

最終講義

HBV ウイルス感染症の自然経過について

東京女子医科大学 消化器病センター 消化器内科

ハヤシ ナオ アキ
林 直 諒

(受理 平成 15 年 10 月 3 日)

Natural Course of HBV Infection

Naoaki HAYASHI

Department of Medicine, Institute of Gastroenterology,
Tokyo Women's Medical University

The important points I discussed here are these six points as follows :

1. It has been considered that consequence of clinical course of HBV infection is depend on factors in an infected host because continuous infection takes place on vertical infection, from mother to child, on the other hand transient infection is observed only in an adult case. Recently, it has been reported that genotype difference of HBV affects clinical course of infection of adult case, so factors of not only host but also HBV could influence the outcome of infection. I think “transient infection” and “continuous infection” is an adequate terminology.

2. The clinical course of HBV infection could be determined into four phases consisted of incubation, clinical, recovering and healing state, whatever an infectious condition is transient or continuous. The duration of these four phases in transient infection is consistent, however, that of continuous infection is unexpected in an each patient case and furthermore duration of one phase extends years or more than ten years.

3. In an incubation period of continuous infection, two types of condition are recognizable; one is a pure carrier state without inflammation and another is a “subclinical hepatitis” with slight inflammation which is characterized with high anti-HBc Ab and transient slight elevation of transaminase less than two fold of normal limit.

4. It is important to recognize the risk of hepatocarcinogenesis even in a case showing almost normal liver function test, anti-HBeAb positive and pathologically very faint inflammation in liver biopsy specimen.

5. I have experienced six cases of continuous HBV infection in which HBsAg turned out to be negative in a long follow up. The loss of HBsAg took place 4 – 5 years after liver function test recovered to a normal range, and repeating liver biopsy examinations revealed an excellent improvement of inflammation. A half of cases showed positive for HBV DNA in serum.

6. To determine effectiveness of treatment it may require a long observation around five years and it is impossible to obtain worldwide definition of effectiveness of treatment if we could not establish a clinical standard.

Key words: natural course, healthy carrier, seroconversion, HBV, subclinical hepatitis

1. 全体像

HBV 感染症は臨床経過として、一過性感染と持続感染の二つに分けられる。これは大まかにいえば、伝播形式として水平感染と垂直感染、また感染時期として成人感染と母子感染による乳幼児感染などによって、感染後の経過が決定される。正確には、HB ウイルスに対する免疫反応が正常であれば一過性感染で終わるが、免疫不全の状態（未成熟の状態、免疫抑制剤投与、HIV などウイルス感染による免疫力低下など）であると、持続感染として長期に感染が持続すると考えられる。すなわち、宿主側の状態により炎症反応の状態が異なるということである。しかし、最近 genotype A など、わが国では最近まで稀にしか見られなかった genotype の感染が見られるようになり、遷延する症例も見られるようになった。

このように宿主側ばかりでなく、ウイルス側の条件によっても感染後の経過が左右されることとなる。HBV 感染後の経過に重きをおくなら、水平感染・垂直感染、あるいは成人感染・母子感染という言葉は適切ではないので、一過性感染・持続感染として述べる。一過性感染では、ほとんどが急性肝炎を発症しても治癒に至るが、持続感染では感染後潜伏期（キャリア化）、発症（キャリア発症）、遷延化（慢性化）、肝硬変への進展のほか、劇症化、原発性肝癌などの合併症が生じうる（表 1）。

2. 一過性感染

1) 急性肝炎（図 1）

わが国での B 型急性肝炎は一般的には、極めて

予後のよいものである。図に見るようにトランスアミナーゼも、下段 C 型急性肝炎ではほとんどの例で 6 カ月までは変動が見られるのに対し、B 型急性肝炎では 1 カ月前後で正常化する。稀には宿主側、あるいはウイルス側の条件によって持続感染に移行する例もある。しかし、中には劇症肝炎として重症化、死亡する例もある。特に中年以降の男性例の予後は悪い。

