

肝臓病とくにウイルス肝炎の診断と治療の最近の進歩

福田 善 弘

Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis

Yoshihiro FUKUDA

昔から大事なもの、大切なものをいう場合、“肝心（腎）”という言葉が使われてきたように、肝臓は心臓、腎臓と共に大変重要な臓器と考えられてきました。

この、身体のはほぼ中心にあり、最大の臓器はその重要な働きから人体の化学工場にたとえられ、“生命のみなもと”とも称せられます。すなわち、よく知られているようにアルコールを解毒したり、蛋白を合成したり、その他種々の物質の代謝、排泄などに関与し、その働きは500以上に及んでいるといわれています。

このように大事な肝臓はまた“もの言わぬ臓器”とか“沈黙の臓器”といわれ、他の病気のように痛みや発熱などの症状をきたすことはほとんどありません。少しぐらいの病気があってもがまん強くもくもくと働き、逆に症状がみられる場合はかなり重症であったり、進んだ状態であるため、このようにいわれてきたわけです。

今回のコミュニケーションというテーマにたてば肝臓病の多くは医師と患者さんのコミュニケーションの手段を欠き、コミュニケーションがとれるような場合は時すでに遅しといった感があり、つきあいにくい厄介な臓器といえます。

確かに私が20数年前に肝臓の研究室に入りました当初は、患者さんとの最初のコミュニケーションは目や皮膚が黄色い（黄疸）、おなかの

痛みや腫れる（腹水）、口から血を吐いた（吐血）、意識障害がある（肝性昏睡）などの訴えや所見でこのような場合、すでに末期肝硬変や肝がんで手のほどこしようなないものがほとんどでした。そのうちの一部の患者さんは以前から近くのお医者さんにかかられていましたが、大部分は家族の方も含めて肝臓が悪いなどとは思ってみられないようでした。

昔は「肝臓が悪い」といわれるとまわりの人から「お酒（アルコール）のみすぎだ」とか「仕事のしすぎだ」とかいわれたものです。また、きまって医者からは「安静に、高蛋白、高カロリー食を摂るように」といわれたものです。

この10数年の間の医学・医療のめざましい進歩により肝臓病の領域にも大きな変革をもたらされました。診断面ではとくに1988年のC型肝炎ウイルスの発見を機にほとんど大部分の肝臓病の診断が可能となり、病態が明らかになってきました。その結果、多くの患者さんはお酒のみすぎでも、仕事のしすぎでもなかったようです。さらにそれほど肝機能の悪くない患者さんが“安静、高蛋白、高カロリー食”のせいにかえって後にでてくる脂肪肝になっていたこともしばしばありました。また治療面でも今まで治らないといわれてきたC型慢性肝炎もまだ一部ではありますが治るようになりました。

これまで肝臓病の症状、所見だけであったコ

コミュニケーションの手段が検査法の進歩により一挙にひろがり、それによりその病気の原因、現在の肝細胞の壊れの程度、肝臓の働きや肝臓の中の“できもの”(腫瘍)などがわかるようになり治療に反映できるようになりました。

また身体の中では種々の臓器や細胞どうしがコミュニケーションをとりあって相互に作用していることが蛋白、遺伝子レベルで明らかにされたり、またがんに関わる遺伝子も次々と明らかにされるようになりました。将来はそのような情報伝達物質や遺伝子の異常も、患者さんから発する有力な情報になるものと思われます。

このように“もの言わぬ臓器”としてタフな肝臓も実は病気になった時から数多くの情報を発して救いを求めているのです。これら情報をもとに医者と十分コミュニケーションをとることが肝臓病攻略の基本なのです。

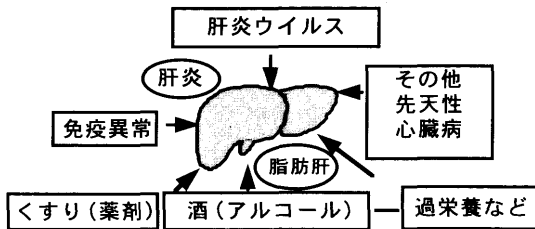


図1 肝臓(肝細胞)に障害を与える原因。わが国での肝臓病の約8割は肝炎ウイルスによるものである。

ここではまず実際に肝臓の病気にはどのようなものがあるかから述べてみたいと思います。

1) 肝臓病

肝臓病とは肝細胞が種々の原因で壊れる病態で、その原因として肝炎ウイルス、アルコール、薬剤によるものや代謝性のもの、さらには心臓病、糖尿病など他の疾患に伴うものなどがあります(図1)。なかでも近年増加傾向にあり気をつけなければならないものに脂肪肝があり、これにはグルメブーム、運動不足などが関係していると思われます。

