

B 2 肝組織からわかること

point

- ▶ 肝生検では肝臓を構成する細胞を直接観察し、炎症や線維化の程度を評価します。
- ▶ 採取された領域については詳細がわかりますが、それが肝臓全体の状態を反映できているとは限らないという限界があり、最終的な評価は総合的に下す必要があります。
- ▶ 新犬山分類とは、慢性肝炎の組織学的な病勢判定を炎症活動性と線維化進展度の独立した2要因から評価する分類です。
- ▶ ウイルス性慢性肝炎では門脈域周囲の肝細胞が、自己免疫性肝炎では肝細胞そのものが、原発性胆汁性胆管炎では小葉間胆管が傷害されます。

1 肝生検の意義

- 肝生検では肝臓の組織を顕微鏡で観察します。肝臓の一部に針を直接刺すので、糸状の組織が採取されます(図1)。肝臓を構成する細胞を直接観察できることが特徴です。
- 炎症や線維化の程度、肝細胞そのものの脂肪化や壊死などのダメージの程度がわかります。
- 採取した組織が糸状のものであるため、採取された領域については詳細がわかりますが、それが肝臓全体の状態を反映できているとは限らないという限界があります。このため標本の観察や肝生検の結果を判断するにあたっては、できる限り多くの臨床所見や情報をふまえ総合的に考察することが肝要です。



図1 肝生検の標本
針で採取するため糸状の組織となる。写真はマップの上になべられたガラススライドで、赤い糸状のものが生検された肝組織である

2 正常の肝組織

- 肝細胞は肝細胞索と呼ばれるように紐状につながっています(図2A)。肝細胞はヘマトキシリン・エオジン(hematoxylin-eosin; HE)染色では、好酸性に赤く染色されます(図2B)。

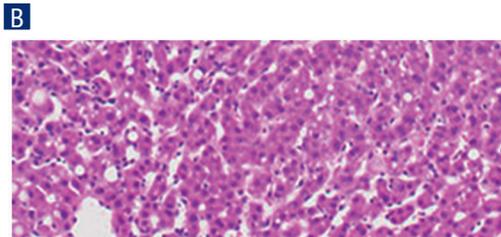
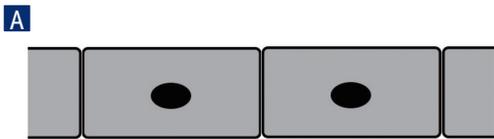


図2 肝細胞のイメージ図と組織像 (100倍)
 A: 肝細胞は紐状につながっており、肝細胞索と呼ばれる
 B: HE染色すると、カエルの卵のようにつながった肝細胞がみられる

- 肝組織は血液の流れで考えると理解しやすいです (図3)。
- 門脈域 (図3のP) には門脈の末梢枝である小葉間静脈と腹腔動脈の末梢枝である小葉間動脈があります。小葉間静脈には腸管から吸収された栄養分が、小葉間動脈には酸素分圧の高い動脈血が流れています。
- 小葉間静脈由来の血液と小葉間動脈由来の血液は、ともに肝細胞索の間を流れる類洞と呼ばれる特殊な毛細血管に流入します。類洞に流入した血液は中心静脈 (図3のC) へ集められ、下大静脈へ流れ込みます。血液は図3のPからCへ向かって流れます。
- 通常のHE染色 (図3A) 以外に、線維を青く染めるアザン (Azan) 染色という特殊染色 (図3B) があり、アザン染色を行うと門脈域には正常でも線維があることがわかります。

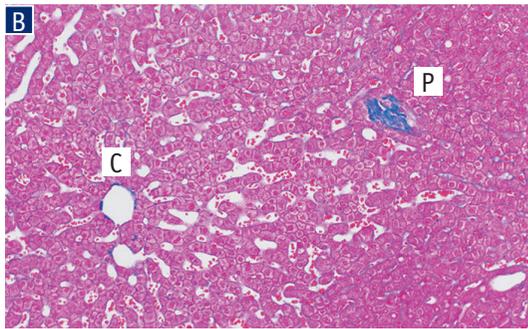
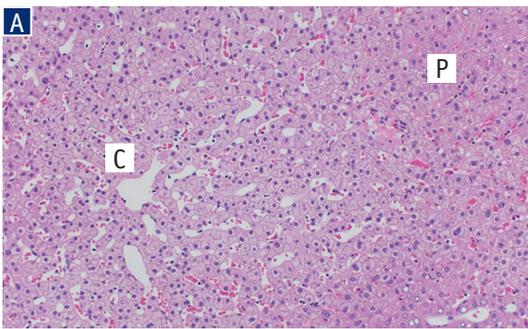


