



看護師さんも知っておきたい話題の疾患・治療薬

— 肝炎ウイルス感染症とくすり —

広島文化学園大学看護学部

土肥 敏博, 森田 克也, 前信 由美

広島文化学園大学大学院看護研究科

岡本 陽子, 松原 智美, 武智 朋子

キーワード：A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎, 抗ウイルス薬, 肝炎看護

■ まえがき

2020年は新型コロナウイルス感染症のパンデミックという思いがけない事態になった。一方で、C型肝炎ウイルス（HCV）の同定につながる独創的な発見を行った研究者、オルター氏（米国立衛生研究所 NIH）、ホートン氏（カナダ University of Alberta）、ライス氏（米国 Rockefeller University）の3氏が2020年度ノーベル医学生理学賞受賞という輝かしい年でもあった。HCVの発見以来、それまで非A非B型肝炎と診断されていた症例の多くはHCVが原因であることが明らかとなった。彼らの功績からC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス薬が飛躍的に進歩し、C型肝炎ウイルスが生体内から駆除できてC型肝炎が治癒できるという画期的な治療法につながっている。

そこで本項では、有効な治療薬が臨床応用されている肝炎ウイルスにスポットを当て、それらウイルス感染症の発症メカニズムと治療薬の特徴についてまとめてみた。

臨床現場の看護師，教育に携わる看護師をはじめ医療関係者の皆様の理解の一助となれば幸いである。

■ ウイルスについて

ウイルス治療薬を理解するために、ウイルスの種類によって異なる部分はあるが、基本的なウイルスの構造、感染と増殖機構について概説する。ウイルスとは、タンパク質の殻（カプシド）と遺伝情報（ゲノム）のみで構成された単純な構造をもち、病原体の中で最も小さい。ウイルス単体では増殖できず、他の細胞に寄生してその細胞の機能を利用してはじめて増殖できる（偏性細胞内寄生性）。この点が多く細菌や真菌などの病原体との大きな違いである。

1. ウイルスの構造

核酸（DNAまたはRNA）とタンパク質の殻（カプシド）の最小単位（ヌクレオカプシド）から成り、さらに外側を脂質二重膜（エンベロープ）に包まれたものもある。このような完全な構造をもち感染力をもつものをビリオンとよぶ。エンベロープを持たないものはヌクレオカプシドがビリオンに相当する。カプシドはカプソメアとよばれるタンパク質の単位が規則的に並んだものである。エンベロープは脂質

連絡先：土肥 敏博

〒737-0004 広島県呉市阿賀南2-10-3

E-mail: dohi@hbg.ac.jp

でありアルコールで破壊されるのでアルコール消毒が有効である。エンベロープをも持たないウイルスはアルコール消毒には耐性である。ウイルスによってはエンベロープ上にスパイク（糖タンパク質）をもつものがある。スパイクは宿主細胞の特異的な分子と結合し、細胞への吸着と侵入に利用される¹⁾（図1）。

2. ウイルスの増殖様式

感染から増殖までの一般的な様式を示す（図2）。

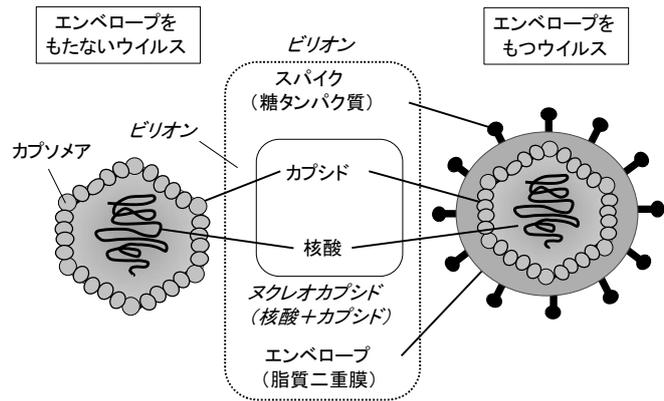


図1 ウイルスの一般的構造（文献1 改変引用）

1) 吸着

ウイルス表面の特異的な分子と宿主細胞表面の受容体が特異的に結合する。

2) 侵入

ウイルス粒子が細胞表面の膜を通過して細胞内へ侵入する。ウイルス粒子の侵入は、エンベロープを有する場合は、エンベロープと宿主細胞膜とを融合させ、ヌクレオカプシドが細胞内へ侵入する。エンベロープが無い場合は宿主細胞膜がウイルス粒子を内包化し、ウイルス粒子が取り込まれる。

3) 脱殻

細胞内に侵入したウイルスは、ウイルス粒子のカプシド（殻）を分解して核酸を細胞内へ放出する。

4) 増殖

複製：ウイルス固有の、あるいは宿主細胞の合成系を用いてウイルス核酸の複製を行う。

翻訳：mRNA あるいはウイルス RNA からウイルス自身に必要なタンパク質の翻訳を行う。

5) 構築

複製されたウイルス核酸と、合成されたタンパク質が集合してウイルス粒子が組み立てられる。

6) 放出

生成したウイルス粒子が宿主細胞膜を突破して細胞外へ放出される。エンベロープを有する場合は、宿主細胞膜を被って出ていく。エンベロープが無い場合は、宿主細胞を破壊して出ていく。放出されたウイルスは1)～6)を繰り返す。

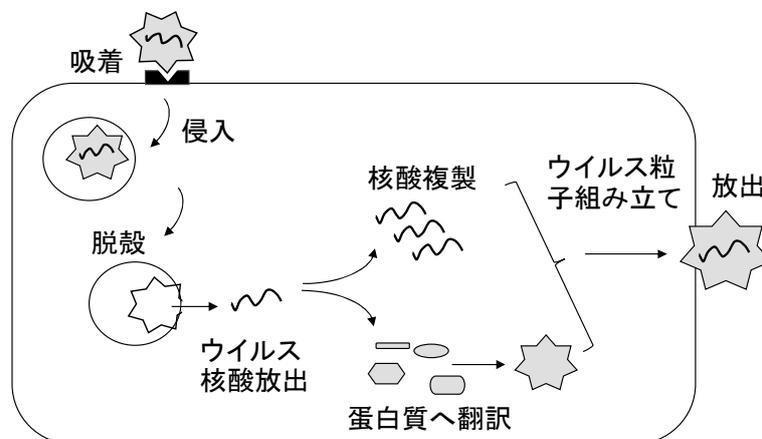


図2 ウイルスの増殖様式

■ 肝炎ウイルスの種類、特徴と増殖

1. 肝炎ウイルスの種類

主な肝炎ウイルスにはA型からE型があり、核酸の種類によってDNAウイルスとRNAウイルスに分けられる。B型肝炎ウイルスだけがDNAウイルスで他はRNAウイルスである。RNAウイルスにはプラス鎖（+鎖）RNAとマイナス鎖（-鎖）RNA、1本鎖と環状構造をもつもの、エンベロープの有無などそれぞれ特徴を有する（表1）。

表1 肝炎ウイルスの特徴と感染経路

疾患	病原ウイルス	形態	エンベロープ
A型肝炎	A型肝炎ウイルス（HAV）	RNA（+）1本鎖	なし
B型肝炎	B型肝炎ウイルス（HBV）	DNA 2本鎖	有り
C型肝炎	C型肝炎ウイルス（HCV）	RNA（+）1本鎖	有り
D型肝炎	D型肝炎ウイルス（HDV）	RNA（-）1本鎖（環状）	有り
E型肝炎	E型肝炎ウイルス（HEV）	RNA（+）1本鎖	なし