しかし何といってもわが国での肝臓病の8割近くを占めているのは、肝炎ウイルスによるウイルス肝炎であります。ここではその代表的なウイルス肝炎を取りあげて少し詳しく触れてみます。

(1) ウイルス肝炎

ウイルス肝炎とは肝炎ウイルスが植民地(肝臓)を戦場として、宿主リンパ球と熾烈な戦い(炎症)を繰りひろげている状態といえます。従って先程の脂肪肝(肝細胞に脂肪が沈着する状態)や糖尿病、心臓病に伴う肝障害は肝炎とはいいません。また、肝炎ウイルスとは肝細胞に巣くって増殖するウイルスを指します。肝炎ウイルスは現在A型からE型(以後A, B, C, D, E)まで5種類がわかっていますが、D型、E型はわが国ではほとんど発生

A型	経口	一過性	冬から春に多い
B型	血液・体液	一過性・持続	日本に多い
C型	血液・(体液)	一過性・持続	日本に最も多い
D型	血液・体液	一過性・持続	日本ではまれ 海外での感染
E型	経口	一過性	海外での感染のみ
G型	血液	一過性・持続	?

図2 肝炎ウイルスの種類と感染経路・様式、特徴。現在のところ6種類あり、日本で問題になるのはABCG型

しません。最近G型肝炎ウイルス（G）があきらかにされました（図2）が、それほど頻度は多くないようです。従って問題になるのはA、B、C型ということになり、その中でも持続感染の問題や患者さんの数からもC型肝炎が最重要といえます。

これら肝炎ウイルスの感染経路は食物、水などからうつる経口感染と血液、体液などからうつる非経口感染がありますが、B型、C型肝炎で問題になるのは非経口感染です。B、Cについては検出方法が確立され、輸血や血液製剤による感染はほぼ消滅しつつあります。その他、CはBと違って血中のウイルス量が極めて少ないので母子感染や性行為感染はまれです。一方、これまでウイルス保持者（キャリア）の成立で問題となっていたBによる母子感染については、防御（中和）抗体であるHBs抗体を大量に含んだ免疫グロブリンやワクチンによる感染防止が講じられたため、これも激減しています。またGはCの親戚のようなもので、やはり非経口感染ですが、その実態は今、解明されているところです。

（2）ウイルス肝炎の経過（図3）

「肝炎ウイルスとリンパ球との戦い」、すなわちウイルス肝炎の病態としては一過性感染と持続感染とがあります。前者の多くは知らない間に感染して激しい戦いもないままに治ってしまいますが（不顕性感染）、一部は急性肝炎の形をとります。さらにそのごく一部は激しい戦いの末、肝臓が広範囲に障害を受けて2カ月以内に死亡するため恐れられている劇症肝炎の形を

とります。A型肝炎のほとんどはこの一過性感染です。一方、B型、C型、G型は一過性感染もありますが持続感染を起こし、特にB型、C型の一部の症例では慢性肝炎→肝硬変→肝がんへと進展するため、より大きな問題といえます。宿主は免疫の力で肝細胞に巣くっている肝炎ウイルスを追いつために、リンパ球により自らの肝細胞をこわすという犠牲を払って排除しようとしませんが、肝炎ウイルスの方も追いつられないように姿・顔かたちを変えて（変異して）免疫から逃れるといった巧妙な技をもっています。このすばやい変異のため肝炎ウイルスが持続し、急性肝炎から慢性肝炎へと進展する事や、リンパ球からの監視を逃れて肝炎が起こらず（戦争にならず）、肝炎が鎮静化する事があります（図4）。最近の免疫学の進歩によりこのリンパ球同志やリンパ球と肝炎ウイルスが巣くっている肝細胞とのコミュニケーションのしくみが明らかになり、肝炎（肝細胞障害）の機序についてもわかってきました。これにより新たな治療法が生まれる可能性があります。

