

肝機能検査

1. 病歴

肝障害で押さえるべき病歴聴取

	聴取項目	考えるべき疾患
現病歴	糖尿病、メタボリックシンドローム、ステロイドの使用、体重変動	NAFLD/NASH
	炎症性腸疾患の有無	原発性硬化性胆管炎
既往歴	ドラッグの使用（注射の回し打ち）	B型肝炎、C型肝炎
	刺青、ピアス歴	B型肝炎、C型肝炎
	性交渉歴（特に男性間）	B型肝炎、C型肝炎
	輸血歴	B型肝炎、C型肝炎
	胆石	胆管炎
家族歴	遺伝性疾患	Wilson病、ヘモクロマトーシス
	自己免疫性疾患（甲状腺異常など）	自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎
飲酒歴	飲酒量（普段、直近）	アルコール性肝障害
薬剤使用歴	新規薬剤・サプリメント・漢方薬	薬物性肝障害
	魚介類の生食	A型肝炎
	生肉（ブタ、イノシシ、シカ）摂取	E型肝炎
	肝炎流行地への渡航歴	A型肝炎、E型肝炎

※飲酒歴

過剰な飲酒とは、1日平均純エタノール 60g 以上（日本酒換算だと 1日 3合以上）の飲酒（常習飲酒家）をいいます。ただ女性や ALDH2 活性欠損者では、1日 40g 程度の飲酒でもアルコール性肝障害を起こす可能性がある。

※薬剤使用歴

特に鉄剤は肝障害を誘導する場合がありますので要注意です。少なくとも数カ月以内に開始した薬剤は必ず確認する。

2. 身体所見

1) 視診

① 黄疸

血中の総ビリルビン値（後述）が 3ml/dl 以上ある

② クモ状血管腫・手掌紅斑・腹壁静脈怒張

a) クモ状血管腫

首や胸や上腕などに、くもの巣状の毛細血管が浮き出て赤い発疹として見える状態

b) 手掌紅斑

手掌が斑状に赤くなる症状で、こちらも血管拡張作用がありエストロゲンの代謝障害が原因

c) 腹壁静脈怒張（メデューサの頭）

臍を中心として放射状に広がる怒張した皮下静脈

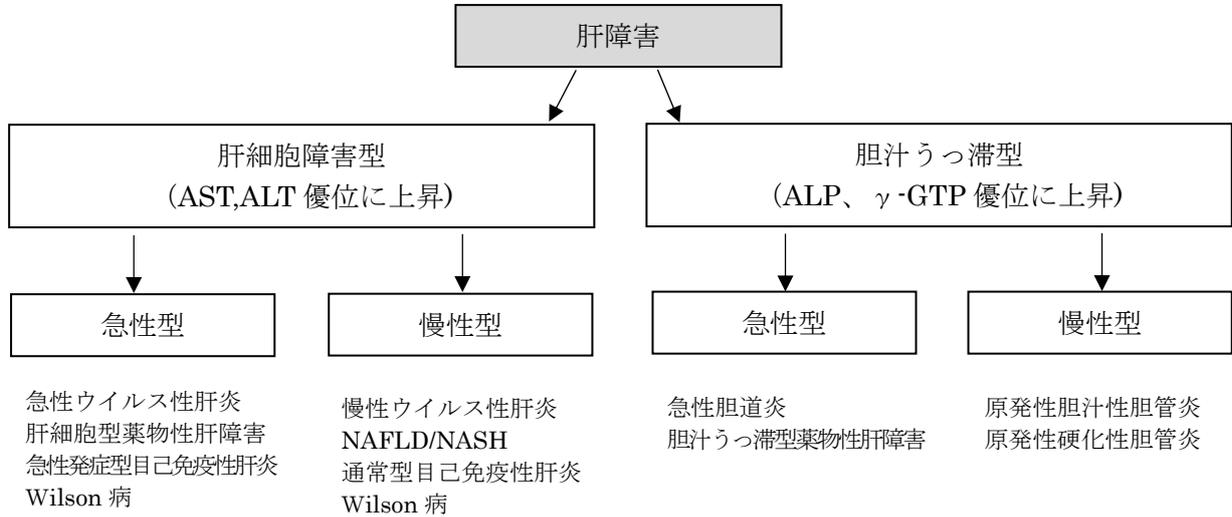
③ 羽ばたき振戦

2) 触診

① 肝腫大

- ② 脾腫
- ③ 腹水
- ④ 右心不全兆候（頸静脈怒張、浮腫、肝腫大）

3. 血液検査



肝障害の分類と代表的な肝疾患

- 1) 肝細胞障害を反映する項目 : AST、ALT、LDH
- 2) タンパク合成能を反映する項目 : PT、アルブミン、ChE
- 3) 胆汁うっ滞を反映する項目 : アンモニア
- 4) 肝線維化を反映する項目 : 血小板

肝障害が出現してから6ヵ月以内の場合は急性肝障害、
6ヵ月以上持続して肝障害を認める場合には慢性肝障害

1) 肝細胞障害を反映する項目

- ① AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) : 基準値 11~33 U/L
GOT(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)と同義。
ASTは肝細胞内に存在しているが、ほかにも筋細胞内や赤血球内にも存在している。AST上昇をみたら肝疾患ばかりを考えるのではなく、心筋梗塞や溶血性疾患を鑑別する。
- ② ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ) : 基準値 6~43 U/L
GPT(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)と同義。
肝細胞障害に対する特異性はASTよりも高い
肝細胞中ではASTの方がALTよりも多く存在するため、通常はAST>ALTでASTとALTがともに正常範囲内になる。なので、仮にASTとALTが正常であっても、AST<ALTの場合には慢性肝炎や脂肺肝の可能性を考える。
血中の半減期はASTが約5~20時間なのに対して、ALTは約40~50時間であり、ALTの血中半減期がASTの血中半減期よりも長い。例えば急性肝炎で来院した際に、AST優位であればまだ急性期であると判断し、ALT優位であれば急性期を過ぎていると判断する

