診断

身体診察により脾腫の有無をみる。視診では中等度以上の脾腫の場合左上腹部の膨隆がみられる。聴診では中等度以上の脾腫で疼痛を訴えている場合にはfriction rub（摩擦音）を聴くことがある。打診ではTraube三角の部位を打診し，濁音の場合脾腫の存在が疑われる。最も重要なのは触診であり，これは双手診で行う。仰臥位で術者の左手を左肋骨弓部にあて皮膚を下方に引き，患者にゆっくりと深呼吸させ，右手の人差し指で脾の下縁を触れるように触診する。脾切痕を触れれば脾腫であることが確実である。右側臥位で

2) Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al : Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 139 : 1008-1018, 2010

(本多 彰, 松崎靖司)

Wilson 病

Wilson disease

■ 疾患概念

全身の組織, 特に肝・脳・腎・角膜などに銅が過剰に蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である。早期に診断し, 適切な治療をすると予後が良い¹⁾。

■ 疫学

Wilson(ウィルソン)病患者は3万~10万人に1人の割合で存在し, 異常遺伝子保有者(ヘテロ接合体)は100人に1人の割合で存在する。わが国では欧米に比して頻度がやや低い。

■ 病態のメカニズム

Wilson 病遺伝子(ATP-7B 遺伝子)は第13染色体長腕14.3に存在し, Wilson 病ではさまざまな変異がみられる。正常な ATP-7 蛋白は肝細胞から胆汁中への銅の排泄およびホロ(活性型)セルロプラスミン合成過程で銅の受け渡し(不安定なアポセルロプラスミンに銅を結合させホロセルロプラスミンにする)を司っている。変異により ATP-7 の機能低下が起こり, 銅は肝細胞から毛細胆管へ排出されなくなる。またセルロプラスミンの合成低下により, 銅が消費されないため, 肝細胞に銅が蓄積する。

肝細胞の銅はメタロチオネインと結合しているが, 過剰な銅は銅イオンとなり, フリーラジカルを産生し, 肝細胞を壊死させる。同時に大量の肝細胞壊死が起こると, 劇症肝炎様の急性肝不全をきたす。肝細胞壊死が持続すると慢性肝炎から肝硬変へと進行する。血中に遊離した銅は各種臓器

に運ばれて, 蓄積し障害をきたす。

遺伝子変異は多彩であり 300 種以上報告されている。遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり, 同じ ATP-7B 遺伝子変異アレルをもつホモ接合体の症例と異なる ATP-7B 遺伝子変異アレルをもつ複合ヘテロ接合体の症例がある。単一の ATP-7B 遺伝子変異アレルをもつみのヘテロ接合体の症例は Wilson 病を発病せず, 治療を必要としない。

■ 分類

Wilson 病は障害される臓器や障害の程度により多彩な臨床病型を示すが, 遺伝子型との関連は示唆されていない。

■ 症状

Wilson 病は肝臓, 神経, 精神, 眼を主として多彩な症状を発現する。肝臓の症状としては急性肝炎様肝障害, 持続的な ALT 値上昇, 慢性肝炎, 肝硬変(代償性/非代償性), 劇症肝炎様の急性肝不全がある。神経症状としては振戦, 不随意運動, パーキンソニズム, 歩行障害, 筋緊張亢進, 構音障害, 仮性球麻痺, 不眠, 頭痛, アテトーシス, 舞踏様運動, 運動失調がある。眼症状としては Kayser-Fleischer 角膜輪, sunflower-cataract がある。精神症状としては情緒不安定, 抑うつ, 性格変化, 精神病症状がある。その他の症状としては溶血発作, 尿細管性アシドーシスなどがある。

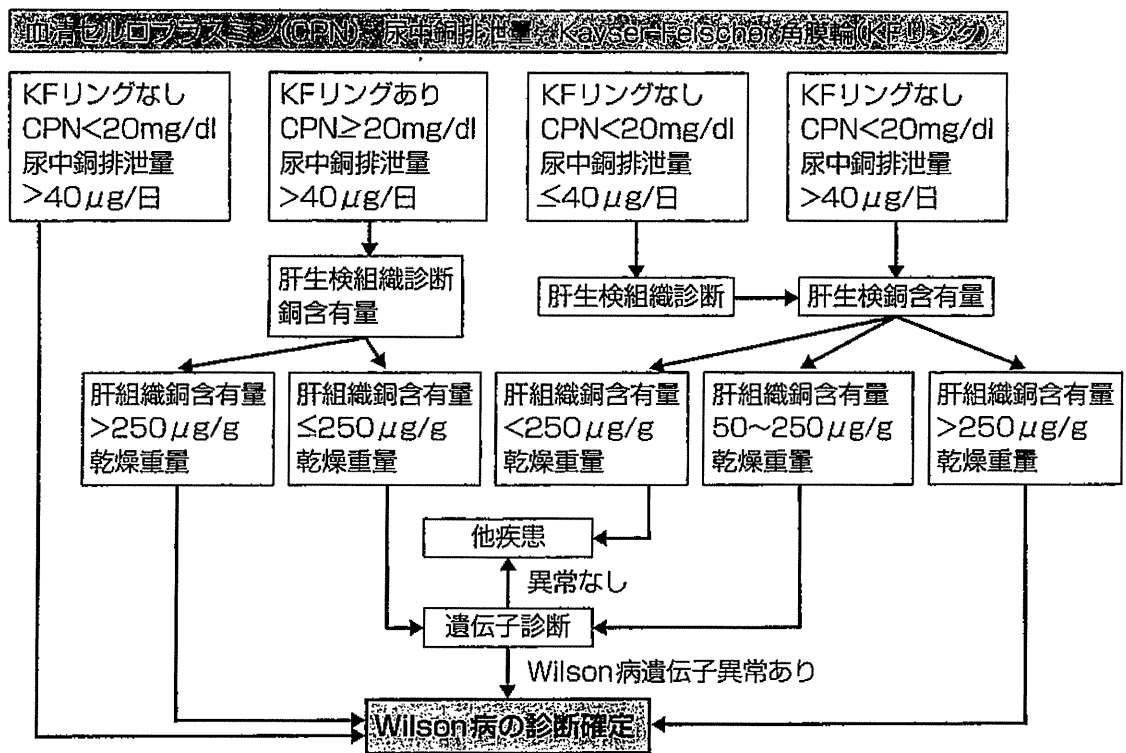
典型的な経過は, 小児期は無症候に経過し, 5~15 歳で脂肪肝, 慢性肝炎, 肝線維症, 肝硬変など多彩な病状を示し, 思春期から青年期にかけて肝硬変まで進展する。思春期を過ぎて神経症状が出現する。80%以上の症例が10歳以内で発症する。40~70%の患者で肝病変が出現する。

■ 診断

Wilson 病は以下の①~③のうち2つ以上を満たせば診断できる²⁾。

①肝組織内銅値は 200 $\mu\text{g/g}$ 肝湿重量以上

②血清セルロプラスミン低下 20 mg/dl 以下



図IV-42 原因不明の肝障害における Wilson 病の診断

③尿中銅排泄量の上昇(100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上, 0.2 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 以上)

ただし, 肝組織内銅値の増加が認められれば本症と診断できる. 3歳未満の症例の場合は①+②あるいは②+遺伝子解析が必要となる.

Kayser-Fleischer角膜輪がなく, かつ血清セロプラスミンが20 mg/dl 以上, かつ尿中銅排泄量が40 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下であれば Wilson 病は除外される³⁾. 米国肝臓学会の Wilson 病診断指針を示す(図IV-42, 43)³⁾.