図3 肝組織の弱拡大像 (40倍)
 A: HE染色で、門脈域を“P”、中心静脈を“C”で示している
 B: アザン染色では、線維が青く染色される。HE染色ではほとんどわからなかった門脈域の線維が青く染まっている

- 門脈域には小葉間静脈、小葉間動脈に加えて小葉間胆管があります。この3本の管は鞘状に線維に包まれていることから、門脈域のことをグリソン鞘とも呼びます。
- 小葉間胆管は立方上皮で覆われています。この立方上皮で覆われた管があるかどうかで、中心静脈か門脈域かを見分けることができます。中心静脈の周囲には立方上皮で覆われた小葉間胆管がありません (図4A)。門脈域には立方上皮で覆われた小葉間胆管があります (図4B)。

A2

C型肝炎治療の実際 —C型肝炎治療ガイドライン

point

- ▶ C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する第2世代IFNフリーのDAA治療の著効率は95%以上です。
- ▶ 非代償性肝硬変も含め、“C型肝炎のすべての症例”が抗ウイルス療法の治療対象です。
- ▶ HCV抗体が陽性の場合、肝機能が正常であっても必ず抗ウイルス治療を勧め、一度は肝臓専門医を受診させるようにしましょう。
- ▶ 学会ガイドラインでは、慢性腎臓病患者・透析患者のHCV感染例には、積極的に抗ウイルス治療を行うことを強く推奨しています。
- ▶ ゲノタイプ1型に対するIFNフリー治療は、マヴィレット[®]、ハーボニー[®]、グラジナ[®]+エレルサ[®]が推奨されています。
- ▶ ゲノタイプ2型に対するIFNフリー治療は、マヴィレット[®]、ハーボニー[®]、ソバルディ[®]+リバビリンが推奨されています。
- ▶ ハーボニー[®]、ソバルディ[®]+リバビリン、エブクルーサ[®]は、重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)または透析患者に対しては投与禁忌です。
- ▶ 学会ガイドラインでは、非代償性肝硬変のChild-Pugh分類gradeC症例に対するエブクルーサ[®]投与については、肝臓専門医によって治療方針を決定することとし、投与する場合にはきわめて慎重な経過観察が望ましいとしています。
- ▶ IFNフリー治療失敗症例に対する再治療では、肝臓専門医による治療適応・方針の決定と薬剤選択が推奨されています。

📌Memo：Child-Pugh分類

- 肝硬変の重症度分類で、grade A/B/Cの3段階にわかれます。肝予備能に関係する5項目(脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値)について、それぞれ1~3点のスコア化し、その合計点で判定します。grade A(5~6点)、grade B(7~9点)、grade C(10~15点)と評価されますが、grade Aはすべて代償性肝硬変、grade B/Cはほとんどが非代償性肝硬変です(📖2章G1)。

1 飛躍的に進歩したC型肝炎治療

- 1989年にC型肝炎ウイルスは発見され、わが国では1992年からC型肝炎に対する抗ウイルス療法が行われてきました。当初はインターフェロン (IFN) の単独治療 (筋注あるいは皮下注) でしたが、その際の著効率 (ウイルス排除成功率) は、難治性であるゲノタイプ1型症例で約1割、ゲノタイプ2型症例で5~6割でした。その後、IFNの徐放剤であるペグインターフェロンが開発され、さらに内服薬であるリバビリンを併用することで著効率は向上しましたが、それでもゲノタイプ1型症例で5~6割、ゲノタイプ2型症例で約8割の著効率でした (図1)。