③ LDH（乳酸脱水素酵素）：基準値 120～245 U/L

LDH アイソザイム分画から推定される障害部位と疾患

LDH アイソザイム	障害部位	考えるべき疾患
LDH1、LDH2 優位	赤血球、心筋	溶血性貧血、心筋梗塞
LDH2、LDH3 優位	白血球、肺	白血病、悪性リンパ腫
LDH3、LDH4、LDH5 優位	腫瘍	転移癌
LDH5 優位	肝臓、骨格筋	肝癌、うっ血肝、急性肝炎

2) タンパク合成能を反映する項目

① PT（プロトロンビン時間）：基準値 80～120%

PTは肝臓で産生される凝固因子のうちフィブリノゲン（第Ⅰ因子）、プロトロンビン（第Ⅱ因子）、第Ⅴ因子、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子といった外因系の凝固因子の活性を総合的に評価する検査。

肝疾患でPTの延長は肝臓における凝固因子の産生の低下を意味する。注意すべきなのは、PTはビタミンKの影響を受けるため、ワルファリンの服用中であつたり、低栄養状態でビタミンKが欠乏している場合にはPT活性が低下する。

Cild-Pugh 分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度	時に昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清総ビリルビン値(mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	3.0<
血清アルブミン(g/dL)	3.5<	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン時間(%)	70<	40～70	<40

② アルブミン：基準値 3.8～5.2 g/dL

アルブミンは肝臓で合成されるタンパクであり、肝臓のタンパク合成能を反映する急性肝障害の評価項目としては不適ですが、肝硬変のような慢性肝疾患の評価項目としては有用です。低アルブミン血症をみた場合には、その原因が①アルブミン産生の低下（慢性肝疾患の存在を疑う）、②体外への漏出（腎疾患や腸管病変を疑う）、③栄養不良（食事摂取の確認、消化管吸収障害を疑う）、④代謝亢進（甲状腺機能亢進症を疑う）のどれなのかを考える

③ ChE（コリンエステラーゼ）：基準値 100～240 U/L

肝細胞で産生されるタンパクで、タンパク合成および栄養状態の指標になります。ChEの上昇が体重と連動している場合は、肝疾患においては脂肺肝の指標にもなる。

肝疾患以外では、糖尿病、ネフローゼ症候群、甲状腺機能亢進症でChEが上昇する。ChEが低下する場合は慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、劇症肝炎）と低栄養状態を考える。

④ コレステロール

3) 胆汁うっ滞を反映する項目

① ALP（アルカリホスファターゼ）：基準値 80～260 U/L

ALPは肝胆道系酵素の1つで、肝臓や胆管に分布。

ALP 上昇を認める場合、総胆管結石や膵臓、胆道系腫瘍が原因の胆道系閉塞起点によるものと、薬物性肝障害、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎など肝内胆汁うっ滞によるものがある。

ALP 高値から推測可能な疾患

ALP アイソザイム	高値を示す主な疾患
ALP1 (高分子)	肝内胆汁うっ滞、閉塞性黄疸、肝浸潤、占拠性病変
ALP2 (肝性)	ほぼすべての肝胆疾患
ALP3 (骨性)	骨転移、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症
ALP4 (胎盤性)	妊娠後期、生殖器系腫瘍
ALP5 (小腸性)	血液型 B 型・O 型 (分泌型) の人の食後 肝硬変、慢性腎不全、糖尿病
ALP6 (免疫グロブリン結合性)	潰瘍性大腸炎の活動期、関節リウマチ

② γ - GTP (γ - グルタミルトランスペプチダーゼ) :

基準値成人男性 10~50 U/L、成人女性 9~32 U/L

肝臓の γ - GTP は肝細胞毛細胆管膜から胆管上皮に分布しています。 γ - GTP はアルコールや薬剤 (向精神薬, 睡眠薬, 抗てんかん薬, 抗癌薬) により上昇する。

γ - GTP はほかにも閉塞性黄疸や肝内胆汁うっ滞でも上昇するが、この場合は ALP などほかの肝胆道系酵素も一緒に上昇する。

③ ビリルビン : 基準値 0.2~1 mg/dL

ビリルビンは、通常では総ビリルビンが測定されるが、この総ビリルビンは直接ビリルビンと間接ビリルビンからなる。したがって、総ビリルビン値が 1.0 mg/dL 以上である場合には、直接ビリルビン値も測定して、直接ビリルビン優位なのか間接ビリルビン優位なのかを調べる。

間接ビリルビンが高値になるのは、体内でビリルビンが大量に生成されているような場合か、抱合障害により間接ビリルビンが直接ビリルビンに変換できないような場合である

2 つのビリルビンの値から考えるべき疾患

	考えるべき疾患
間接ビリルビン優位	溶血性貧血、体質性黄疸、重症肝不全
直接ビリルビン優位	肝細胞障害、肝内胆汁うっ滞、胆道閉塞

次に直接ビリルビンについてですが、肝細胞障害、肝内胆汁うっ滞そして胆道閉塞で高値になります。ほかの肝細胞逸脱酵素 (AST, ALT) や胆道系酵素 (γ - GTP, ALP) とともに評価し、さらに腹部エコー検査で胆管結石や悪性腫瘍の有無を評価する。

4) 代謝を反映する項目

アンモニア : 基準値 40~80 μ g/dL

アンモニアは腸内細菌のアミノ酸オキシダーゼによる食事由来の窒素化合物の酸化や、腸管壁から腸管内に拡散した尿素のウレアーゼによる分解の結果として生成され、門派血中に吸収されます。したがって重症な肝障害および門派シャントがある場合に血中のアンモニア濃度が上昇することが多い。(しかし重症度と比例しない、必ずしも高値でも肝性脳症にはならない。血中アンモニア濃度を測定する際には空腹・安静時に採血する必要がある。さらに、検体を常温にしばらく置いていると赤血球からアンモニアが遊離して高値になるので、採血後はすみやか