治療

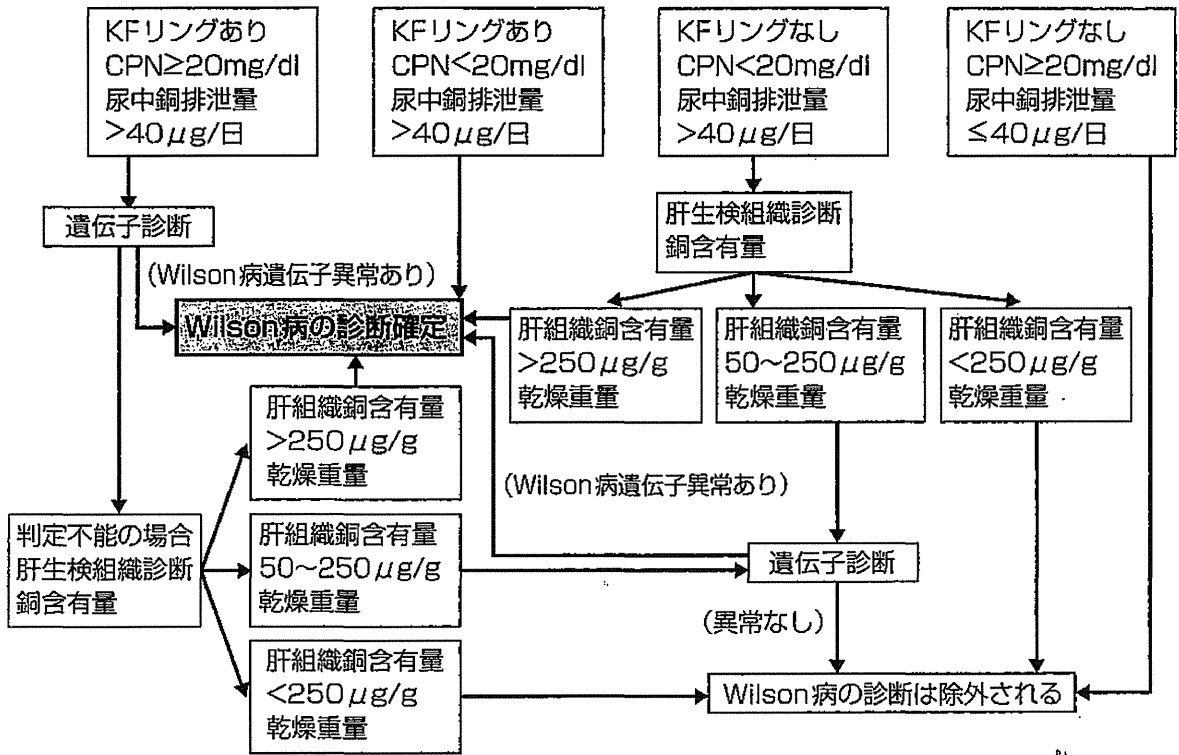
メタルカプターゼ(キレート薬)は最も古くから使用され第一選択薬としての実績があるが, 副作用発現率が高い. 20%の患者で過敏症状(発疹や発熱)が投与開始後7~10日頃に出現する. 投与を中止し少量から再投与し, 徐々に増量することで過敏反応は回避できる. その他軽症から中等症の副作用として蛋白尿, 白血球減少, 血小板減少, 自己免疫反応, 重症の副作用としてネフローゼ症候群, 重症筋無力症, Stevens-Johnson 症候群, Goodpasture 症候群, 骨髄抑制などがみられる.

メタライト(キレート薬)とノベルジン(酢酸亜鉛; 腸管からの銅の吸収阻害)は副作用が少ない. メタライトとノベルジンはメタルカプターゼが副作用のため使用できない患者に使われていたが, 最近では第一選択薬として使用されるようになってきた⁴⁾.

銅摂取量を治療開始時には1 $\text{mg}/\text{日}$ 以下に制限する. コントロール良好な時期になれば, やや制限を緩めることができる. 亜鉛製剤を内服している場合は, キレート薬のみで治療を行っているときほど厳密な摂取制限は必要ない. 銅を多く含む食品としてはレバー, 甲殻類, イカ, チョコレート, ナッツ類, 豆類などがある.

高用量の治療を開始して1~5年後には維持療法に移行することができる. 臨床的な異常がなく, 尿中銅排泄が200~500 $\mu\text{g}/\text{日}$ に維持され, 血清アミノトランスフェラーゼ値が正常化し, 肝予備能が正常, 遊離銅正常であれば, 維持療法に切り替える. 維持療法はノベルジンのみか低用量のキレート薬との併用で行う. 治療を中止することはできない.

劇症肝不全, 治療抵抗性の肝硬変からの肝不全は肝移植の適応となる.



図IV-43 神経精神症状(肝障害の有無は問わす)のある患者での Wilson 病の診断

予後

劇症肝不全は児童から若年成人に多く発症し、しばしば溶血性貧血を伴う。それ以前に Wilson 病の診断をされていないことが多い。予後不良であり、至急肝移植を行う必要がある。

治療抵抗性の肝硬変からの肝不全も肝移植の適応となる。

肝細胞癌の発生はきわめてまれである。

◎文献

- 1) Brewer GJ : Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Exp Biol Med 223 : 39-46, 2000
- 2) 藤井 秀, 山口 之, 清水 教, 他 : 発症前 Wilson 病の銅代謝に関する研究—特に診断基準について. Biomedical Research on Trace Elements 6 : 237-238, 1995
- 3) Roberts EA, Schilsky ML : Diagnosis and treatment of Wilson disease : an update. Hepatology 47 : 2089-2111, 2008
- 4) Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, et al : Systematic review : clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther 29 : 947-958, 2009

(吉岡健太郎)

ヘモクロマトーシス

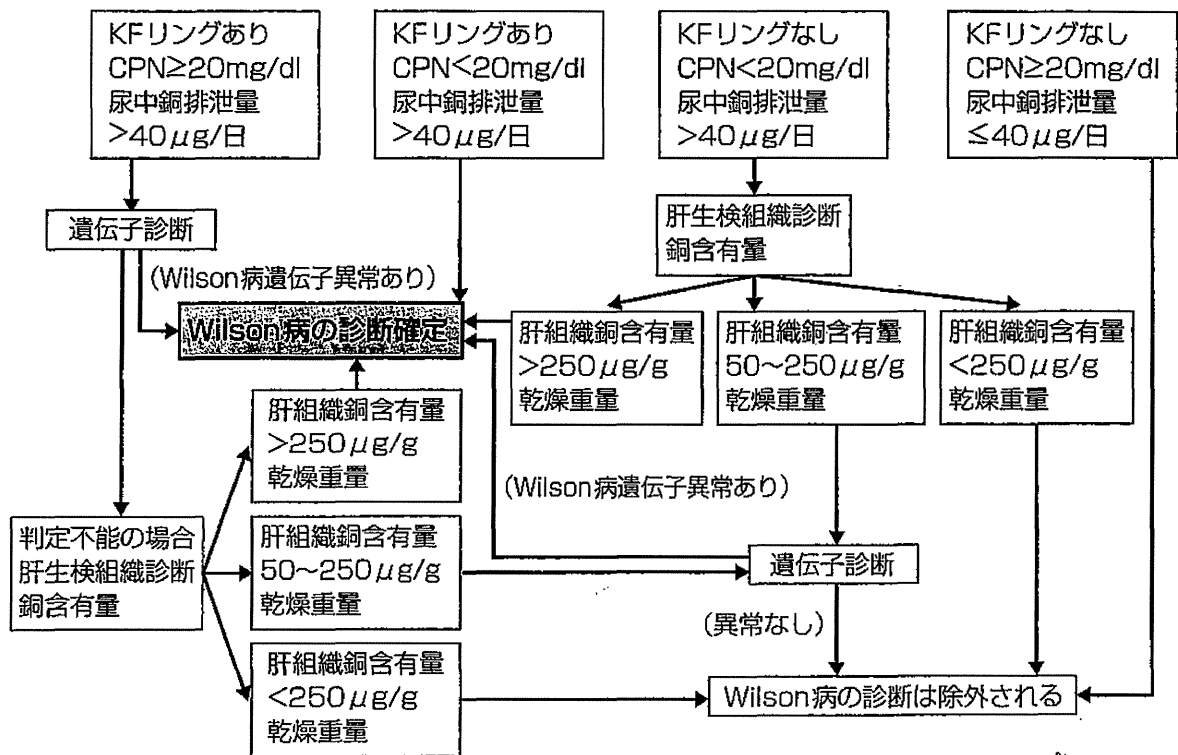
hemochromatosis

疾患概念

ヘモクロマトーシスでは全身臓器の実質細胞に鉄が蓄積し、臓器障害をきたす。主に肝障害、糖尿病、心筋障害をきたす。遺伝性と後天性がある。一方ヘモジデローシスは鉄が主として網内系組織に蓄積し、実質細胞への蓄積が少ない状態を指し、臓器障害や機能障害は少ない。