2. 肝炎ウイルスの複製²⁾（図3）

1) DNAウイルス（B型肝炎ウイルス）のDNAの複製

宿主DNAポリメラーゼによりウイルスDNAからウイルスDNAの複製が行われる。

2) RNAウイルスの（+鎖）の複製（A型、C型肝炎ウイルス）

まずウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ蛋白を翻訳する。このポリメラーゼによりウイルス（+鎖）RNAを鋳型にして相補的な（-鎖）RNA鎖を生成し、さらに複製された（-鎖）RNAを鋳型にして、（+鎖）RNAを複製する。

3) RNAウイルスの（-鎖）の複製（D型肝炎ウイルス）

（-鎖）RNAを鋳型にして相補的な（+鎖）RNA鎖が複製され、複製された（+鎖）RNAを鋳型にして相補的な（-鎖）RNA鎖の複製が行われる。いずれもウイルスが保有しているRNA依存性RNA

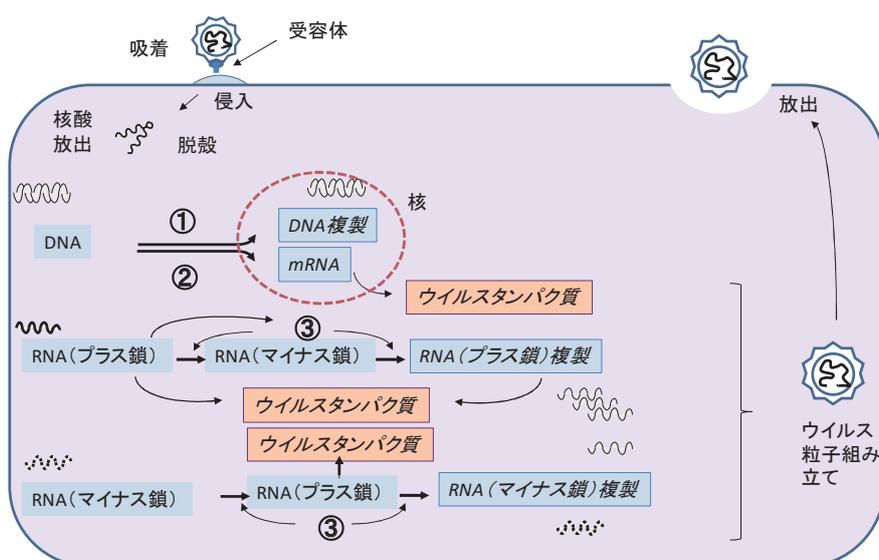


図3 ウイルス複製の基本

ウイルス核酸の複製は、原則的にDNAウイルスは核内で、RNAウイルスは細胞質で行われる。① 宿主DNAポリメラーゼ ② 宿主RNAポリメラーゼ ③ RNA依存性RNAポリメラーゼ

ポリメラーゼによる。

4) 蛋白質への翻訳

宿主 RNA ポリメラーゼによりウイルス DNA から mRNA に転写して、あるいはウイルス (+鎖) RNA から直接タンパク質への翻訳が行われる。

■ 肝炎ウイルスの感染機序と抗ウイルス薬

1. A型肝炎ウイルス (HAV) と肝炎治療薬

A型肝炎の病態

A型肝炎ウイルス (HAV) ゲノムは線状1本差 (+鎖) RNA である。HAV はエンベロープを持たない (表1)。HAV に感染した場合、潜伏期間2~6週間後急性肝炎で発症し、ほとんどは慢性化することなく自然治癒する。まれに劇症肝炎 (0.1%) になることがある。急性期の症状には、食欲不振、全身倦怠感、嘔気、黄疸などが見られるが、特異的な治療はなく、安静加療とし、タンパク質を制限した食事療法が基本である。感染後、終生免疫を獲得し、再感染しない。予防にはワクチン接種がある。

2. B型肝炎ウイルス (HBV) の感染機序と抗ウイルス薬

1) B型肝炎の病態

急性期の症状は倦怠感、疲労感、食欲低下が1週間ほど続いた後に嘔吐、腹痛、黄疸などの典型的な症状が現れる。成人の感染はほとんどが一過性であり数か月後には免疫を獲得し体内からウイルスは排除される。一部に急性肝炎を起こす。まれに劇症肝炎になることがある。乳幼児感染は持続感染 (無症候キャリア) となることが多い。予防にはワクチン接種がある。

2) B型肝炎ウイルスの感染メカニズム

(1) HBV のライフサイクル

HBV は不完全二本鎖環状 DNA で、肝細胞の中に入ると完全二本鎖 DNA となり核内に入り、小さな染色体 (ミニクロモソーム) 様の covalent closed circular DNA (cccDNA) の形で安定的に存在するので排除するのは難しい。ウイルスの複製には、この cccDNA から転写されるウイルス RNA を鋳型にして、細胞質内でウイルスの持つ逆転写酵素によって RNA から DNA が合成される。最終的には HBs 抗原タンパク質に覆われて細胞外に放出される^{3,4)} (図4)。

(2) B型肝炎ウイルスマーカーと病期

ウイルスマーカーは、ウイルスの成分 (核酸や抗原タンパク質) とウイルスに対する抗体であり、原因ウイルスの活動度、治療の選択、治療効果判定に用いられる。ウイルスに感染するとウイルス成分が最初に検出されその後抗体が検出され始める。IgG 抗体はウイルス消失 (治癒) 後も長期間検出される⁵⁾ (図5)。HBe 抗原が陰性化して HBe 抗体が陽性となれば (セロコンバージョン) HBV 量は少なくなり肝炎は沈静化する。さらに HBs 抗原が陰性化して HBs 抗体が陽性化すれば HBV はほとんど検出されなくなり、臨床的に治癒状態となる⁶⁾。しかし、免疫抑制薬など使用により HBV 再活性化を認める場合がある。また、微量の HBV が存在し続けるので献血はできない。HBs 抗体陰性者に針刺し事故などで HBV キャリアの血液が入った可能性がある場合はできるだけ速やかに (48時間以内) 抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) と B型肝炎ワクチンを投与して感染を防ぐ。

3) 抗B型肝炎ウイルス薬

B型肝炎ウイルス (HBV) は古く (1965年) にその存在が発見されたにも拘わらず、現在用いられている治療薬は核酸アナログ型逆転写酵素阻害薬とインターフェロン製剤に限られている。

(1) 核酸アナログ型逆転写酵素阻害薬

核酸アナログは、ウイルス RNA からウイルス DNA を産生する逆転写酵素を阻害することでウイルスの増殖を強力に抑制する (図4)。臨床的に活動性の肝炎治療に多く処方され、血中ウイルス DNA の消失、肝炎の抑制、肝硬変への伸展抑制が認められている。しかし、作用点はウイルス RNA 生成以降のステップであるため cccDNA 自体は排除できないし、cccDNA からのウイルス RNA 産生や HBs 抗原