に検体スピッツを提出する。

5) 肝線維化を反映する項目

血小板：基準値 $15\sim 35\times 10^4/\mu\text{L}$

慢性肝炎から肝硬変に進行すると徐々に血小板数が減少し、最近では、血小板数は肝臓の線維化の程度を推定する指標としても用いられる。

血小板数が低下する原因としては2つのことを考える。1つ目は、脾機能亢進により血小板の破壊が亢進するということ。2つ目は、肝臓で合成されるトロンボポエチンは、骨髄巨核球を増殖させ、血小板を増加させる役割を担っており、肝障害が進行するとトロンボポエチン活性が減少する。

1 肝胆道系酵素上昇

1) 肝細胞逸脱酵素

組織学的単位でいう肝小葉のどこに局在する肝細胞が障害されたかによって、血中に逸脱する酵素が異なる。肝小葉 (acinus: 細葉) は門脈血流によって、門脈周辺域 (zone 1)、小葉中間帯 (zone 2)、小葉中心域 (zone 3) に分けられ、zone 1~2 では酸素や栄養の豊富な血流が流れ、zone 3 では酸素分圧の低い血液が流れる。したがって、血流障害などが原因の低酸素による障害を受けやすいのは中心静脈周囲に位置する zone 3 であり、術後肝不全など循環不全に伴う血流障害による低酸素性肝障害の場合は **AST>ALT** を呈することが知られている。(AST は zone 3 に多く、ALT は zone 1 に多いといわれます)。また、zone 1 の肝細胞は、ミトコンドリアを多く含み、糖新生、脂肪酸の β 酸化、アミノ酸・コレステロール合成に関与することなどから、非アルコール性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)では **ALT>AST** が多いといわれている。一方で、肝炎ウイルスに対する免疫反応は門脈域がメインで生じるため、慢性肝炎のときは比較的ALTの値を指標にすることが多い。肝小葉全体では、AST が ALT の 2~3 倍存在するため、健常人では **AST>ALT** であり、また肝障害が発生した直後の極期では **AST>ALT** となるが、**ALT** の半減期が **AST** より長いために回復期では **AST<ALT** となることに注意。

2) 胆道系酵素

ALP や γ -GTP が有名、ALP は胆道系 (胆嚢・胆管) の上皮細胞 (毛細胆管) の細胞膜に多く含まれるエネルギー代謝にかかわる酵素の1つ。したがって、この上皮細胞が炎症や胆汁の流出低下などで破壊されると、血液中にたくさん出てきて高値になるため、肝臓や胆道の変化 (結石や腫瘍) を調べる検査の1つとして利用される。総胆管結石や腫瘍による閉塞性黄疸が生じると、胆管上皮細胞の破壊により **ALP** は基準値の数倍に上昇する。また、抗菌薬などの薬剤を飲んで起こる薬物性肝障害でも、黄疸とともに数倍に上昇する。これは、胆汁の流れが滞ることにより胆管内圧が上昇することで、ALP の合成が亢進するためである。すなわち逆流と合成亢進のために **ALP** が異常な高値となる。

γ -GTP は肝細胞や毛細胆管の細胞膜に結合して存在する膜酵素で、腎臓の近位尿細管、膵臓、肝臓等に多く存在するが、血中濃度の増減に影響するのはほとんどが肝胆道由来のものといわれている。AST, ALT 等とは異なり、細胞からの逸脱酵素として血中に漏れ出るだけでなく、胆汁のうっ滞 (胆汁酸の界面活性作用により、膜結合性 γ -GTP が可溶化し血中に遊出する) や、毛細胆管上皮細胞における γ -GTP の誘導 (生合成) 亢進 (これを酵素誘導という) など、いくつかのメカニズムで血清中の γ -GTP が上昇する。したがって、肝臓内の毛細胆管レベルの障害で上昇します

し、そのほかにも ALP は正常値にもかかわらず γ -GTP が上昇している場合は、胆管上皮細胞の障害による逸脱ではなく、酵素誘導により血清中の値が高くなっていると判断する。(アルコールや薬剤などが原因となることが多い)

3) その他：総胆汁酸 (TBA)

胆汁酸は肝臓でコレステロールから生合成されるステロイド誘導体です。胆汁中の主要成分です。大部分の胆汁酸は、腸管より再吸収され門脈を通り肝臓に達するきわめて閉鎖的な腸肝循環を行っています。正常では末梢血中には微量しか漏出されないため、**血中濃度の上昇は肝臓内の胆汁酸代謝の障害 (肝内胆汁うっ滞や肝外胆管閉塞) による腸管への胆汁排泄障害を意味します。**胆汁中への分泌障害、肝臓に戻る門脈循環経路の障害、肝細胞への取り込み障害がある場合は、胆汁酸が全身循環系に流入するため、**血中の総胆汁酸 (total bile acid : TBA) は高値を示します。**