（3）ウイルス肝炎の治療

ウイルス肝炎、なかでも慢性肝炎に対する治療として、現在肝炎ウイルスの持続を断ち切れる治療法は唯一、インターフェロンだけです。しかしB型肝炎については当初薬品の供給が十分でなかったので保険適応は28日間という短期間に限られ、治療成績は満足すべきものではありません（現在C型肝炎同様、長期間の検診が進められています）。C型肝炎については、インターフェロン治療が保険適応になって約5年が経過しました。この間、多くの患者さんにインターフェロン治療が行われ約30～40%の患者さんではGOT、GPTは正常化し、C型肝炎ウイルスまで消失する著効に至っています。しかし著効例はもちろん著効が得られなかった例でも肝がんへの進展が抑制されることも明らかにされてきました。さらに肝硬変に伴う色々な合併症（肝性昏睡、食道静脈瘤など）や肝がんについても治療法のめざましい進歩がみられます。次に医者と患者さんの大事なコミュニケーション

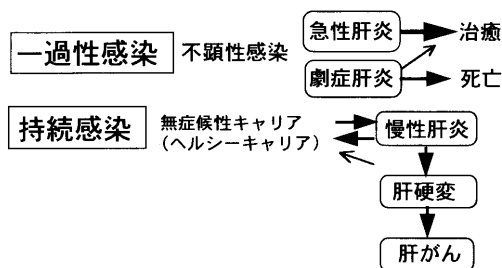


図3 ウイルス肝炎の病態と経過、予後。持続感染の結果肝がんに至る例がある。

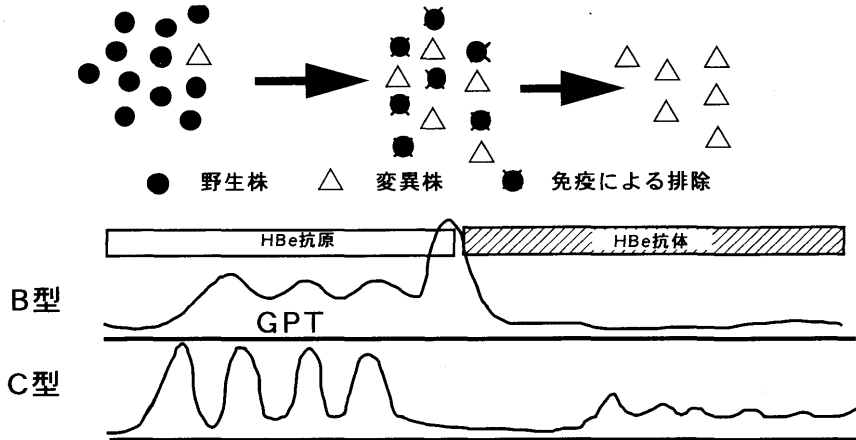


図4 肝炎ウイルスの変異。宿主の免疫により野生株が排除されるのに対して、免疫から逃れる変異株は増殖し、残っていく（ウイルスは宿主の免疫から逃れるため変異する）。その結果 GOT, GPT が鎮静化する場合がある。

ションの手段である検査法について触れたいと思います。

2) 肝機能検査

これらは比較的早くから患者さんの状態を知る上で有用でありましたが、前述のように多くの場合は症状があってから受診し、検査されるため早期治療に結びつく場合は少なかったようです。最近では健康診断、定期検診、人間ドックなどでわずかな異常でも発見されるようになりました。患者さんが最も気にされるものに GOT, GPT という検査がありますが、これは肝細胞の中にある酵素で肝細胞が壊れると血中に出てきます。

従って多くの肝臓病の際の肝細胞の現在の壊

れの状態を反映しているからです。胆汁うっ滞といって胆汁の流れが悪くなって肝障害がおこっている場合は ALP, γ GTP, ビリルビンなどが目安になります。またお酒による肝障害では γ GTP が高いことが特徴といわれています。一方このような肝臓の病気があってその結果、現在どの程度の肝臓の働きであるかをみる場合、最初に述べた肝の蛋白合成、ビリルビン、脂質代謝、色素排泄能に関連した検査（総蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ、コレステロール、ビリルビン、プロトロンビン時間）を参考にします。

しかし肝臓は十分な予備能力があるため少々

現在の肝細胞のこわれの程度？

GOT, GPT
(トランスアミナーゼ)

本当に肝炎ウイルスが原因？

ウイルスマーカー
(初感染？キャリアー？)
ウイルス量、型
他の原因？
免疫グロブリン、自己抗体
エコー、肝生検

現在の肝臓の働き(肝機能)？

アルブミン、コリンエステラーゼ
ビリルビン、プロトロンビン時間
血小板数
腹腔鏡、肝生検
エコー、CT、胃カメラ

肝腫瘍の有無？

腫瘍マーカー
(α フェトプロテイン、PIVKAII)
エコー、CT
エコー下腫瘍生検

図5 ウイルス肝炎での検査。血液検査、画像検査、組織検査などを総合して現在の肝細胞の破壊、肝機能状態を把握する。

肝機能低下を示す場合は肝臓が相当悪くなった状態すなわち肝硬変におちいつているといえます。血小板数も参考にしますが上述の検査も含めて他の原因でも異常を示すことがありますので後述の画像検査などと総合的に判断して肝硬変の診断を下します（図5）。

