シンポジウム

ウイルス性肝炎の診断と治療

Diagnosis and Treatment for Virus Hepatitis

第479回新潟医学会

日　時　平成4年6月20日（土）
会　場　新潟大学医学部　有壬記念館

司　会　朝倉　均（第三内科教授）
演　者　小島秀男（文京病院内科），大越章吾（輸血部），渡辺俊明（済生会三条総合病院），野本　実（第三内科），吉川　明（厚生連豊栄病院内科），上村朝輝（第三内科）
発言者　手塚，村山

1）　ウイルス性肝炎の診断と治療
―― 血清学的診断 ――

文京病院　小　島　秀　男

Serological Diagnosis of Virus Hepatitis

Hideo KOJIMA
Director of Hospital, Bunkyo Hospital

Most popular causative agent of hepatic injury in Japan is hepatitis viruses. And hepatitis viruses have been classified to type A, type B and type non-A, non-B untill 1989. Recent successive cloning of HCV-RNA opened the way to correct serological diagnosis of type C hepatitis.

Detection of IgM class anti-HA (IgM anti-HA) in one point acute phase serum confirms the diagnosis of type A hepatitis. Type B hepatitis could be diagnosed by detection of HBs antigen. But two modes (persistent and transient) are known in HBV infection, and HBs antigenemia could not differenciate these two modes. Detection of high titered anti-HBc means persistent infection, and detection of IgM class anti-HBc (IgM HBc) means

Reprint request to: Hideo KOJIMA,
Director of Clinic, Midori no Oka Clinic,
Terao Kami 6-17-23, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先：
〒950-21 新潟市寺尾上6丁目17番23号
緑の丘診療所　小島秀男

recent infection of of HBV or exacerbation of chronic hepatitis. Type C hepatitis could be diagnosed by detection of anti-HCV, and positive anti-HCV also believed to concurrent HCV viremia. HDV is defective virus and needs helper function of HBV for its replication. So, HDV could infect simultaneously with HBV or overinfect to HBV carriers. Detection of anti-HDV leads to the diagnosis of type D hepatitis. Though very low incidence of HDV infection in Japan, possibility of HDV infection should be considered in case of severe acute hepatitis type B or atypical exacerbation of chronic type B hepatitis.

Key words: IgM anti-HA, IgM anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV
IgM クラス HA 抗体, IgM クラス HBc 抗体, HCV 抗体, HDV 抗体

肝疾患の原因としては肝炎ウイルス感染，アルコール，薬剤，自己免疫的因子など種々の要因が存在するが（図1），現在わが国の肝疾患患者の病因で最も頻度が高いのは肝炎ウイルスによる肝炎である．

肝炎ウイルスといってもその種類は複数で，A型肝炎ウイルス（Hepatitis A Virus; HAV），B型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus; HBV），そしてこれまで非A非B型と呼んでいたうちから，C型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus; HCV），D型肝炎ウイルス（Hepatitis D Virus; HDV），E型肝炎ウイルス（Hepatitis E Virus; HEV）が血清学的に診断可能となった．気の早い一部の研究者は，そのどれにも属さない肝炎ウイルスの存在を主張し，それをF型と呼ぼうとしているが一般には確認されていない（図1）．上に述べたAからE型肝炎のうち，わが国で観察されるのは主としてA型，B型，C型であり，特殊例としてD型も観察されるため，A型からD型肝炎について概説する．

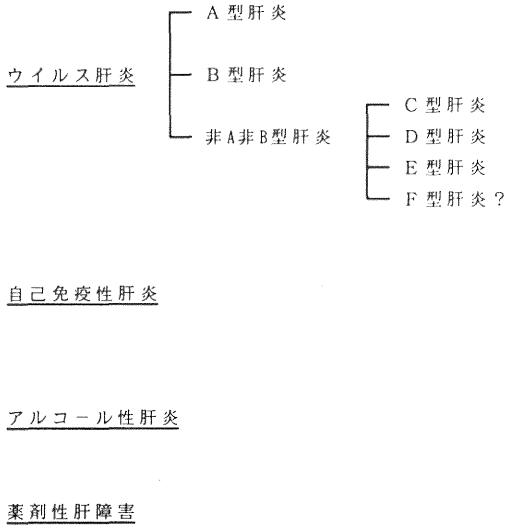


図1　肝炎の病因による分類

HBV の存在下でしか増殖できないという特殊な HDV 感染を除けば，A型，B型，C型ともに健常者に感染して急性に肝機能異常起こす急性肝炎を惹起する．厚生省の集計によれば，わが国において1年間に約30～40万件