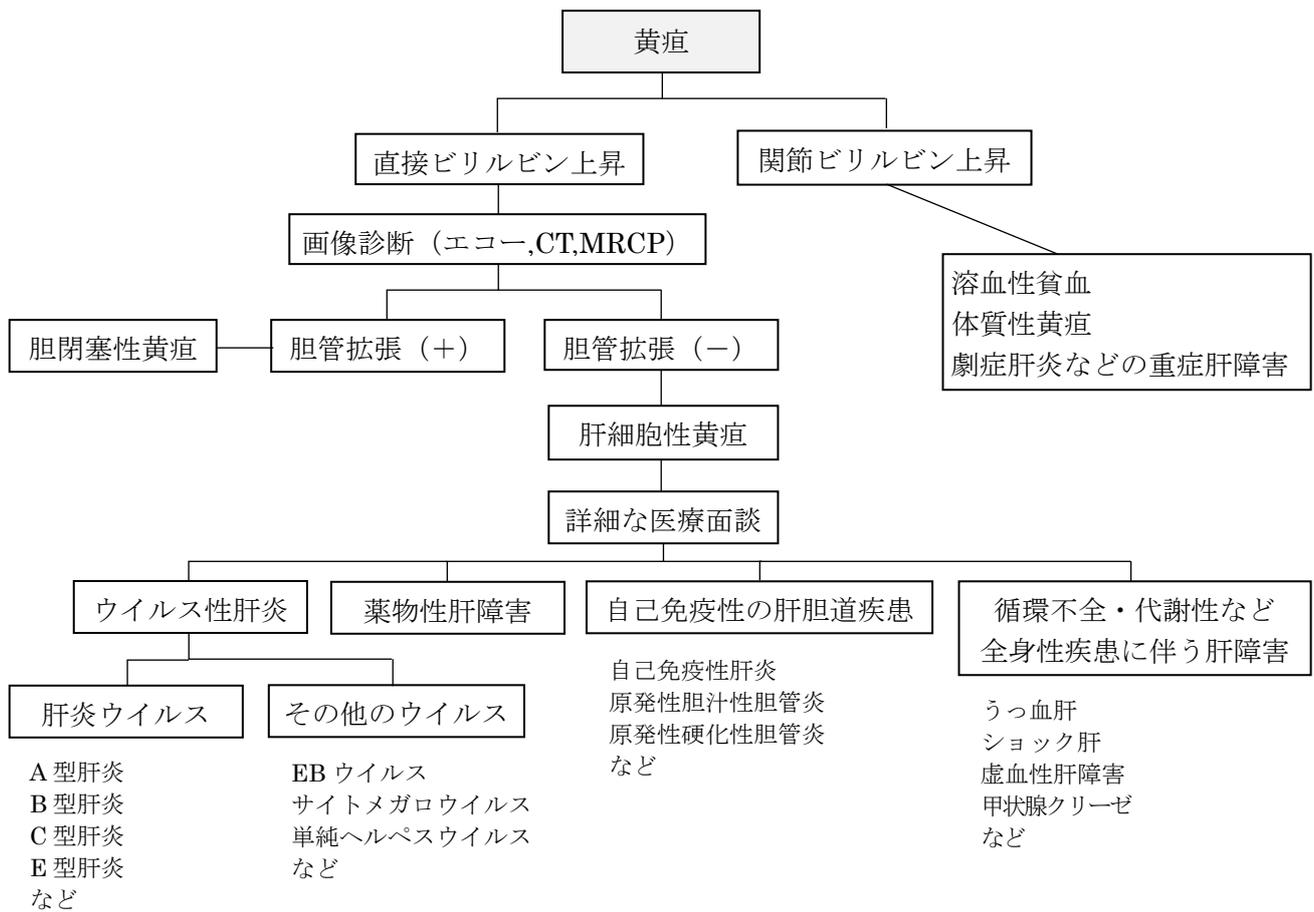
胆道系酵素である ALP や γ -GTP とは異なり酵素誘導は受けないため、理論上は胆汁うっ滞の有無を正確に判断でき、スクリーニングとしての特異度は高いといわれています。注意点としては、下部消化管からの再吸収が障害された際は低値を示すため、評価が難しい場合があります。また、高コレステロール血症治療薬である胆汁酸吸着レジンのコレスチミド (コレバイン) の内服により腸管からの再吸収が低下し低値を示します。このほか、ウルソデオキシコール酸 (ウルソ) の利胆作用により内服後に胆汁酸が増加し検査値に影響するため、ウルソデオキシコール酸内服時は内服後 2 時間以上経過してから採血する必要があります。なお、TBA は食事摂取により上昇するため、**空腹時採血の必要がある。**

4) その他

通常は肝障害を呈するときに腹痛は認めません (痛みが認められるのは、急性肝炎時の肝腫大による肝被膜伸展からくる自発痛、ないし右季肋下で肝触知による軽度の圧痛くらいです)。さらに、**高熱は通常のウイルス性肝炎では認めない。**

黄疸を呈する疾患の鑑別としては、**胆管拡張の有無により閉塞性黄疸と肝細胞性黄疸を鑑別する。**尿所見も参考になり、**閉塞性黄疸の場合には尿中ビリルビン (+)、尿ウロビリノゲン (-) を呈するのに対し、肝細胞性黄疸の場合には、尿中ビリルビン (+)、尿ウロビリノゲン (+) を呈することが多いとされる。**

一方、肝細胞性黄疸をきたす疾患は、大きく 4 つの要因に分けて鑑別を進めるとよい。



《黄疸の診断フローチャート》

肝細胞障害の要因診断に必要な血液検査項目

肝細胞障害の要因	診断に必要な血液検査項目 (代表的なもの)
A型肝炎ウイルス：HAV	IgM型HA抗体
B型肝炎ウイルス：HBV	HBs抗原、IgM型HBc抗体、HBV-DNA
C型肝炎ウイルス：HCV	HCV抗体、HCV-RNA
E型肝炎ウイルス：HEV	IgA型HEV抗体、HEV-RNA
EBウイルス：EBV	IgM型VCA抗体
サイトメガロウイルス：CMV	IgM型CMV抗体、IgG型CMV抗体のペア血清
単純ヘルペスウイルス HSV	IgM型HSV抗体
薬物性肝障害	IgE、好酸球数、薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST)
自己免疫性肝炎：AIH	抗核抗体、IgG
原発性胆汁性胆管炎：PBC	抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリアM2抗体、IgM
原発性硬化性胆管炎：PSC	(特異的な血液検査はない、陰性所見と画像診断で)
甲状腺疾患	TSH、FT3、FT4
循環不全	BNP

<ビリルビン上昇時の鑑別>

老廃した赤血球から脾臓で間接ビリルビンが産生され、アルブミンと結合して肝臓に運ばれ、肝細胞内でグルクロン酸抱合されることによって脂溶性から水溶性に代謝された直接ビリルビンが胆汁として十二指腸に排泄され、腸内細菌の作用によりウロビリノーゲン、ステルコビリンとなって体外に排泄、ないし一部は腸肝循環によって再吸収される。