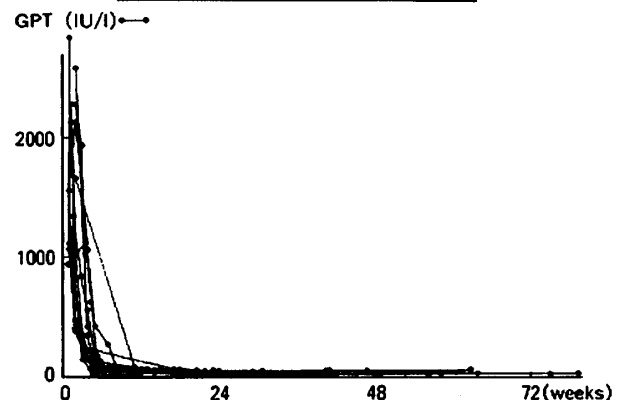
2) 劇症肝炎の症例（図 2）

症例 1：62 歳男性。20 歳ごろより日本酒を日に 5 合飲んでいて、55 歳で肝障害を指摘され 6 カ月入院し、その後はほとんど飲まず、2 カ月に一度の通院をしていたが肝機能は正常であった。昭和 57 年 8 月中旬より倦怠感、黄疸に気づき 8 月 17 日に入院した。入院時 GOT 930IU/l, GPT 780IU/l, TB 40mg/dl であった。入院時 HBV マーカーは陰性であったが、2 週後には anti-HBc が低値ではあるが陽性化した。入院後ビリルビンは下がらず、肝機能は悪化し入院 1 カ月後死亡した。剖検所見は図 3 のごとく、広汎肝細胞壊死の所見であった。

表 1 B 型肝炎ウイルス感染症の経過

1	一過性感染
	典型的経過：急性肝炎
	劇症化
	慢性化：宿主側要因、ウイルス側要因
	肝癌発生（稀）
2	持続感染
	潜伏期
	キャリア
	subclinical hepatitis
	肝炎期
	慢性肝炎
	肝硬変
	原発性肝癌
	回復期
	治癒期

B 型急性肝炎の GPT の経過



C 型急性肝炎の GPT の経過

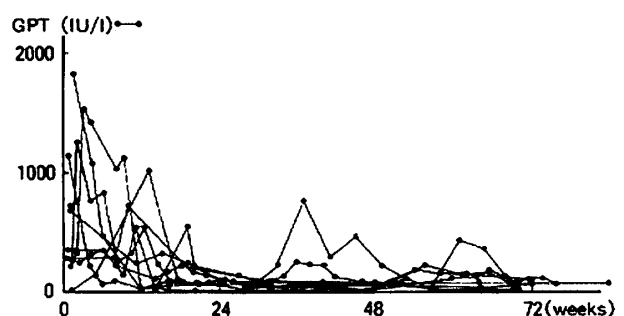


図 1 急性ウイルス肝炎の経過

ない。昭和 55 年 9 月より易疲労感が出現したが放置し、昭和 56 年 1 月に黄疸が出現し、B 型急性肝炎と診断されたが、入院しないまま軽快した。昭和 61 年 12 月の転居に伴い、国立横浜病院消化器科を受診した。GOT 42IU/l, GPT 38IU/l, HBsAg (+), HBeAg (+), HBV-DNA (+) であった。その後、トランスアミナーゼ値の軽度の変動とともに HBe 抗原陰性化（一時的には e 抗体陽性）、HBV-DNA も (±) となり肝機能も安定し、トラ

ンスアミナーゼ値の軽度上昇を見たが、ウイルスマーカーでは e 抗体価の上昇、HBV-DNA の陰性化を見た (図 4)。平成 3 年 5 月ころから右季肋部痛あり、CT スキャンおよび超音波検査を行ったところ、直径 8cm の腫瘍像を認めた (図 5 上)。直ちに肝切除術を行った。病理組織学的には原発性肝細胞癌であった (図 5 下)。

このように B 型肝炎では思わぬ時に発癌を見ることがあり、B 型の肝炎の診療にあたっては油断大敵である。

3. 持続感染

全体の経過はキャリア期、肝炎期、回復期、治癒期に分けられる (表 2)。

持続感染を起こしてから自然経過は、一過性感染の時間軸を不規則な目盛りで数十年に引き伸ばしたようなものであるが、肝臓自体の病変は母子感染よりはるかに高い頻度で慢性肝炎、さらに肝硬変へと進展する。そしてその間、原発性肝癌の発生を見ることも稀ではない。しかし多くのものは、潜伏期ともいふべき“厳格な意味でのキャリア期”を経て肝炎を発症し、その後沈静化へと向かう。肝炎は、活性化した免疫機構が働いて感染肝細胞を破壊することによって、ウイルスを生体より排除しようとする現象でもある。

