

ともに長期にわたり持続陽性を示す。

● **病理** genotype III型では、好酸性壊死や小滴性脂質変性などが特徴とされるが、全般的にはD型肝炎ウイルス性肝炎と区別する病理組織学的特徴はな

● **症状** genotype による病像修飾により一律には論じられないが、他のウイルス性肝炎と同様な症状を呈する

● **診断** 日本においては日常診療でD型肝炎患者を治療する機会はきわめて少なく、B型劇症肝炎やB型慢性肝炎にHDVの関与は少ないが、常に鑑別すべき疾患である。HBVの増殖とHDVの増殖は互いに拮抗しあうため、D型慢性肝炎患者ではHBVの増殖が通常抑制されHBe抗体陽性例が多いが、特にHBe抗体陽性例でALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)値が高値にもかかわらずHBV DNA量が低値の場合など、他の肝疾患の合併の原因の一つとしてHDV感染を疑うことは重要である。D型慢性肝炎の病理組織学的変化や臨床像は他のウイルス性慢性肝炎と区別する特徴は存在しないため、診断にはHDV感染マーカーを血清学および分子ウイルス学的手法により測定することが不可欠である。

従来、肝生検試料の免疫組織化学法による肝細胞核内HDV Agの検出が診断のゴールドスタンダードとされてきたが、immunoblot法による血清HDV Agの検出、RIA(放射免疫測定法)やEIA(酵素免疫測定法)による血清HDV抗体の検出、*in situ* ハイブリダイゼーション法やRT-PCR法(逆転写PCR法)による血清HDV RNAの検出が商品化され普及した。主に、スクリーニング目的で総HDV抗体検査が、診断目的でHDV RNA検査が使用される。しかし2003年以降、抗体測定キットの製造が中止され、日本における抗体検査は測定困難となった。HDV RNA検査に関しては一部の検査会社において受託検査が行われている。HDVは遺伝子変異の起こりやすいウイルスであるが、比較的配列が保存されている領域が4カ所報告されており(659~772塩基<ゲノム鎖RNAのリボザイム活性部位>、847~966塩基<抗ゲノム鎖のリボザイム活性部位>、1094~1151塩基<機能不明>、1267~1348塩基<アルタ抗原のRNA結合領域>)、この領域にプライマーを設定し、効率よくPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法を行い、HDV RNAを検出することが推奨される。101、678塩基をターゲットとしたRT-PCR法を採用している検査会社もある。

● **鑑別** D型急性肝炎とD型慢性肝炎の鑑別には、臨床経過のほか、各種HDV感染マーカーの検出の有無・多寡をみる必要がある。表8に各種マーカーの比較を示す。

● **治療** 現在、HDVに特異的な治療法はなく、HDVの増殖はHBVに依存するため、B型肝炎の治療に準じて治療は行われる。

核酸アナログ製剤はHBV特異的ポリメラーゼ阻害

表8 HDV感染マーカーの比較

	D型急性肝炎		D型慢性肝炎
	同時感染	重複感染	
HBs抗原	+	+	+
IgM-HBc抗体	→+	-	-
HBV DNA(PCR法)	+	+	+
総HDV抗体	→+	→+	++
IgM-HDV抗体	→+	→+	+
HDV RNA(RT-PCR法)	+	+	+

HBs抗原：B型肝炎表面抗原，IgM：免疫グロブリンM

薬としてHBV DNA合成を抑えるにはきわめて有効であるが、核内に存在する閉環状完全二重鎖DNA(cccDNA)には直接作用しないためHBVの排除は難しく、HBs抗原の産生も大して減少しないことから、HDVの複製を抑えるには効果が低いと考えられている。

IFN(インターフェロン)治療は、高用量長期投与の効果が確認されている。IFN α 2a 900万単位、週3回、48週投与により約半数でHDV RNAが消失するとされる。

肝不全患者では肝移植が唯一の治療法である。HDVによるHBV抑制作用のためかHBV単独感染による肝不全に比べ移植後の再感染率は低いとされ、HDV合併感染は移植のよい適応である。たとえば、3年間でHBV単独感染では67%に対し、HDV合併感染では32%の再感染率とする報告もある。また、HBs抗原陽性肝硬変における肝移植後の良好な予後決定因子にHDV合併感染があげられ、周術期死亡を除く移植後5年生存率は95%以上との報告もある。

【横須賀 収・亀崎 秀宏・今関 文夫】

参考文献

- 1) Rizzetto M, Canese MG et al : Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 18:997-1003, 1977
- 2) Imazeki F, Omata M et al : Heterogeneity and evolution rates of delta virus RNA sequences. J Virol 64:5594-5599, 1990
- 3) Radjef N, Gordien E et al : Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. J Virol 78:2537-2544, 2004

C型肝炎

● **定義** 日本では、慢性肝炎とは「臨床的には6カ月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続する病態」と定義され、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認め、肝実質内には種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見を認めるものである。この原因がC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)であるものをC型肝炎という。しかし、肝炎ウイルスが血中ないしは肝臓内に存在しても

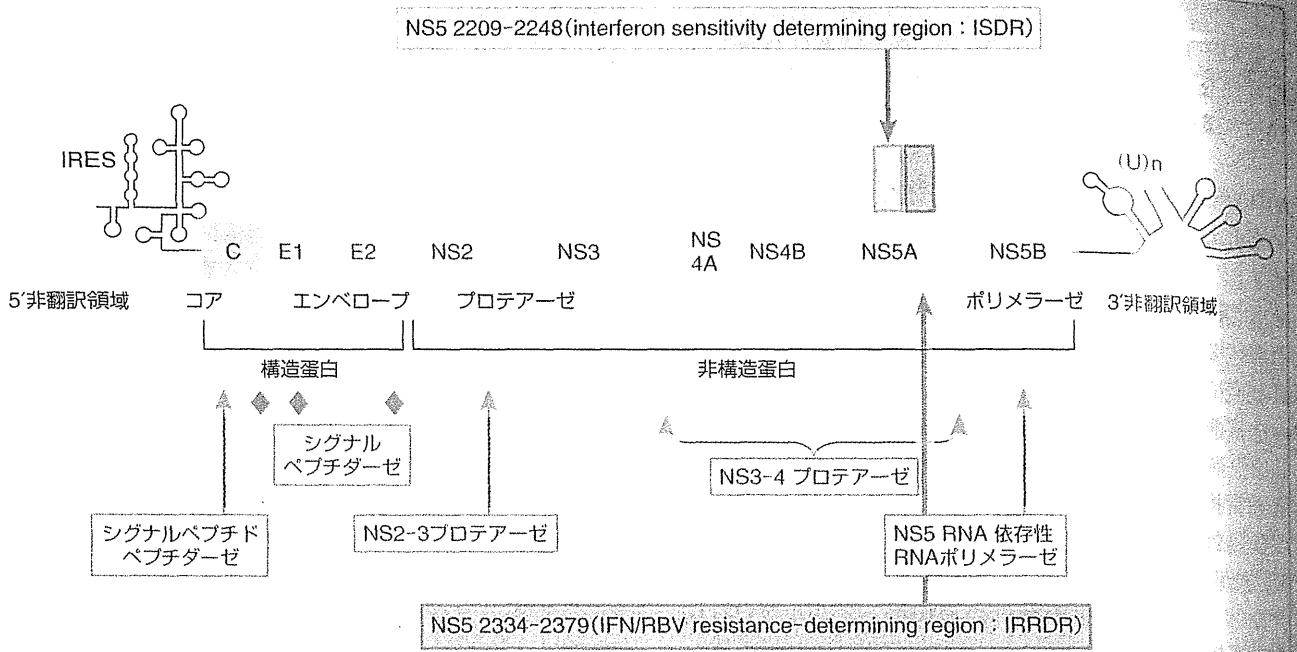


図5 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

肝炎を発症しない無症候性キャリアも存在することから、ウイルスそのものが肝障害の原因ではなく、ウイルスに対する宿主免疫応答の結果の炎症が慢性肝炎であると考えられている。またHCVは肝臓以外の臓器にも障害を起こすことがあり、慢性ウイルス肝炎は全身疾患であり、特に肝臓を炎症の主体とする疾患であると理解できる。一方、HCVの持続感染の結果、肝には炎症が持続し、これに伴う線維化の結果、肝硬変や肝癌へと進展することが明らかになっている。また、日本の死因の男性では第4位、女性では第6位を占める肝癌の原因の約70%の原因がHCV感染によるものであることも判明し、生命予後に関連する重要な感染症としても位置づけられている。

C型肝炎ウイルス

HCVは、1989年非A非B型肝炎ウイルスと呼ばれていたウイルスに感染したチンパンジーの血清から immune library screening 法により分離抽出された cDNA をもとに全塩基配列が明らかにされ、HCVと命名された¹⁾。現在では、かつて輸血後肝炎の20%を占めたNBNC型肝炎の多くがHCVによるものであることが判明している。

HCVは約9,600塩基対からなるプラス一本鎖のRNAウイルスでありフラビウイルス科のヘパシウイルス属に分類されている。直径50~65nm球状粒子で、外被(エンベロープ)に包まれた30~35nmの正二十面体のコア粒子を含んでいる。ウイルスゲノムには、両端に5'-および3'-非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリ蛋白前駆体をコードする open reading frame が存在する。HCVはRNAウイルスで、遺伝子の修復機構を持たないため1.44~1.92×10³/年・塩基の変異があると推定されているが、5'-非翻訳領域は高度に塩基配列が保