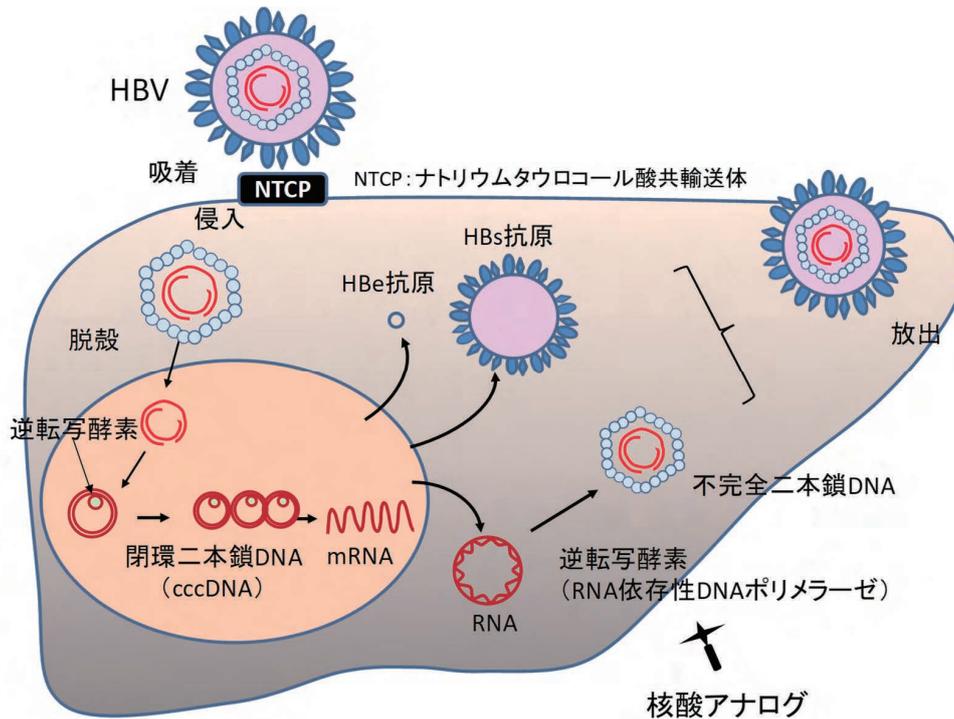


図4 B型肝炎ウイルスのライフサイクルと核酸アナログの作用機序 (文献4 改変引用)

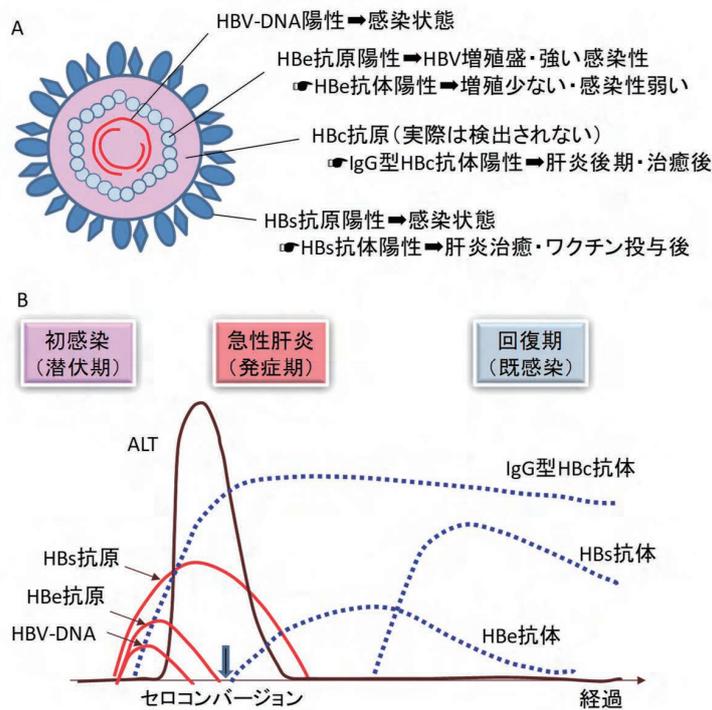


図5 B型肝炎ウイルスマーカーの出現と病期 (文献6 一部改変引用)

A B型肝炎ウイルス (HBV) の構造と抗原・抗体出現と感染状態

B HBV 感染における HBV マーカーの出現と推移

HBe 抗原が陰性化後 HBe 抗体が陽性化する過程をセロコンバージョンという (矢印)。成人が HBV に感染した場合、8 割は不顕性に治癒するが、2 割は HBV-DNA と HBs 抗原が上昇し、その後急性肝炎を発症する。肝炎はその後鎮静化し、HBs 抗原は陰性となり中和抗体である HBs 抗体が陽性となる。この状態を既感染といい、臨床的に治癒状態と考えられている。

表2 抗B型肝炎ウイルス薬 核酸アナログの特徴（文献4引用）

	LAM ¹⁾	ADV ²⁾	ETV ³⁾	TDF ⁴⁾	TAF ⁵⁾
	ヌクレオシドアナログ	ヌクレオチドアナログ	ヌクレオシドアナログ	ヌクレオチドアナログ	ヌクレオチドアナログ
用量・用法	1日1回100mg	1日1回10mg	1日1回0.5mg	1日1回300mg	1日1回25mg
食事の影響	なし	なし	あり（空腹時内服）	なし	なし
ウイルス増殖抑制効果	強い	強い	とても強い	とても強い	とても強い
耐性変異出現リスク	高い	やや低い	低い	希	希
副作用	特になし	腎機能低下 低リン血症	特になし ただし催奇形性の可能性あり	腎機能低下 低リン血症	特になし
	ラミブジン ¹⁾	アデホビル ²⁾	エンテカビル ³⁾	テノホビル ジソプロキシジル フマル酸塩 ⁴⁾	テノホビル アラフェナミド フマル酸塩 ⁵⁾

をはじめとしたウイルスタンパク質の産生も抑制できない。従って、服薬中断によりウイルスが再び活性化する危険性があることやウイルス量が低い人でも HBs 抗原が多い人ほど肝がんのリスクがあることも知られている³⁾。

我が国では5種類の核酸アナログが保険収載されており、ヌクレオシド型とヌクレオチド型に分類される（表2）。

- ① **ラミブジン (LAM)**：日本で最初に用いられた。副作用はほとんどなく安全性が高いが、薬剤耐性変異率が高い。
- ② **アデホビル (ADV)**：LAM 耐性ウイルスにも有効であるので、LAM 耐性例において ADV と併用すると有効。ADV では腎機能障害と低リン血症が重要な副作用であり、*ファンコニー症候群発症例もある（*近位尿管の輸送機構障害によりブドウ糖、重炭酸塩、リンなどの溶質の再吸収が障害される）。
- ③ **エンテカビル (ETV)**：LAM や ADV よりも強力な抗ウイルス効果を有し、耐性発現率も低い。催奇形性のリスクあり。
- ④ **テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF)**：体内でテノホビル (TFV) に変換されて逆転写酵素を阻害する。高い抗ウイルス効果を示し、耐性例がない。腎機能低下や低リン血症の副作用がある。
- ⑤ **テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (TAF)**：肝細胞内で TFV に変換されて逆転写酵素を阻害する。肝細胞への移行率が TDF よりも高いため投与量が少なく済み、その分副作用の発現率が少ない。現在は核酸アナログ治療の第一選択薬となっている。

(2) インターフェロン (IFN)

IFN の HBV 増殖抑制メカニズムは、cccDNA を破壊することや肝細胞表面の HLA class I 分子を誘導して細胞性免疫を賦活するなどウイルスを排除できる可能性を有する。IFN は、核酸アナログ製剤が登場するまでは B 型肝炎の主な治療薬であったが、その効果はごく限られた患者にしか有効でない。また、これらの効果は短期間の投与では十分でないため、現在は IFN シグナル活性化薬の開発が進められている。

(3) 新たな治療薬の開発

核酸アナログは HBV-DNA の複製経路のみ阻害するため、肝細胞内の cccDNA を排除できない。また、別の経路から産生される HBs 抗原や HB コア関連抗原を低下させない。現在、新たな作用機序を持つ薬物の開発が進められている。