肝胆道疾患で黄疸が出現するときには、必ず肝細胞障害ないし胆汁うっ滞が存在する（指摘できる）はず。したがって、ビリルビンのみ上昇するなど、その他の肝胆道系酵素の異常が顕著ではない場合には、肝臓以外の要因を考える必要がある。

○ 極度の AST, LDH 上昇と PT (プロトロンビン時間) 低下などをみたときに、たちどころに「劇症肝炎」などと思わずに、心筋梗塞や心タンポナーデといった急性心不全などの除外も頭に浮かべる必要がある。

<AST・ALT・ALP の上昇から鑑別>

1、肝細胞の膜の透過性が亢進した場合や、細胞死を起こした場合には、肝細胞に豊富に含まれる AST や ALT を代表とする酵素（タンパク質）が血中に放出される。ここで大切なことは、AST・ALT の放出は肝細胞が死ぬ時のみではないということ。したがって、単に膜の透過性亢進による AST・ALT の上昇の場合、肝臓予備能の指標〔アルブミン、PT（プロトロンビン時間）、黄疸など〕に影響を与えないこともある。

ただし、そうは言っても膜の透過性亢進だけで長期にわたって AST・ALT が上昇し続けることは稀であり、半年以上の肝機能異常があれば肝臓の線維化が懸念される慢性肝炎といえる。

※AST・ALT が上昇しない肝細胞障害のタイプがある

例えば転移性肝腫瘍に代表されるように、肝細胞と血流・栄養の競合を伴う占拠性病変では、腫瘍の影響で肝細胞は消失するが、細胞内消化などの機構により細胞内のタンパク質はあまり血中に放出されないため（こういった場合の肝細胞死をアポトーシスとよぶ）、AST・ALT の上昇をあまり認めない。門脈血流障害などによる肝臓の萎縮でも同じ理由で AST・ALT は上昇しない。

2、AST・ALT の特徴と上昇パターン

肝臓では AST は ALT の 3 倍程度の含有量があります。また、ALT の方が AST よりも逸脱しやすく、半減期は AST が約 5～20 時間、ALT が約 40～50 時間程度。したがって肝細胞障害の急性期には肝臓に多く含まれる AST 優位な上昇を、慢性期になれば半減期の長い ALT 優位の上昇を示すことが多い。また、肝硬変にまで至ると、いったん AST や ALT 量の変動が落ち着いた後の肝障害となり、再び AST 優位の上昇を示すようになる。

3、AST・ALT・ALP 上昇を示す代表的な疾患

肝障害のタイプは肝細胞障害型、胆汁うっ滞型に加えて、混合型の 3 種類に分けられる、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎などは肝細胞障害型で AST・ALT が上昇するが一般に ALP 上昇を認めることはない。一方、胆石症や腸管炎、原発性硬化性胆管炎や原発性胆汁性胆管炎は胆汁うっ滞型であり、ALP 上昇が主になる。また薬物性肝障害は混合型を呈することがある。

決して見逃してはいけないのは急性肝不全・慢性肝不全（肝硬変）である。そこで、肝臓予備能がわかるコリンエステラーゼ、PT や総ビリルビン・直接ビリルビン、アンモニアの測定が必要となる。

○肝炎ウイルス以外が原因：

IgM-HA 抗体陰性，IgM-HBc 抗体陰性，HBs 抗原陰性，HCV-RNA 陰性，IgA-HEV 抗体陰性，抗核抗体陰性（自己免疫性肝炎の否定），既知のウイルス感染症の否定

2 肝炎ウイルス以外の急性肝障害で鑑別すべき疾患

- ① 薬物性肝障害（薬剤服用歴の確認，薬剤感受性試験，好酸球の増加）
- ② 自己免疫性肝炎の急性発症型（自己抗体陽性， γ -グロブリン高値）
- ③ 肝循環障害〔血圧低下のエピソード，DIC:播種性血管内凝固症候群〕の合併
- ④ Ebstein-Barr ウイルス（EBV）による伝染性単核球症とサイトメガロウイルス（CMV）感染

1) Ebstein-Barr ウイルス（EBV）感染

EBV 感染は唾液を介して感染し、別名キス病（kissing disease）とも命名されており、病歴聴取で、そのような機会がなかったか確認する。EBV 感染例では、しばしば末梢血に多数の異形リンパ球、単核細胞の増加を認め、これが感染を疑う所見となる。EBV 感染では、VCA-IgM 型抗体、VCA-IgG 型抗体、VCA-IgA 型抗体、抗 EBNA 抗体の組み合わせで初回感染か否かの診断を行う。初回感染は、①VCA-IgM 抗体陽性、②VCA-IgG 抗体が 640 倍以上の高値またはペア血清で 4 倍以上の上昇、③抗 EBNA 抗体の陽転化またはペア血清で 4 倍以上の上昇、のいずれかの場合に診断する。

2) サイトメガロウイルス（CMV）感染

CMV 感染は、初回感染の場合と再賦活することで生じる日和見感染として発症する場合がある。CMV の診断は、①CMV-IgM 抗体が陽性、②CMV-IgG 抗体がペア血清で 4 倍以上の上昇、③CMV 抗原陽性、のいずれかで診断できる。

CMV 感染例でも、しばしば末梢血に多数の異形リンパ球、単核細胞の増加を認める。

3 慢性肝炎の診断とそのポイント

- ① 肝細胞障害を示す ALT，AST 値の異常が 6 ヶ月以上持続する
- ② HCV-RNA 陽性（C 型）または HBs 抗原陽性（B 型）が 6 ヶ月以上持続する
- ③ 肝生検で慢性肝炎の組織像所見を認める
- ④ 脂肪肝、非アルコール性脂肪肝、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、アルコール性肝炎、などの肝障害を否定できる