存されており、ウイルス蛋白の翻訳に重要な役割を担っているばかりか、HCV検出のPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法の標的領域になっている。また、中央部の領域にはHCVの構造蛋白(コア、エンベロープ蛋白)をコードする構造領域とウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region: NS)が存在する。このうちNS3領域はproteaseとhelicase活性を持つ酵素をコードし、前者はポリ蛋白前駆体から個々の非構造蛋白を形成するのに重要な機能を担い、後者は二本鎖RNAを一本鎖に解き、ウイルス由来のRNA生成に関与している。NS3 proteaseはウイルス増殖には重要で、この阻害薬(プロテアーゼ阻害薬<protease inhibitor>)が新規治療薬として用いられている。またNS5A領域は450アミノ酸残基からなるリン酸化蛋白で、RNA-dependent RNA polymeraseと結合し、その活性を制御していると考えられており、この領域から翻訳される蛋白は、種々のチロシンキナーゼ(tyrosine kinase)活性を調節していることが推測され、分子標的治療薬のターゲットになっている。また、この領域内のアミノ酸変異はHCVのRNAの複製効率に影響すると考えられ、レプリコンによる検討でもこの領域内の変異がHCV RNAの複製効率に影響を及ぼすことが報告されている。このうちIFN(インターフェロン<interferon>)治療と最も強く関連する領域としてIFN感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)²⁾、IFN/RBV抵抗性領域(IFN/RBV resistance-determining region: IRRDR)などが報告され、臨床的な治療効果予測因子として臨床応用されている(図5)。

また、HCVは単一の固体内では、種々の類似したウイルス変異体が不均一に混在した quasispecies と呼ばれる集合体で存在している。特にE1 NS1内の超過

領域(hypervariable region: HVR)の変異は宿主からの免疫逃避に関与していることが報告されている。一方、約20%の塩基配列が異なる遺伝子型が存在し、地理的に分布が異なることが明らかになっている。これまで、世界では少なくとも1~6の遺伝子型(genotype)が存在することが明らかになり、わが国では1~2型、欧米やオーストラリアでは1~3型、中東や北アフリカでは4型、南アフリカでは5型、南東アジアでは6型が多くみられる。遺伝子型はさらにa, b, cといった亜型に分類されるが、わが国ではほとんどが1b, 2a, 2b型であり、1bが70%, 2aが20%, 2bが10%を占める。遺伝子型測定は健康保険の適応はないため、日常臨床の現場ではセログループ(serogroup)が用いられ、グループ1は1b, グループ2は2a, 2b型に相当する。遺伝子型ごとのIFN治療効果は大きく異なり、感受性が最も高いのは2a型で、2b, 1bの順で感受性が劣る。

感染経路: HCVはB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)と同様、血液を介して感染する。しかし、母児間感染や性行為による感染率はHBVよりも低く、ヒト免疫不全ウイルス(human immune deficiency virus: HIV)よりは高いと考えられている。米疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)によれば、医師・看護師などが職業的な曝露(針事故など)を受けた後の感染率は1.8%と報告されている。現在の感染者の多くは、HCVが発見される以前の輸血や医療行為で感染したものと考えられている。HCVは感染時期にかかわらず高率に慢性化し、慢性化率は50~90%と報告されているが、詳細な病歴聴取によっても感染経路が明らかでない症例も存在する。現在、輸血以外の感染経路としては、血液製剤、予防接種、覚せい剤などの静脈薬物乱用(intravenous drug using: IVDU)、刺青、ピアスなどが推測されている。日本では、1989年のHCV発見以来、世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングが導入され、現在はHCV RNAを直接検出するNAT(核酸増幅検査(nucleic acid amplification test))法による高感度の検査によりHCV汚染血液の排除がなされ、輸血後C型肝炎はほぼ根絶されている。

疫学 HCV感染者は、世界的には1億7,000万人存在すると推計され、日本にも200万人程度存在すると考えられている。世界的には、日本を含めた東アジア、イタリア・スペインなどの南ヨーロッパに多い。日本では2002年から5カ年計画で「肝炎ウイルス検査」が実施され、HCV感染の実態が明らかにされた。これによればHCV抗体保有率は1.2%であるが、検診対象年齢や、献血者の成績を勘案すると全年代では0.5%程度であると推測される。しかし、1980年以降の出生者の抗体陽性者は0.2%以下であるのに対し、1936年以前の出生者では3.4%と報告され、年代とともに感染率が上昇することが明らかになっている(図6)。また、感染率は地域により異なり、九州、中国・

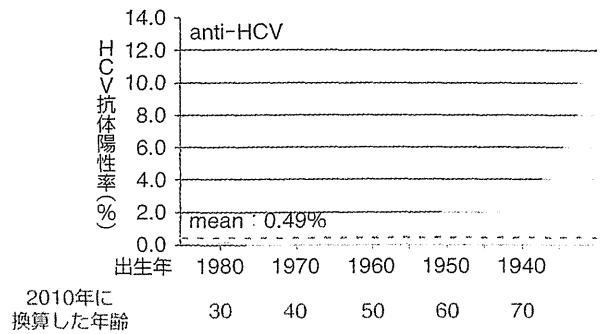


図6 日本の年齢階層別 HCV 抗体陽性率³⁾
(日本赤十字社 初回献血者 1995.1~2000.12)

四国、近畿地方の1960年代以前の出生者で感染率が高いことが報告されており、高浸淫地区も知られている³⁾。特に、山梨県甲府盆地、広島県片山地方、福岡県筑後地方など、かつての日本住血吸虫症の流行地と一致することが知られている。また、慢性肝炎・肝硬変の成因を分析すると、60~70%がHCVであり、肝細胞癌の70~80%がC型肝炎に起因するものであることが推測されている。

病態生理 HCVの潜伏期間は14日~6カ月間(平均6週間)とされ、黄疸や非特異的な症状を含めた、症状出現率は10~20%とされ、多くは症状の出現しない不顕性感染となる。しかし、感染時期によらず高率に慢性化し、50~90%が慢性化すると報告されている。しかも、症状出現例ほど一過性感染で終焉する可能性が高いとされ、黄疸例よりも無黄疸例のほうが慢性化率が高い。

持続的なHCVの感染と肝炎の発症には、自然免疫系の関与が重要と考えられている。すなわち、HCVは細胞外あるいはエンドソーム内のToll様受容体3(Toll-like receptor3: TLR3)に認識される。TLRは広く種を超えて存在する非自己を認識する受容体で、自然免疫の根幹をなすものと考えられている。このうちTLR3は二本鎖RNAを認識し宿主自然免疫機構を活性化する。一方細胞内の二本鎖RNAは、RLRs(RIG-I(retinotic induced gene-I)like receptors)によって認識され、IFN制御因子3(interferon regulatory factor-3: IRF-3)を活性化し、I型IFNであるIFN- β の発現を誘導する。産生されたIFN- β は自己あるいは近傍の細胞に作用しより強力なI型IFNの産生をIFN誘導遺伝子群(IFN-stimulating genes: ISG)を活性化する。本来であればウイルス感染によりこれらの免疫機構が活性化され、ウイルスは排除されるはずであるが、HCVはこれらの免疫機構を巧みに修飾することで、宿主免疫機能から逃避し持続感染すると考えられている(図7)⁴⁾。

他方、HCV特異的な獲得免疫により、ウイルス感染細胞を排除することを目的に宿主免疫応答が誘導される。しかし、免疫応答が不十分であると、ウイルスは完全に排除されることなく、免疫応答により惹起され