表 2 に加えるべき点は、①肝炎期に急性増悪を来し劇症化を起こす可能性、②肝炎期および回復期でも肝細胞癌の発生の可能性があることの 2 点である。

1) キャリア期

一般にキャリアというのは、本来病変を起こすべき病原体が持続的に体内に存在しながら病変を起こさず、しかも他の宿主には感染源となる可能性を持つ状態であるが、HBV 感染症の場合ごく軽度の炎症、あるいは炎症後の安定期など、必ずし

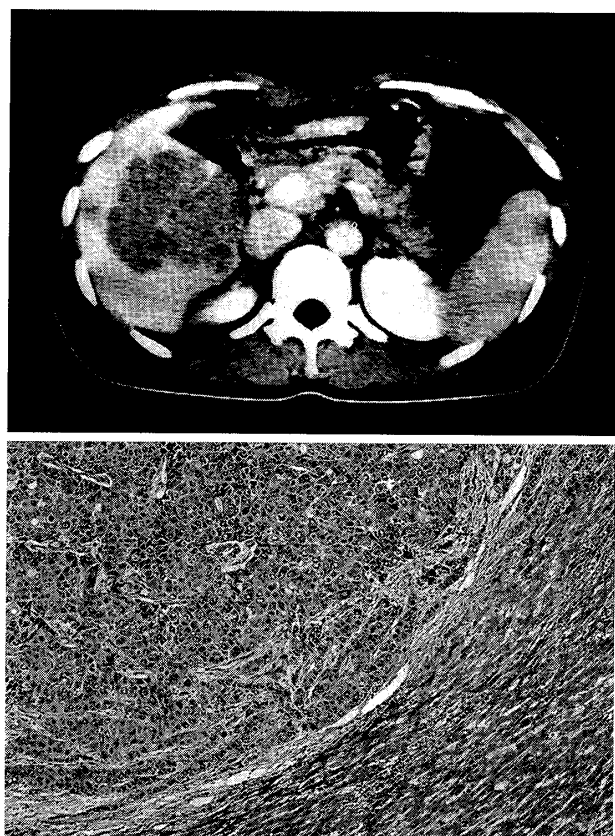


図 5 症例 2 の CT スキャン像 (上) と切除肝組織像 (下)

表 2 B 型肝炎ウイルス感染症 (持続感染) の自然経過

	キャリア期	肝炎期	回復期	治癒期
肝機能	正常	変動	安定	正常
肝組織	正常	炎症	軽度炎症 (慢性非活動性肝炎)	正常～瘢痕
ウイルス増殖	著明	中等度～軽度	なし	なし
HBV マーカー	HBsAg (+)	HBsAg (+)	HBsAg (+)	HBsAg (-)
	HBeAg (+)	HBeAg (+) or (-)	HBeAg (-)	HBeAg (-) or (+)
	anti-HBc	anti-HBe (-) or (+)	anti-HBe (+) or (-)	anti-HBc (-)
	(-) ~ (++)	anti-HBc (++)	anti-HBc (+)	
	HBV-DNA (++)			

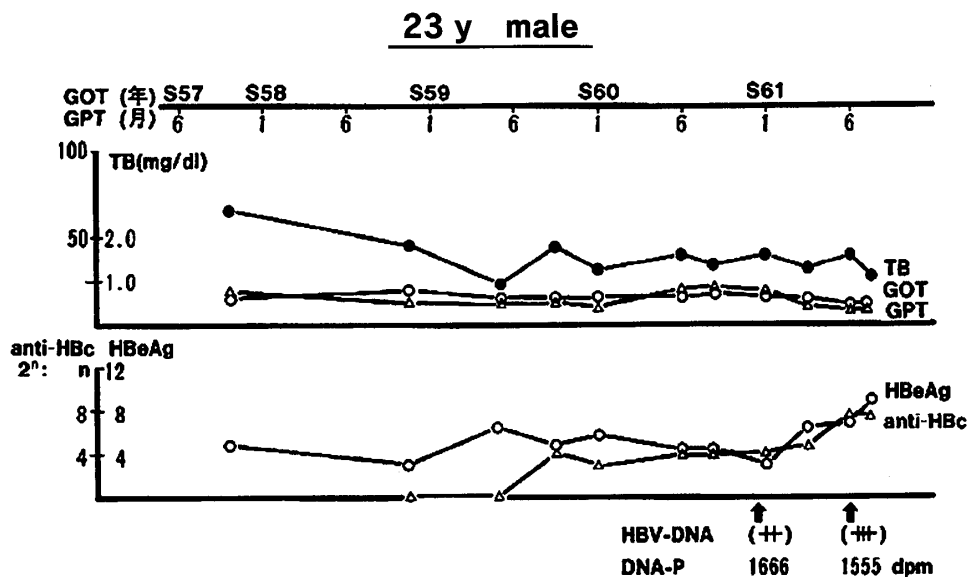


図6 HBV キャリア症例

も炎症がまったくないのであるかどうか判定が難しい病態が多々ある。はっきりしていることは、肝機能も肝組織もまったく正常でe抗原持続陽性である病態と、肝炎発症後e抗原が消失しe抗体が陽性化した時期とでは臨床的意義がまったく異なり、これは同一の言葉でくるべきでないことである。前者は表2のキャリア期、後者は回復期、治癒期にあたる。