HBV 感染のためには、まず最初に HBV のエンベロープタンパク質が肝細胞膜の標的分子 NTCP と結合する。NTCP は、血中から胆汁酸とナトリウムを共輸送するトランスポーターである。HBV の内在化は、NTCP に結合している上皮成長因子受容体 (EGFR) が活性化することによりエンドサイトーシスが誘導され、HBV-NTCP-EGFR 複合体として細胞内へ侵入することでもたらされる。Myrcludex-B は、HBV エンベロープタンパク質が NTCP との結合に必須のアミノ酸領域を模倣した脂質ペプチドで、NTCP に直接作用することで HBV 感染を阻害する^{7,8)}。シクロスポリン、エゼチミブ、リトナビルなども NTCP トランスポーター活性を阻害するが、その結果胆汁酸輸送も阻害するので胆汁酸代謝にたいする副作用が考えられる。トランスポーター活性を阻害せずウイルス吸着のみを阻害するシクロスポリン誘導体も同定されている⁹⁾。ゲフェチニブは EGFR のリン酸化阻害薬で抗がん薬として用いられている。EGFR リン酸化阻害により HBV の侵入を阻害する。また、cccDNA からウイルス RNA 転写を阻害する化合物が同定されている¹⁰⁾。

3. C型肝炎ウイルスの感染機序と抗ウイルス薬

1) C型肝炎の病態

C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子型は少なくとも 6 種類に分けられ、我が国ではゲノムタイプ 1b : 70%, 2a : 20%, 2b : 10% を占める。現在、HCV キャリアが世界で 1 億 7,000 万人、我が国で 140 万人存在すると推定され、肝疾患関連死の重大な原因となっている¹¹⁾。HCV は血液を介して感染する。HCV に感染した場合は 2 週間～数か月の潜伏期の後、急性肝炎を発症する。無症状のことが多いが、倦怠感、食欲不振、黄疸などの症状が出現することがある。劇症化することは稀であるが、約 70% は慢性化する。無治療では 10～30% は肝硬変に移行し、線維化進行例や高齢者では肝細胞癌の発癌率は高くなる。近年、C型肝炎ウイルスの治療の進歩は著しく、薬物療法だけでウイルスが完全に排除できるようになった。

2) C型肝炎ウイルスの特徴

C型肝炎ウイルス (HCV) は立方対称のヌクレオカプシド内に mRNA として機能できる一本鎖 RNA (+鎖) ゲノムを持ち、エンベロープに包まれたウイルスである。

(1) C型肝炎ウイルスの感染・増殖メカニズム

HCV は細胞表面のグリコサミノグリカン (CAG) によって補足され、スパイク蛋白質は細胞膜表面の受容体 (CD81, SRB1) と結合してエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれエンドソームを形成する。エンドソーム内の低 pH 環境下でエンベロープの構造変化をきたし、細胞膜とウイルス膜が融合してウイルスのヌクレオシドカプシドが細胞質へ放出される (脱殻)。ヌクレオシドカプシド内の RNA から翻訳されて 3000 アミノ酸からなるポリプロテインが発現する。ポリプロテインは、宿主およびウイルスのプロテアーゼによって 10 個のウイルスタンパク質に切断される (図 6)。ポリプロテインは、ウイルス粒子を構成する構造蛋白質 (structural protein : SP) (コア蛋白質とスパイク蛋白質) とウイルス粒子には取り込まれない非構造蛋白質 (nonstructural protein : NS) から成る。C 由来のコア蛋白質はヌクレオカプシドを構成する殻の蛋白質であり、E1 と E2 由来のスパイクタンパク質はエンベロープに取り込まれ、ウイルスの細胞内侵入 (受容体結合と膜融合) に関与する。非構造蛋白質のうち NS2 と NS3 由来タンパク質はプロテアーゼとして機能し、非構造蛋白質領域を切断する。切断された NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B 由来蛋白質は宿主因子と共に複製複合体を形成する。NS5B 由来タンパク質は RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を利用してウイルスゲノム複製をつかさどる。また、ウイルス粒子の組み立て (アッセムブリー) にも関与する^{11,12)}。

(2) C型肝炎ウイルス感染による病原性の発現

HCV は一度感染が成立すると約 70% で HCV 持続感染となり、慢性肝炎へと移行するし、10～16% は初感染から平均 20 年の経過で肝硬変に移行し、肝細胞癌へと進展する。

HCV 感染が成立すると、HCV 由来の RNA は宿主の免疫機構に認識され、I 型および III 型インターフェロンや形質細胞や細胞障害性 T 細胞を誘導し、HCV 複製阻害と感染細胞の排除を行う。これに対し、HCV はこれら宿主免疫排除機構から多様なメカニズムにより効率的に逃避している。

一部の HCV コアタンパク質は TNF α の産生を促進し、インスリン抵抗性を上昇して 2 型糖尿病を誘

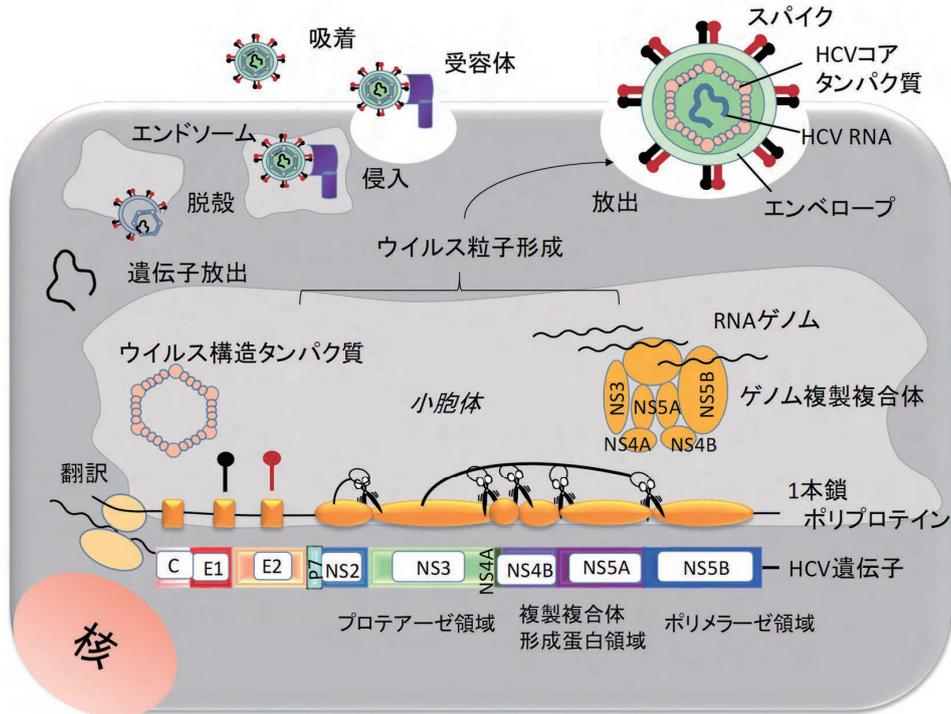


図6 C型肝炎ウイルスの感染・増殖機構（文献12一部改変引用）

HCVは、肝細胞膜表面の受容体（LDL, CD81, SR-BI など）を介して肝細胞に吸着・侵入し、脱殻し、(+)鎖RNAゲノムを放出する。このゲノムからキャップ非依存的なIRES（internal ribosome entry site）による翻訳が行われ、約3,010個のアミノ酸からなる単一の前駆体タンパク質が産生される。前駆体タンパク質は、宿主およびウイルス由来プロテアーゼ（NS2, NS3）により切断されて構造タンパク質と非構造タンパク質合計10個が産生され、複製複合体が形成され、肝細胞の小胞体を利用して増殖する。