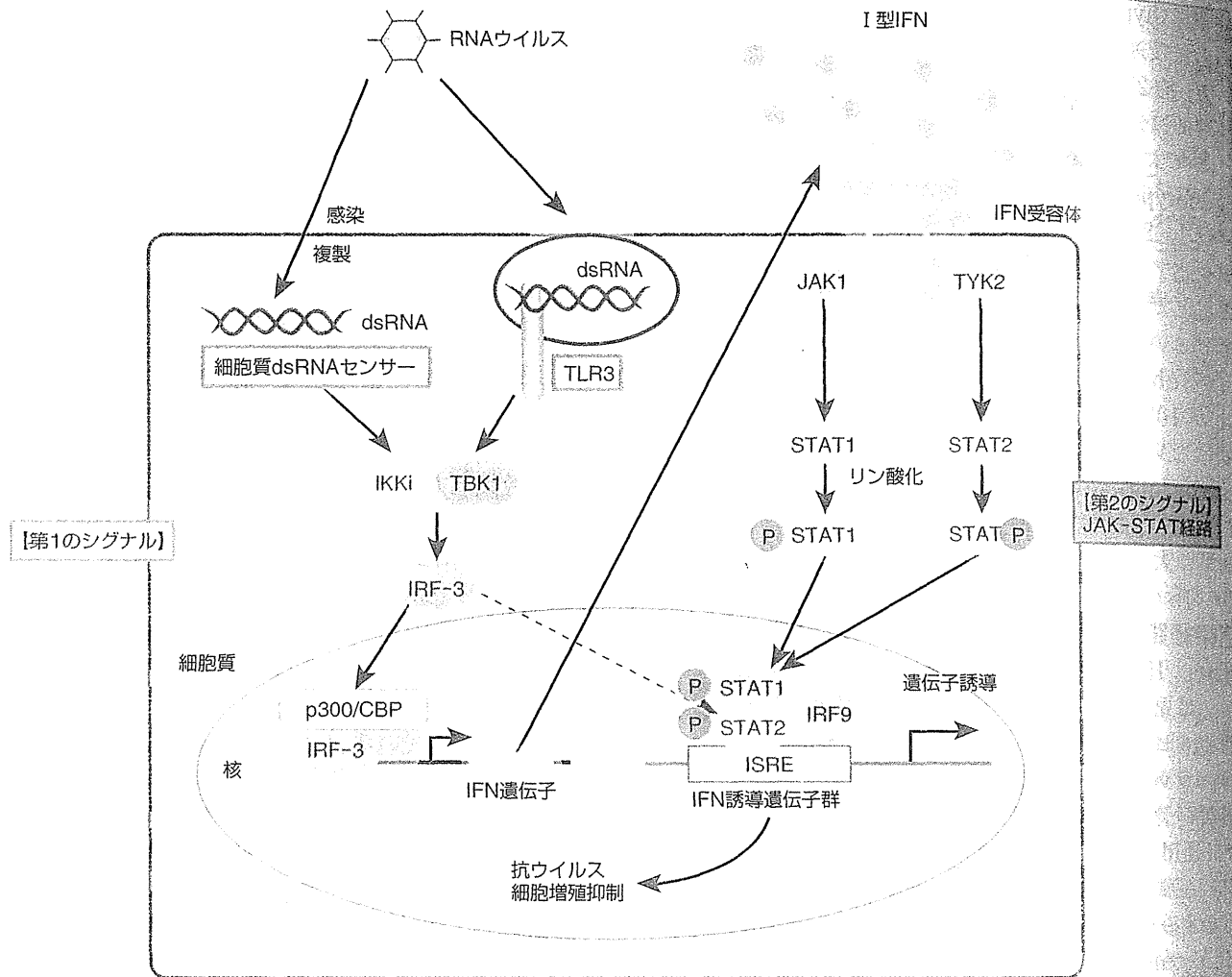


図7 自然免疫からみたHCVの感染と肝炎の発症メカニズム

る肝障害が持続することになる。C型慢性肝炎ではHCV抗原刺激に対する免疫反応が抑制されていることが報告されており、この仮説を支持している。一般にはウイルス感染に伴い、ウイルス蛋白の一部が、感染肝細胞のMHC(主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex))class Iの発現増強とともに肝細胞外に提示され、標的細胞として認識されるようになる。一方、樹状細胞(dendritic cell: DC)やマクロファージなどの抗原提示細胞に取り込まれたウイルス抗原はMHC class IIとともに細胞表面に提示され、未感作Th(ヘルパーT)細胞に認識される。この細胞は共刺激分子や種々のサイトカインにより刺激・活性化し、さらにCD40リガンドを表出し、腫瘍壊死因子 α (TNF α)などのサイトカインを分泌することでさらにDC細胞を成熟させる。成熟したDC細胞はインターロイキン12(IL-12)を産生し、ナイーブTh細胞を細胞性免疫賦活化作用のあるTh1細胞に分化・誘導しIL-2やIFN γ を産生させる。また、DC上にMHC class Iとともに提示されたウイルス抗原を認識したCD8陽性細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)は、IL-2やIL-12などにより刺激・活性化され、感染肝細胞を攻撃する。しかしこの機序は直

接CTLがウイルス感染肝細胞を攻撃するのみならず、一連の局所反応を惹起する契機を与えていることが考えられている。すなわち直接的な機序は、標的細胞の細胞膜上に小孔を形成するperforinやperforinにより生じた小孔から細胞内へ進入し核を変性させるgranzymeが想定され、後者は細胞死(apoptosis)を誘導するFas-Fasリガンドの系が関与することが推測されている。

最近では慢性肝炎の病態形成には後者が重要で、慢性肝炎のような肝機能を維持できないほどの急激な反応の抑制や自己免疫反応などの「免疫特権」に重要な機能を担っていることが想定されている。また、肝炎発症機序にはヘルパーTリンパ球のうち、細胞性免疫を活性化するタイプ1(Th1)細胞と液性免疫を活性化するタイプ2(Th2)細胞のバランスやDC機能の低下がC型慢性肝炎の発症機序と関連することが報告されている。

さらに、液性免疫が関与する抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)による、NK(ナチュラルキラー(natural killer))細胞やマクロファージ、好中球などの抗体分子のFc部分の受容体を有する細胞が、標的

表9 慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類

慢性肝炎とは臨床的には6カ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認め、肝実質内には種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見を認める。そして、その組織所見は線維化と壊死・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

線維化の程度は門脈域より線維化が進展し小葉が改築され肝硬変へ進展する段階を線維化なし(F0)、門脈域の線維性拡大(F1)、bridging fibrosis(F2)、小葉のひずみを伴う bridging fibrosis(F3)までの4段階に区分する。さらに結節形成傾向が全体に認められる場合は肝硬変(F4)と分類する

Grading

壊死・炎症所見はその程度により活動性なし(A0)、軽度活動性(A1)、中等度活動性(A2)、高度活動性(A3)の4段階に区分する。すなわち、活動性の評価はpiecemeal necrosis、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)で行う

付記

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: 小葉のひず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

表記例

【組織所見】

門脈域の線維性拡大と高度の壊死・炎症所見を示す慢性肝炎
(chronic hepatitis, fibrous portal expansion with severe activity of necro-inflammatory reaction)

線維性架橋形成が散見され、軽度の壊死・炎症反応がみられる慢性肝炎
(chronic hepatitis, bridging fibrosis with mild activity of necro-inflammatory reaction)

線維性架橋形成により小葉構造の歪みを認めるが壊死・炎症所見に乏しい慢性肝炎
(chronic hepatitis, bridging fibrosis with architectural distortion and no activity of necro-inflammatory reaction)

【組織診断】

CH(F1/A3)

CH(F2/A1)

CH(F3/A0)

ウイルス感染肝細胞上に提示された抗原に結合した抗体を認識して攻撃する機序が想定されている。またマクロファージや単球から産生されるTNF β やマクロファージやNK細胞から産生されるIL-10などによる直接的な肝細胞傷害による機序が推測されている。

●病理 病理学的特徴は、門脈域を主体とする持続性炎症と、この結果起こる線維化の進展である。炎症の主体は門脈域で、リンパ球を主体とする小円形細胞浸潤とこの領域の拡大である。これにより限界板(limiting plate)が破壊され周囲に炎症細胞が浸潤し、小葉中心部が切り崩されたものが削り取り壊死(piecemeal necrosis)で、活動性の指標となる。また、肝小葉内の細胞が数個壊死したものが単細胞壊死(spotty necrosis)で、これより大きな領域で壊死がみられるものが巣状壊死(focal necrosis)、層状壊死(zonal necrosis)である。病態を理解するには、線維化と炎症の程度を区別して考えることが重要で、日本では新犬山分類が用いられる。これによれば、線維化(Staging)を線維化なし(F0)から肝硬変(F4)までに分類し、壊死・炎症の程度(activity)を、piecemeal necrosis、小葉内の壊死、門脈域相互または小葉中心部と門脈域間の壊死(bridging necrosis)の有無などによりA0~A3に分類する(表9)⁵⁾。一般的にはpiecemeal necrosisの存在が重要で、従来はこの存在により、活動性と慢性活動性肝炎の分類がなされていた。国際的には、Desmetらの分類やKnodellらの分類がよく用いられるが、前者は新犬山分類とほぼ同様で、線維化の程度

(Staging)と炎症の程度(Grading)を4段階に分類したもので、後者は、門脈域周囲・肝実質内・門脈域の壊死炎症の程度と線維化を点数化して表示するものである(表10)⁶⁾。

●症状 C型慢性肝炎には、特徴的な症状はない。自覚症状としては、全身倦怠感、易疲労感、食思不振、悪心・嘔吐、肝に一致した右季肋部痛、腹部不快感などを認めることがあるが、いずれも非特異的な症状であり、C型慢性肝炎でなくとも認めることのある症状であるため、上記により診断することは困難である。一方、他覚的には肝の軽度腫大を認めることが多く、右季肋部から心窩部の触診で肝を触知する。この際の肝は表面平滑、辺縁が鈍で、弾性硬と呼ばれる硬度に増しており、表面が凹凸不整の場合や肝がかたく触れる場合は線維化の進行を疑う。また、黄疸、腹水・浮腫、腹部膨満、腹痛、手掌紅斑、くも状血管腫、女性化乳房などを認めた場合は進行した肝硬変例であることが多い。

●肝外病変: C型肝炎患者では多彩な肝外病変を認めることがある。代表的なものは、クリオグロブリン血症、膜性増殖性腎炎をはじめとした腎炎、心筋症、リンパ腫、Sjögren(シェーグレン)症候群、晩発性皮膚ポリフィリン症、扁平苔癬などである。特にクリオグロブリンは37℃以下で沈降する免疫グロブリンで小血管に沈着し血管炎を起こし、紫斑、関節炎などの症状を呈する。また、HCVは肝細胞のみならずリンパ球にも感染し、多クローン性のB細胞を活性化し、B細胞性

表 10 Knodellらによる HAI スコア^a

I. Periportal +/- bridging necrosis	Score	II. Intralobular degeneration and focal necrosis ^b	Score	III. Portal inflammation	Score	IV. Fibrosis	Score
A. None	0	A. None	0	A. No portal inflammation	0	A. No fibrosis	0
B. Mild piecemeal necrosis	1	B. Mild(acidophilic bodies, ballooning degeneration and/or scattered foci of hepatocellular necrosis in <1/3 of lobules or nodules)	1	B. Mild(sprinkling of inflammatory cells in < 1/3 of portal tracts)	1	B. Fibrous portal expansion	1
C. Moderate piecemeal necrosis(involves less than 50% of the circumference of most portal tracts)	3	C. Moderate(involve-ment of 1/3-2/3 of lobules or nodules)	3	C. Moderate (increased inflammatory cells in 1/3-2/3 of portal tracts)	3	C. Bridging fibrosis(portal-portal or portal-central linkage)	3
D. Marked piecemeal necrosis(involves more than 50% of the circumference of most portal tracts)	4	D. Marked(involve-ment of >2/3 of lobules or nodules)	4	D. Marked(dense packing of inflammatory cells in >2/3 of portal tracts)	4	D. Cirrhosis ^c	4
E. Moderate piecemeal necrosis plus bridging necrosis ^d	5						
F. Marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis ^d	6						
G. Multilobular necrosis ^e	10						