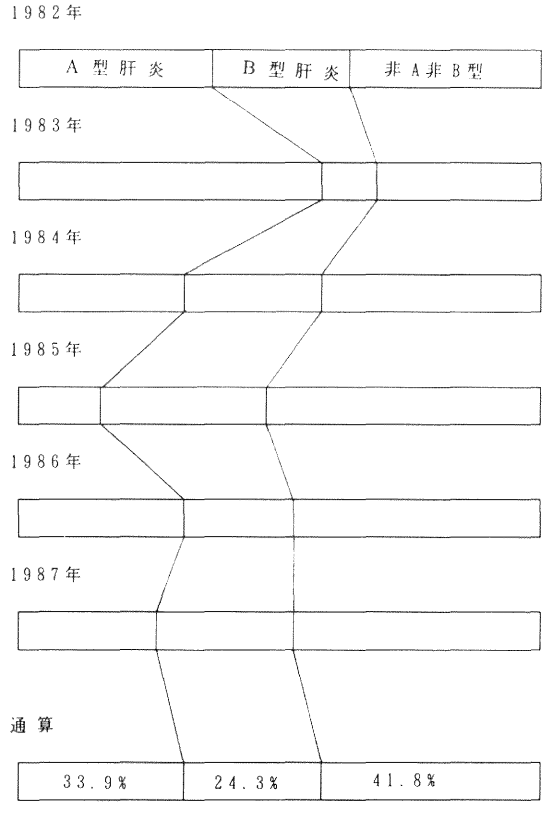


図2　全国集計による散発性急性ウイルス肝炎型別発生頻度の年次推移

表 1　急性ウイルス肝炎各型の肝機能の比較

最高値平均±標準偏差

	A 型	B 型	非 A 非 B 型	
			散 発 例	輸 血 後
T.B.	7.4±5.5	9.2±7.2	6.8±7.8	6.8±8.1
GPT	1587±1528	1387±1056	1154±752	681±443
Alp	528±167	479±377	431±237	530±273
LDH	790±629	778±674	919±609	749±474
TTT	15.6±10.2	5.5±5.4	3.5±2.6	5.2±4.4
IgM	571±319	253±122	225±125	198±120
正常化日数	40.3±14.8	50.9±20.0	38.4±15.2	79.3±32.6

表 2　急性ウイルス肝炎各型の臨床症状の比較

	A型	B型	非A非B型	
			散発例	輸血後
例　　数	42	46	19	24
黄　　疸	95%	87%	53%	54%
発　　熱	88	33	21	29
全身倦怠感	64	60	53	46
食思不振	52	76	63	50
悪心・嘔吐	31	43	26	33
上腹部痛	14	15	10	8
関 節 痛	5	5	0	4

の急性肝炎が発生しており，その中に占める各型の割合は集計年度によって異なるが，著者らが 1982 年から 1987 年の 6 年に渡って定点病院で調査した結果では 6 年の通算ではA型肝炎が 33.9％，B型肝炎 24.3％，非A非B型 41.8％であった（図 2）．ウイルス肝炎の診断に際し原因ウイルスを特定することは，現疾患の予後を予測する上で重要なことである．B型，C型では慢性肝炎が存在するが，A型肝炎は激症化を除けば約 1 ケ月で回復する予後の良い肝炎である．臨床症状，一般肝機能検査等から各型の診断に役立つ特徴的な所見があるか否かを検討すると，**表 1** に見られるようにA型では IgM の上昇，TTT 高値が特徴的であるが，個々の例を前にした場合にはそれらの所見が必ずしも揃っているとは限らない．臨床症状にしても発熱，黄疸の出現頻度が若干異なるが（**表 2**），やはり個々の患者を目前にした場合には確定診断の根拠となる所見は見られない．