純粋なキャリア期にあると思われる例を図6に示す。この特徴は、トランスアミナーゼがいつも正常範囲内にあり、HBs、e抗原ともに陽性で、さらに特徴的なのはHBc抗体が陰性ないし弱陽性であることであり、HBc抗体が高値なのはすでに免疫が活性化され炎症を起こした結果ではないかと思われる。

長期観察例では、ほとんどトランスアミナーゼ値が正常を示しているものの、一過性にトランスアミナーゼ値が正常値の2倍以下の上昇を見るものがある。

これらは一見典型的なキャリアに見えるが、HBc抗体価が高く、時に一過性の軽度のトランスアミナーゼ値の上昇を繰り返しているものが多い。これらの状態を subclinical hepatitis というべきものと思う。これらの組織学的病態はどうなっているのか推測させられた所見を経験した(図7)。これはグリソン鞘がたまたま立て切りにされた肝生検組織像である。この左上方1/3の部分で横に切断すればほぼ正常の門脈域、右下方1/3で

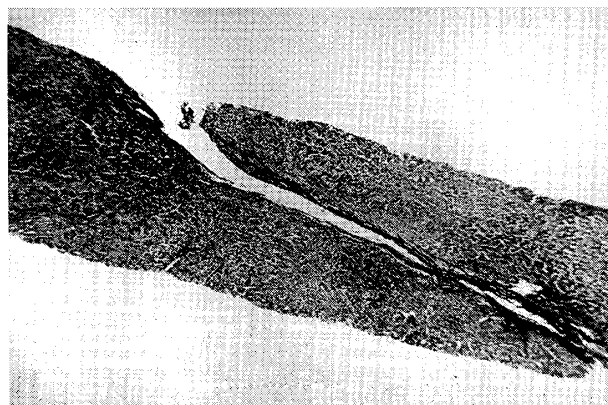


図7 B型肝炎の生検像(グリソン鞘病変の不均一性)

横に切断すれば炎症性に拡大した門脈域の所見、さらに右下では炎症はほとんどない線維化の部分になる。これから考えると、グリソン鞘も一様の炎症所見を示すわけではなく、あるときはある部分が炎症を来し、一部はすでに線維化、またある部分ははまだ正常、といったように軽い炎症が時々部分部分で起こっては沈静化するといった具合であると推定できる。

このような病変が僅かに繰り返されているものが、臨床的にキャリアに含まれている可能性がある。これらは臨床病期としては、キャリア期に含めるにしろ、厳格な意味ではキャリアではなく、subclinical hepatitis というべきものとする。したがって、厳格な意味では、キャリアとは軽度なものでも肝炎を起こしたことがない症例であっ