1) B 型慢性肝炎

HBs 抗原陽性で B 型急性肝炎ではないと臨床的に判断できた時点で B 型慢性肝炎と診断して問題ありません。ウイルス増殖の指標として HBe 抗原-抗体系、HBV - DNA 量などの検査法があり、抗ウイルス薬での治療中は、これらのウイルス増殖マーカーをモニタリングします。

2) C 型慢性肝炎

血中 HCV-RNA が 6 ヶ月間持続陽性であることを確認する。

例えば DAA：（直接作用型抗ウイルス薬）で治療を受けてウイルス学的には完治しました。このような患者さんの検査所見は、**HCV 抗体陽性・HCV - RNA 陰性の C 型肝炎ウイルス感染の既往パターン（問題ない）**を示す。HCV 抗体だけではなく HCV - RNA 陽性を確認することは、このように完治した患者さんを誤って治療対象者としないうるためにも必要となる。

4 肝炎ウイルス以外の慢性肝障害で鑑別すべき疾患

- 1) 脂肪肝，非アルコール性脂肪肝炎
 - ① エコー検査
 - ② ALT, AST の上昇は認められても、多くは 50~150 U/L 程度の軽度の上昇例。コリンエステラーゼの高値、コレステロールや中性脂肪などの脂質異常症を伴う例が多い
 - ③ 非アルコール性脂肪肝炎は、脂肪肝の所見に加えて肝線維化進展の所見（血小板数の減少、肝線維化マーカーの上昇）があった場合に疑う。
- 2) 自己免疫性肝炎
 - ① 多くは中年以降の女性
 - ② 肝炎ウイルスマーカーが陰性
 - ③ 高 γ -グロブリン血症（2 g/dL 以上）
 - ④ 抗核抗体をはじめとする自己抗体が陽性
 - ⑤ 副腎皮質ホルモンなどの免疫抑制薬が有効
- 3) 原発性胆汁性胆管炎
 - ① 中年以降の女性に多く、**皮膚掻痒感**を初発とする例が多い
 - ② ALP などの胆道系酵素の上昇、総コレステロール上昇、IgM の上昇。抗ミトコンドリア抗体（AMA）が高頻度に陽性
- 4) アルコール性肝障害
 - ① 飲酒歴：日本酒 1 日 3 合相当以上、5 年以上継続
- 5) Wilson 病
 - ① 血清セルロプラスミン低値。尿中銅排泄の増加。肝生検組織中の銅含有量増加。
 - ② 肝障害以外に**神経症状（錐体外路症状）**、角膜 Kayser-Fleischer 輪を認める

急性肝炎の肝機能検査

■ はじめに

劇症肝炎の原因はさまざまです。頻度は減少していますが HBV (B 型肝炎ウイルス) が主要な原因の 1 つであり、HCV (hepatitis C virus : C 型肝炎ウイルス) や自己免疫性肝炎も頻度は少ないですが劇症肝炎の原因の 1 つでもある。

急性型は急激に肝細胞破壊が進行し発症から 10 日以内に脳症が出現する。トランスアミナーゼが非常に高く上昇し、誰が診ても重症であることが容易にわかるケースが多い。一方、亜急性型は肝細胞破壊が緩徐に進行するので、重篤感に乏しい。したがって亜急性型では、ゆっくり進行する肝障害の危険性を早く察知することが臨床的には重要となる。

[総ビリルビン(基準値 : 0.2~1 mg/dL)] と低下するバイオマーカー [コリンエステラーゼ(基準値 : 135~413 U/L)] を組み合わせて劇症化確率を判定する。

興芝の劇症化予知式

$$\lambda = -0.89 + 1.74(\text{成 因}) + 0.056 \times \text{T-Bil} - 0.014 \times \text{ChE}$$

成 因 : 1 点(HAV, HBV)

2 点(その他)

$\lambda > 0$: 劇症化確率 50%以上

$$P(\text{劇症化確率}) = 100 / (1 + e^{-\lambda})$$

e : 自然対数の底

HAV や HBV の急性感染は原因が急速に排除されるので 1 点としている。

■ 危険な肝障害の見分け方

まず全臨床経過におけるトランスアミナーゼ値の推移をプロットしてみる。ピークが 1 つまたは 2 つで、ピーク後にトランスアミナーゼが急速に低下するケースは、肝臓が壊れ過ぎない限り予後は良好となる。

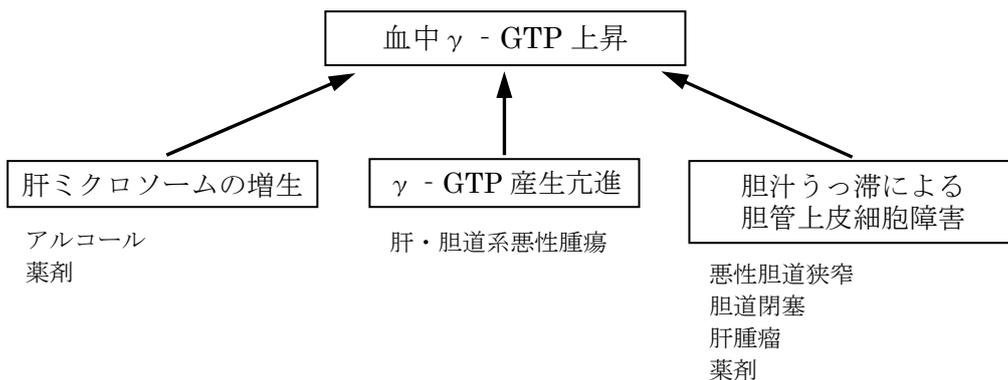
採血データで BUN 低値 (2 mg/dL 以下)、ビリルビンの D (直接) /T (間接) 比低値 (0.2 以下) となったら、ウレアサイクル機能も抱合能も障害されているのできわめて重症であると診断される。一方、経過中のトランスアミナーゼのピークが 3 つ以上 (多峰性変動) の場合、肝細胞破壊の原因が持続していると経過から推定できる。