ウイルス肝炎はウイルス感染症であることから，想定される肝炎ウイルスに対して抗体が産生されたことを証明すれば確定診断の根拠となる．小児期に罹患する多くの発疹性ウイルス感染症においては，原因ウイルスとそれに対する抗体の複合体が皮膚に沈着して発疹を形成することが知られ，臨床症状が出現する時期に既にウイルスに対する抗体が産生されている．ウイルス肝炎においても同様に，臨床症状が出現した時点では通常，抗体が検出される．しかし，同じ臨床症状を呈する複数のウイルス肝炎が存在するため，肝炎ウイルスに対する抗体を検出しても過去に獲得した抗体か，現在の病気に対する反応で産生された抗体かの区別がつかない．そのため，これまでは急性期と回復期で推定される肝炎ウイルスの抗体価を測定し，回復期に有意（4 倍以上）の抗体価の上昇を認めた場合に初めて感染ウイルスの型を特定してきた．しかし，この方法では確定診断時には患者はすでに退院済みであり，早期確定診断の役には立たない．急性ウイルス性肝炎は原因ウイルスによって激症化の頻度が異なり，またC型肝炎では急性肝炎から慢性肝炎への移行することが多いので肝炎の急性期において原因ウイルスを特定することは予後の把握，治療方針の決定に重要である．

免疫学の分野では良く知られていたことであるが，脊椎動物にある種の抗原を投与して抗体を産生させる場合，生体は最初に免疫グロブリンの IgM クラスで反応し，それに引き続いて IgG クラスの抗体が産生される（図 3）．脊椎動物の進化に伴い，最初に備わった免疫装置が IgM 産生機構であるといわれ，その名残で侵入してきた抗原に対してまず IgM クラスの免疫グロブリンで反応するものと思われる．そして，この IgM クラスの抗体は永続性はなく，3 ないし 4 ケ月で陰性化してゆく．それに対して IgG クラスの抗体は IgM に遅れて産生されるものの持続性で，その後同じ抗原による二次刺激がない場合には，年余をかけて徐々に減衰する．