発する。NS3プロテアーゼはTGF-β受容体を活性化し、Smad2/3のリン酸化（線維化シグナル）を促し、核内に移行してコラーゲン遺伝子発現とTGF-β遺伝子発現が上昇して線維化を起こす。コアタンパク質は核やミトコンドリアへ移行し、活性酸素の発生を介して遺伝子変異の蓄積をもたらす腫瘍化の病原因子となる¹¹⁾。HCV感染早期にIFN-α、βの誘導がおり、ウイルスの増殖を阻害する^{12,13)}（図7）。

肝発癌の危険因子は、飲酒、糖尿病、肥満、鉄分過剰に加えて喫煙も関係するとされている。HCV感染細胞は細胞障害性T細胞により特異的に認識され破壊される。この時、肝細胞内酵素AST、ALT、γ-GTPが放出されて血清値が高くなる。特にALTは肝細胞に多く含まれているので肝細胞障害の程度を知るのに適している。

現在優れた抗ウイルス薬が開発されてIFNを使わずに（INFフリー療法）ほぼ100%近くウイルスを排除できるようになっている（後述）。しかし、ウイルス陰性となってから癌が見出される症例が存在することに注意が必要である^{14,15)}。

(3) 抗C型肝炎ウイルス薬の作用機序

従来、C型肝炎に対する治療はインターフェロン（IFN）療法が行われてきたが、治療効果が不十分な上に多彩な副作用の問題があった。近年、新たな作用機序を有する直接作用型抗ウイルス薬（direct-acting antiviral：DAA）が次々と開発され、これらを複数組み合わせることにより著効率（ウイルス排除成功率）が95%以上達成されている。ほとんど副作用も出ない。インターフェロンを使わないのでインターフェロンフリー治療とも呼ばれる。

DAAは3群に大別される。これらは単独で使用されることはなく、NS5A阻害薬を基軸に、プロテアーゼ阻害薬あるいはポリメラーゼ阻害薬との併用で用いられる¹⁶⁾（図8）。

① プロテアーゼ（NS3/4A 結合体）阻害薬

NS3-4A結合体のプロテアーゼ活性は、翻訳されたHCV非構造タンパク質をウイルス粒子として機能する形に切断する。プロテアーゼ阻害薬は、ウイルス粒子の産生を抑制し、抗ウイルス作用を示す。

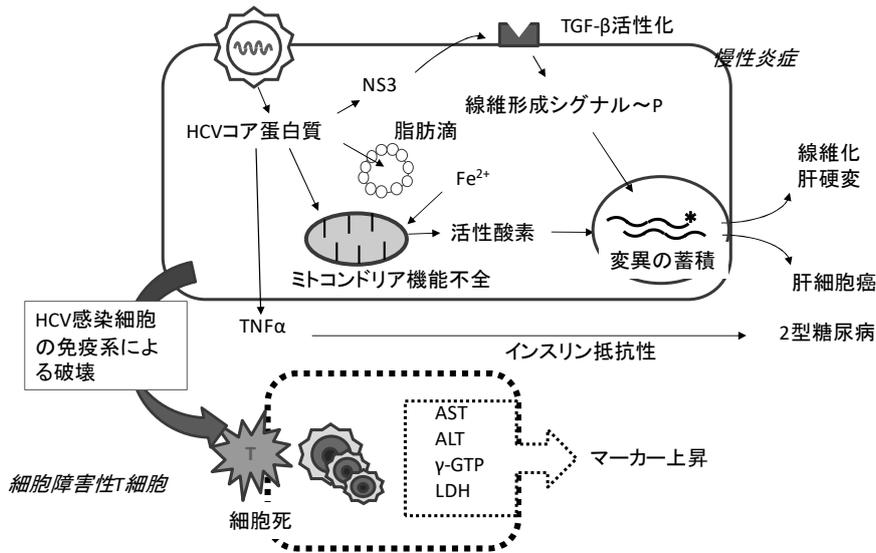


図7 C型肝炎ウイルス感染による病原性の発現

HCVは肝脂肪化、インスリン抵抗性、肝臓鉄沈着などの代謝変化をもたらす。特にHCVコア蛋白質による脂肪化、ミトコンドリア障害に起因する酸化ストレス増大、加齢に伴う抗酸化系の相対的な減弱が発癌に繋がると考えられている¹¹⁾。壊死・炎症反応の持続による肝細胞死と肝細胞の再生が繰り返される過程で肝細胞DNA損傷、遺伝子変異、エピゲノム変化、染色体不安定性、細胞老化などを引き起こし、加齢の要素も加わってがん化が起これと考えられている¹²⁾。

② NS5A 阻害薬

HCVの複製に関与する複合体の形成を阻害することによりHCVゲノム複製を抑制し、抗ウイルス作用を示す。

③ NS5B ポリメラーゼ阻害薬

ソホスブビルは細胞内でリン酸化されてUTP類似構造体になり、HCVのRNAに取り込まれてRNA合成を停止させ、抗ウイルス作用を示す。

(4) インターフェロンフリー (DAA) 療法の特徴

現在、慢性肝炎ならびに代償性肝硬変には、ハーボニー[®] (レジパスビルーソホスブビル配合錠)、グラジナ[®]+エレルサ[®] (グラゾプレビルーエルバスビル併用)、マヴィレット[®] (グレカプレビルーピブレンタスビル配合剤) の3種が使用されている。その特徴を表3に示す。代償性肝硬変に対してはこれら

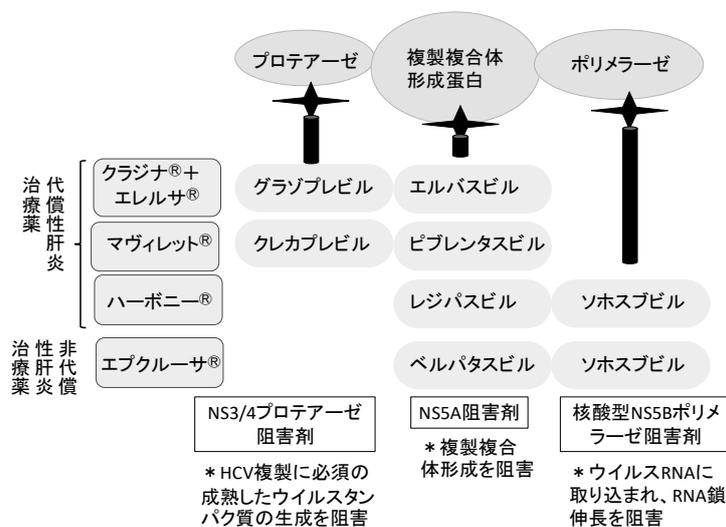


図8 抗C型肝炎ウイルス薬とその作用点 (文献16引用)

表3 抗C型肝炎ウイルス薬の特徴（文献4参照）

	グラジナ [®] +エレルサ [®]	マヴィレット [®]	ハーボニー [®]
ゲノタイプ	1型	1～6型	1型、2型
治療期間	12週間	8週間/12週間*	12週間
著効率	97%	100%	100%
用法	1日1回	1日1回食後	1日1回
NS5A領域の変異別の著効率	Y93変異なし：99% Y93変異あり：93%	Y93変異なし：100% Y93変異あり：100%	Y93変異なし：100% Y93変異あり：100%
腎への影響	重度腎障害に使用可能	重度腎障害に使用可能	重度腎障害または透析患者は使用禁忌
肝への影響	非代償性肝硬変は適応外	非代償性肝硬変は適応外	非代償性肝硬変は適応外
循環器への影響	なし	なし	アミオダロンとの併用禁忌