データを見てアルブミン、コリンエステラーゼ、コレステロールが低下、総ビリルビン上昇していたら現在進行している肝障害は危険な徴候を示している、と考える。PT (プロトロンビン時間) にだけ注目していると対応が遅れるので注意が必要となる。

■ 治療開始のタイミングと方法

治療のためステロイドの導入をいったん控えてウルソデオキシコール酸 (ウルソ) 600mg とグリチルリチン酸一アンモニウム (強力ネオミノファーゲンシー) 60ml の静注

< γ - GTP 異常 >



《 γ - GTP 上昇のメカニズム 》

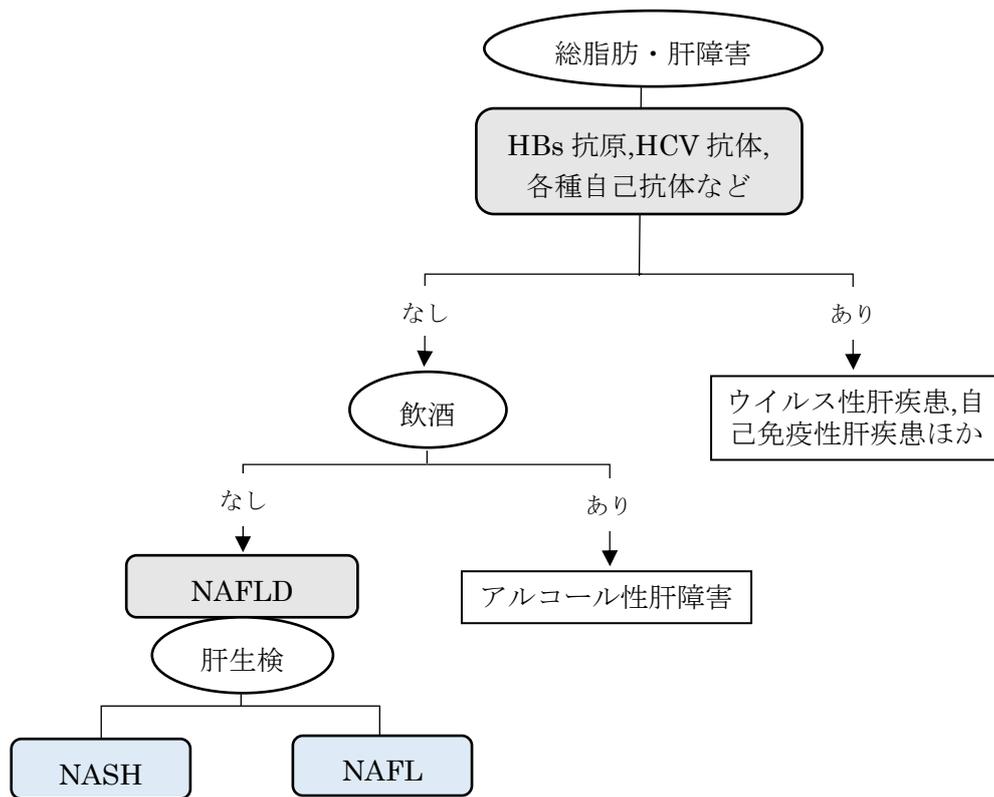
	0	200	400	600	(U/L)
基準値	↔				
急性肝炎	↔				
慢性活動性肝炎	↔				
慢性非活動性肝炎	↔				
非代償性肝硬変	↔				
アルコール性肝障害	↔				
肝内胆汁うっ滞	↔				
閉塞性黄疸	↔				
原発性肝癌	↔				
NAFLD	↔				

γ - GTP が上昇する疾患

■ γ - GTP と NAFLD/NASH

γ - GTP 上昇の原因の 1 つに NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease : 非アルコール性脂肪性肝疾患) がある。

非飲酒者による γ - GTP の上昇は内臓脂肪蓄積や脂肺肝と相関し、肝臓におけるインスリン抵抗性を反映している可能性が示唆されており、脂質や血糖など代謝因子が影響していると考えられている。また NAFLD のなかには NASH (non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪性肝炎) とよばれる肝硬変や肝癌に進展する可能性のある病態も含まれる。



NAFLD/NASH 診断フローチャート

NAFIC score

検査項目	カットオフ値	スコア
フェリチン	男性 $\geq 300\text{ng/mL}$ 女性 $> 200\text{ng/mL}$	1
インスリン	$\geq 10 \mu\text{U/mL}$	1
IV型コラーゲン 7S	$\geq 5.0\text{ng/mL}$	1

2以上なら NASH の可能性が高い

○NAFLD に隠れた心血管イベント

NAFLD の方を診たら肝臓の診療のみで終わらず、この患者の最大の死因は心血管イベントのため予防が必要

薬物性肝障害

薬物性肝障害 (drug-induced liver injury : DILI)

1 DILI の病態

DILI は AST/ALT 上昇が主となる肝細胞障害型、ALP/ γ -GTP 上昇が主の胆汁うっ滞型、および両者が混在した混合型に分類される。

2 被疑薬の推移

最も DILI の発症が高頻度なものは抗菌薬次いで神経科薬 (10%) ですが、健康食品や漢方薬がそれぞれ 10%・7%と報告されている。

3 DILI の診断

(表 1)

4 鑑別疾患

1) 自己免疫性肝炎

自己免疫性肝炎は通常緩徐に経過し、慢性肝炎として診断されますが、ときに急性肝炎様に発症することがあります。この場合、抗核抗体や IgG 上昇といった特徴的なマーカーを欠くことが多く、DILI との鑑別が困難な場合がある。

抗核抗体陰性、血清 IgG が基準値範囲内だからといって安易に DILI と考え、被疑薬の中止だけを指示しこれでよくなると即断して漫然と経過をみているうちにどんどん肝障害が悪化し、肝不全へ陥ってしまうケースが今でもある。