疫学

遺伝性ヘモクロマトーシスは白人では最も頻度の高い遺伝性疾患であるが、わが国では希少疾患である。後天性ヘモクロマトーシスは再生不良性貧血や骨髓異形成症候群など難治性貧血に対し赤血球輸血を繰り返すことで発症する。



図IV-43 神経精神症状(肝障害の有無は問はず)のある患者での Wilson 病の診断

予後

劇症肝不全は児童から若年成人に多く発症し、しばしば溶血性貧血を伴う。それ以前に Wilson 病の診断をされていないことが多い。予後不良であり、至急肝移植を行う必要がある。

治療抵抗性の肝硬変からの肝不全も肝移植の適応となる。

肝細胞癌の発生はきわめてまれである。

◎文献

- 1) Brewer GJ : Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Exp Biol Med 223 : 39-46, 2000
- 2) 藤井 秀, 山口 之, 清水 教, 他 : 発症前 Wilson 病の銅代謝に関する研究—特に診断基準について. Biomedical Research on Trace Elements 6 : 237-238, 1995
- 3) Roberts EA, Schilsky ML : Diagnosis and treatment of Wilson disease : an update. Hepatology 47 : 2089-2111, 2008
- 4) Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, et al : Systematic review : clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther 29 : 947-958, 2009

(吉岡健太郎)

ヘモクロマトーシス

hemochromatosis

疾患概念

ヘモクロマトーシスでは全身臓器の実質細胞に鉄が蓄積し、臓器障害をきたす。主に肝障害、糖尿病、心筋障害をきたす。遺伝性と後天性がある。一方ヘモジデローシスは鉄が主として網内系組織に蓄積し、実質細胞への蓄積が少ない状態を指し、臓器障害や機能障害は少ない。

疫学

遺伝性ヘモクロマトーシスは白人では最も頻度の高い遺伝性疾患であるが、わが国では希少疾患である。後天性ヘモクロマトーシスは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群など難治性貧血に対して赤血球輸血を繰り返すことで発症する。

▶ 病態のメカニズム

遺伝性ヘモクロマトーシスは複数の遺伝子異常で発症し、Type 1 ヘモクロマトーシスは HFE 遺伝子変異により、白人では 250 人に 1 人の高頻度で起こる。HFE 遺伝子は 6 番染色体上にあり、HFE 蛋白は腸管粘膜の上皮細胞内でトランスフェリン受容体と結合して鉄吸収を調節しているが、変異により十二指腸および小腸からの鉄吸収が増加する。282 番目のチロシンがシステインに置換されていることが多い(C282Y)。Type 2A はヘモジュベリンの変異、Type 2B はヘプシジンの変異、Type 3 はトランスフェリン受容体(TfR-2)の変異、Type 4 がフェロポーチンの変異による。

わが国の遺伝子変異が判明した 11 例(7 家系)の内訳は、Type 2A が 3 例(2 家系)、Type 3 が 6 例(4 家系)、Type 4 が 2 例(1 家系)であり、その他 Type 1 が 2 例報告されている¹⁾。

▶ 分類

遺伝子異常の種類によりいくつかに分類される遺伝性ヘモクロマトーシスと後天性ヘモクロマトーシスがある。

▶ 症状

肝腫大、皮膚色素沈着、糖尿病、心筋障害、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、下垂体機能低下症、肝硬変、肝癌、腹痛、関節症などをきたす。

原発性肝癌が 15~30% にみられる。

男性に多く、発症年齢は病型によるが、男性で 50 歳、女性では月経や出産で鉄を失うために 10 年遅い。

▶ 診断

無症状だが血液検査や家族歴からヘモクロマトーシスを疑う場合や、特異な症状からヘモクロマトーシスを疑う場合、非特異的全身症状(疲労感、倦怠感、無気力、体重減少など)からヘモクロマトーシスを疑う場合がある。

血清鉄上昇(180 μ g/dl 以上)、トランスフェリン飽和率上昇(60%以上)、血清フェリチンの著明上昇(500 ng/ml 以上)により疑い、肝や骨髄生検により鉄沈着を証明し診断する。

肝 CT 値上昇、MRI では肝 T1、T2 強調像での信号強度の低下を認める。また腹部超音波検査で肝硬変、肝癌の有無を調べる。

血清鉄、トランスフェリン飽和度、血清フェリチンの上昇が認められなければヘモクロマトーシスは除外される。ただし病型によってはフェリチン値やトランスフェリン飽和度が正常のことがある。

▶ 治療

治療の第 1 選択は除鉄を目的とした瀉血である。週 1~2 回 400 g の瀉血(鉄 200 mg)をする。ヘモグロビン値は 11 g/dl、フェリチン値 10 ng/ml を目標とする。瀉血の目標が達成されたら、3 か月に 1 回再診し、維持瀉血が 2~4 か月に 1 回必要である。

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群など難治性貧血の治療のために赤血球輸血を繰り返すことでヘモクロマトーシスを発症した場合などでは瀉血が困難なので、キレート薬のデフェロキサミンを筋肉内投与する。瀉血が可能であれば、使用する必要はない。心不全などで瀉血ができない場合にも使用される。キレート薬を使用する前に、基礎疾患の予後とキレート剤投与のメリットを考慮しておくべきである²⁾。

デフェラシロクスは経口キレート薬なので、デフェロキサミンのように毎日注射をする必要がなく、利便性が高い。ただしデフェラシロクスが適用となるのは、血小板減少や白血球減少を併発していて注射による出血や感染の恐れがある場合、あるいは頻繁な通院治療が困難な場合などである。

▶ 予後

肝癌が 15~30% にみられる。心筋障害により心不全をきたすことがある。

瀉血療法により大部分の患者で症状が改善す

る。肝酵素値は改善もしくは正常化する。肝腫大はしばしば消失する。しかし肝硬変では改善はみられず、肝細胞癌のリスクも不変である。右上腹部痛は改善もしくは消失する。関節痛は改善する。関節の変形の改善はまれで進行も時にみられる。性腺機能の低下の改善、糖尿病の改善、甲状腺機能低下の改善はまれである。色素沈着はたいてい改善する。心筋障害は時には改善する³⁾。

◎文献

- 1) 川中美和：ヘモクロマトーシス。向坂彰太郎，孝田雅彦(編)：遺伝性肝疾患。中外医学社，pp45-52, 2010
- 2) Maggio A : Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. Br J Haematol 138 : 407, 2007
- 3) Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al : Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. Ann Intern Med 129 : 932, 1998

(吉岡健太郎)

先天性代謝異常

inborn errors of metabolism

遺伝性代謝異常は肝病変を引き起こすことはよく知られているが、疾患頻度が非常に低く、実臨床で遭遇する機会は少ないため、診断に難渋する場合が多い。なかには早期に診断、治療がなされない場合に重篤な経過をたどる疾患もあるため、詳細な病歴、家族歴の聴取が重要である。また徐々に原因遺伝子が解明され、遺伝子検査も診断の一助となることから、疑われた場合には専門施設との連携が重要である。

糖原病

glycogenosis

▶ 疾患概念

肝、筋でのグリコーゲンの代謝系の先天性酵素欠損により、組織にグリコーゲンが蓄積し、機能障害を起こす疾患群である。日本人で多いIa型はグルコース-6-リン酸フォスファターゼ(G6Pase)の遺伝子変異による。

▶ 病態のメカニズム

G6Pase欠損によりグリコーゲンがグルコースへ代謝される経路が阻害され、グルコース供給に支障をきたす。その結果肝、腎にグリコーゲンが蓄積するとともに嫌気性解糖が亢進し、高乳酸血症、アシドーシスをきたす。