*マヴィレットは代償性肝硬変またはDAAの前治療歴のある場合は12週間投与

の治療法はすべて適応がある。非代償性肝硬変にはエプクルーサ[®]（ベルバスタビルーソホスフビル配合剤）が適応となった（2019年）。

ゲノムタイプ1型にはいずれの治療法も適応である。2型にはソバルディ[®]（ソホスフビル）+レベトール[®]（リバビリン）が用いられていたが、リバビリンの副作用として、貧血、ヘモグロビン低下、皮疹などがあることから、基本的にはマヴィレット[®]とハーボニー[®]が用いられる。それ以外のタイプにはマヴィレット[®]が承認されている。マヴィレット[®]は、代償性肝硬変あるいはDAAの前治療歴のある場合にも使用される。NS5AY93変異例ではグラジナ[®]+エレルサ[®]で治療効果はやや低下する。ハーボニー[®]では重度腎障害（eGFR < 30mL/分/1.73cm²）または腎不全の患者では使用できない¹⁶⁾（表3）。

4. D型肝炎・E型肝炎

D型とE型は日本においては稀な感染症とされていたが、近年国内で感染者の報告が増加している。

1) D型肝炎

D型肝炎ウイルス（HDV）は1本鎖（-）環状RNAウイルスで、HDVが生体内に存在するためにはB型肝炎ウイルスの表面抗原であるHBs抗原が必要である。HDVは血液を介して感染する。その感染様式は、①HBVとHDVが同時に入ってくる同時感染とHBVキャリアにHDVが進入してくる重感染がある（図9）。同時感染の場合は、HBV量が少ないと感染は成立しないが、重感染の場合はHBVは少なくともHDV量がある程度あれば感染は成立する。感染成立後は、HDVはHBs抗原に内臓され

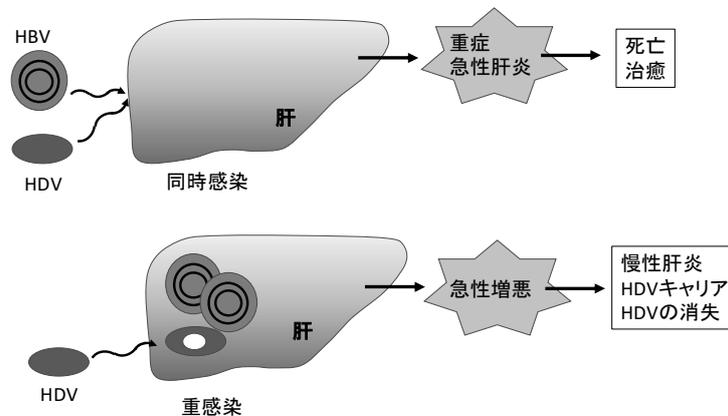


図9 D型肝炎の感染様式と自然経過（文献18引用）

HDVが感染するためにはHBVの表面蛋白質であるHBs抗原の存在が必要である。HBVとHDVが同時に入ってくる同時感染とHBVキャリアにHDVが感染する重感染がある。

て取り込まれる。重感染は、頻度は稀な感染症であるが、しばしば重症化する重要な疾患である。特に、HBV-DNA量の増加を伴わないB型慢性肝炎の急性増悪や無症候性HBVキャリアの急性増悪をみた場合はHDVの重感染を念頭に置くべきである^{17,18)}。今のところD型肝炎に対する有効な治療法はない。

2) E型肝炎

E型肝炎ウイルス(HEV)は1本鎖(+鎖)RNAウイルスである。エンベロープを有しないので比較的酸やアルコールに強い。

臨床像は、急性の肝炎として発症するが、不顕性感染から劇症化まで重症度は様々である。通常は一過性の経過をたどるが、免疫機能低下状態にある患者では慢性化することが知られている。発展途上国では、妊婦感染者の劇症化が知られており、日本では、中高年男性での重症化や劇症化率が高いと報告されている。E型肝炎に対する特別な治療法はない。中国ではE型抗原遺伝子組み換えワクチンが承認されている。

E型肝炎は、発展途上国での疾患とみなされがちであるが、日本国内でのE型肝炎が増加しており、重症例、劇症化例への対応および感染予防は看護領域においても重要な課題である。

■ ウイルス感染症患者の看護のポイント

1. 肝炎ウイルス感染経路の特徴(表4)

肝炎ウイルスは経口感染、経皮感染(血液、体液、母子)が主である。

1) HAVの感染経路

HAVの感染経路は経口感染である。海外渡航や病院研修・勤務など感染の恐れがある場合は、A型ワクチン(不活性化ワクチン)の予防接種は通常2~4週間隔で2回、さらに初回接種後24週経過後に1回追加投与を行う。抗体獲得後5~8年間予防効果を発揮する。

2) HBVの感染経路

HBVは肝炎ウイルスの中でも非常に感染力が強い。HBVの感染は、成人では血液・体液による感染と乳幼児では出産時に母親の血液に暴露することによる母子感染がある。母親の乳首に傷があり出血している場合は、授乳は見合わせるべきである。母親がHBVキャリアであっても感染防止が正しく行われている場合は、授乳制限はない。B型ワクチン(遺伝子組み換えHBs抗原)の接種は、通常4週間隔で2回、さらに初回接種後20~24週経過後に1回追加投与を行う。抗体獲得後20年以上予防効果が続く。

3) HCVの感染経路

HCVは血液を介して感染する。HCVの感染力は弱く、感染したとしても免疫によって自然に排除されることがあるが、肝硬変や肝がんなどへの危険性が高いので、その予防には感染経路は熟知しておく必要がある。C型ワクチンがまだ開発されていない。

4) HDVの感染経路

HDVは、HBVと同様輸血、針汚染、性行為、母子間などが主体と考えられるが、HDV感染はHBV感染よりはるかに強い感染力をもつ。B型肝炎ウイルスがないと感染しても増殖することができないという特徴を持つ。すなわち、HBVとHDVが同時感染するか、HBVキャリアにHDVが重感染する。日本のHBs抗原キャリアにおけるHDV陽性率は全体で0.6%程度であるが、広島県の呉市(5.0%)や長崎県の上五島列島(8.3%)、沖縄県宮古島(20.5%)が比較的多く見つかっている¹⁶⁾。原因は良くわかっていない。

5) HEVの感染経路

HEVはHAVと同様に経口感染するが、発展途上国は飲料水からの感染が、先進国においては豚、イノシシや鹿の生肉の摂食による感染の原因になる。

2. 感染経路からみた看護のポイント

ウイルス感染症患者の看護にあたっては、回復を援助し症状を緩和するケアとともに、社会的心理的な支援を行うこと、そして、感染経路を遮断し感染源を封じ込め感染の伝播を防止する対策を実施する

表4 病原ウイルスの感染経路

病名（ウイルス）	ワクチン	感染経路（感染源）
A型肝炎（HAV）	有り	水や氷、野菜、果物、海鮮類（カキ、甲殻類等）などに付着しており、これらを不衛生な状況で摂取する経口感染、糞口感染。
B型肝炎（HBV）	有り	汚染された血液製剤、輸血や避妊具を用いない性行為、出血を伴う行為などによる接触感染。 針刺し事故、体液暴露など経皮感染。 胎盤や産道、母乳を通して、母から子への垂直感染（母子感染）。
C型肝炎（HCV）	なし	
D型肝炎（HDV）	なし	
E型肝炎（HEV）	なし	水や氷、野菜、果物、海鮮類（カキ、甲殻類等）などに付着しており、これらを不衛生な状況で摂取する経口感染、糞口感染。イノシシや鹿の肉による経口感染。 汚染された血液製剤。垂直感染（母子感染）。

ことが大切である。

感染経路には、感染者から直接的・間接的に感染する水平感染、母から子へ胎盤・産道・母乳により感染する垂直感染（母子感染）がある。肝炎ウイルスの感染経路を表4に示した。