2) 急性胆管炎

急性胆管炎は典型例では発熱・黄疸・腹痛がみられることはよく知られている。

急性腸管炎との鑑別には腹部エコー検査や腹部 CT など画像検査を行う必要がある。

5 薬物リンパ球刺激試験 (DLST) の落とし穴

2) 治療介入

また、軽症例では薬物の中止のみで軽快するため治療は不要となる。被疑薬を中止したにもかかわらず肝酵素の低下がみられない場合や、いったん低下しても再上昇する場合は、まず自己免疫性肝炎など DILI 以外の原因が存在する可能性を念頭に置き、肝生検も含めた再精査を行う。

(表 1) DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	幹細胞障害型		胆汁うっ滞型または混合型		スコア
	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
1. 発症までの期間*1					
a. 投与中の発症の場合					
投与開始からの日数	5～90日	1～15日	5～90日	1～90日	+2
	<5日, >90日	>15日	<5日, >90日	>30日	+1
b. 投与中止後の発症の場合					
投与中止後の日数	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	+1
	>15日	>15日	>30日	>30日	0
2. 経過	ALTのピーク値と正常上限との差		ALPのピーク値と正常上限との差		
投与中止後のデータ	8日以内に50%以上の減少		(該当なし)		+3
	30日以内に50%以上の減少		180日以内に50%以上の減少		+2
	(該当なし)		180日以内に50%未満の減少		+1
	不明または30日以内に50%未満の減少		不変、上昇、不明		0
	30日後も50%未満の減少		(該当なし)		-2
投与続行および不明					0
3. 危険因子	肝細胞障害型		胆汁うっ滞型または混合型		
	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒、妊娠なし		0
4. 薬物以外の原因の有無*2	カテゴリー1, 2が全て除外				+2
	カテゴリー1で6項目すべて除外				+1
	カテゴリー1で4つか5つが除外				0
	カテゴリー1の除外が3つ以下				-2
	薬物以外の原因が濃厚				-3
5. 過去の肝障害の報告					
過去の報告あり、もしくは添付文書に記載あり					+1
なし					0
6. 好酸球増多(6%以上)					
あり					+1
なし					0
7. DLST					
陽性					+2
擬陽性					+1
陰性および未施行					0
8. 偶然の再投与が行われたときの反応	幹細胞障害型		胆汁うっ滞型または混合型		
単独再投与					+3
初回肝障害時の併用薬とともに再投与	ALT 倍増		ALP (T-Bil) 倍増		+1
初回肝障害時と同じ条件で再投与	ALT 倍増		ALP (T-Bil) 倍増		-2
偶然の再投与なし、または判断不能	ALT 倍増するも正常域		ALP (T-Bil) 倍増するも正常域		0
総スコア					

*1 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない
投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、a またはb どちらかのスコアを使用する

*2 カテゴリー1: HAV, HBV, HCV, 胆道疾患 (US), アルコール、ショック肝、カテゴリー2: CMV, EBV.
ウイルスは IgM HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EB VCA 抗体で判断する

判定基準: 総スコア 2 点以下: 可能性低い. 3, 4 点: 可能性あり. 5 点以上: 可能性が高い.

<肝線維化マーカー>

■ はじめに

慢性肝疾患において肝線維化を正しく評価することは臨床上きわめて重要となる。慢性肝疾患は、初期の肝炎から肝線維化の進行を認め肝硬変へと徐々に進展をきたす。肝硬変へと進展すると肝癌の発生率が上昇し、腹水、黄疸、肝性脳症、食道静脈瘤などの肝不全に伴う合併症をきたす。

■ 血液検査による非侵襲的肝線維化診断

1) 血小板

従来から慢性肝炎の病態進展にともなって血小板数が減少してくることが広く知られている。特に C 型慢性肝炎では肝線維化ステージと血小板数が強い相関を示す。肝硬変まで進展すると血小板数が 10 万/ μ L 以下となり線維化の進展を予測することができる。

しかし B 型慢性肝炎や、近年増加している非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変の予測をするカットオフ値は 15 万/ μ L 程度といわれており、C 型慢性肝炎とは値が異なることに注意

2) FIB-4 index

FIB-4 index は年齢、血小板、AST、ALT から算出される線維化予測値

$$\text{FIB-4 index} = [\text{年齢} \times \text{AST(IU/L)}] / [\text{血小板数}(10^9/\text{L})] \times [\text{ALT(IU/L)}^{1/2}]$$

FIB-4 index : 肝線維化にしたがって上昇し、3.25 が肝硬変のカットオフ値といわれている

3) 肝線維化マーカー

① ヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S、プロコラーゲン III ペプチド

○ヒアルロン酸は肝臓の類洞内皮細胞に取り込まれ代謝されますが、肝線維化進展に伴い産生が増加し、また類洞内皮細胞障害のためヒアルロン酸が増加する。このためヒアルロン酸は肝線維化と相関する。

○IV 型コラーゲンは基底膜を構成する。正常の肝臓の類洞には基底膜は存在しませんが、肝線維化進展に伴って基底膜の増生が起こり、IV 型コラーゲン分子の一領域である IV 型コラーゲン 7S が上昇するといわれている。

○プロコラーゲン III ペプチドはコラーゲンが産生される際に切り離されるプロコラーゲンの末端ペプチド。したがって線維化の進展にともないコラーゲン産生が増加するにしたがってプロコラーゲン III ペプチドが増加する。

② M2BPGi (WEA⁺-M2BP)

Mac-2 結合タンパク (M2BPGi) が肝線維化と良好な相関があることが判明し、実用化に至っている。

C 型慢性肝炎において肝硬変のカットオフ値は M2BPGi : 4 といわれている。

NAFLD における肝硬変のカットオフ値は M2BPGi : 1.5 前後といわれている。

肝線維化を予測する臨床的な大きな意義の 1 つは肝発癌を予測することにある。

経時的な計測を行うと、1 時点のみでの肝線維化診断でなく、病態の変化を把握することができる。