▶ 分類

肝病変が主となる場合は肝型、骨格筋症状が主となる場合は筋型と分類する。その他、欠損する酵素によってI型からXII型まで分類される。

▶ 症状

成長障害、低血糖、肝腫大、腎腫大、高脂血症、高乳酸血症、アシドーシス、痙攣など。肝線維腫、肝硬変、肝細胞癌、腎不全へ至る例もある。

▶ 診断

酵素診断、遺伝子診断が可能であるが、実施施設は限られている。その他、経口グルコース負荷やグルカゴン負荷、肝生検、筋生検を病型によって組み合わせる。

III 治療編

2. 抗ウイルス薬による治療

A インターフェロン治療

要点

- IFN 治療の長期的な治療効果は、欧米から HBs 抗原の陰性化の促進が、アジアから肝発癌率の低下、生存期間の延長などが報告されている。
- B 型肝炎に対する PEG-IFN の最大の特徴は、原則 1 年間の治療期間で治療を終了すること。また HBe 抗原 - 抗体セロコンバージョン (SC) 率は 30% であり核酸アナログ製剤の 1 年投与時点で SC 率が 20% 台にとどまっているのに比して比較的高い値を示している点、また HBs 抗原陰性化例を少ない頻度ながらも認めている点にある。
- PEG-IFN 治療中の HBs 抗原定量は治療効果を予測するうえで有用である。
- HBs 抗原の低下が大きい症例はその後の治療効果の持続が期待でき、HBs 抗原消失の可能性もある。

はじめに

2000 年以降わが国でも B 型肝炎に対して核酸アナログ製剤が使用可能となり、多くの B 型肝炎患者の病状制御が可能となった。35 歳以上の B 型肝炎患者は一般的には自然治癒し難いことが明らかとなっており、**核酸アナログ製剤**は、これらの対象者においても確実な抗ウイルス効果を発揮し、肝炎の鎮静化効果が明らかな薬物である。特にエンテカビル (ETV) は、初回投与例での薬剤耐性出現の頻度は 5 年間投与でも 1% 前後

と低いことから、35 歳以上でかつ自然治癒し難いと判断した B 型慢性肝炎症例での治療薬の第一選択薬物となっている。しかし、これらの薬物は投与中止後の肝炎再燃が多く、大半の症例は長期にわたり治療継続の形をとらざるを得ない。一方、諸外国では、2005 年に B 型肝炎に対する **ペグインターフェロン (PEG-IFN)** の使用が許可され、多くの患者に対して治療が行われている。PEG-IFN を用いた治療では、核酸アナログ製剤に比較すると、その治療効果は 20~30% と確実ではないものの、通常は 1 年投与で治療が終了し drug free になれること、HBs 抗原消失率がコントロール群に比較して高い点などの長所がある。本稿では、B 型肝炎に対するこれまでの通常型インターフェロン (IFN)、PEG-IFN の治療成績を紹介し、最近 PEG-IFN 治療との関係が話題となっている HBs 抗原定量の意義に関して概説する。

I 核酸アナログ製剤と IFN との比較

B 型慢性肝炎の治療の目標は、HBV の持続的増殖抑制と、肝組織病変の改善である。HBV は肝細胞に感染後、2 本鎖閉鎖環状 DNA (covalently closed circular DNA : cccDNA) の形態となり核内にプールされ、これがウイルス増殖の起点となる。現在、B 型肝炎の治療薬としては、核酸アナログ製剤と IFN 製剤がある。核酸アナログ製剤は HBV の複製過程における RNA 遺伝子から DNA 遺伝子への逆転写を阻害することで抗ウイ

表 1 核酸アナログ製剤と IFN 製剤の比較

	核酸アナログ製剤	(PEG-)IFN
治療期間	長期(不明確)	24~48 週(明確)
治療効果	投与中のみ	有効例では持続
薬物耐性	あり	なし
副作用	少ない	多い
投与経路	経口	注射

ルス効果を発揮し、血液中の HBV DNA 量が低下、ALT 値が正常化する。IFN は直接的な抗ウイルス効果は弱いものの、**免疫調節作用**を有し、宿主免疫による抗ウイルス効果を誘導する。核酸アナログ製剤と IFN の比較を表 1 に示す。核酸アナログ製剤は副作用がほとんどなく、強力な抗ウイルス効果をもつ。しかし中止後の肝炎再燃が多く、長期投与での**薬物耐性**が問題である。一方、IFN は発熱、血球減少などの副作用があるものの通常は 24~48 週で治療が終了し、有効例ではその効果が投与終了後も長期間持続する。

II 通常型 IFN の治療成績

わが国の B 型肝炎治療における IFN 治療の歴史は長く、1986 年に IFN β が、1988 年に IFN α が **HBe 抗原陽性慢性肝炎** に対する治療薬として承認された。投与期間は、当初 4 週間とされ、2002 年からは 24 週投与が可能になった。また

2008 年からは IFN α 製剤の自己注射が可能となった。2011 年に **PEG-IFN α 2a** が承認され、**HBe 抗原陰性慢性肝炎** に対しても保険適用となった。

HBe 抗原陽性 B 型肝炎に対する IFN 治療に関しては、1993 年に Wong らによる 15 の randomized control trial (RCT) に関する meta-analysis により、IFN 治療例が無治療例と比較し有意に高い HBe 抗原陰性化、HBs 抗原陰性化を認めたと報告されている¹⁾。治療前の因子では、ALT 値が高い例、HBV DNA 量が低い例において治療効果が期待できる。わが国における IFN 6 ヶ月投与の治療成績に関する報告では、ALT 正常化、HBe 抗原陰性化を基準にすると、20~30% の症

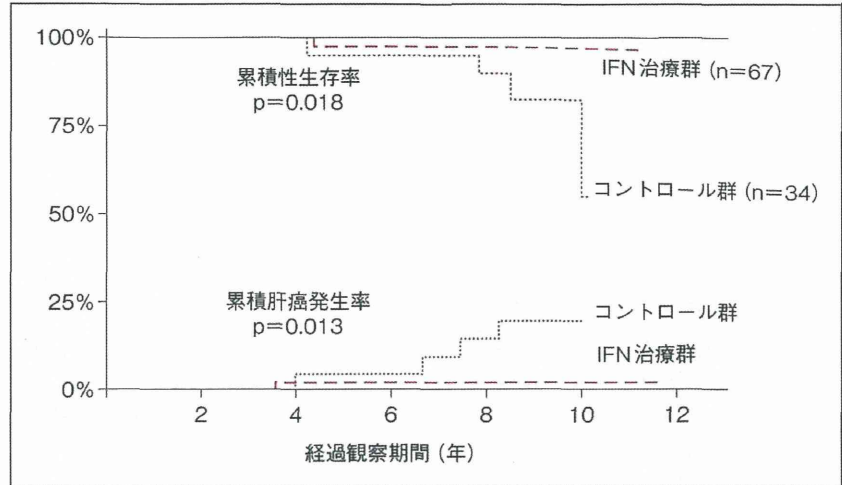
例で効果があったと報告されている²⁾。HBe 抗原陰性 B 型肝炎に対する IFN 治療に関しても、過去 4 つの RCT の結果で無治療群と比較し、IFN 治療群で ALT の正常化、HBV DNA の消失を多く認めたが、治療終了後の再燃率が高く、長期的な効果としては 15~25% にとどまると推計されている³⁾。

III IFN の長期的治療効果

HBe 抗原陽性例に対する IFN 治療では、治療後 4~8 年の間に 80~90% の症例で HBe 抗原が消失すると報告されている。しかし、HBV DNA の消長に関しては感度の高い PCR 法を用いて検出すると、治療後も長期にわたりほとんどの症例で血清中から検出されている。欧米で行われた 5 つの臨床成績の集計によると HBe 抗原消失後 5 年以内に 12~65% の例において HBs 抗原が消失したと報告されているが、中国からの 2 つの報告では、このような HBs 抗原の消失はみられておらず、この欧米とアジアの差は、人種差、水平感染と垂直感染の差、HBV genotype の違いによる抗ウイルス作用の違いに起因すると考えられる。また多くの論文が、**HBe 抗原の累積消失率**に関して IFN 治療群も無治療群も 5 年の時点では差がないものの、ALT 値の正常化率、HBs 抗原の消失率に関して IFN 治療群で有意であると報告している³⁾。IFN 治療の効能は、慢性肝炎の活動期間を短縮させ、ウイルス排除を促す作用であると理解するのが妥当のようである。台湾からの 8 年間にわたる 101 例の患者で行われた IFN 治療群と無治療群に長期予後の比較では、**肝発癌率** (1.5% vs 12% : p=.04)、生存率 (98% vs 57% : p=.02) ともに有意に改善があったと報告されているが (図 1)⁴⁾、欧米からは、その結果を支持する成績は報告されていない。その理由は、欧米の B 型肝炎患者の発癌率が元来低いことに起因すると思われる。HBe 抗原陰性例に対する IFN 治療後の長期予後に関する報告は、数が限られ統一的な評価には至っていないも、治療終了後も効果が

図1 B型慢性肝炎に対するIFN治療の長期効果

台湾の男性101名のHBe抗原陽性B型慢性肝炎患者を対象にIFN治療群:67例,コントロール群:34例のRCTを施行.肝発癌率,生存率ともにIFN治療群が有意に良好であった. (文献4より引用改変)



持続している responder では, 5年間に約20%の症例でHBs抗原が消失しており, さらに肝発癌, 肝疾患関連死亡も減少させると推測される.

