

肝炎総論：緒言に代えて

I 肝炎の歴史

- 肝炎と思われる疾患は古くギリシャのヒポクラテスの時代から知られており、「若年者を侵す時に重篤な疾患で黄疸を伴う」と記載されている。近世になると黄疸の流行性発生の記録が目立つようになり、普仏戦争、第一次世界大戦などの戦時中に流行した黄疸は時に戦争の帰趨をも制することがあったといわれている。肝炎の研究が進歩したのは皮肉にも第二次世界大戦中であり、戦後、肝炎には経口感染するものと血液を介して感染するものの2つのタイプがあることが明らかになった¹⁾。その後、肝炎ウイルスのハンティングの時代に入り、Blumbergや大河内らによるB型肝炎の発見²⁾に始まり、A型肝炎ウイルス³⁾、D型肝炎ウイルス⁴⁾、E型肝炎ウイルス⁵⁾が発見され、最終的にC型肝炎ウイルスの発見⁶⁾に至り肝炎ウイルスの全貌がほぼ明らかとなった。
- このように、肝炎の疾患としての認識は黄疸という症候の認識に始まるといえるが、肝炎の本質が肝細胞の障害と死であることを考えると、血清で肝細胞からの逸脱酵素を生化学的に検出する測定法の開発は診断におけるきわめて重要な契機であったといえる。最も早期に開発された肝逸脱酵素のひとつはALPであるが、肝細胞特異性の高いALT（当時はGPTと呼称された）の測定も1960年代に普及し、まさに肝炎ウイルスハンティングの時代と時を同じくして、肝炎の生化学的な診断法も進歩してきたといえる。
- 肝炎は組織学的には肝細胞死と炎症細胞浸潤で特徴づけら

れ、このような組織学的な検査が診断および疾患概念の確立に与えた影響は大きい。慢性肝炎では活動性や非活動性など現代では使用されなくなった分類もあるが、肝生検により肝細胞障害と線維化という2つの因子を明瞭に評価することができ、後者は発癌リスクと密接に関連している。最近のAASLD（米国肝臓病学会）のポジションペーパーでも肝生検は肝臓病の診療と研究の長く続く支柱であり、診断と治療法決定のための標準的なものであると位置づけられている⁷⁾。

II 肝炎の定義と分類

- 肝炎とは肝細胞を病変の主座とした疾患である。肝細胞の障害と死を基本病変とし、種々の程度の炎症細胞の浸潤を伴うことが多い。
- 肝細胞死の存在を示す簡便で最も有用な臨床マーカーは血清ALT値の上昇である。肝炎の定義に関しては、本邦における劇症肝炎の取り扱いにみられるように薬物中毒や虚血性肝障害などのいわゆる肝炎像を伴わないものを除外するという考え方や、またAASLDでの非アルコール性脂肪肝炎の取り扱いにみられるようにやはり薬物性のものを除くという考え方がある。しかし、本マニュアルは肝炎を広く血清ALT値の上昇する疾患として捉え、それらの疾患を網羅し、その基本的な考え方と対処法を簡潔にまとめたものである。
- 肝炎の原因は多様である。肝炎ウイルス（あるいは肝炎ウイルス以外のウイルス）の感染、アルコールや脂肪蓄積による代謝負荷、自己免疫機序、種々の薬剤、遺伝性疾患、虚血あるいはうっ血などの循環器障害により肝障害が生じる。
- 一般に肝炎が6カ月以内に終息するものを急性肝炎、6カ月以上遷延する場合を慢性肝炎とよんでいる。肝炎の治癒の判定には原因が真に除去されたかどうかについて十分に検討する必要がある。たとえば、C型急性肝炎では6カ月以内に

血清 ALT 値は正常化していても、持続感染が成立している場合がある。

- 慢性肝炎では肝炎の持続に伴い臓器の線維化が進行する。線維化により門脈域と肝静脈域が結合し、最終的に正常な小葉構造が乱れ改築された状態（偽小葉）を肝硬変とよんでいる。肝硬変に伴う症候は慢性肝不全と門脈圧亢進症であり、生物学的には肝細胞癌の高リスク病態であることが重要である。
- 肝臓はきわめて予備能が豊富な臓器であり、肝炎の存在は必ずしも肝臓の機能の低下（肝不全）を意味しない。しかし、肝細胞の崩壊が急激かつ過剰な場合、あるいは肝細胞障害が長期に持続し組織が線維で置換された場合には肝不全を引き起こす。急性肝不全、慢性肝不全を発症する典型的な疾患が、それぞれ劇症肝炎と非代償期肝硬変である。劇症肝炎のなかで急性型は高度の肝細胞障害を基盤として肝不全を発症するが、劇症肝炎亜急性型や晩発性肝不全（LOHF）では再生不全を基盤として肝不全を発症する。慢性肝疾患からの肝不全のなかにも、アルコール性肝炎、薬物性肝障害、B型肝炎などのように急性増悪を契機に発症する acute-on-chronic 型肝不全（ACLF）が存在する⁸⁾。再生不全を基盤とする肝不全や ACLF は一般に予後不良である。
- 肝疾患は原因、時間経過、肝予備能により分類できる（図 1）。
- 肝臓は再生能のきわめて旺盛な臓器である。肝炎は急性肝不全を発症し個体が死に至らない限り、原因が除去されれば急速に回復する。最も顕著な例が急性循環不全による肝障害であり、循環動態の回復により急上昇した ALT は急速に正常化する。急性ウイルス肝炎や薬剤性肝障害では ALT 異常はやや遷延化するが数カ月以内に正常化する。
- 肝炎は原因が除去されない場合、慢性肝炎に移行し徐々に線