37 y male CHA type B

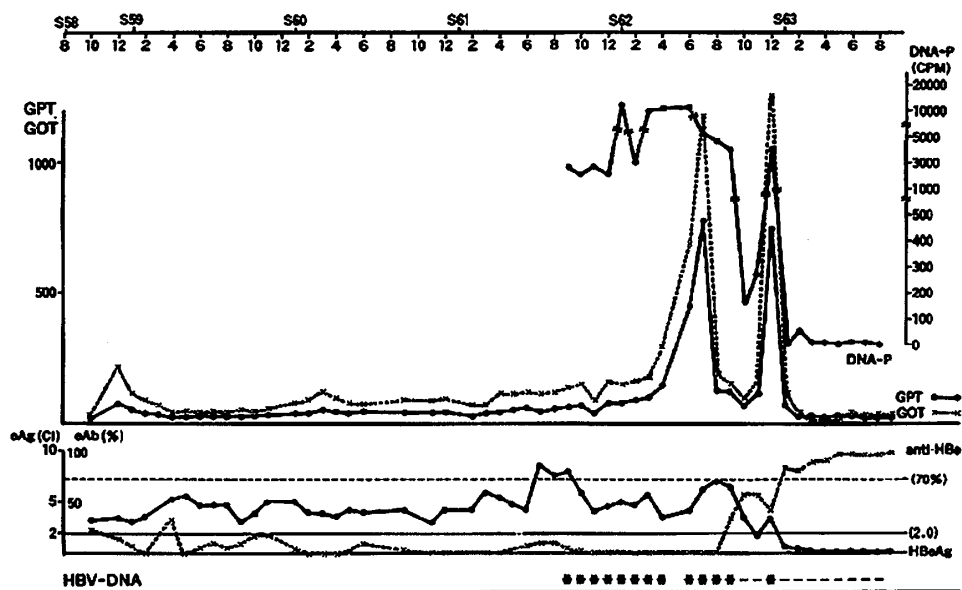


図8 B型慢性活動性肝炎症例の経過：セロコンバージョン例

33 y male

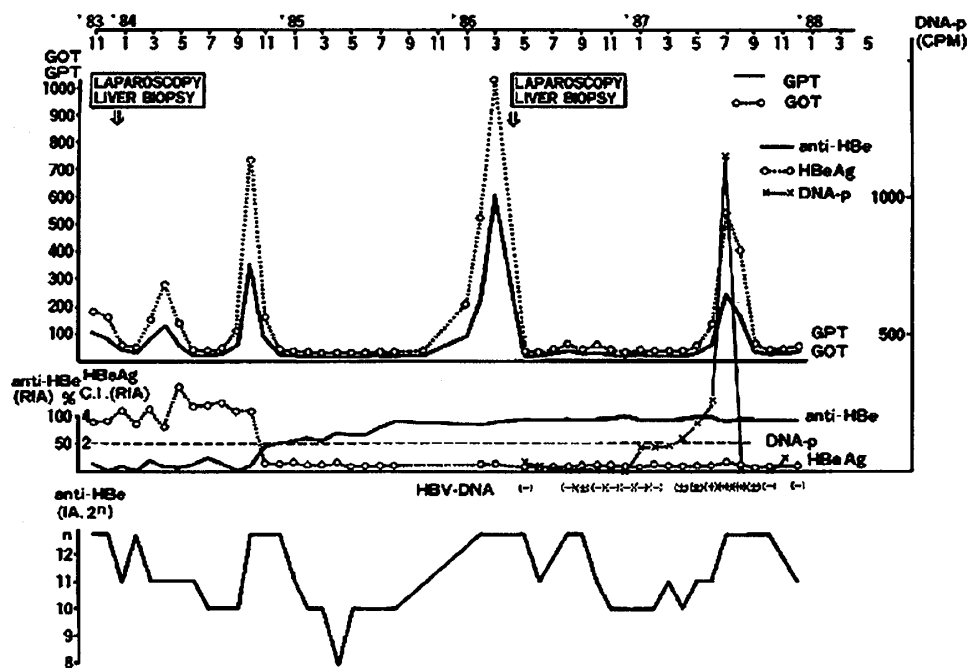


図9 B型慢性活動性肝炎症例の経過：e抗体陽性持続例

て、臨床所見としては肝機能正常、肝生検所見も正常、HBsAg、HBeAg陽性、anti-HBcの低値あるいは陰性のもの、である。臨床病期としては、キャリアとsubclinical hepatitisの一部が含まれるこ

とになる。

2) 肝炎期

この病期は症例ごとに経過はさまざま、1回の発症でセロコンバージョンにより回復期に向か

うものから、繰り返しあるいは持続的に肝炎を生じ肝硬変へ進展するものまで、肝機能の経時的変動パターンはさまざまである。

長期に軽度のトランスアミナーゼ値の変動を持続した後に急性増悪を来し、e抗原から抗体へのセロコンバージョンを起こし安定期に移行するもの(図8)や、e抗体持続陽性となっても定期的にトランスアミナーゼ値の急性増悪を持続するものなど、さまざまなパターンが見られる。

トランスアミナーゼ値の変動パターンを数年単位で見ると、①一過性にスパイク様の上昇を一峰性に見るもの、②1年前後の間隔で多峰性の上昇を見るもの(図9):このパターンはB型慢性活動性肝炎にかなり特異的で、この変動の前後で免疫活性、ウイルスの遺伝子、量などの検討をすると重要な肝炎のメカニズムがかなり解明されるのではないと思う。③常に異常値のまま変動しているもの、④スパイク様の上昇後異常値の持続変動を見るものなどである。