IV PEG-IFN の治療成績

PEG-IFN は, 従来のIFNに polyethylene glycol (PEG) を付加して血中半減期を大幅に延長させた薬物であり, IFN α 2aに分子量40KDのPEGを付加したPEG-IFN α 2a(ペガシス[®])とIFN α 2bに12KDのPEGを付加したPEG-IFN α 2b(ペグイントロン[®])がある. 付加されたPEGの分子量が大きいほど, 吸収が緩徐となり, クリアランスが低下し, 半減期が延長する. おおのの有効血中濃度はPEG-IFN α 2aが約160時間, PEG-IFN α 2bが約80時間維持される.

B型肝炎に対する主なPEG-IFNの臨床試験成績を紹介する. Cooksleyらは, 第II相試験としてHBe抗原陽性症例へのPEG-IFN α 2aと従来型IFN α 2aの24週間投与の比較を行い, HBe抗原-SC率が, おおの32%と25%でPEG群において有意に高いことを報告した⁵⁾. PEG-IFN α 2aの第III相試験は, HBe抗原陽性, 陰性例をおおの, PEG-IFN単独投与群, LAM単独群, 両者併用群の3群に区分して48週間投与で行われたHBe抗原陽性例を対象とした試験でのHBe抗原-セロコンバージョン(SC)率は, PEG-IFN

単独群(32%)および併用群(27%)では, LAM単独群(19%)と比較し有意に高い値を示した(図2). また, PEG-IFN単独群と併用群ではおのおの約3%の頻度でHBs抗原SCが認められたが, LAM単独群ではみられなかったという⁶⁾. HBe抗原陰性例を対象とした試験では, PEG-IFN単独群のALT値の正常化率は59%, HBV DNA量20,000copies/mL未満の頻度は43%であり, LAM単独での29%と比較し有意に高い値を示したという⁷⁾. これらの成績をまとめると, 1) PEG-IFN単独群とPEG-IFNとLAMの併用群では治療効果の差はなく, 両者の併用による治療効果の改善は期待できないこと, 2) HBe抗原陽性例に対するPEG-IFN治療のvirologic response (VR), biochemical response (BR)率はそれぞれ約30%と約40%で, HBe抗原陰性例に対するVR, BR率は約40%と約60%であること. 3) VRとBRをともに満たすcombined-responseによる効果判定ではHBe抗原陽性例では23%, HBe抗原陰性例では36%である. 数年に及ぶ長期投与が必要な核酸アナログ製剤に比較すると, PEG-IFNの最大の特徴は, 原則1年間の治療期間で治療を終了すること, またHBe抗原-SC率は30%であり核酸アナログ製剤の1年投与時点でSC率が20%台にとどまっているのに比して比較的高い値を示している点, またHBs抗原陰性化例を少ない頻度ながらも認めている点にある.

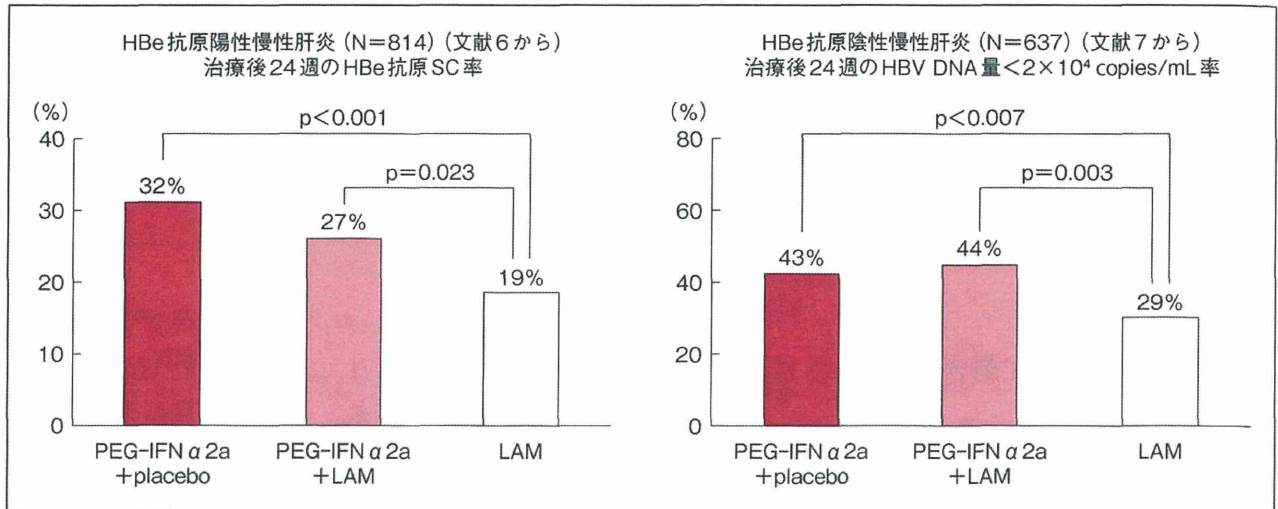


図2 B型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a 第Ⅲ相試験成績

HBe 抗原陽性症例の trial はアジア人が大多数を占め、HBV genotype は B : 30% , C : 60% で、SC 率は PEG-IFN 群が LAM 単独群と比較し有意に高かった。

HBe 抗原陰性症例は PEG-IFN 群の ALT 正常化率、HBV DNA 抑制率は、LAM 単独と比較し有意に高かった。

(文献 6,7 より引用改変)

V PEG-IFN 治療中の HBs 抗原量の推移

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療において、HBs 抗原量を評価、モニタリングすることが治療効果の判定に有用であることがはじめて報告されたのは 1994 年である⁸⁾。IFN 治療中の HBs 抗原量の有意な低下は、IFN 治療後の HBe 抗原抗体のセロコンバージョンと有意に関連することが示されていたが、その当時は、HBs 抗原量を正確に評価する測定する方法が普及しなかったこともあり、その後、HBs 抗原量は注目されずに年月が過ぎていった。

その一方で、2000 年前後の核酸アナログ製剤の普及とともに、抗ウイルス効果の指標として、また肝癌発生のリスクマーカーとしても有用な HBV DNA 量が注目を集めるようになった。しかし、2007 年に HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎やまた HBV/HDV 重複感染者の治療中の指標として、HBs 抗原量を評価、モニタリングすることが有用であることが報告され⁹⁾、また B 型肝炎に対す

る PEG-IFN 治療が普及するにつれて再び、HBs 抗原定量が注目を集めるようになった。

VI HBs 抗原定量による PEG-IFN 治療効果予測

PEG-IFN 治療の効果効果は、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎で約 30%、HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎で約 20% と報告されている^{6,7)}。PEG-IFN 治療前後の HBs 抗原量のモニタリングは、本治療法の最終的な治療効果予測に有用であることが報告されている。

1 Sustained response の予測

PEG-IFN α 2b を用いて 52 週間治療を行った HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 202 例に対する欧州での検討では、HBs 抗原量の低下の幅が、(sustained responders vs nonresponders) では、52 週の時点で (3.3 vs 0.7 Log IU/mL)、78 週の時点で (3.4 vs 0.35 Log IU/mL : P < 0.001) の違いがみられたという。また治療 12 週までの HBs 抗原量の低下が、sustained responder の予測