この現象から云えることは，想定される病因ウイルス

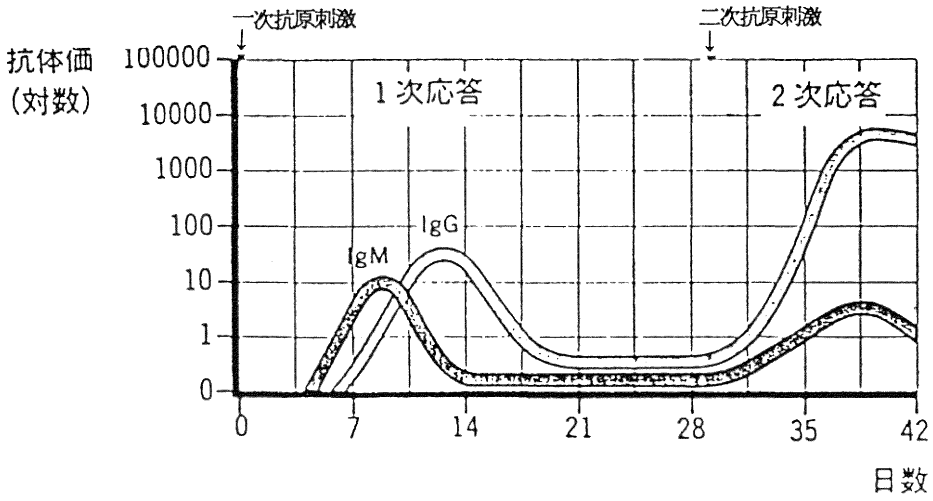


図 3　各種抗原刺激に対するクラス別免疫グロブリンの反応様式

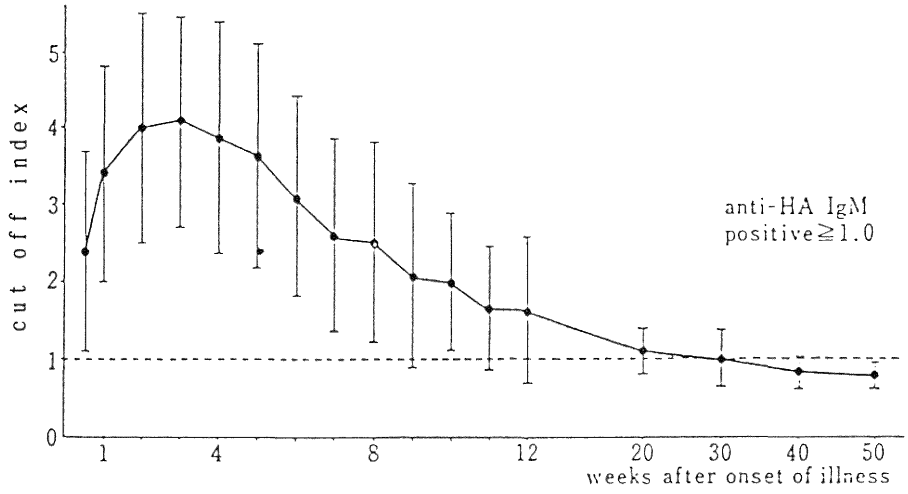
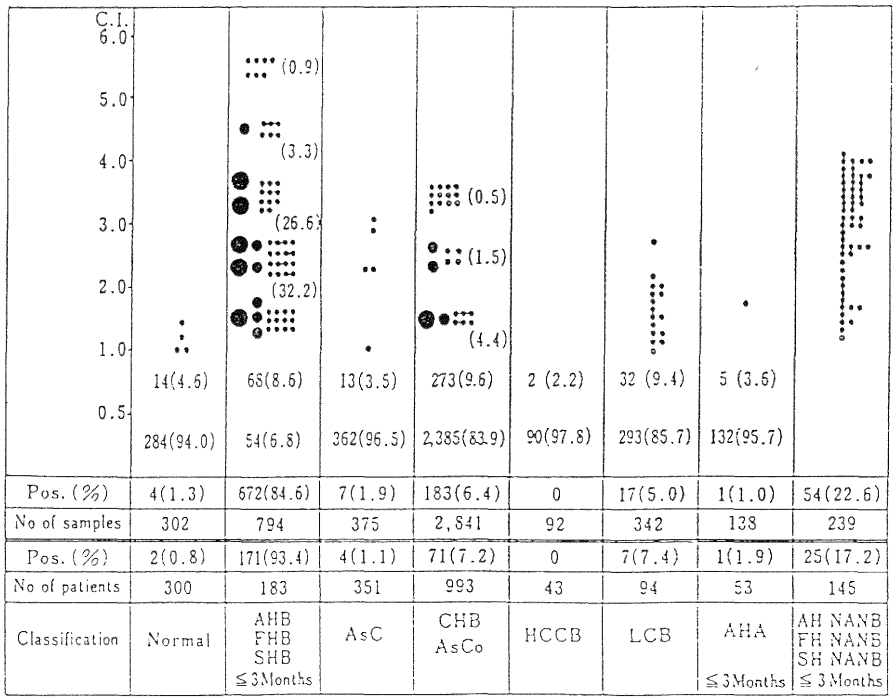