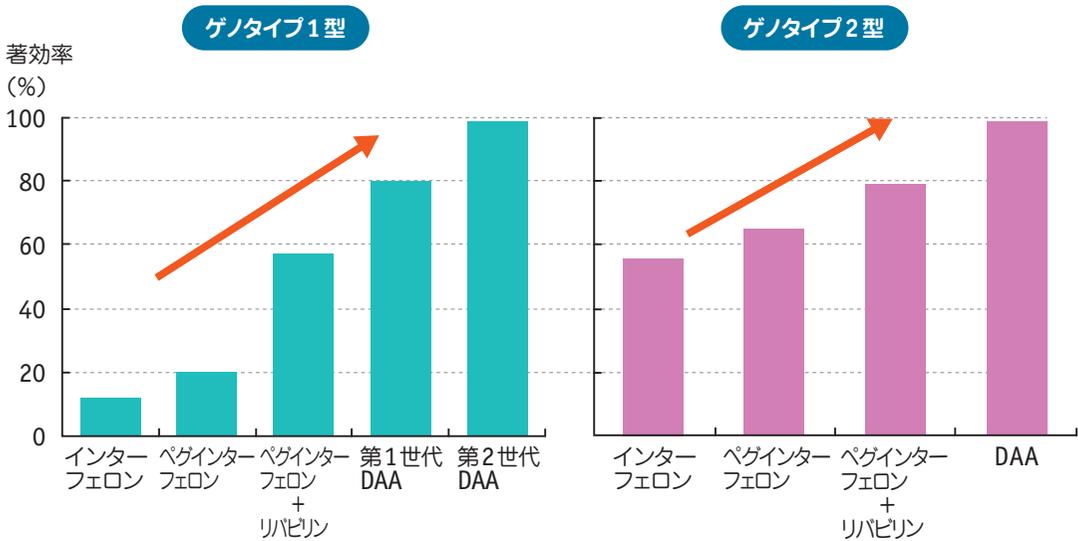


図1 C型肝炎に対する抗ウイルス治療法の進歩

- そこに登場してきたのが、IFNと作用機序がまったく異なる経口の抗ウイルス薬であるDAA製剤 (内服) です (図1章C2)。
- 2011年より、まず従来のIFN治療と新薬のDAAとの併用治療ができるようになりました。最も治療効果が高かったソプリアド® (シメプレビル) と従来の治療法であるペグイントロン® + レバトール® あるいはペガシス® + コペガス® (ペグインターフェロン + リバビリン) との併用治療では、ゲノタイプ1型の初回治療例やIFN治療の再燃例に対する著効率が約9割まで向上しました。しかし、過去のIFN治療で治療中に血中ウイルスが一度も陰性化しなかった無効例での著効率は約4割と低く、また副作用のためにIFNが使用できない症例にはやはり治療ができませんでした。
- 2014年、わが国初のIFNフリーとなるDAA併用治療が開始されました。その後、すべてのゲノタイプに有効な治療薬を含め、新規治療薬が次々と認可されました (図1章C2)。現在、第2世代DAAによるC型慢性肝炎・代償性肝硬変のゲノタイプ1型/2型に対する著効率は、いずれの治療法も95%以上となっています (図1)。

- 2019年、平成最後の年に、これまで抗ウイルス治療の対象外だった非代償性肝硬変にも有効な抗ウイルス治療が登場しました。こうして、平成元年(1989年)に発見されたC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療は、平成の30年間で飛躍的に進歩し、あらゆるステージのC型肝炎症例に対応できるようになりました。