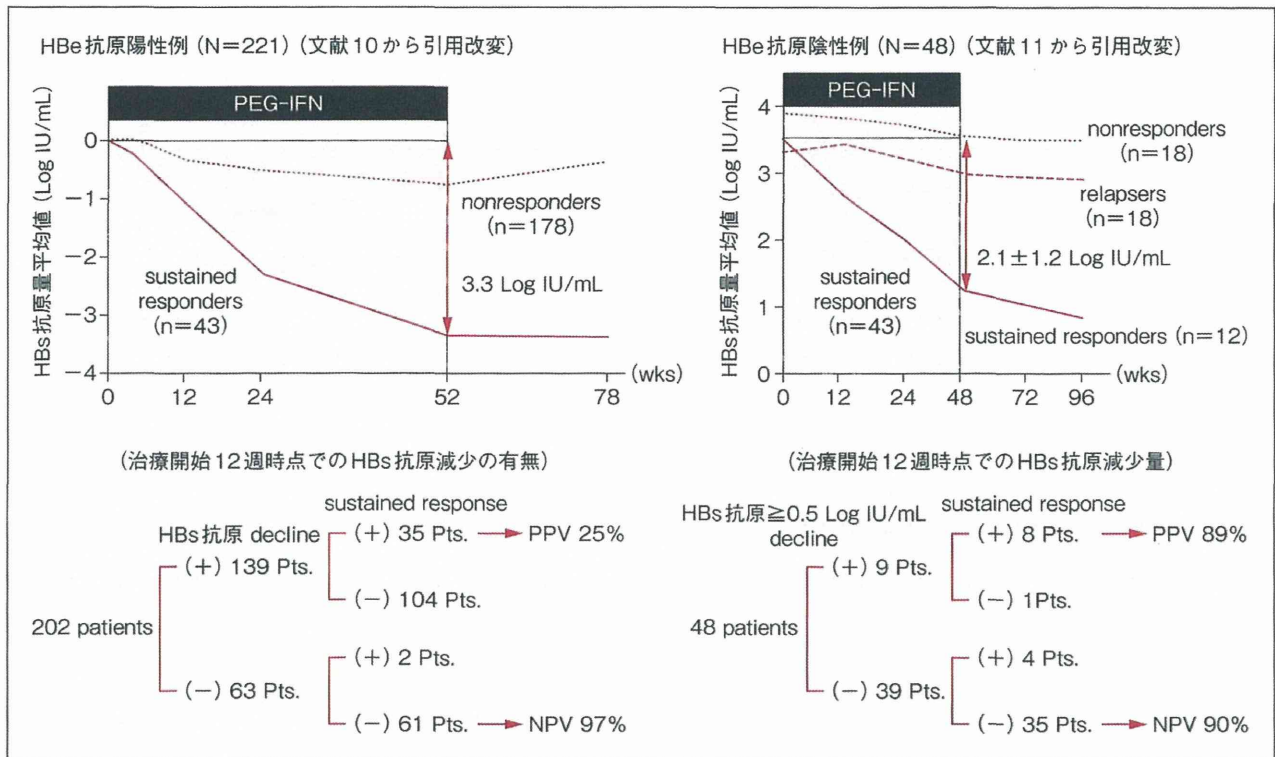


図3 治療中のHBs抗原量の減衰によるPEG-IFNの治療効果予測

HBe抗原陽性例202例を対象としたPEG-IFN α 2bによる検討ではsustained responderは52週の時点でHBs抗原量の低下が有意に大きかった。また12週時点でHBs抗原の低下がない症例は97%がnonresponderとなった。HBe抗原陰性症例の検討でもsustained responderは持続的にHBs抗原が低下した。12週時点でHBs抗原が0.5Log IU以上低下する症例は89%がsustained responderとなった。(文献10,11より引用改変)

(PPV: 25%)や治療後3年目のHBs抗原の消失の予測(PPV: 15%)に有用であると報告している(図3)¹⁰⁾。

HBe抗原陰性の検討では、著効例では、48週時点で(2.1±1.2Log₁₀ IU/mL)低下し、また、早期治療効果予測の指標としては12週時点で0.5Log₁₀ IU/mL低下、24週時点で1.0Log₁₀ IU/mL低下の反応性が、治療効果予測率(PPV)として、それぞれ89%と92%であったと報告している(図3)¹¹⁾。

ここでのsustained responseはIFN終了後6ヵ月時点でのウイルス学的効果で判定されている。治療前HBe抗原陽性例の場合はHBe抗原陰性化およびHBV DNA量10,000 copies/mL未満、治療前HBe抗原陰性例の場合は70 copies/mL未満で定義されている。

2 Nonresponseの予測

治療前HBe抗原陽性、陰性例ともに治療開始後12週時点でのHBs抗原量の低下の有無が高いnegative predictive value(NPV)を示し、early stopping ruleとして有用であることがわかっている。HBe抗原陽性例での検討では12週時点でHBs抗原の低下がみられるか否か⁹⁾、また12週時点のHBs抗原量が1,500 IU/mL未満を基準にしている報告がある¹²⁾。いずれの基準でもNPVは90%程度と高い。HBe抗原陰性例での検討ではHBs抗原量の0.5Log IU/mLの低下を基準にした場合NPVは90%、HBs抗原量の低下とHBV DNA量2 Log copies/mLの低下を組み合わせた評価ではNPVが100%であったと報告している¹³⁾。early stopping ruleはPEG-IFNを継

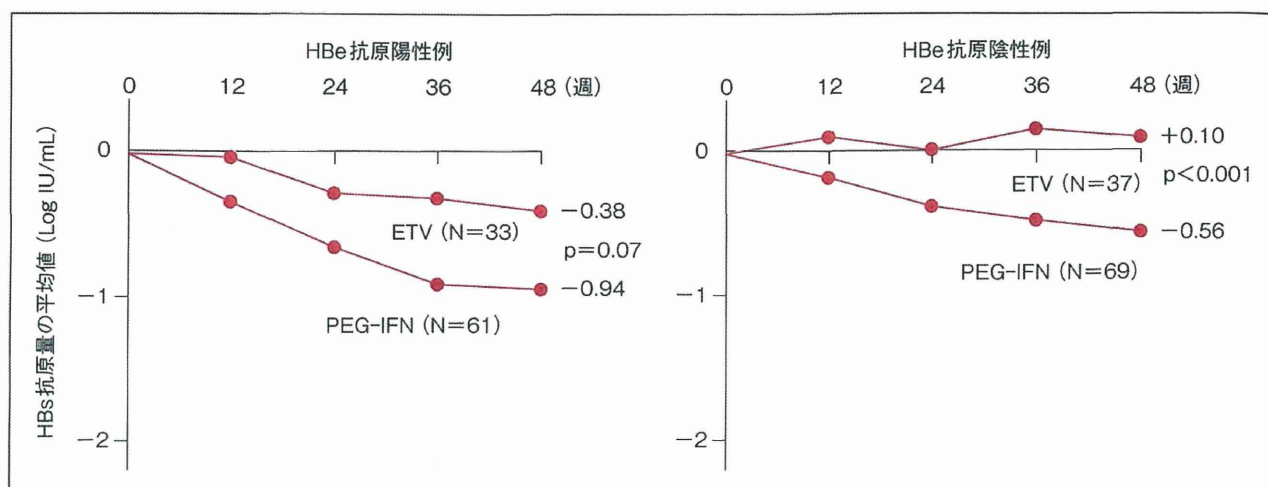


図4 PEG-IFN と ETV の HBs 抗原低下量の比較

HBe 抗原陽性、陰性例へ ETV, PEG-IFN にて 48 週治療し HBs 抗原の推移を観察した。HBe 抗原陽性例では両群で HBs 抗原量の低下を認めたが、HBe 抗原陰性例では PEG-IFN 群が有意な HBs 抗原量の低下を認めた。(文献 15 より引用改変)

続するか、あるいは核酸アナログ製剤に切り替えるかを判断する際の目安となる。しかしこの early stopping rule は genotype の違いで結果が異なるため¹⁴⁾、わが国における症例の集積と検討が必要と考える。