注意すべきは、これら急性増悪といわれるトランスアミナーゼ値の上昇は、一過性の場合持続期間は約1カ月ないし2カ月間であるので、これを見落とさないために1カ月、少なくとも2カ月間隔での検査が必要である。この間合併症としての発癌を見ることがあるが、C型肝炎と異なり組織学的進展度、また炎症の程度と発癌率は平行しないので臨床上注意が必要である。しかしながら長期的観察によれば、多くの症例はいずれe抗原から抗体へとセロコンバージョンを起こし、回復期へと向かう。

3) e抗原陽性慢性肝炎の経過(セロコンバージョン率)

肝生検で確定したe抗原陽性慢性活動性肝炎39例についてe抗原消失率、セロコンバージョン率を見た(図10)。肝生検を行った時期は、原則として外来で1カ月ごとに肝機能検査を行いトランスアミナーゼ値が100単位以上になった時点でを行った。e抗原が陰性化、あるいはe抗体に変わっても、再びe抗原陽性となる例もあるので、症例ごとにその詳細を示した(図11)。これから見ると一時的に行きつ戻りつするにしても、大方はいずれe抗体持続陽性化するものと予測してよい。

まとめとして、e抗原陽性慢性活動性肝炎の急性増悪を確認して2年後のe抗原消失率は55.9%、セロコンバージョン率は20.6%であった。

このことは治療、あるいは治療効果判定に当たって十分考慮すべきである。

ここで付け加えておくべき点は、e抗体持続陽性化した症例の経過である。e抗体持続陽性慢性肝炎28例について検討したデータを示す(表3)。観察期間は平均約4年である。これによるとトランスアミナーゼ値の上昇とHBV-DNAの上昇を見たものは46%あった。したがってe抗体へのセロコンバージョンはB型肝炎の終息を意味するものではなく、e抗原のセロコンバージョンをもって肝炎としての回復期判定、治療効果を判断することは厳格さに欠けると思われる。したがっ

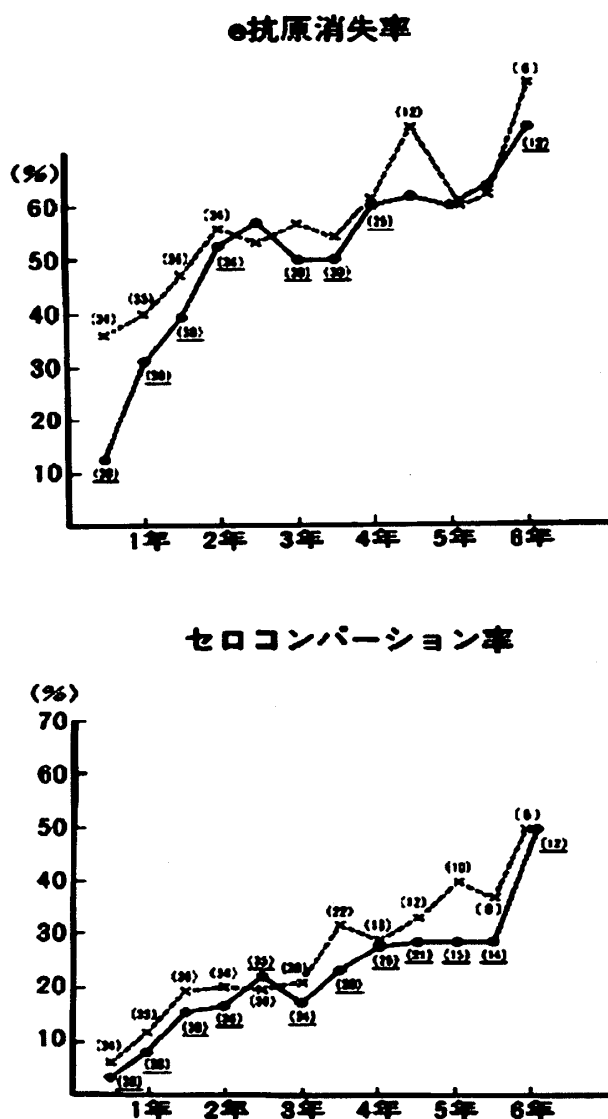


図10 e抗原陽性慢性活動性肝炎のe抗原消失率とセロコンバージョン率

●—● 観察開始時からの経過, ×—× トランスアミナーゼ最高時点よりの経過, () 内: 例数。

表3 e抗体持続陽性慢性肝炎(28例)の内訳と経過

内訳		年齢(歳)(平均)	観察期間(年)(平均)
性別	例数		
男	18	23～63 (38.7)	1.0～7.5 (3.6)
女	10	28～55 (41.3)	1.5～7.5 (4.3)
計	28	23～63 (39.6)	1.0～7.5 (3.9)