標準予防策とは全ての患者の汗を除く血液・体液（唾液、胸水、腹水、心嚢液、脳脊髄液等すべての体液）のみならず、分泌物・排泄物・傷のある皮膚・粘膜などをすべて感染源とみなし予防策を講じることである。手指衛生、一処置一手洗い、体液などを扱う際は手袋、分泌物が飛散する可能性がある場合にはマスク、ゴーグル、ビニールエプロンを使用するなど、処置行為に対して感染予防策を行う。咳エチケット（咳やくしゃみがあるときにはマスクなどを用いて鼻や口を覆い、分泌物で汚染されたら手指衛生を行う）も標準予防策の一環である。

この基本的な感染対策をすべての患者に対して適用し、さらに感染症の種類に応じて感染経路別予防策を上乗せして実施する。

接触感染は、感染者から直接的または間接的に病原体で汚染された物に触れ感染することで、経口感染、粘膜感染、性行為感染などが含まれる。その他、刺傷・創傷、刺咬・刺傷などによる経皮感染がある。経口感染の予防には手洗い、飲食物の加熱が重要である。接触感染予防策は、患者を個室または同じ疾患の患者同士を同一部屋に収容する。看護師が病室に入室する際には手袋を着用し、退出の際には手袋を外して直ちに手洗い・手指消毒を行う。また、必要に応じてガウンテクニックを行う。患者ケアに使用される器具は、患者専用にするか患者ごとに洗浄または消毒する。感染症個室隔離患者に使用したものは、血液などの体液が付着した場合、感染性廃棄物として適切に処理また廃棄する。

日常生活においても、感染症予防のために必要なのは感染経路の遮断・病原体の排除・免疫力の向上である。正しい予防対策を講じることで発症するリスクを大幅に軽減し、また、感染症にかかったとき、周囲の人に感染を拡げないための対処である。A型肝炎およびB型肝炎はワクチン接種ができる。ストレスの軽減、生活リズムやバランスよい食生活を整えて感染症にかかりにくい免疫力を作っていくことも大切である。

3. 治療薬からみた看護のポイント

抗ウイルス薬は、服薬コンプライアンスが大切である。自己判断で服薬を中断すると症状の再発や悪化を生じたり、薬物耐性ウイルスの発現を招き、以後の治療を困難にする。服薬指導は正確に行う。また、薬物の副作用発現をわずかな体調の変化からいち早く読み取ることが薬物療法を有効に継続する上において重要である。

1) 核酸アナログ型逆転写酵素阻害薬

核酸アナログ型逆転写酵素阻害薬は、薬剤によっては腎機能低下や低リン酸血症が見られる（表2）が、

比較的副作用は少なく、ほとんどの人に治療効果がある。しかしウイルスを直接殺滅しているわけではなく、増殖を抑えているだけであるので、自己判断で勝手に治療を中止すると急にウイルスが増えて劇症肝炎になる恐れがあるので、服薬指導を正確に行うことが大切である。核酸アナログでは、治療終了後にB型肝炎の重症急性増悪が起こることがあるため、投与終了後、少なくとも数か月は症状と検査値を観察する。

2) インターフェロン製剤

インターフェロン製剤の副作用として、多くの例でインフルエンザ様症状（発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感、食欲不振など）が見られるが、消炎鎮痛薬などによる対症療法でコントロールできる。まれに出現する抑うつや自殺企画など精神神経症状の可能性については患者と家族に十分に理解させ、症状の出現時には直ちに連絡するよう注意を与えることが大切である。漢方薬の小柴胡湯との併用で間質性肺炎がみられることがあるため、併用禁忌である。

3) 抗C型肝炎ウイルス薬

抗C型肝炎ウイルス薬（IFNフリー治療薬）は3群に分類される（図8）。これらは単独で使われることはない。1剤だけではウイルスを完全に排除する前にわずか数日でHCVの作用部位に変異が生じ耐性ウイルスになるからである。ウイルス排除に失敗したときはウイルスの変異が起こり、耐性ウイルスが出現する。この中でNS5Aの変異（Y93変異、L31変異）は治療の際に問題になることがあったが、治療法の開発が進み、現在のIFNフリー療法で90%以上の高い治療効果が得られることが確かめられている。いずれにしても服薬コンプライアンスの徹底が重要である。

副作用には、薬剤によって異なるが、肝機能障害、高血圧、脳血管障害、頭痛、倦怠感などが報告されている。

抗C型肝炎ウイルス薬は1日1回の内服となっている。現在治療を最後まで完遂した場合の医療費は約400万円前後と決して安価なものではないので、患者は国と自治体から医療費助成を受けることができる。この助成を受けると1ヶ月あたりの自己負担額の上限は1万円または2万円となる。助成を受けるためには申請書類の提出・審査・受給者証の交付という手続きが必要になるので、患者への分かり易い情報提供が望まれる。詳しくは肝炎治療医療費助成制度のサイト¹⁹⁾を参照されたい。

4. 肝炎患者の日常生活と食事指導のポイント

1) 食事に関する生活調整への手助け（表5）

肝臓は、飲酒により線維化が促進されるため、可能な限り禁酒を指導するべきであると言われている。また、肥満は肝臓への脂肪の沈着につながり、肝機能を悪化させるため、食生活の指導が必要である。C型肝炎において、特にBMI25以上の肥満患者や、インスリン抵抗指数（HOMA-R）高値などで耐糖能障害を認めた患者には、治療開始から積極的な栄養介入が必須である。また、肝細胞障害を増悪させる可能性があるため鉄摂取量にも注意が必要である。肝硬変でみられる栄養障害は、タンパク質代謝障害とエネルギー代謝異常である。

(1) タンパク質代謝障害

タンパク質合成能低下による低アルブミン血症とアンモニア解毒能低下による高アンモニア血症がみられる。低アルブミン血症には、必要量を食事で摂取するのは難しいので分岐鎖アミノ酸（BCAA）の補充が有効である。1回の食事量が多くならないように規則正しく1日3回の食事か、あるいはさらに4～5回に分割食にする。高アンモニア血症が見られた場合は、食事とBCAAの合計タンパク負荷量に注意し、負荷量が超過している場合はタンパク負荷量を減量する。

(2) 耐糖機能障害

食後の高血糖を避けるため、食事を1日4～6回の分割食とし、1回の食事で摂取するエネルギー量を減らす。食事指導の目安はエネルギー量を体重当たり25kcal/kg・日に設定する。ただしエネルギー制限が過度にならないように注意する。

(3) 肥満

肥満は肝発癌の危険因子の1つである。BMI25以上の肥満者にはカロリー制限による減量を指導する。

表5 食事療法のポイント

高エネルギー食、高たんぱく食にならないように
脂肪肝やアンモニアが高くなる原因になる。また、結果的に炭水化物や食物繊維の量が少なくなる。
1日3食を規則的に
肝臓に糖分をグリコーゲンとして貯留する力の弱くなった人では、回数を多く規則的にとることが大切である。
腹八分目を目安に
食品は全体を食べるようにする（精製しない穀物、大根の葉、魚の頭など）
深夜に消化の悪いものをとらない
肝硬変で栄養状態の悪い人では、就寝前にも炭水化物を中心にエネルギーを補うことがすすめられる。しかし、深夜に脂肪分の多い消化の悪いものをとると、胃腸に負担をかけることになる。
食後1時間はお風呂に入らない