3 IFN と核酸アナログ製剤治療における HBs 抗原量

一般的に、IFN 治療例では、核酸アナログ製剤治療例に比較して HBs 抗原量の低下量の幅が大きいことが、多くの論文で示されている¹³⁾。そのことを示した最も代表的な図が図 4 である¹⁵⁾。核酸アナログ製剤では、主に HBV の逆転写のプロセスを抑制して抗ウイルス効果を発揮しているのに対し、IFN 治療は抗ウイルス効果に加えて免疫増強効果も有している。それぞれの薬物の作用機序の違いが、HBs 抗原量の反応性の違いに反映されていると考えられている。

おわりに

B 型肝炎における IFN 治療に関して、通常型 IFN の治療成績と長期的な治療効果、PEG-IFN の治療成績、PEG-IFN 治療と HBs 抗原定量との関係に関して概説した。IFN 製剤による免疫賦

活作用は核酸アナログ製剤には認められない効果であり、治療中の HBs 抗原量の低下に関しては核酸アナログ製剤よりも IFN の方が大きい。今後 drug free, HBs 抗原の消失を目指した新しい B 型肝炎の治療戦略において、IFN 製剤は重要な役割を果たすものと考ええる。

(長岡進矢, 八橋 弘)

文献

- 1) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. : Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119 ; 312-323, 1993
- 2) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al. : Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol* 39 ; 969-974, 2004
- 3) Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B : update 2009. *Hepatology* 50 ; 661-662, 2009
- 4) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. : Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 29 ; 971-975, 1999
- 5) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. : Peginterferon alpha-2a (40 kDa) : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 10 ; 298-305, 2003
- 6) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. : Peginterferon

- Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 352 ; 2682-2695, 2005
- 7) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. : Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 351 ; 1206-1217, 2004
 - 8) Janssen HL, Kerhof-Los CJ, Heijtkink RA, et al. : Measurement of HBsAg to monitor hepatitis B viral replication in patients on alpha-interferon therapy. *Antiviral Res* 23 ; 251-257, 1994
 - 9) Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, et al. : Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAG-negative chronic hepatitis B : a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 12 ; 73-82, 2007
 - 10) Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. : Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 52 ; 1251-1257, 2010
 - 11) Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. : Early serum HBsAg drop : a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 49 ; 1151-1157, 2009
 - 12) Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. : Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 32 ; 1323-1331, 2010
 - 13) Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B : a review. *Hepatology* 54 ; E1-9, 2011
 - 14) Piratvisuth T, Marcellin P. : Further analysis is required to identify an early stopping rule for peginterferon therapy that is valid for all hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 53 ; 1054-1055, 2011
 - 15) Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. : Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 54 ; 449-454, 2011

I. HBV とその感染症の基礎

4. HBV 感染の診断法

【八橋 弘】

① HBV 関連ウイルスマーカー (表 1, 2, 図 1, 2)

1) HBs 抗原

HBs 抗原とは B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の表面を覆っている蛋白である。血中での B 型肝炎ウイルスは、HBs 抗原がウイルスの核となる芯の外側を覆うようにして存在しているが、それ以外にも小型球形粒子や管状粒子として HBs 抗原は血中に大量に存在している。血中 HBs 抗原陽性を確認することが HBV 感染診断の基本となる。

HBV 持続感染者すなわち HBV キャリアの診断は、HBs 抗原が 6 カ月間以上持続陽性であることを確認することで行う。但し実際には、6 カ月間以上の陽性を確認できなくとも、病歴、問診上、HBs 抗原が 6 カ月間以上持続陽性であることが想定されたならば、HBV キャリアと診断して問題ない。一方、HBs 抗原が陰性から陽転化しても 6 カ月間以内に消失した場合には、一過性感染例、B 型急性肝炎と診断する。

従来、HBs 抗原が消失すると体内からウイルスは完全に排除され、B 型肝炎は完治したと考えられていた。しかし、HBc 抗体陽性ドナーからの肝臓移植例では、ほぼ 100 % HBV の感染が成立することが確認されてからは、HBV の一過性感染例 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性例) の肝細胞内には、HBV 増殖の鑄型となる cccDNA (covalently closed circular DNA : 二本鎖閉鎖環状 DNA) の形で HBV が潜伏持続感染していると考えられるようになった。一方、各種強力な抗がん薬や免疫抑制薬を用いた治療法が普及するにつれて、宿主の

I. HBV とその感染症の基礎

免疫能の低下により肝細胞内の HBV が再び増殖し始め、肝炎が再活性化する、いわゆる *de novo* B 型肝炎を発症する患者の報告が近年相次ぎ、発症例では高率に肝炎が重症化し、死亡例も少なくないことから、問題視されるようになってきている。

HBs 抗原検査法は、陽性か陰性の定性的な判定だけでなく、定量的な評価も最近可能となった。HBs 抗原定量値は WHO 標準品を用いて定量化し「IU/L」の単位を用いて表記する。HBs 抗原定量値は、肝細胞内の cccDNA 量と関連することが確認され、B 型肝炎の病態を反映する新しいマーカーとして注目されている。HBs 抗原量は、発がんリスクと関連すること、またインターフェロン

表 1 B 型肝炎ウイルスマーカーの臨床的意義

HBs 抗原 (量)	HBV に感染している (通常 HBc 抗体も陽性)
	HBs 抗原量は肝細胞中 HBV cccDNA 量を反映
HBs 抗体	HBV の感染既往 (多くは HBc 抗体も陽性)
	HBV ワクチン接種後 (HBc 抗体は陰性)
HBc 抗体	HBV に感染している (HBs 抗原も陽性)
	HBV の感染既往 (多くは HBs 抗体も陽性)
IgM-HBc 抗体	B 型急性肝炎 (高力価 : C.O.I \geq 10.0)
	B 型慢性肝炎の急性増悪 (低力価 : C.O.I $<$ 10.0)
HBe 抗原	HBV の増殖力が強い
HBe 抗体	多くは HBV の増殖力が弱い
HBV DNA 量	HBV 量を反映
HB コア関連抗原	核酸アナログ非使用時 : HBV 量を反映
	核酸アナログ使用時 : 肝細胞中 HBV cccDNA 量を反映
HBV 遺伝子型 (A ~ J 型)	感染経路や予後を推定, 抗ウイルス療法の選択
HBV 遺伝子変異 (プレコア, コアプロモーター)	病態や予後を推定, B 型急性肝炎の重症化予測

B 型肝炎ウイルスマーカーの測定目的, 測定結果の意味を簡潔に記載した。

(筆者作成)

表2 *de novo* B型肝炎までの経過を加味したHBVキャリアの経過と各種HBVマーカーの推移①

	免疫寛容期 immune tolerance	免疫排除期 immune clearance	免疫監視期 immune control	免疫逃避期 immune escape	回復期 recovery	<i>de novo</i> 肝炎
	非活動性 キャリア inactive carrier	HBe抗原陽 慢性肝炎 HBeAg(+) chronic hepatitis	非活動性 キャリア inactive carrier	HBe抗原陰 慢性肝炎 HBeAg(-) chronic hepatitis		
肝細胞内 cccDNA	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
HBc抗体	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
HBs抗原	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
HBe抗原	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
HBe抗体	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
HBV DNA 量 (log copies/mL)	8 ~ 11	6 ~ 10	< 4	3 ~ 8	(-)	6 ~ 11
コアプロモーター変異	野生型	野生型 ⇒変異型	変異型	変異型		野生型 変異型
プレコア変異	野生型	野生型 ⇒変異型	変異型	変異型		野生型 変異型
ALT 値	正常 範囲内	変動	正常 範囲内	変動	正常 範囲内	変動

HBe抗原陰慢性肝炎を経由してHBs抗原が消失したHBVキャリアで、その後、*de novo* B型肝炎を発症した例での一連のHBVマーカーの流れを表にした。

(筆者作成)

治療のモニタリングに有用であること、核酸アナログ薬の中止の目安となることなどが明らかとなっている。

2) HBs抗体

HBs抗体は、HBs抗原に対する抗体であり、HBVに対して中和抗体としての機能をもつ。したがって、HBs抗体陽性者はHBV感染に対して感染防御能を有した状態にある。HBs抗体陽性者には次の2パターンがある。①過去に