2 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象 —C型肝炎はALT正常でも治療を勧めよう！

- わが国の「C型肝炎治療ガイドライン」¹⁾では当初、“ALT値上昇(30U/L超)あるいは血小板数低下(15万/ μ L未満)のいずれかを満たしている症例”を治療対象としていました。しかし、第2世代IFNフリー治療の登場により、副作用がほとんどなく100%近い著効率が得られるようになったため、2015年の改訂から、非代償性肝硬変を除く“C型肝炎のすべての症例”が抗ウイルス療法の治療対象となりました(2019年より非代償性肝硬変も治療対象となっています)。
- したがって、HCV抗体陽性の場合、肝機能が正常であっても必ず抗ウイルス治療を勧め、一度は肝臓専門医を受診させるようにしましょう。抗ウイルス治療を勧めず、放っておいて肝癌ができると大きな責任が問われることになります。十分にご注意下さい。
- HCV抗体陽性の場合、既感染状態で、既にウイルスが自然に排除された場合があります。まず、HCV-RNA定量検査(PCR法)を行って“検出せず”でないことを確認してから専門医を受診させましょう(HCV-RNA定量検査で“検出せず”であれば、抗ウイルス治療は必要ありません)。
- 上記の通り、“C型肝炎のすべての症例”が抗ウイルス療法の治療対象ですが、その中で“ALT低値(30U/L以下)かつ血小板数高値(15万/ μ L以上)”の症例では、早期の治療導入の必要性は低く、逆に高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群にはできるだけ早期に抗ウイルス療法を行うことが推奨されています(表1)。

表1 抗ウイルス療法の治療対象、早期必要性

〈治療対象〉
<p>すべてのC型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象となるが、ALT(>30U/L)あるいは血小板数(<15万/μL)のC型肝炎症例が抗ウイルス療法の良い治療適応</p> <p>※ ALT(\leq30U/L)かつ血小板数(\geq15万/μL)の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮して抗ウイルス治療の適応を決める必要があるが、高齢者ではALT(\leq30U/L)かつ血小板数(\geq15万/μL)でも発癌リスクは低くはないことに留意すべきである</p>
〈抗ウイルス療法の早期必要性〉
<ul style="list-style-type: none"> ● 高発癌リスク群(高齢者、線維化進展例) 治療への認容性が許せば、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入 ● 低発癌リスク群(非高齢者、非線維化進展例) 速やかな抗ウイルス療法の導入は必ずしも必要ではなく、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法の適応を決める

① 基本的な治療方針

- IFNフリー治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、適切な適応判断がなされた上で行うことが推奨されています。
- C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、ゲノタイプを問わず、初回治療・再治療ともDAA併用によるIFNフリー治療が推奨されています。

◎ 解説 ◎

当初、IFNフリーのDAA治療による肝発癌抑制効果のエビデンスがなかったことから、IFN治療が可能な症例ではIFN治療が推奨されていました。しかし、IFNをベースとした治療は、IFNフリー治療に比べ有効性が低いこと、治療期間が長期にわたること、ならびにIFNによる多彩な副反応がみられることなどにより、2015年のガイドライン改訂から、IFN治療の適格・不適格にかかわらずIFNフリー治療が推奨されるようになりました。IFNフリー治療が始まってから長期間追跡したデータはあまりないですが、DAA治療後3～4年間の肝発癌抑制効果は、IFNをベースとした治療とほぼ同等であることが報告されています。

- 慢性肝炎や代償性肝硬変では、ウイルス排除によって肝発癌や肝不全の発生を抑制することが期待できますので、積極的な抗ウイルス治療の導入が必要です。
- 非代償性肝硬変のChild-Pugh (CP) 分類 (☞ 2章G1) grade C症例に対するIFNフリー治療(エプクルーサ[®])については、肝臓専門医によって治療方針が決定され、投与する場合にはきわめて慎重な経過観察を行うことが推奨されています。

◎ 解説 ◎

国内臨床試験において、エプクルーサ[®]12週間投与に組み入れられたCP分類grade C(10～15点)の症例は10例のみであり、さらにCPスコア13～15点は1例も含まれず、全例が10～12点でした(☞ 2章G1)。また、同じ国内臨床試験において、対照とされたリバビリン併用のエプクルーサ[®]12週間投与が行われたCP分類grade C症例10例のうち、3例が原病の進行、あるいは合併症で死亡しました。このように、現時点ではCP分類grade C症例(特にCPスコア13～15点の症例)に対するエプクルーサ[®]の安全性は十分に検証がなされていません。

- IFNフリー治療でウイルス排除に失敗した症例では、薬剤耐性変異が起こっている可能性があり、次の治療には難易度が高い総合的な判断が必要とされます。このため学会ガイドラインでは、こうしたIFNフリー治療失敗症例に対しては、その症例の発癌リスク、ウイルスの薬剤耐性変異や肝線維化などの難治要因、期待される著効率、および治療不成功に終わった場合のさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して、肝臓専門医が治療適応・方針を決定し薬剤を選択することを強く推奨しています。

