



2020年4月27日放送

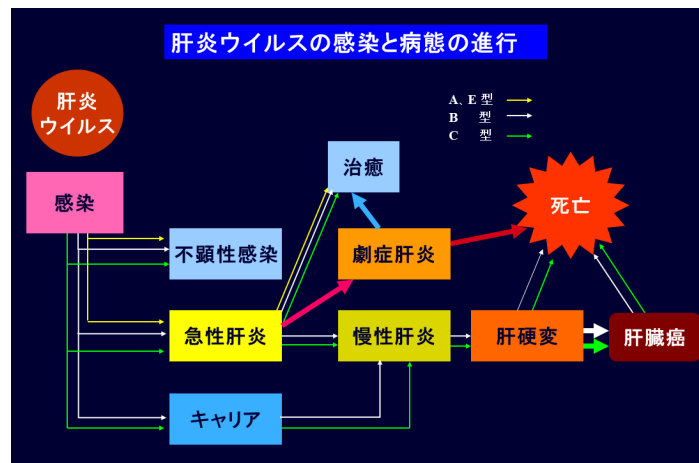
「ウイルス性肝炎の診断と治療」

原土井病院 九州総合診療センター長 林 純

はじめに

ウイルス性肝炎にはA型、B型、C型、そしてE型があります。それぞれA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスに感染して発症します。A型およびE型肝炎ウイルスはいずれも経口的に感染し、B型およびC型肝炎ウイルスはいずれも非経口的な感染で、血液、体液への接触、性行為などの経皮的感染が主流です。また、A型とE型肝炎は一部を除いて、急性肝炎で収束することが殆どです。一方、B型とC型肝炎は自然経過として急性肝炎から慢性肝炎、肝硬変へと肝臓の病態が悪化し、肝臓ガンを発症することが問題です。また、ウイルスに感染しても自覚症状もなくそのまま持続感染となることがあり、彼らはcarrierと呼ばれています。

肝炎ウイルスの種類		
ウイルス	感染経路	慢性化
A型肝炎ウイルス(HAV)	経口	なし
B型肝炎ウイルス(HBV)	非経口	あり
C型肝炎ウイルス(HCV)	非経口	あり
E型肝炎ウイルス(HEV)	主に経口	なし



A型肝炎

では、タイプ別にお話しします。まずは、A型肝炎ですが、患者の糞に存在している

ウイルスが、不衛生な状況で水、野菜、果物、魚介類、特に牡蠣が有名ですが、それらに付着していた場合、これらを摂取することにより感染します。また、男性同士の性行為でも感染が見られます。昔は不潔な井戸水や、糞便が捨てられていた海での水泳などでの感染があったため、現在の70歳以上の人の70%以上は既往感染を示すHA抗体が陽性です。しかし、清潔な環境で育った現代の若い人はほとんどHA抗体を保有していないため、海外の不衛生な場所へ行く場合はHAワクチン接種が推奨されます。A型急性肝炎は基本的には自然経過的に治癒しますが、感染したウイルス量が多い場合は劇症化することもあります。症状は消化器症状、発熱、黄疸で、血液検査でIgMHA抗体が陽性であれば確定診断となります。また、感染初期の患者の糞便にはウイルスが多く含まれていますので感染源としての注意が必要です。

E型肝炎

E型肝炎に移りますが、感染経路は野生のイノシシ、シカのなま肉、あるいは豚の生の肝臓を食べた時の感染が報告されています。私共は、男性がイノシシの生肉を食べる習慣があった地域を調査したことがあるのですが、その結果、一般住民の男性のHEV抗体の陽性率は7.7%でした。さらにイノシシの猟をして、その後食べるという集団があり、その男性たちのHEV抗体の陽性率は24.5%と著明に高率でした。基本的にはE型肝炎は慢性肝炎に移行することはありませんが、強力な免疫抑制療法を受けている患者での慢性化の報告はあります。



B型肝炎

では、血液、体液で感染するB型、C型肝炎に移ります。まず、B型肝炎ですが、一般に、母子感染を主とした乳幼児期での家族内感染で、ウイルスに感染するのですが、肝炎の発症に気づかずcarrierとなった人が殆どです。しかし、現在では、B型肝炎ウイルスに感染している母親から生まれてくる新生児にはHBワクチンが接種され、新たなウイルスcarrierはいなくなってきました。成人で感染した場合は、基本的には急性肝炎で終息しますが、劇症肝炎になる危険性はあります。