^a: HAI score is the combined scores for necrosis, inflammation, and fibrosis

^b: Degeneration—acidophilic bodies, ballooning; focal necrosis—scattered foci of hepatocellular necrosis

^c: Loss of normal hepatic lobular architecture with fibrous septae separating and surrounding nodules

^d: Bridging is defined as ≥ 2 bridges in the liver biopsy specimen; no distinction is made between portal-portal and portal-central linkage

^e: Two or more contiguous lobules with panlobular necrosis

非 Hodgkin(ホジキン)リンパ種の原因となることが推測されている。

■ 診断 C型肝炎の診断には、まず HCV 抗体検査を行う。しかし、HCV 抗体は、HCV の非構造蛋白に対する感染防御抗体ではないため、現在の感染者と過去の感染者が含まれていることに注意が必要である。現在 HCV 抗体検査は複数の非構造蛋白に加えコア領域抗原も加えた第 3 世代検査となり、化学発光免疫測定法(chemiluminescent immunoassay: CLIA)や、化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA)などを用いた定量系検査である。このため抗体価も測定され、前者で 12.0 S/CO 以上、後者で 50 COI 以上では「高力価」陽性で、「高力価」陽性を示した場合は、IFN 治療後のウイルス排除直後など、特殊な場合を除いては現在の HCV 感染と考えるとほぼ間違いはない。しかし「中力価」や「低力価」陽性の場合、ウイルス血症がある場合とそうでない場合があるため、ウイルス血症の有無を判定する必要が

ある(図 8)。

一方、HCV RNA や HCV コア抗原(蛋白)検査によりウイルス血症が確認できれば診断は確定する。現在 HCV RNA は real time PCR 法で測定されることが多く、検出感度はきわめて高い。この方法では HCV の検出のみならず、定量的に測定可能で、C 型慢性肝炎の治療法選択や治療効果判定に重要な情報をもたらす。また、HCV 抗体陽性で HCV RNA 陰性例は過去の HCV の一過性感染例や抗ウイルス療法などによる C 型慢性肝炎治癒例が含まれ、HCV 抗体陰性、HCV RNA 陽性例は、HCV 急性肝炎例が含まれる。

検査所見: 肝機能検査は、肝細胞障害を反映し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT))やアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))などの肝細胞逸脱酵素が上昇する。この際慢性肝炎では、肝細胞内での酵素総量や半減期を反映して ALT>AST とな

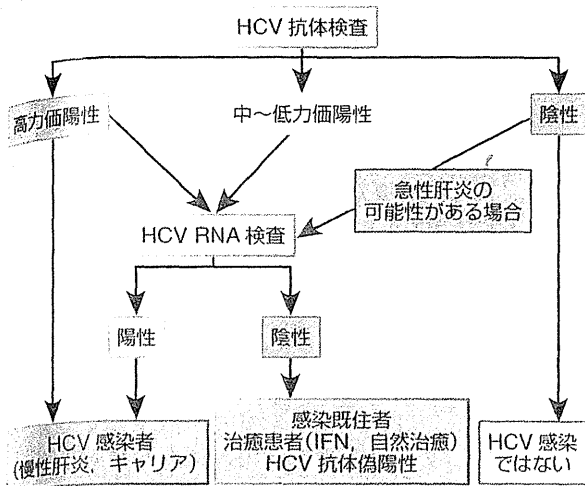


図8 C型肝炎の診断フローチャート
HCV: C型肝炎ウイルス, IFN: インターフェロン

ことが多い。しかし、HCVキャリアのなかにはALTが正常例も存在し、PNALT(persistant normal ALT)と呼ばれている。女性に多く、肝線維化進展度は軽度であるという特徴を有するが、長期にわたる経過で肝病変は緩徐に進行する症例もあることが明らかになっている。また、慢性の炎症と間葉系の反応を反映し免疫グロブリンG(IgG)やこれを反映したZTT(硫酸亜鉛混濁試験(zinc sulfate(turbidity)test))値の高値がみられる。また、ビリルビンの高値やICG(インドシアニングリーン)停滞率の異常がみられることがある。また、肝合成能の低下はアルブミンの低下やプロトロンビンの低下に伴うプロトロンビン時間(protrombin time: PT)の延長としてみられることがある。

肝線維化が進展すると、門脈圧亢進に伴う脾機能亢進により血小板数が減少するが、肝線維化の補助マーカーとしてはヒアルロン酸などが高値になる。

またC型慢性肝炎は、肝細胞癌併発の高リスク群であることから、肝細胞癌の腫瘍マーカーである α -フェトプロテイン(α -fetoprotein: AFP), PIVKA-II protein induced by vitamin K absence or antagonist-II), AFP-L₃分画比を定期的に測定する必要がある。

腹腔鏡診断: 腹腔鏡検査は、腹腔内に内視鏡(硬性鏡)を挿入し、肝の表面の色調や凹凸を観察するものであり、直視下に生検を行える利点を持つ。超音波ガイド下に安全に生検が可能になったことや画像診断の進歩とともにその意義が薄れてきたが、画像診断では評価不可能な微細な肝表面を直接観察しうることで、確実に肝生検が行える点などの意義は有している。特に肝硬変診断においては、肝生検では、採取された組織で偽小葉が認められなければ正診に至らないが、腹腔鏡検査では肉眼診断で正診できるという捨てがたい優位性を持つ。慢性肝炎では、Kalk分類による大白色肝(Große weiße Leber)の外観を示し、病状の進行によ

り大斑紋肝(bunte Leber)の所見を呈する。

画像診断: C型慢性肝炎の画像所見は、肝の腫大や線維化を反映した検査結果が得られるが、他の疾患を鑑別する場合や肝線維化の進展評価、肝細胞癌合併の評価にきわめて重要である。特に腹部超音波検査は簡便で非侵襲的であるほか、鑑別診断能が高いことから頻用される。しかし、術者の技量により診断能に差が出やすいこと、客観性には劣ることには注意が必要である。一方、CTやMRIは侵襲的ではあるものの画像の客観性や再現性にすぐれている。

腹部超音波検査では、肝の腫大、肝辺縁の鈍化、肝実質内のエコーの粗雑化、脾臓の腫大などが認められる。この所見だけで慢性肝炎の成因を推測することは困難であるが、B型肝炎の場合は肝実質がより粗く、結節形成が強い傾向があり、C型肝炎のほうが所見が軽度である場合が多い。一方、慢性肝炎が進展し、肝硬変へと進展すると、肝の表面の凹凸不整や肝萎縮が目立つようになり、肝内血管の狭小化や側副血行路の発達を認めることが多くなる。また、腹水や脾腫を認めるようになると、肝病変はかなり進行した状態と理解できる。一方、脂肪肝や閉塞性黄疸の鑑別は容易である。

また、肝細胞癌は、腹部超音波検査では低エコー腫瘤として描出されるが、血流評価のためには、造影剤を用いた造影超音波検査(contrast enhanced ultrasonography: CEUS)や、造影剤を急速注入して得られるdynamic CTやdynamic MRI検査が必要である。また最近、肝特異性造影剤ガドキセト酸ナトリウム(gadoxetate sodium)Gd-EOB-DTPAは、dynamic撮像による肝血流評価に加え、肝細胞相に取り込まれる性質を有し、肝細胞機能を持たない結節と正常肝実質とのコントラストを増強することで、肝の腫瘍性病変を検出することが可能となった。

組織診断: 慢性肝炎の診断と、肝線維化・肝炎の活動度の診断に必要で、特に肝硬変との鑑別には重要である。診断は前述の診断基準に従い行う。

● **鑑別** HCV RNA陽性で肝細胞障害優位の肝機能異常がみられれば、ほぼ診断は確定する。鑑別疾患としては、C型急性肝炎やC型肝硬変があげられる。前者は比較的自覚症状に乏しいが、発症1~6カ月間の静脈内薬物の使用歴や刺青などの病歴を詳細に聴取することで鑑別可能である。急性肝炎は遷延化しやすいが、適切に治療を行えば比較的治癒しやすいため慢性肝炎と鑑別することは重要である。一方、後者との鑑別は困難で、慢性肝炎と肝硬変の明確な区別はないため、検査成績や画像診断、最終的には肝生検や腹腔鏡検査により組織学的に診断せざるをえないことも多い。また時に、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝(non alcoholic steatohepatitis: NASH)、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、薬物性肝障害などの鑑別が必要になることがあり、また、主たる肝障害の原因にHCVが感染している場合