I. HBV とその感染症の基礎

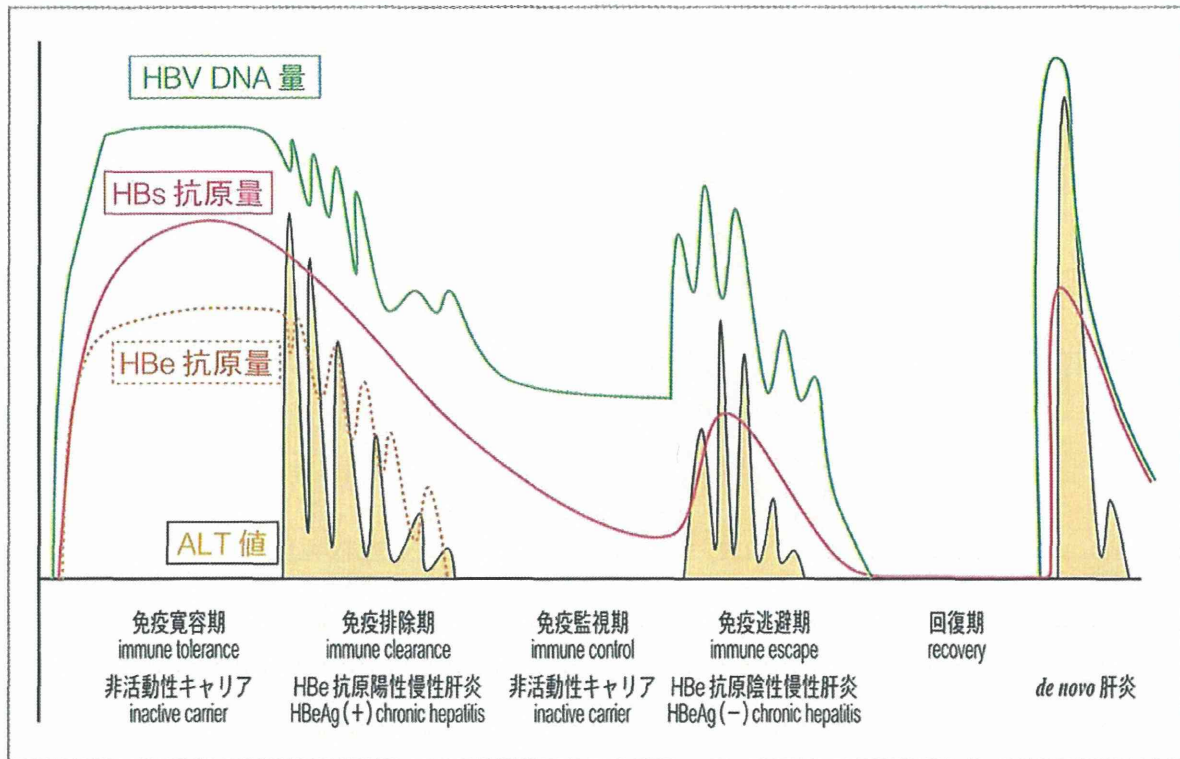


図1 *de novo* B型肝炎までの経過を加味したHBVキャリアの経過と各種HBVマーカーの推移②

HBe抗原陰性慢性肝炎を経由してHBs抗原が消失したHBVキャリアで、その後、*de novo*肝炎を発症した例での一連のHBVマーカーの流れを図にした。

(筆者作成)

HBVに感染するも現在は回復した状態で、HBc抗体は陽性である。②過去にHBVに感染していないものの、HBワクチン投与によってHBs抗体を獲得した状態で、HBc抗体は陰性である。

①の場合のHBs抗体は年余にわたって持続陽性となるが、②の場合にはHBs抗体の値は徐々に低下し数年以内に陰性化する。HBs抗体はWHO標準品を用いて定量的に測定することが可能で、その単位としてIU/Lと表記する。10 mIU/mLを基準値として、その値以上の例をHBs抗体陽性と判定する。

3) HBc抗体

HBc抗原は、HBの芯(core)の中に含まれ、通常HBs抗原で覆われているため、そのままでは検出できない。HBc抗原に対する抗体がHBc抗体で、HBVに感染した肝細胞が破壊されることによってHBc抗体陽性になると考えられ、

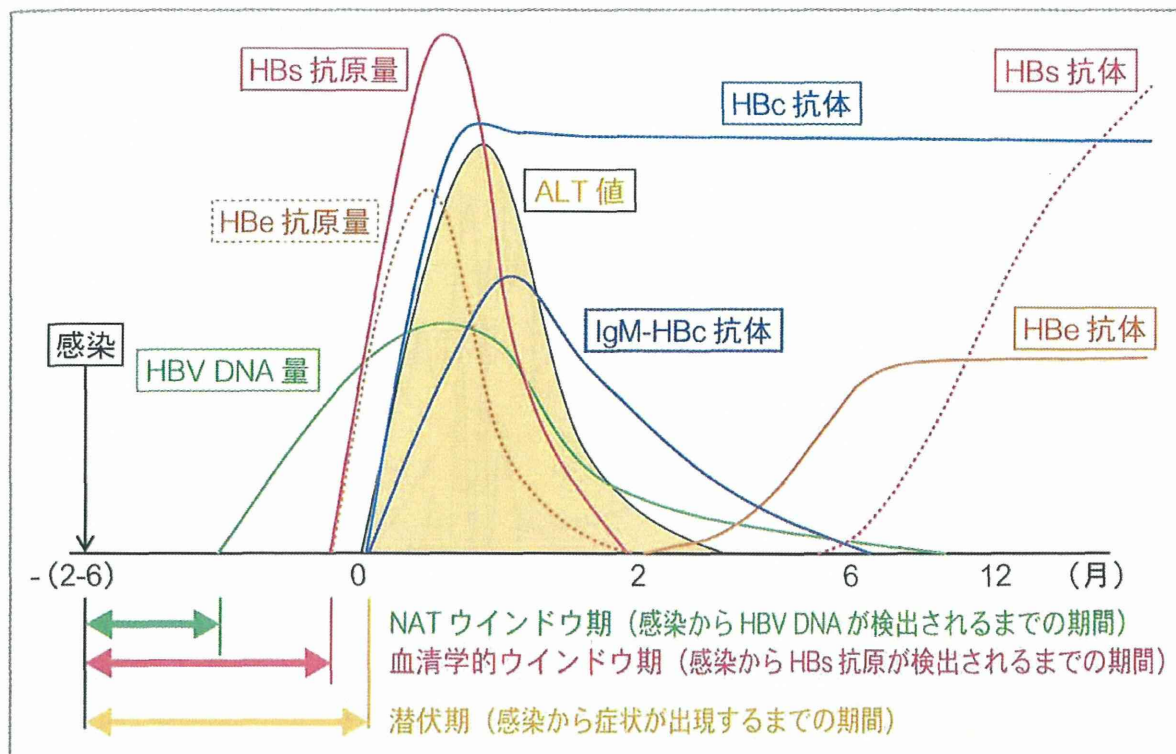


図2 B型急性肝炎例での各種HBVマーカーの推移

HBVに対する感染初期には、様々なHBVマーカーが出現し、変動を示しながら、なかには消失するものがある。複数のHBVマーカーの測定結果を組み合わせることで、HBV感染後、どの時期をみているのか、推定を行う。

(筆者作成)

HBV感染早期から血中に出現し数年にわたって持続陽性を示す。

HBc抗体陽性例は、現在HBVに感染している例(HBs抗原陽性例)と既往感染例(HBs抗原陰性例)に大別される。HBc抗体は、HBV感染者を既往感染者も含めて最も広く拾い上げる診断検査法である。

従来、HBc抗体は抗体価によって臨床的な意味が異なり、低いし中抗体価例の多くは既往の感染例(多くの場合HBs抗原陰性)もしくは一過性感性例、高抗体価例の多くはHBV持続感染例(多くの場合HBs抗原陽性)と考えられてきた。しかし、HBc抗体価の評価にはいくつかの問題点があることから、HBc抗体価で、これらの病態を診断することは適切でなく、あくまで目安にとどめるべきである。

繰り返しになるが、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性者はHBs抗体の有無にか