さて、B型肝炎の診断ですが、肝機能検査が異常の患者を診るとき、まず、HBs抗原が陽性であれば、B型肝炎ウイルスに感染していると判定します。HBe抗原/抗体を測定し、HBe抗原陽性であればウイルスの増殖が盛んであると理解し、HBVDNA量が陽性であ

れば、確定診断となります。次に、この症例が B 型肝炎ウイルスに最近感染し、発症した B 型肝炎急性肝炎なのか、ウイルス carrier からの発症かを鑑別する必要があるため IgMHBc 抗体を検査します。強陽性であれば急性肝炎と考え劇症肝炎に気を配りながら一般的には全身管理で、約 3 ヶ月で HBVDNA も HBs 抗原も陰性となり、その後 2-3 ヶ月で HBs 抗体が陽性となり、B 型肝炎急性肝炎は治癒となります。しかし、劇症肝炎の危険性がある時は肝臓の移植が可能な医療機関に紹介することが best です。と言いますのも、劇症肝炎となれば死亡率は 80%以上ですが、肝臓の移植により 90%は生存可能です。

ウイルス carrier からの発症であれば、すでに慢性肝炎は間違いありませんが、気がつかないうちに肝硬変、あるいはすでに肝臓ガンになっていることもありますので、その確認が必要です。肝臓ガンの除外を行い、抗ウイルス薬を投与します。抗ウイルス薬としては先発薬として種々ありましたが、薬剤耐性ウイルスの出現や副作用の問題から、現在では一般名：テノホビル・アラフェナミドフマルのベムリディ、または一般名：エンテカビルのバラクルードが主として使用されています。以後 3-6 ヶ月に 1 回は肝臓ガンの除外のため腹部超音波検査、AFP などを検査することが望ましいと思われます。経口抗ウイルス薬の効果ですが、殆どの例で HBVDNA は陰性となり、肝機能検査も正常となります。しかし、HBV を完全には排除することはできませんので、現在のところ長期投与が必要です。

B 型肝炎ウイルスは一旦感染すると血液中の HBs 抗原、HBVDNA が陰性となっても、HBc 抗体は持続して陽性で、肝臓にはウイルスが残っています。このような患者、すなわち HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性の患者に、免疫抑制剤や抗がん剤が投与された時、肝臓に残っているウイルスが再活性化し、増殖します。血液中では HBs 抗原、HBVDNA が陽性となり肝炎を発症します。これを De Novo 肝炎と呼んでいます。従いまして、HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体陽性の患者に、免疫抑制剤などを投与するときは、注意が必要で、肝機能検査だけでなく、HBs 抗原、HBVDNA を検査しながら、これらが陽性化した場合は、速やかに B 型肝炎の治療を開始する必要があります。特に、このような患者は高齢者が多いこともあり、De Novo 肝炎を発症すると劇症化して死亡する例も多いこともわかっています。

B型肝炎ウイルス・マーカーとその意義

- **HBs抗原**: HBVに現在感染している
- **HBs抗体**: HBVに過去感染し、
現在HBVに対して抵抗力を持っている
- **HBc抗原**: 現在感染しているHBVの増殖力が強い
- **HBc抗体**: 現在感染しているHBVの増殖力が弱い
- **HBc抗体**: HBVに現在感染しているか、
あるいは過去に感染した
- **HBV DNA量**: 血液中出现しているHBVの量

HBVの血液および肝臓における推移

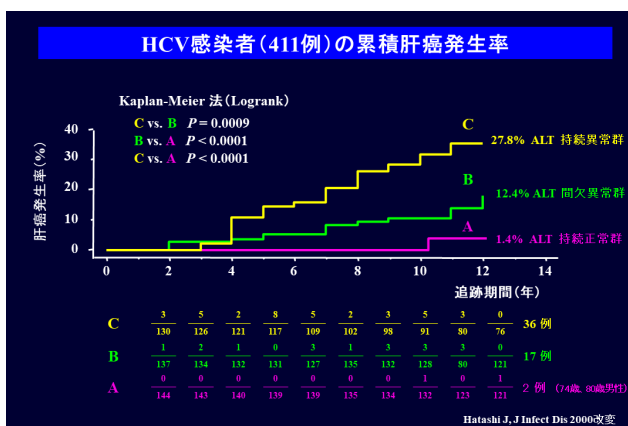
		HBV感染	治癒			
血液	HBs抗原	-	+	+	-	-
	HBs抗体	-	-	-	+	+
	HBc抗体	-	+	+	+	+
	HBV DNA	-	+	+	-	-
肝臓	HBV DNA	-	+	+	+	+