もありうる。

■ 治療

ウイルス排除を目的とした抗ウイルス治療：C型慢性肝炎の最も本質的な治療は、HCVを排除することで、肝炎を沈静化し、肝病変の進展を抑制することである。現在HCVを排除することができるのはIFNを用いる抗ウイルス療法のみである。IFN治療には、IFN単独療法と、IFN+リバビリン(ribavirin: RBV)併用療法、IFN+リバビリン+テラプレビル(telaprevir: TVR)療法が行われる。特にTVRは、NS3プロテアーゼ阻害薬で、C型肝炎治療薬としてははじめてHCV固有の分子を標的としたものであり、非構造領域のプロセッシングを阻害するのみならず、HCVに対する宿主免疫を修飾することで効果を発揮することが推測されている。かつてのIFN単独療法では全体の1/3の患者でしかウイルス排除できなかったが、RBVないしはRBVとTVRの両者を併用することで格段に治療効果が高まっている⁷⁾。また、IFNにポリエチレングリコール(PEG)を結合させたペグインターフェロン(pegylated IFN: Peg-IFN)は週1回の投与で持続的な効果を発揮し、治療効果・認容性にすぐれ副作用も軽減されていることから、現在IFNを用いる場合は特殊な場合を除き第一選択となっている。しかし、PEG-IFN製剤はいずれもIFN- α 製剤で、うつ病やうつの既往のある場合には慎重に投与する必要があるが、この場合はIFN- β を用いる。IFN療法の治療効果は、HCV genotypeとウイルス量、HCVの遺伝子変異などのウイルス側の因子と、年齢・性・肝線維化の程度、宿主IFN- λ 近傍の*IL28B*遺伝子変異(一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP))などの宿主因子によって規定される。すなわち、すなわちセログループ2型は1型よりIFN感受性が高く、ウイルス量は少ないと治療効果が高い。また、ISDR内のアミノ酸変異数は多いほど、特に2個以上の変異、コア領域70番のアミノ酸置換のない症例(wild type)ではPEG-IFN+RBV療法の感受性が高い。また宿主因子では高齢・女性・肝線維化進展例では治療効果が劣る。また、最近明らかになった*IL28B*遺伝子のSNP(rs8099917)がTTであればIFN治療効果は高いが、TGないしはGGであるとIFN感受性が低いことが明らかになっている⁸⁾。

このような背景のもと、厚生労働省の研究班により、初回治療ガイドライン(表11)⁹⁾が示されている(また再治療ガイドラインを表12に、治療の中止基準を表13に示す)。ウイルス量は、現在一般的に用いられているreal time PCR法で $5.0 \log \text{ IU/mL}$ 以上(コア蛋白定量法で 300 fmol/L 以上、DNAプローブ法で 1 Meq/mL 以上)は高ウイルス量とされ、Genotype 1かつ高ウイルス量症例は最も難治であり、最も強力なPEG-IFN $\alpha 2b$ +RBVないしはPEG-IFN $\alpha 2b$ +RBV併用の48週間投与が推奨されるが、この治療法のウイルス排除率(sustained viral response: SVR)は40~

50%程度にすぎない。一方、Genotype 2では、この治療法を24週間行えば80~90%の高い治療効果が得られるほか、低ウイルス量症例では、RBV併用療法とIFN単独療法ではいずれも80~90%の高いSVR率で差を認めないため、初回治療ではIFN単独療法が推奨される。また、治療効果を高めるために、治療開始12週後にHCV RNA量が治療開始前の1/100以下に低下するがHCV RNAが陽性で、36週までに陰性化した例では72週間投与が好ましいとされる。しかし、IFNにRBVとTPVを用いると治療効果は格段に上昇し、3剤を12週間投与の後、さらにIFN+RBV療法を12週継続し、計24週間の治療で、1型かつ高ウイルス量症例でも、80~90%のSVR率が得られると期待されている。

一方、RBV併用療法の非推奨例や無反応例では、IFNを単独で2週間連日ないしは間欠投与し、8週以内にHCVが陰性化した場合は完全治癒をめざし長期投与を行うが、8週時点でHCVが陰性化しない場合には肝発癌予防を目的とし、IFN単独少量長期療法により肝機能(ALT)の正常化を図ることが必要である。**肝発癌抑止を目的としたIFN療法：**HCVの排除が困難な場合でも、IFN投与によって、肝機能(ALT)の正常化を図り、肝発癌抑止効果が期待できる。これは「肝発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎症例の抗ウイルス治療ガイドライン」にまとめられているが、これによれば血小板数が肝線維化の程度と相関することから、血小板数15万以下の肝線維化進展例では、たとえALTが30以下であっても、肝発癌抑止のためには抗ウイルス療法を考慮することが明記されている(表14)。

IFNの副作用：発熱・関節痛などのいわゆる「感冒様症状」や食思不振・嘔気・味覚障害・心窩部痛・便秘異常などの消化器症状、皮疹・掻痒感などの皮膚症状が高頻度にみられるが、これらは対症療法で対応可能である。しかし、頻度は低いものの、甲状腺機能異常、自己免疫性疾患の増悪、眼底出血、耐糖能異常、間質性肺炎、脳出血、心筋症などの重篤な症状が出現する可能性がある。また、精神症状として抑うつ症状や不眠がみられることがあり、注意深い経過観察が必要である。また、血球成分の減少も知られ、最大の効果発現との副作用の軽減のためには、血球検査の結果によって投与量を調整することも必要である。特にRBV併用では溶血性貧血が問題となる。特に高齢者では脳出血や間質性肺炎などの副作用が出現すると重篤になりやすいので注意が必要である。

新規治療薬：HCVに対する新規治療薬の開発は急速に進行しており、特にSTAT-C(specifically targeted antiviral therapy for chronic hepatitis C)またはDAA(direct acting antivirals)と呼ばれる新薬の開発が進んでいる。主な標的としては前述したプロテアーゼのみならず、HCVのNS5BのRNA-dependent RNA polymerase RNAなどのほかに、細胞内でHCV RNA

表 11 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron (24 週間) + Ribavirin : Rebetol (24 週間) + Telaprevir : Telavic (12 週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24 週間) IFN β : Feron + Ribavirin : Rebetol (24 週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48 週間)	IFN (8~24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48 週間)

Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子である *IL28B* の遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR 及び Core 領域 aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい
 年齢、Hb 値、性別を考慮して、Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+Ribavirin 併用療法を選択する
 Genotype 1, 2 ともうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては IFN β + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい

Genotype 1・高ウイルス量症例で Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 併用療法の適応 (注意事項)

- 1 Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法では、IFN + Ribavirin 2 剤併用療法に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hb の絶対値及び減少量の両方を考慮した Ribavirin の減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb 量低値、女性例において高いことから、これらの 3 剤併用療法非適応例と予想される場合 Genotype 1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN α または IFN β + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい
- 2 Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法では、Stevens-Johnson 症候群、薬剤性過敏症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には 3 剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク & ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する
- 3 Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法では、投与初期 (1~7 日間以内) より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である

Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb 値 (g/dL)	Ribavirin	Telaprevir
14.0 以上	通常用量	通常用量 (2,250 mg)
13.0~14.0 未満	女性のみ 200 mg 減量	女性のみ減量 (1,500 mg)
12.0~13.0 未満	200 mg 減量	減量 (1,500 mg)
12.0 未満	3 剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記の Hb 値からみた Ribavirin および Telaprevir の開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある

Genotype 1・高ウイルス量症例の初回治療で Telaprevir を含む 3 剤併用療法を開始にあたってのホスト側の因子 (*IL28B*) およびウイルス側の因子 (ISDR 及び Core aa70) からみた治療適応 (初回治療例)

- 1 *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TT の症例は、Telaprevir を含む 3 剤併用療法の治療効果が高いことから 3 剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb 値、性別等から Telaprevir を含む 3 剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN α または IFN β + Ribavirin 併用療法を選択を考慮する
- 2 *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TG, GG で、ISDR が wild (0-1), Core aa70 が mutant の症例は、IFN + Ribavirin 併用療法での治療効果が低いことから Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うのも選択肢のひとつである

(文献 9 を引用)

複製複合体の一つとして RNA と結合し HCV 増殖を調節する NS5A 阻害薬の開発が進んでいる。新たな副作用の問題や、薬剤耐性ウイルスの問題はあるが、格段の治療効果の改善が見込まれている。さらには IFN を用いない経口薬のみの臨床治験も行われており、治療成績や治療成績が数年で大きく変わる可能性も示されている

併用療法：高齢者・肝線維化進展例や合併症のため IFN 投与が困難な症例も存在し、IFN 治療によって ALT が正常化しない例も存在する。この場合は肝臓保護療法が適応となる。この目標は、ALT 値を可能な限り低値に保つことで、肝病変の進展を抑制するこ

とにある。ALT 目標値は Stage 1 (F1) では、持続的に基準値の 1.5 倍以下、Stage 2~3 (F2~3) では極力正常値、すなわち ALT \leq 30 IU/L にコントロールする。一般に用いられるのは、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) あるいはグリチルリチン薬を用いる。UDCA は副作用がほとんどないが、グリチルリチン薬には血圧上昇や偽性アルドステロン症による低カリウム血症などがある。これらには抗ウイルス効果はみられないものの、一定の効果が認められる。

瀉血療法：C 型慢性肝炎では肝に過剰な鉄が沈着し、鉄蓄積と肝線維化の程度が相関することや、肝臓の鉄濃度と肝機能成績が相関することから、瀉血により肝

表 12 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	* Peg-IFN α 2b + Ribavirin(24 週間) +	* Peg-IFN α 2b+ Ribavirin(36 週間) * Peg-IFN α 2a + Ribavirin(36 週間) * IFN β + Ribavirin(36 週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	Telaprevir(12 週間)併用療法	

A. 新規に治癒目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

- Genotype 1 で IFN 療法(Peg 製剤, Ribavirin との併用含む)再燃例への再投与は, Peg-IFN α 2b+ Ribavirin+ Telaprevir3 剤併用療法の 24 週間(T12/PR24)の治療効果が極めて高い(治癒率 88%)ことから, T12/PR24 の投与を基本とする
- Genotype 1 で IFN 療法(Peg 製剤, Ribavirin との併用含む)無効例への再投与は, 前治療で 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下した症例にはホスト側及びウイルス側因子を考慮して 3 剤併用療法の治療期間を 48 週間(T12/PR48)にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下しなかった症例では Peg-IFN α 2b+ Ribavirin+ Telaprevir3 剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を待つことが望ましい
- Genotype 1 症例にて, Hb 値を考慮して Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は, Peg-IFN α または IFN β + Ribavirin 併用療法 72 週間を選択することが望ましい
- Genotype 2 で IFN 再燃・無効例への再投与は, IFN+ Ribavirin 併用療法 36 週間投与が基本である
- うつ病・うつ状態など IFN α が不適応および, Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては IFN β + Ribavirin 併用療法を選択する