表6 鉄分を多く含む食品（食品100g中の含有量）

避けたほうがよい食品例	ハマグリ (7.2 mg) アサリ (37.8 mg) 豚レバー (13 mg) 鳥レバー (9 mg) 牛レバー (4 mg) 牛赤身肉 (2~2.9 mg) 豚赤身肉 (0.9~1.1 mg) 卵黄 (1個 0.9 mg) ひじき (55 mg)
できれば避けたほうがよい食品例	ほうれん草 (3.7 mg) 小松菜 (2.8 mg) パセリ (9.3 mg) 豆腐 (0.9 mg) 納豆 (3.4 mg) 大豆 (9.4 mg) えんどう豆 (2.2 mg)

(4) 微量金属とビタミン類

慢性肝炎後期～肝硬変にかけて亜鉛欠乏症がおこり、味覚障害、創面治癒遅延、皮疹などの原因となる。亜鉛の多い食物（牡蠣、レバー、肉、卵など）の摂取を心がける。

ビタミン類では特にビタミンA、B、Dの欠乏が生じやすい。ビタミンAはチーズ、バターなどの乳製品、ビタミンBは豚肉、鶏肉、赤身の魚、ビタミンDは魚類やしいたけなどのきのこ類に多く含まれるので、これらの食材の摂取に心がける。

(5) 鉄制限のポイント（表6）

C型慢性肝炎では血中フェリチンおよび肝内鉄含有量は高値を示す。鉄分過剰は、C型肝炎の肝発癌の危険因子となるので鉄制限食が重要である。

- ・鉄の調理器具を使わない
- ・お茶やコーヒーに含まれるカフェインは鉄の吸収を抑える働きがある
- ・鉄分の多い食品と一緒にビタミンCを摂取しない（ビタミンCは鉄分の吸収を高める）

2) 運動と安静

肝炎の患者では、重い運動を急激に行うより歩行などの軽度の運動から始めること、そして何よりも継続が大切である。歩行運動により、生活の活動範囲が広がりQOL（生活の質）が向上することも望まれる。歩行時間は30分ぐらいを目安にし、軽く汗をかく程度の速さならまず問題はない。心地よい疲れを感じる程度を目安とする。食後は消化と吸収のために、胃腸や肝臓が活発に働いている時間である。食後1～2時間は楽な姿勢でゆっくりする。

3) 睡眠

規則正しい睡眠を心がける。昼寝をするときには、長く寝すぎないように注意をする。睡眠剤を内服する場合は、肝臓の分解が遅くなるため、眠気が翌朝まで長引くことがある。ふらつきによる転倒には

表7 肝炎ウイルス感染予防について

・肝炎ウイルスキャリアは、献血はしない。
・血液や分泌物がついたものはしっかりくんで捨てるか、衣類やシーツなどは速やかに水洗いし、塩素系の漂白剤に浸してから洗濯機にかける。
・外傷、鼻血などはできるだけ自分で手当てし、手当てを受ける場合は、手当てする人に血液や分泌物が付かないように注意。ただし、血液が付いても洗い流せば問題は無い。
・カミソリ、歯ブラシなど血液が付く可能性があるものは他の人と共有しない。
・乳幼児に口移しでものを食べさせない。

十分に注意する。

4) 感染防止

表7の注意を守ることで、感染を過度に心配する必要はない。看護師は、日常生活の中での感染について正しく理解し、患者とその家族に説明できるような働きかけを行う。生活調整における支援では、看護師が一方的に正しい知識で、あるべき生活の姿を押しつけるのではなく、調整が必要な理由を患者や家族に説明し、その人の生活背景や価値を置いていることを理解した上で、相談しながら一緒に生活を調整していくという姿勢が大切である。

5) 長期にわたり、病気と付き合っていくことへの手助け

肝炎の急性増悪は予測が困難であるため、定期的な通院と採血などの検査が必要である。しかし、患者にとって、劇的に改善していくプロセスを体験するのではなく、変化がないことを確認するための通院は、時として、継続が困難となることがある。特に、働き盛りの年代では、仕事や家事・育児などが優先され、変化がない自分の体のことは後回しになり、病気が進行した時に受診するという人も少なくない。このようなことから、看護師自身が、定期的な通院と検査を続けることの価値とその意味を理解することが重要である。そして、患者に対して、通院していることの大切さを支持する言葉をかけたり、病状が安定していること、すなわちウエルネスの部分に働きかけが必要である。

引用文献

- 1) ウイルス総論 ウイルスの構造. 木村 宏監修, 薬が見える. 東京: MEDIC MEDIA, vol.3, p280, 2016.
- 2) ウイルス総論 ウイルスの複製と翻訳, 木村 宏監修: 薬が見える. 東京: MEDIC MEDIA, vol.3, p281, 2016.
- 3) 大塚基之: 新規作用機序によるB型肝炎治療薬の開発. ファルマシア. 56(12): 1084-1088, 020.
- 4) 平松直樹編: 核酸アナログーB型肝炎. 肝炎 どう診る? どう治す? Jmed. 66: 58-69, 2020.
- 5) 肝炎ウイルスのマーカー. 木村 宏監修: 薬が見える. 東京: MEDIC MEDIA, Vol.3, P67, 2016.
- 6) 平松直樹編: 核酸アナログーB型肝炎. 肝炎 どう診る? どう治す? Jmed. 66: 23-27, 2020.
- 7) Fukano K, Tsukuda S, Watashi K, Wakita T.: Concept of Viral Inhibitors via NTCP. Semin Liver Dis. 39(1): 78-85. 2019.
- 8) 深野顕人, 渡士幸一: B型肝炎ウイルスの感染機序と創薬. ファルマシア. 56(12): 1079-1083, 2020.
- 9) Passioura T, Watashi K, Fukano K, Shimura S, Saso W, Morishita R, Ogasawara Y, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Suga H, Wakita T.: De Novo Macrocyclic Peptide Inhibitors of Hepatitis B Virus Cellular Entry. Cell Chem Biol. 25: 906-915. e5, 2018.
- 10) Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T,

- Tanaka E, Koike K.: Inhibition of HBV Transcription From cccDNA With Nitazoxanide by Targeting the HBx-DDB1 Interaction. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 7(2): 297-312. 2019.
- 11) 森谷恭爾, 三好秀征, 小池和彦: ウイルス感染症と腫瘍 2) C型肝炎と肝発癌. *日本内科学雑誌.* 104(9): 1866-1871, 2015.
 - 12) 朝比奈靖浩: C型肝炎 病態と疫学動向 臨床とウイルス. 48(2): 135-115, 2020.
 - 13) 森石恒司: C型肝炎ウイルスの感染戦略と病原性発現機構. *山梨医科学誌.* 26(1): 1-8, 2012.
 - 14) 茶山一彰: C型肝炎ウイルスの変遷と今後の課題. *日消誌.* 118(1): 1-4, 2021.
 - 15) 松浦健太郎, 田中靖人: C型肝炎治療後の肝発癌と TLL1遺伝子多型. *医学のあゆみ* 274(4): 359-360, 2020.
 - 16) インターフェロンフリー治療薬—C型肝炎. 平松直樹編 *肝炎 どう診る? どう治す?* *Jmed.* 66: p58-64, 2020.
 - 17) 佐久川廣, 山城 剛, 前城達次: 新興再興ウイルス感染症: 現状と病態 9. D型・E型肝炎, *日本内科学雑誌.* 99(11): 55-60, 2004.
 - 18) 岡本宏明: 日常遭遇することの多いウイルス感染症 肝炎領域3) A, E型肝炎, *日本内科学雑誌.* 106(3): 433-438, 2017.
 - 19) 国立研研究開発法人 国立国際医療研究センター 肝炎情報センター <http://cgatakanen-support.net/iryojosei/index.html>