Q2

肝機能異常をみたときに 最低限必要な検査は？

1 まずは急性か慢性かの判断を

- 最初に、肝機能障害が急性肝障害か慢性肝障害かを判断します。肝障害の既往がない人は急性肝障害の可能性が高く、一般的にAST (GOT), ALT (GPT) が3桁後半～4桁になることもあります。一方、慢性肝障害ではAST, ALTが2桁～3桁前半のことが多く、急いで対応する必要は少ないと考えます。
- 慢性肝障害の患者で急激に肝機能が悪化するacute on chronicという病態があり、予後が非常に不良であるため注意を要します。この場合も肝機能のチェックが基本で、総ビリルビン (T-Bil), アルブミン (Alb) 値, プロトロンビン時間 (PT) をもとに肝機能評価を行います。アルコールの過剰摂取により発症することが報告されています。

2 確認したい検査項目・問診事項

●肝不全の徴候をチェック

AST, ALT (肝細胞障害の有無), T-Bil, D-Bil, (胆管障害, 閉塞の有無), γ -GTP (アルコール摂取の有無), Alb, PT (肝機能の評価), WBC, リンパ球 (異型リンパ球の出現の有無), 血小板数

→PTが70%以下となり減少傾向であれば、早めに肝臓専門医の受診が必要です。

●原因を究明する

急性肝障害の検査・問診事項に加え、感染症 (HBsAg, HCVAb), 甲状腺機能 (TSH, FT4), 自己抗体 (抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体), 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA- II), 線維化マーカー (ヒアルロン酸, IV型コラーゲン), 画像検査 (腹部超音波検査) により脂肪肝, 肝細胞癌の有無

→上記に加え、アルコール摂取, 性交渉, キス等のウイルス感染の機会の有無, 薬剤変更の有無等の問診が重要となります。

→HCV, HBVによる感染症, NASHや自己免疫性肝炎などは適切な治療を行う必要があるため, 肝臓専門医に紹介する必要があります。

(法水 淳)

Q10

ウイルス性肝炎の治療は高い？ —肝炎治療医療費助成制度を利用しよう

1 ウイルス性肝炎の治療は高い？

- C型肝炎ではDAA治療が奏効するようになりましたが、薬価が非常に高く、一連の治療費は300～500万円です。また、B型肝炎の治療にはインターフェロン治療や核酸アナログ製剤の投与がありますが、核酸アナログ製剤の投与には明確な中止基準が設けられていません。B型肝炎ウイルスは核酸アナログ製剤の内服を中止するとほとんどの場合で肝炎の再燃をきたすので、こうした再燃リスクを考慮して非常に長期間、核酸アナログ製剤が継続投与されていることが大半です。長期間の治療ですので、生じる医療費も非常に高額となります。

2 肝炎治療医療費助成制度について

- **B型肝炎に対して**：B型慢性肝炎・B型肝炎硬変と診断され、インターフェロン治療もしくは核酸アナログ製剤治療を行う人が対象となり、肝炎治療費および治療にかかる検査の費用、治療による軽微な副作用に対する治療費が助成対象となります。核酸アナログ製剤を使用する際、継続が必要な場合は申請を行うことで更新が可能です。
- **C型肝炎に対して**：C型慢性肝炎・C型肝炎硬変と診断され、インターフェロン治療もしくはインターフェロンフリー治療を行う人が対象となります。使用する薬剤により治療期間が異なるため、どの薬剤で治療する予定であるかも申請に必要な情報となります。

- 申請後にかかる負担額は世帯全体の収入に応じて変わります(表1)。
- 申請した月の医療費から助成対象となります。申請前に処方すると助成対象外となるため、申請できたかどうかを患者本人に十分ご確認下さい。

表1 世帯全体の収入に応じた自己負担額

世帯全体の市町村民税課税年額の合算	自己負担額(月額)
23万5千円未満の場合	1万円まで
23万5千円以上の場合	2万円まで

(谷本考史)