図 4　A型肝炎における IgM-HA 抗体の推移

に対する抗体が免疫グロブリンの IgM クラスに存在すれば，少なくとも4ケ月以内の感染であると診断が可能ということである．この理論が臨床的に初めて応用されたのがA型肝炎の分野である．A型肝炎ウイルスに対する抗体（HA 抗体）が IgM クラスにあるか否かを識別する測定系が開発され，A型肝炎患の各病期の血清を使って検討された[1]．その結果，発病後2週で IgM クラスの HA 抗体（IgM-HA 抗体）価はピークとなり，その後減衰して20週頃まで検出された（図 4）．この結果は IgM クラスの免疫グロブリン中に抗体活性を証明すれば少なくとも4ケ月以内の感染であることが確定診断できる事を示している．A型肝炎における IgM 抗体検出の確立は，その後各種ウイルス感染症の血清診断に応用されている．

B型肝炎ウイルスによる感染様式は，急性肝炎に代表される一過性感染と，慢性肝炎および無症候性キャリアなどの持続感染がある．そして主に持続感染者の予後推定因子として HBs 抗原に加えて HBe 抗原・抗体，HBc 抗原・抗体系が測定されるようになり，病態の判断を一層複雑なものとしている．B型肝炎の診断し血中に HBs



	14(4.6)	68(8.6)	13(3.5)	273(9.6)	2 (2.2)	32 (9.4)	5 (3.6)	
	284(94.0)	54(6.8)	362(96.5)	2,385(83.9)	90(97.8)	293(85.7)	132(95.7)	
Pos.(%)	4(1.3)	672(84.6)	7(1.9)	183(6.4)	0	17(5.0)	1(1.0)	54(22.6)
No of samples	302	794	375	2,841	92	342	138	239
Pos.(%)	2(0.8)	171(93.4)	4(1.1)	71(7.2)	0	7(7.4)	1(1.9)	25(17.2)
No of patients	300	183	351	993	43	94	53	145
Classification	Normal	AHB FHB SHB ≦3Months	AsC	CHB AsCo	HCCB	LCB	AHA ≦3Months	AH NANB FH NANB SH NANB ≦3Months

図 5　肝炎の病態別 IgM・HBc 抗体の検出率

抗原を検出することで可能である．しかし，血中に HBs 抗原を検出しても一過性感染と，持続感染の鑑別はできない．この両者の鑑別には HBc 抗体の定量が役立つ．HBc 抗体は HBV の中和抗体ではなく，その力価が高い場合には現在 HBV が感染していることを示す抗体である．そこで一過性と持続感染の鑑別には，IAHA 法による測定で 2^{11} 以上，あるいは RIA または EIA で200倍希釈した血清で90%以上の inhibition %の抗体価であれば持続感染の可能性が高いとされている．HBV 感染においては，一過性あるいは持続感染を問わず，ほぼ全例において HBc 抗体が産生される．そこでA型肝炎の診断と同様に，この HBc 抗体活性を IgM クラスに検出することで一過性感染と持続感染の区別をしようとする試みが行われ[2]，ここでも IgM クラスに抗体を証明すれば一過性感染をある程度確定できることが明らかになった（図 5）．

A型肝炎，およびB型肝炎の血清学的診断が可能になったことにより除外診断の形で永い間非A非B型肝炎の診断が行われてきた．しかし，1989年米国 Chiron 社によるC型肝炎ウイルス遺伝子のクローニングの成功[3]と HCV 抗体（C100-3 抗体）測定系の確立[4]を契機として血清学的に診断できるようになった．

C100-3 抗体測定の導入に続き，わが国でも HCV 遺伝子のクローニングが盛んに行われ，C100-3 と同じ非構造領域の蛋白や，コア領域の蛋白を抗原とした抗体測定系が開発され，現在では第二世代と言われるコア領域蛋白と非構造領域蛋白を同時に測定するキットが提供されるようになった．これらのキットを使用して明らかになったことは，これまで血清学的に除外する方法で非A非B型と診断してきた肝疾患のなかで，病態によって多少の差はあるが，約80%はC型肝炎であることが明らかになった（表 3）．ただ，抗体検出からみたC型肝炎の診断は，現在のキットの感度問題や，ウイルスに突然変異株が多いと言われているなかで，抗体陰性の非A非B型がC型でないと言いきれるか否かの問題がのこる．そこを埋めるために，RT-PCR 方で血中にウイルス RNA の検出を行うと HCV 抗体は陰性でも HCV-RNA が検出される例が存在し，真の意味でのC型肝炎の診断には HCV 抗体の検出に加えて HCV-RNA の測定が必要な場合もある．現在，RT-PCR という煩雑な方法で