3) 肝炎ウイルスマーカー

肝炎ウイルスは1964年にまずBが次いで1973年にAが発見されました。従ってB型肝炎、A型肝炎の診断法が確立されたのですが輸血後肝炎のなかにB、Aによらない肝炎の存在が想定されたのです。これは非A非B型肝炎とされ、そのウイルス探しが世界の多くの研究者によって行われましたが、すべて徒労に終わりました。しかし、Aの発見から実に15年たって今までとは全く違った方法、すなわち当時台頭してきた分子生物学、遺伝子工学的手法といった新しい方法によってウイルスの遺伝子を取り出すという形で発見されCと名付けられました。先に述べたようにCはBと違って血中にウイルス量が極めて少なかったので今までの電子顕微鏡などの方法ではみつからなかったわけです。すぐに診断法が開発され患者さんについて検査されたところ、非A非B型肝炎の実に9割近くがCによるものだったのです。また今までお酒のせいだと考えられていた患者さんの多くはCが悪さをしていることもわかりました。そして最近あとの1割近くの原因ウイルス探索の結果、Cと同様の方法でGがみつかりましたが予想に反してその頻度は高くなく（非A、B、C型肝炎の20%以下）、なお別の肝炎ウイルスの存在が疑われています^(註)。

このように現在ウイルス肝炎の大部分について過去の感染も含めてほとんど診断がつくようになりましたし、先程のC型肝炎のインターフェロン治療においては治療前のウイルス量、ウイルス型、あるいは治療中のウイルス量をはかることによって治療効果の予測や効果判定などができるようになっています。

4) 画像検査

肝臓病とくにウイルスの持続感染では最終段

階である肝がんの発生が最も問題になりますが、近年の画像診断の飛躍的な進歩により患者さんにほとんど苦痛を与えることなく1cm前後の肝腫瘍をみつけることが可能となりました。

通常は肝がん発生の可能性の高い肝硬変を中心に定期的に超音波検査（US）を行い、適宜コンピューター断層撮影（CT）、磁気共鳴画像（MRI）を追加検査します。つまりUSが最も簡便で検出率もよいのですがUSでみつけにくい場所（死角）の問題や腫瘍が良性か悪性かなどといった質的な診断のためでもあります。

5) 肝生検、腹腔鏡検査

これまで述べてきた検査法の進歩により、ほとんどの患者さんで診断や状態の把握が可能となりましたが、なおむずかしい例も少なくありません。このような場合や、治療前後の評価のため肝臓の組織の一部を採取して検査（肝生検）したり、肝臓の表面を観察すること（腹腔鏡）も貴重な情報を得るために欠かせません。

6) その他

肝がんの早期発見や治療効果の判定に α -フетоプロテイン（AFP）や異常プロトロンビン（PIVKA-II）などの腫瘍マーカーを定期的にチェックする必要があります。

また、自分の身体の一部でありながらそれを壊す自己免疫性疾患という病気がありますが、肝臓の細胞をこわすものに、原発性胆汁性肝硬変症（PBC）や自己免疫性肝炎（AIH）などがあります。これら自己免疫性肝障害の診断や他の自己免疫性疾患との合併の有無や鑑別のため種々の自己抗体の測定は必須となっております。このようながんや自己免疫疾患の発生にも細胞どうしのコミュニケーションの異常が関係していると思われます。

以上、肝臓病とくにウイルス肝炎の概略をお話しし、医者が患者さんを正しく診断し治療するための主な検査法について述べました。

こうしてみると肝臓は沈黙どころか実にたくさん情報を提供しているのです。それこそ患者さんはその情報から自分の状態をよく把握

し、担当医と十分コミュニケーションをはかり適切な医療を受けることが、自分の大事な肝臓とうまくつきあって豊かな生活をおくっていく方法と思われます。そして肝臓病もまた早期発見、早期治療が原則であることを“肝”に銘じてほしいと思います。

(注)：現に平成9年秋に新しい肝炎ウイルスTTが発見されました。TTはこのウイルスが発見された患者さんのイニシャルです。

本総説は、平成9年7月26日「京都大学医療技術短期大学部第10回健康科学公開講座」～豊かな生活とコミュニケーション～で行った講演をもとに加筆訂正したものである。