B. 現在, 治癒目的で IFN 療法(Peg 製剤, Ribavirin との併用含む)にて再治療中の患者に対する治療法の選択

- Genotype 1・高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は, IFN(α または β) + Ribavirin 併用療法で治療後 12 週以内に HCV RNA が陰性化している症例は 48 週間投与を完遂することが, 治療の基本である。また, 治療期間, HCV RNA の陰性化状況等に応じて Telaprevir を含む 3 剤併用療法への切替も選択肢のひとつである
- Genotype 1・高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は, IFN(α または β) + Ribavirin 併用療法で治療後 13 週以降に HCV RNA が陰性化している症例, あるいは HCV RNA が陰性化していない症例は副作用を考慮して Telaprevir を含む 3 剤併用療法への切替も選択肢のひとつである

C. 伸展予防(発癌予防)の治療

- Telaprevir を含む 3 剤併用療法および Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50 歳以上 F2 以上)では, IFN の副作用の素因を考慮し, 発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお, IFN α 製剤は 300 万単位/日を 3 回/週を原則とし, 在宅自己注射(Peg 製剤を除く)も可能である。また Peg-IFN α 2a 製剤を使用する場合は 90 μ g/日を 1 回/1~2 週を使用する
- IFN 非適応例および IFN で ALT 値, AFP 値の改善が得られない症例は肝臓保護剤(SNMC, UDCA), 瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する
- 進展予防(発癌予防)を目指した治療の ALT 目標値は stage 1(F1)では, 持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2~3(F2~F3)では, 極力正常値 ALT \leq 30 IU/L に control する

(文献 9 を引用)

表 13 C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α 2b+ Ribavirin+ Telaprevir3 剤併用療法の場合

治療開始 12 週後に HCV RNA が陰性化しない症例は治療を中止する。また, 治療期間中に HCV RNA が Breakthrough(2 回連続して HCV RNA の最低値から 2 Log IU/mL を超えて増加)した場合は治療を中止する

2. Peg-IFN α または β + Ribavirin2 剤併用療法の場合

Peg-IFN α 2b+ Ribavirin 併用療法を行っても投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下がなく HCV RNA が陽性(Real time PCR 法)で, 36 週までに陰性化がなく, かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止する

しかし, 投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下し, ALT 値が正常化例は, 48 週まで継続治療を行い, 治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を期待する

3. INF 単独投与の場合

進展予防(発癌予防)の治療で, IFN 製剤投与開始 6 か月以内に ALT 値 and/or AFP 値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する

(文献 9 を引用)

の除鉄を行うことの有用性が示されている。特に鉄制限食を併用することが重要と考えられている。IFN が無効な症例には選択肢の一つとして, 2006 年から保健

適用されている。

生活指導・食事療法: C 型慢性肝炎には長期にわたる疾患であるとともに感染症でもあり, これを考慮した

表 14 肝炎の治療および発癌抑制をめざした血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数	≥15×10 ⁴ /μL	<15×10 ⁴ /μL
ALT 値 ≤30 IU/L	2~4 カ月ごとに血清 ALT 値フォロー ALT 異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮	線維化進展例がかなり存在する 可能なら肝生検を施行し F2A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮 肝生検非施行例は 2~4 カ月毎に血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮
31~40 IU/L	65 歳以下は抗ウイルス療法を考慮	慢性肝炎治療に準じる*

* 遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常の C 型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する

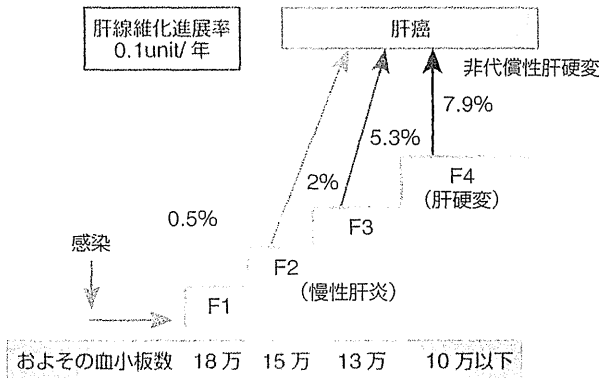


図 9 C 型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

生活指導が必要である。一般的には適度な睡眠と休養をとることで日常生活や就労は可能であり、特別な制限は必要ない。しかし血液を介した感染症であるため、患者血液が他人に接触することは避けることが必要で、家族内では、歯ブラシや剃刀の共用は避けるなどの指導が必要である。

また、従来、慢性肝炎に対する食事指導は、高エネルギー・高蛋白とされてきたが、現在の日本の食事はすでにこれを満たしており、むしろバランスのよい食事を規則正しく摂取することが重要である。しかも肥満はインスリン抵抗性を増し、肝病変を進展させる可能性があることから、適正エネルギーの摂取と適正体重維持も重要である。しかし、飲酒は直接肝障害を起こすほか、肝の線維化の進行を早めるので原則が必要である。また、鉄分の過剰摂取は肝機能を悪化させることがあるので、瀉血療法とも関連し鉄制限食の有用性が報告されている。

経過 予後 C 型慢性肝炎は、いったん慢性化すると自然治癒例はきわめて少なく、長期にわたる経過で線維化が進行し、肝硬変・肝癌へと進展する。慢性肝炎の線維化の程度では、線維化のない F0 から F1、F1 から F2、F2 から F3、F3 から肝硬変の F4 の各段階の進展率は 0.1/年と推計され、10 年で各段階へと進展する。また肝線維化の進展とともに肝発癌率が上昇することが知られており、F1 では年率 0.5% と低率であるが、肝線維化の進展に伴い、F2 では 2%、F3 では 5.3%、肝硬変である F4 に至っては 7.9% と高率に上昇することが報告されている(図 9)¹⁰⁾。これら肝線維化 stage は肝生検で診断されるが、肝生検は侵襲的

な検査で施行困難例も存在することから、血小板数は、肝線維化の代用マーカーとして代用されている。これは肝線維化に伴い、門脈圧が亢進し脾機能が亢進することが最も大きい要因と考えられている。すなわち血小板数は肝線維化が進行とともに減少し、F3 では 12 万以下、F4 では 10 万以下となり、血小板数が肝線維化の指標とともに「発癌しやすさ」の指標となる。逆に、IFN などの抗ウイルス療法が奏効すれば、肝の線維化は改善することが報告されており、-0.28/年で肝の線維化が改善すると報告されている。また、最近では、肝線維化を肝硬度として測定する FibroScan などの機器が開発されている。これによれば、肝硬度は KPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね 12 KPa 以上となる。この数値が 10 KPa 以下ではほとんど発癌しないが、10KPa 以上では、3 年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15 では約 15%、15~20 では約 20%、20~25 では約 25%、25 以上では約 35% が 3 年間に発癌することが報告されている(図 10)。

このため、C 型慢性肝炎を診療する際には、抗ウイルス療法の導入の検討をするとともに、肝細胞癌合併のリスクについても評価し、適宜サーベイランスを行うことが重要である。すなわち、C 型慢性肝炎患者は肝細胞癌発症の高リスク群で、6 カ月ごとの腹部超音波検査、6 カ月ごとの AFP/PIVKA-II/AFP-L₃ の腫瘍マーカーの測定が推奨されている。

◎ 予防 現在、HCV の存在が明らかになり、輸血用血液をスクリーニングすることや医療器具の消毒・オートクレーブにより、新規感染例は激減した。しかし、

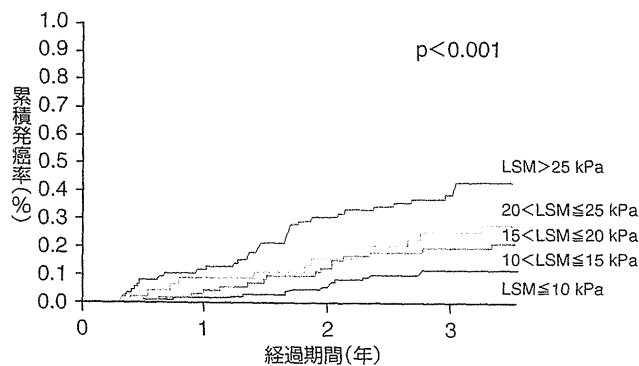


図 10 FibroScan による肝硬度と発癌率¹¹⁾

血液は感染源となる可能性が高いことから、不法な静脈内薬物投与はもとより、不衛生な環境でのピアスや刺青などは厳に慎むべきならず、感染の危険を周知徹底すべきである。また医療現場では、常に HCV 感染の危険があるため、standard precaution の実践ともに、万が一の事故に対応できるようなマニュアルの整備などが必要である。一方、過去の感染例であっても把握されていない例も数多く、肝病変が進展して発見される例もまだ多く存在する。このため、国は「肝炎等克服緊急対策研究事業」を実施するとともに、「肝炎基本法」を制定し、C 型肝炎患者の早期発見と適切な治療誘導に努めている。これは C 型肝炎が日本の重要な感染症であり、長期感染の結果肝細胞癌と密接に関連していることが明らかになっているからである。しかし、現在 HCV の予防薬やワクチンは開発の目途は立っておらず今後の課題である。