なく，化学発光を利用した測定系で HCV-RNA を測定する方法が検討されており，臨床応用が待たれるところである．

最後にD型肝炎の診断について述べるが，D型肝炎は以前では δ 肝炎と呼ばれていたものである．このウイルスは，B型肝炎ウイルスの存在下で初めて増殖可能となる不完全ウイルスであり，感染の成立にはB型肝炎ウイルスの手助けが必要となる．そのために感染様式は2種類で，HBV との同時感染（HBV および HDV の両方を含む血液または血液製剤による）あるいは，HBV キャリアに重感染する場合である．前者においては同時に2種類のウイルスによる肝障害が起こるため，激症化をはじめとする重症型の肝炎になりやすいといわれている．一方，後者では，臨床的に安定した慢性B型肝炎患者が予想外の肝機能異常を起こしたときにその感染を疑う必

表 3　各種肝疾患における HCV 抗体陽性率

臨床診断	患者数	陽性数	陽性率
自己免疫性肝炎	8	1	12.5
急性肝炎	13	5	38.5
アルコール性肝炎	32	15	46.9
慢性肝炎（非A非B型）	164	107	65.2
慢性肝炎（B型）	5	0	0
肝硬変（非A非B型）	24	17	70.8
原発性胆汁性肝硬変	59	15	25.4
肝細胞癌（B型）	42	8	19.0
肝細胞癌（非A非B型）	58	50	86.2
その他悪性腫瘍	54	2	3.7

表 4　ウイルス肝炎各型の血清診断まとめ

A型肝炎		IgM class HA 抗体の検出
B型肝炎	急性	IgM class HBc 抗体の検出
	慢性	HBs 抗原陽性，200倍希釈血清で HBc 抗体の inhibition 90%以上
C型肝炎		HCV 抗体（C-100，core）陽性（急性，慢性共に）
D型肝炎		IgM class HDV 抗体の検出