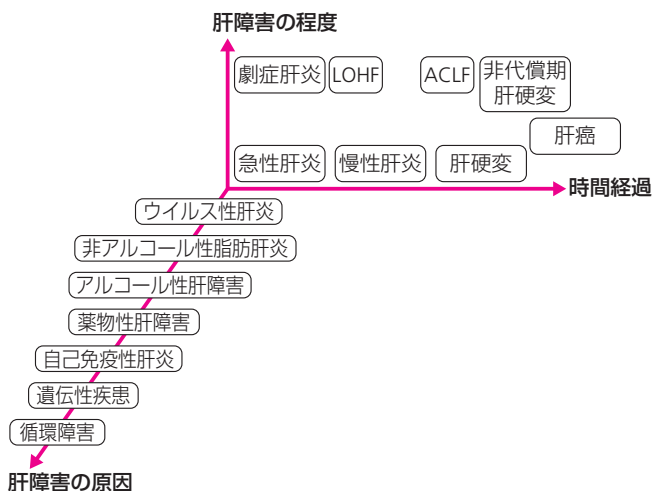


図 1 肝疾患の分類

維化が進行する。肝臓の線維化は原因が除去されれば可逆的であることは動物モデルでは知られていたが、ヒトではまれな現象であると考えられてきた。しかし、C型肝炎に対するインターフェロン治療のように完全に原因を除去することが可能になると（ウイルス学的著効）、このような患者では線維化ステージが改善することが示され⁹⁾、ヒトにおいても肝臓の線維化が可逆的な現象であることが明らかになっている。

Ⅲ 肝細胞死の分子機構

- 一般的に細胞死はアポトーシス、オートファジーを伴う細胞死、ネクローシスの3つに形態学的に分類される¹⁰⁾。アポトーシスは核の凝縮と細胞の収縮・断片化により特徴づけられる細胞死であり¹¹⁾、オートファジーはライソゾームによる細胞内小器官の分解、ネクローシスは細胞の膨化を伴う。

エネルギー消費の視点からはアポトーシスはATPを必要とするが、ネクローシスはATPを必要としない。遺伝学的にはアポトーシスは線虫、オートファジーは酵母がよいモデルになっているが、ネクローシスにはよいモデルが存在しない。

- 肝細胞の障害と死については、組織学的にピースミールネクローシスなどの言葉があったことから、漫然とネクローシスが主体であると考えられてきた。しかし、1990年代にウイルス性肝炎においてアポトーシスが起きていることが明らかになり¹²⁾、2000年代に入ると同様のことが非アルコール性脂肪肝炎でも生じていることが示されるようになった¹³⁾。さらに、このような肝疾患では血清中のアポトーシスマーカーの上昇があり、これが疾患の活動性や進行度と関連していることが示されるようになった^{14, 15)}。一方、アポトーシスでは収縮し断片化したアポトーシス小体が周囲の細胞に即座に貪食され一般に炎症を引き起こさないことから、肝細胞のアポトーシスが血清ALT値の上昇をきたすかどうかについては疑義があったものと思われる。しかし、アポトーシスを自然発症する遺伝子改変マウスにおいて、血清ALT値が上昇することが示され、肝細胞のアポトーシスが血清ALT値の上昇の十分条件であることが証明されている¹⁶⁾。また、近年C型肝炎をはじめとした慢性肝疾患患者に対してカスパーゼ阻害薬の有効性と安全性を探索するパイロット試験が行われており、同薬物の服用によりALTが低下することが示され、血清ALT値の上昇はカスパーゼ依存的な現象すなわちアポトーシスであることが示されている^{17, 18)}。
- C型肝炎をはじめとしたウイルス性肝炎では免疫細胞による肝細胞障害が起こるが、この過程において免疫細胞が発現するFasリガンドあるいはTRAILが肝細胞のデスレセプターを活性化し細胞死のシグナルを入れる過程が重要である。