【坂本 穰・榎本 信幸】

参考文献

- 1) Choo Q-L, Kuo G et al : Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B, viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362, 1989
- 2) Enomoto N, Sukuma I et al : Mutation in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 224:71-81, 1996
- 3) Tanaka J, Kumagai J et al : Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,638 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 47:32-40, 2004
- 4) Yoneyama M, Kukuchi M et al : The RNA helicase RIG-I has an essential function in double stranded RNA induced innate antiviral response. *Nat Immunol* 5:730-737, 2004
- 5) Ichida F, Tsuji T et al : New Inuyama classification: new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *International hepatology communications* 5:112-119, 1996
- 6) Knodell RG, Ishak KG et al : Formulation and applications of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic hepatitis. *Hepatology* 1:431-425, 1981
- 7) McHutchison JG, Everson GT et al : Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New Engl J Med* 360:1827-1838, 2009
- 8) Tanaka Y, Sakamoto N et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41:1105-1109, 2009
- 9) 熊田博光 : 平成 23 年度厚生労働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) ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究に関する研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 2012
- 10) Yoshida H, Shiratori Y et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma. *National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med* 131:174-181, 1999
- 11) Masuzaki R, Tateishi R et al : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49:1954-1961, 2009

副作用でペニシラミンが使用できない患者にはトリエンチンを使用する。神経型には、こちらを第一選択とすることもある。本剤も空腹時に内服する。

維持療法には酢酸亜鉛が有用である。亜鉛により腸管上皮細胞内に金属結合蛋白のメタロチオネインの発現が亢進する。そのため腸管上皮細胞内に吸収された銅はメタロチオネインと結合して血液中へ吸収されることなく、腸管上皮細胞の脱落とともに便中へ排泄される。このため亜鉛は銅の吸収を抑制する。銅キレート作用はないため症状を有する患者の第一選択とはならない。無症状の患者や安定期の維持療法に使用される。

薬物投与量の調節は尿中銅やセルロプラスミン値の変動を参考に行う。過度の除銅は銅欠乏症状をきたすことがある。

劇症型 Wilson 病や治療抵抗例は肝移植の適応となる。移植後はキレート剤による治療は必要としない。ヘテロ接合体の肉親からの生体部分肝移植も可能である。

[原田 大]

文献

- Harada M, Sakisaka S, et al: A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology*, 120: 967-974, 2001.
- Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47: 2089-2111, 2008.

4) アミロイドーシス

[⇒13-3-3]

5) ポルフィリン症

[⇒13-6-1]

6) α_1 -アンチトリプシン欠乏症

概念

α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) は肝臓で合成され、血液中に分泌される蛋白質分解酵素阻害因子 (protease inhibitor: PI) で、好中球プロテアーゼ、エラスターゼ、カテプシン G、プロテイナーゼ 3 を阻害する。組織障害や炎症に対する宿主反応により 3 倍から 5 倍に増加する。 α_1 -AT 欠乏症では、PI の遺伝子異常により血中 α_1 -AT が欠乏しているので、蛋白分解による

肺結合組織の破壊を阻止することができないために肺気腫をきたす。また Z や M (Malton) などの異常遺伝子型では異常 α_1 -AT 分子が重合し、肝細胞の小胞体に蓄積するので、その毒性効果によって肝障害が起こる (表 9-11-1)。特にそのホモ接合体 ZZ の遺伝子型の α_1 -AT 欠乏症はスカンジナビア人と北欧系の人々で最も頻度が高く、1600 人から 2000 人に 1 人の頻度であり、小児の遺伝性肝障害の中では最も頻度が高く、欧米ではこの疾患に対する関心が高い。この遺伝子型は成人の慢性肝障害や肝細胞癌、肺気腫の原因ともなる。しかしこの遺伝子型は日本では認められていない。日本では α_1 -AT 欠乏症は 12 家系で認められているのみである。

病因

肺気腫は、炎症時に好中球や肺胞マクロファージが分泌するエラスターゼ、カテプシン G などによる蛋白分解が、 α_1 -AT によって十分阻害されないために肺の結合組織が破壊されることにより発症する。喫煙が発症危険因子として重要である。

臨床症状

α_1 -AT 欠乏症の肝障害の出現の仕方はさまざまであり、乳児期の遷延性黄疸、新生児期肝炎症候群、幼児期の軽度トランスアミナーゼ上昇、小児期から思春期の重症肝機能異常、成人の慢性肝炎、特発性肝硬変、肝細胞癌などがある。

スウェーデンの Sveger によれば、ZZ 保有者の 10 ~ 15% のみが 20 歳までに臨床的に重大な肝障害をきたす。Sveger は 20 万人の乳児をスクリーニングし、ZZ 保有者を 127 人検出した。このうち 14 人が遷延性黄疸 (うち 9 人は重症肝障害) であり、ほかの 8 人に軽度ビリルビン上昇あるいはトランスアミナーゼ上昇あるいは肝腫大がみられた。またほかの ZZ 保有者の半数はトランスアミナーゼ上昇のみであった。127 人の ZZ 保有者の 85% は 18 歳ではトランスアミナーゼ正常で肝障害を示唆する所見がなかった。また 26 歳では 10% のみでトランスアミナーゼ上昇がみられた。

閉塞性肺疾患の頻度や重症度もさまざまであるが、20 歳代までに肺気腫の症状が出現することはない。初期症状は息切れ、喘鳴、咳、痰、繰り返す呼吸器感染症である。欧米ではこのような症状があるにもかかわらず正しく診断されていない α_1 -AT 欠乏症患者が多数いることが問題となっている。

α_1 -AT 欠乏症による肺気腫患者における肝障害の頻度については、限られた情報しかない。最近の報告では、肺気腫のある ZZ 患者 22 名中、10 人でトランスアミナーゼ上昇があり、1 人で胆汁うっ滞を認めている。 α_1 -AT 欠乏症をきたす遺伝子型のなかで S 遺伝子型

表 9-11-1 α_1 -アンチトリプシン欠乏症の遺伝子型と肺・肝病変の有無 (American Thoracic Society/European Respiratory Society statement, 2003 より改変)

遺伝子型	肺病変のリスク	肝病変のリスク	血漿 α_1 -アンチトリプシン値 (mg/dL)
MM (正常)	なし	なし	80 ~ 220
MZ	ごくわずかに上昇	報告により結論が分かっている	90 ~ 210
SS	なし	なし	100 ~ 200
SZ	わずかに上昇	報告により結論が分かっている	75 ~ 120
ZZ	高い	ある	20 ~ 45

のように、いくつかの遺伝子型は臨床的疾患をきたさない(表 9-11-1)。

診断

α_1 -AT 欠乏症は血清 α_1 -AT の低下, 異常 α_1 -AT 分子の等電点電気泳動法における泳動の異常により診断される。肝組織では肝細胞内にジアスターゼ抵抗性 PAS 染色陽性の小球状物質が認められる。

治療

α_1 -AT 欠乏症の治療はおもに補助的なものでしかない。重症の肝障害では肝移植が行われる。

α_1 -AT 欠乏症による肺気腫患者に対して経静脈的な精製 α_1 -AT 投与が行われ, 生存率の向上や 1 秒量低下の改善が認められている。重症肺気腫患者では, 肺移植が行われている。 [吉岡健太郎]

文献

- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 168: 818, 2003.
- Seyama K, Nukiwa T, et al: Siiyama (Serine 53 (TCC) to Phenylalanine 53 (TTC)); a new α_1 -antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J Biol Chem*, 266: 12627-12632, 1991.
- Sveger T, Eriksson S: The liver in adolescents with α_1 -antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 22: 514-517, 1995.

ciency], 筋グリコーゲン病 [Ob 型, II 型, lysosome-associated membrane protein 2 deficiency, V 型, VII 型, phosphoglycerate kinase deficiency, X 型, XI 型, XII 型, XIV 型, XV 型] に分類される。

臨床症状・検査成績・予後

臨床症状は, 蓄積したグリコーゲンの利用不能, グリコーゲンの肝やほかの臓器への蓄積, 異常グリコーゲンの毒性により発生する。肝に障害をきたす糖原病では肝腫大と生命を脅かすような低血糖をきたす。空腹時低血糖は蓄積したグリコーゲンからグルコースを産生できないことによる。筋症状として筋痛, 運動時の易疲労感, 筋力低下などを認める。

I 型は最も頻度が高い。Ia 型は, グルコース-6-ホスファターゼ欠損症であり, von Gierke 病とよばれる。IV 型 (Anderson 病) では分枝酵素欠損症により, 外側枝が長く分岐点の少ない異常構造のグリコーゲンが肝に蓄積し, その毒性により肝障害をきたし, 幼小児期に門脈圧亢進症や肝不全をきたす。

治療

肝グリコーゲン病の低血糖改善には, 頻回の炭水化物摂取, 夜間経鼻グルコース注入, 生トウモロコシ摂取が有効である。これにより低血糖を防ぐとともに, 過剰なグルコース摂取によるグリコーゲン産生を防ぐことができる。治療法の進歩により, 多くの患者が成人まで生存できるようになった。 [吉岡健太郎]

代謝性肝疾患

7) 糖代謝異常: グリコーゲン病 (糖原病)

定義・概念

グリコーゲン病 (糖原病) (glycogenosis, glycogen storage disease) は, グリコーゲン代謝系酵素の先天性欠損により肝, 筋肉, 全身臓器にグリコーゲンが異常に蓄積する疾患である。欠損する酵素によって 0 型および I 型から XV 型の 17 型に分類される。罹患臓器別に肝グリコーゲン病 [0a 型, Ia 型, III 型, IV 型, VI 型, IX a1 型, glucose transporter 2 (GLUT2) defi-

8) アミノ酸代謝異常

[⇔ 13-3]