経過		トランスアミナーゼ		計
		上昇なし	上昇あり	
DNA-ポリメラーゼ	上昇なし	5 (17.9%)	8 (28.6%)	13 (46.4%)
	上昇あり	2 (7.1%)	13 (46.4%)	15 (53.6%)
	計	7 (25%)	21 (75%)	28 (100%)

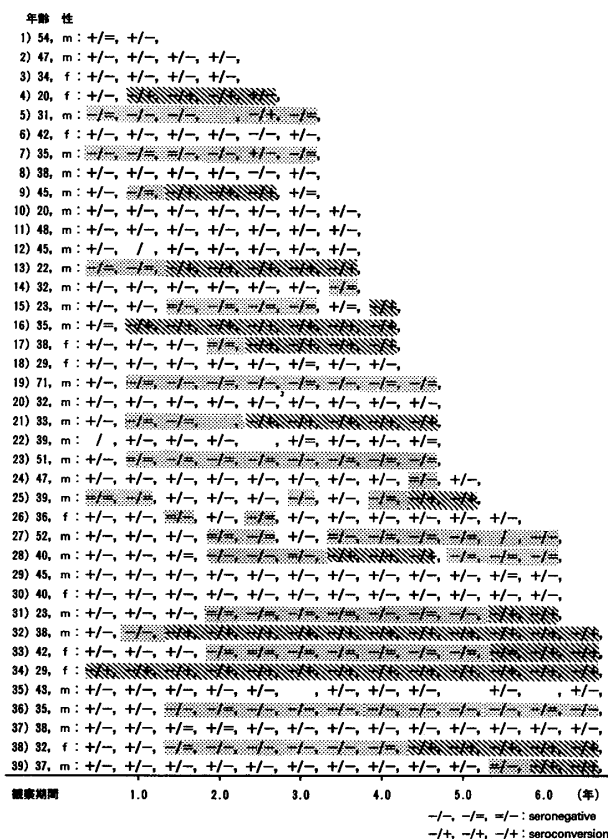


図11 e抗原陽性慢性活動性肝炎の経時的変化

て効果判定には、より長期間の観察期間が必要ではないかと思う。

4) 治癒期

B型慢性肝炎は難治性であり、血中HBsAgを治療によって持続的に陰性化させるには現在でも成功しているとはいえないが、自然経過でB型慢性活動性肝炎から克明に長期観察したところ、

表4 HBs抗原の消失したB型慢性活動性肝炎

症例	性	年齢	初診から消失までの期間
1	M	56	4年4カ月
2	M	41	4年10カ月
3	M	31	6年1カ月
4	F	42	6年10カ月
5	M	60	1年
6	M	35	4年9カ月

HBsAgが陰性化し anti-HBc 値の低下を見た例を6例経験した(表4)。

症例は男性が5例、女性が1例で、年齢は31～60歳、平均44歳である。実際の症例を示す。1例目は42歳男性で、慢性肝炎活動型で3回の急性増悪の後肝機能は正常化し、約2年後HBsAgは消失した(図12)。1回目の腹腔鏡・肝生検所見は斑紋結節肝、慢性活動性肝炎であった(図13上)。それから5年後再び検査を行ったが、腹腔鏡所見は肝表面は平滑となり発赤もとれ白色肝の所見へと改善し、肝生検所見でも炎症所見はほとんど認められず、肝線維化がやや目立つのみであった(図13下)。

その他いずれの症例も長期観察すれば anti-HBc 値の低下が見られ、HBsAgの陰性化はトランスアミナーゼ値の正常化後数年を要している。これらの現象を考えるならば、薬剤効果判定を行うにはHBe抗原消失率、あるいはe抗体陽性化率のみでなく、HBs抗原陰性化率を判定するため5年以上観察するプロトコルの臨床試験も必要ではないかと考える。