B型肝炎ウイルスには数種類の遺伝子型がありますが、我が国には土着の遺伝子型として Genotype B および C があります。Genotype B に感染している場合は 10% が慢性肝疾患に、Genotype C は 50% が慢性肝疾患に移行するようです。Genotype B は沖縄と東北地方に多く見られます。

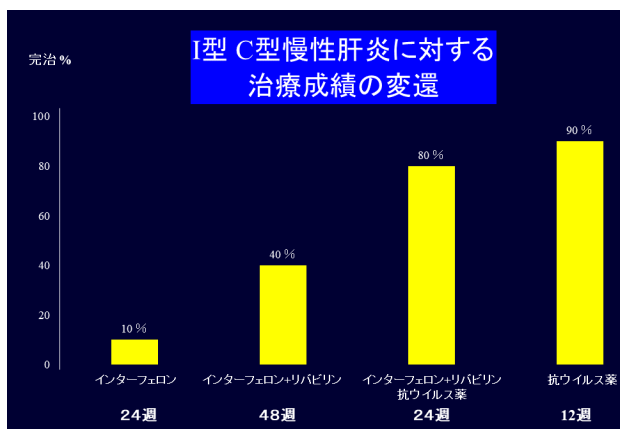
しかし、近年、ヒト免疫不全ウイルス、いわゆる HIV、AIDS ウイルスが欧米から性感染として我が国に広まってきていることから、欧米型の Genotype A のウイルスが増えています。この Genotype A のウイルスは、Genotype B、C と異なり、成人でも感染すると 10% はウイルス carrier となり他者への感染源ともなりますので問題です。

C 型肝炎

次に、C型肝炎ですが、C型肝炎ウイルスは B型肝炎ウイルスと異なり、母子感染を含め、家族内感染は少なく、血液で感染するウイルスの存在が不明であった時代に、輸血を中心とした医療行為で感染した例が多いと考えられます。C型肝炎ウイルスに感染すると急性肝炎を発症するわけですが劇症肝炎も殆どなく、症状的には軽度ですが、成人でも 60-80% はウイルス carrier となり、その 60% は慢性肝疾患に移行します。



さて、C型肝炎の診断ですが、肝機能検査が異常の患者を診るときは、まず HCV 抗体を測定し、陽性であれば HCVRNA を測定し、陽性であれば確定診断となります。HCV 抗体陽性で HCVRNA 陰性であれば、過去に C型肝炎ウイルスに感染して自然治癒した例と判定します。なお、現在、ディスポーザブル注射器の普及など医学的な衛生環境の改善、教育などにより、新たな感染者は激減しており、稀に、性行為による急性肝炎の報告はありますが、C型急性肝炎を見ることはほとんどありません。従いまして、HCVRNA が陽性の場合、殆ど慢性肝炎と思いますが、まず、肝臓ガンを除外し、治療を開始します。以前は interferon の静脈内投与を、発熱、全身倦怠感と戦いながら 6ヶ月間行なっていました。我が国の C型肝炎ウイルスの遺伝子型は genotype 1 が 80% で genotype 2 が 20% ですが、その治癒率は genotype 1 で 50% で、genotype 2 で 80% 程度でした。



しかし、現在では抗ウイルス薬の経口投与を行なっています。一般名レジパスビル/ソホスブビル配合錠のハーボニー配合錠や、genotype 1 のみに有効なエルバスビル/グラクソビルのエレルサ・グラジナ錠などを 12 週間投与します。治癒率は 90%以上で、副作用も殆どなく、ウイルスは体から完全に排除され、肝機能も改善します。すなわち、完治となりますので患者の肝臓の病態も改善し、例えば肝硬変であった症例もほぼ正常な肝臓に戻ります。しかしながら、特に高齢者の場合などは治療前に微小な肝臓ガンがある場合もあり、完治後も腹部超音波検査などでの肝臓ガンのチェックは必要です。

以上、ウイルス性肝炎の診断と治療についてお話しさせていただきました。