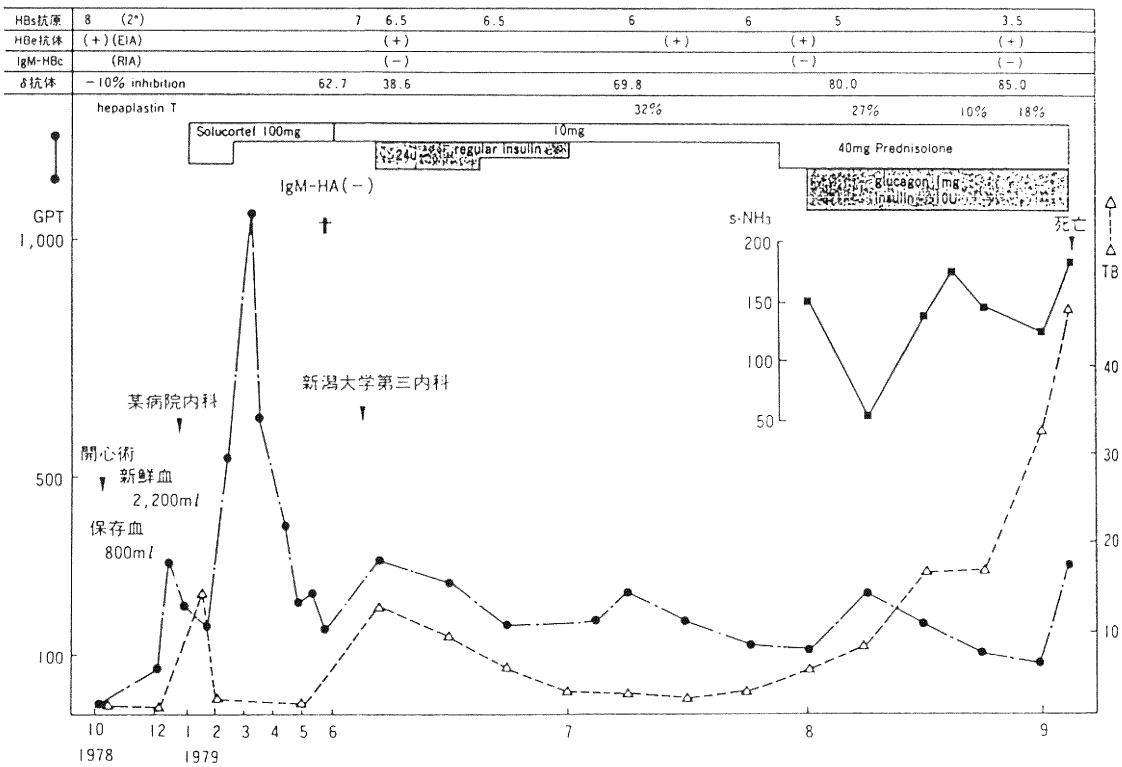


図 6　輸血により HDV の感染を受け，亜急性肝炎で死亡した無症候性 HBV キャリアの経過（47歳，男性）

要がある．幸い HBV キャリアの多いわが国における D型肝炎感染の現状は HBs 抗原陽性者の 1.0％前後であり，臨床的にその頻度が問題になっている訳ではない．しかし，著者らもキャリアへの重感染で重症化し，死亡した例（**図 6**）を経験しているので非定型的な経過を示すB型肝炎症例では HDV 感染の可能性を疑うことも必要である．

D型肝炎の診断は他のウイルス肝炎同様に HDV 抗体を証明する方法が一般的であり，A型肝炎，B型肝炎と同様に IgM クラスに抗体活性を証明すれば最近の感染，IgG クラスの抗体の証明は既往または持続感染を示す．

ウイルス肝炎A，B，C，Dの血清診断と疫学について概説した．現在，各肝炎ウイルスの中で電子顕微鏡でその姿を特定できているものは HAV，HBV の２つであるが，C型，D型についてはその遺伝子の全配列が明らかにされている．そのために各型ともにウイルス特異抗原を調整し，血中に抗体を証明する血清診断法が確立されている．ただ，起因ウイルスは違っても，臨床的には症状や一般肝機能検査から各型を区別することはできず，血清学的に起因ウイルスを診断法することが必要である．ただし，単に抗体を証明しても過去の既往を示すものか現在の感染にたいする反応かの区別ができないために多少の工夫が施され，免疫グロブリンの IgM クラスに抗体活性を証明する方法で現在の感染を診断することが可能になった．最後に，ウイルス肝炎各型の血清診断法を**表 4** にまとめた．時としてこの診断法で当てはまらない例外がでることも予想されるが，重感染，免疫反応異常に加えてウイルス側の変異という問題を含めて，得られた情報を分析し，それらの肝炎ウイルスマーカーの示す意味を理解することが肝要である．

参考文献

1) **小島秀男，他**：急性期の one point 血清による A型肝炎の確定診断．肝臓，**21**：1392，1980．
2) **小島秀男，他**：IgM・HBc 抗体；EIA 法による全国集計．肝胆膵，**11**：305～313，1985．
3) **Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.L., et al.**: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genom. Science, **244**: 359～362, 1989.
4) **Kuo, G., Choo, Q.L., Alter, H.J., et al.**: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B, hepatitis. Science, **244**: 362～364, 1989.

2）肝炎ウイルスの分子生物学最近の知見

新潟大学輸血部 **大越章吾**

Recent Advances of the Molecular Biology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus

Shogo OHKOSHI

Transfusion Division, Niigata University Hospital, School of Medicine

Precore sequence locates at the 5′ portion of the core region of hepatitis B virus (HBV) genome and play a role in the secretion of hepatitis B e antigen (HBeAg). Point mutation

Reprint requests to: Shogo OHKOSHI, Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, 1-757, Asahimachi-dori, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通１番町757 新潟大学輸血部　大越章吾