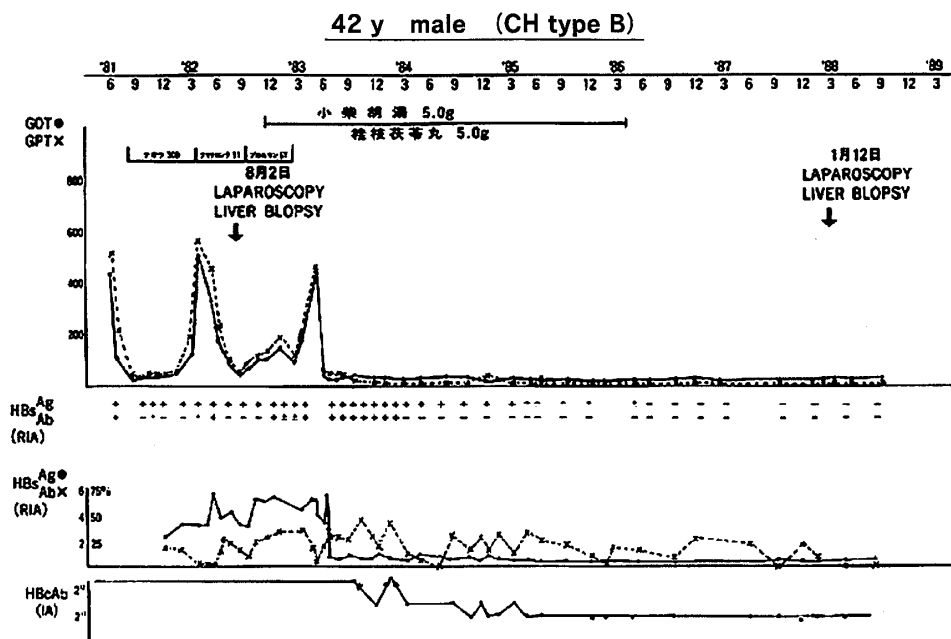


図 12 B 型慢性活動性肝炎の HBsAg 陰性化症例

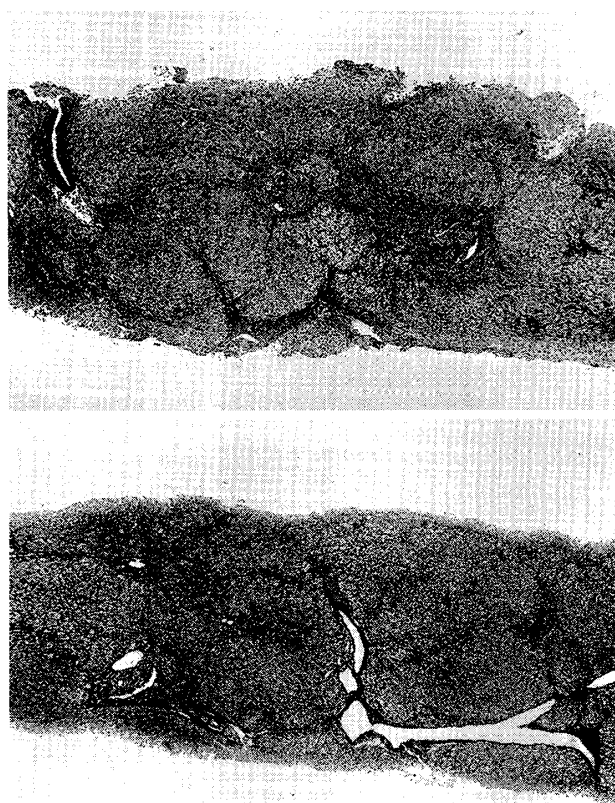


図 13 HBsAg 陰性化症例の肝生検所見：初回(上)，
 2 回目(下)

その後これらの症例 4 例について HBV-DNA の測定を行った。その結果、2/4 例で陽性が確認された。したがって HBsAg が陰性化しても HBV ウイルスが存続していることも稀ではないといえる。臨床的にはさらに長期観察によって、HBsAg 陰性化例が再燃する例があるのか、あるいは発癌する例があるのかの検討が必要である。もう一つの問題は輸血、あるいは移植例でこれらをドナーにした場合の危険性を明らかにしなければならない。その危険性と、それを前提としても必要な輸血、あるいは移植の安全性の許容限度を決めなければ、医療側が予測不能な結果責任を負うばかりとなる。

以上から、B 型慢性肝炎の臨床的自然治癒は、現在思われているより高い確率であると推定される。しかし、最終的に HBV の完全消失の判定は絶対ではなく、人間が条件を決めてその条件下で陰性と判定することにしない限り一般化することは不可能である。このことは存在するということと、絶対無ということとは次元の異なる事柄であるためである。

5) B 型肝炎に合併する原発性肝細胞性肝癌

ごく一般的に知られたことでここで加えるべきことはないので省略する。

(2003. 3. 1, 於弥生記念講堂)