9) 脂質代謝異常

[⇔ 13-4]

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

<p>肝腫大がないのに肝を触知する場合</p> <p>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</p>
<p>肝腫大</p> <p>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</p>

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肝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見られる。

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。

弛張熱は肝膿瘍で見られる。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

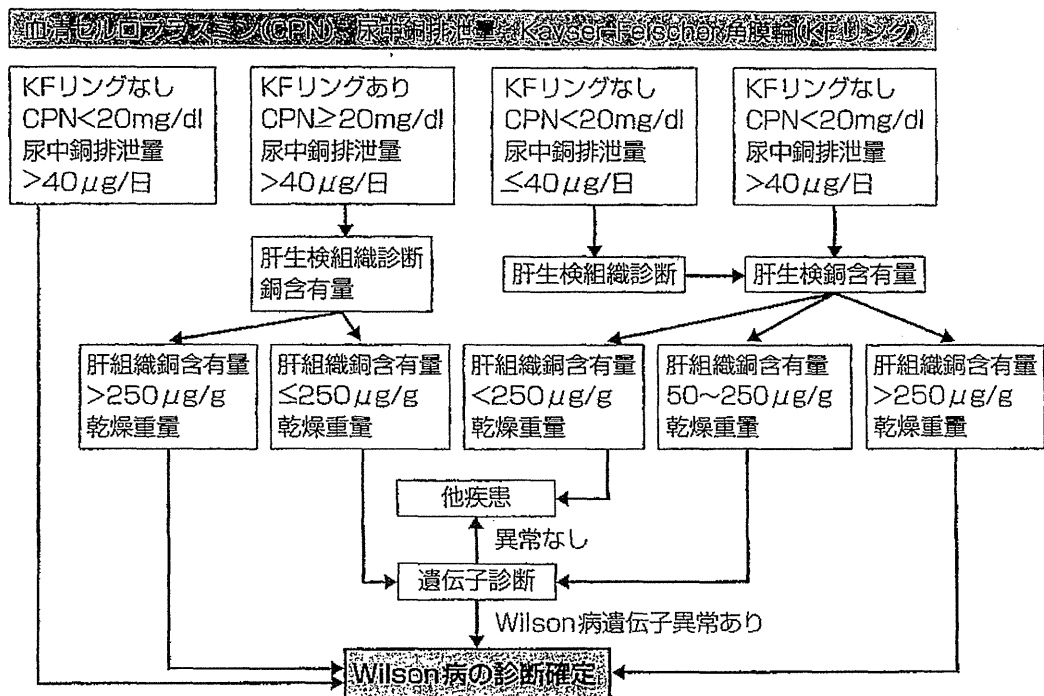
Wilson 病は肝臓, 神経, 精神, 眼を主として多彩な症状を発現する。肝臓の症状としては急性肝炎様肝障害, 持続的な ALT 値上昇, 慢性肝炎, 肝硬変(代償性/非代償性), 劇症肝炎様の急性肝不全がある。神経症状としては振戦, 不随意運動, パーキンソニズム, 歩行障害, 筋緊張亢進, 構音障害, 仮性球麻痺, 不眠, 頭痛, アテトーシス, 舞踏様運動, 運動失調がある。眼症状としては Kayser-Fleischer 角膜輪, sunflower-cataract がある。精神症状としては情緒不安定, 抑うつ, 性格変化, 精神病症状がある。その他の症状としては溶血発作, 尿細管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 μ g/日以上, 1.5 μ g/kg/日以上, 0.2 μ g/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 μ g/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

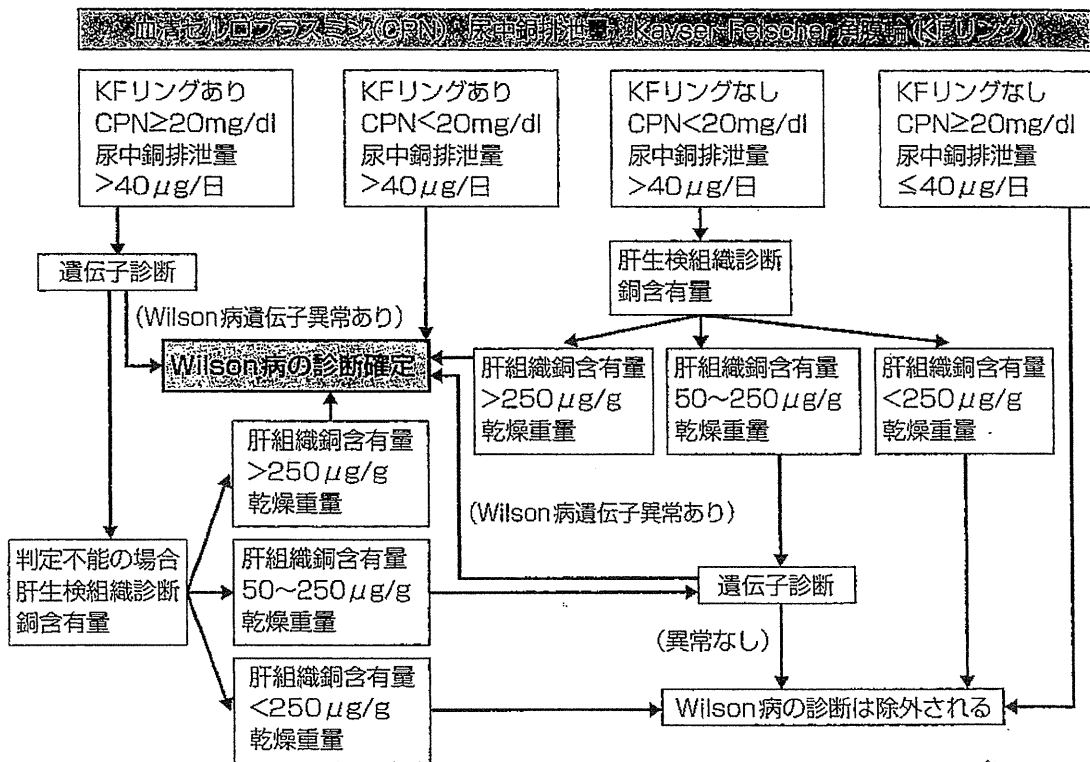
メタルカプターゼ(キレート薬)は最も古くから使用され第一選択薬としての実績があるが, 副作用発現率が高い。20%の患者で過敏症状(発疹や発熱)が投与開始後7~10日頃に出現する。投与を中止し少量から再投与し, 徐々に増量することで過敏反応は回避できる。その他軽症から中等症の副作用として蛋白尿, 白血球減少, 血小板減少, 自己免疫反応, 重症の副作用としてネフローゼ症候群, 重症筋無力症, Stevens-Johnson症候群, Goodpasture症候群, 骨髄抑制などがみられる。

メトライト(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。メト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 mg/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, 尿中銅排泄量が200~500 μ g/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

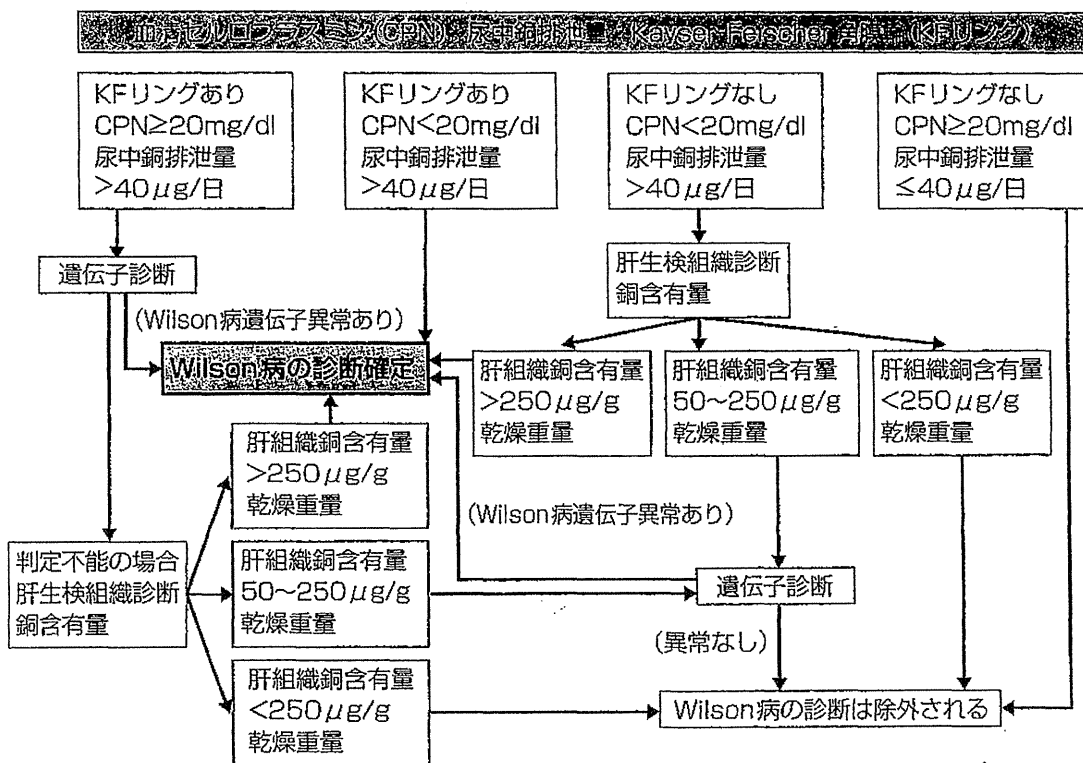
hemochromatosis

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て赤血球輸血を繰り返すことで発症する。ヘモクロ