

〔綜 説〕

ウイルス性肝疾患の病態と進展

東京女子医科大学消化器病センター内科

教授 小 幡 裕
オ バ タ ヒロシ

(受付 昭和54年3月19日)

The Nature and Development of Viral Liver Diseases**Hiroshi OBATA, M.D.**

Department of Gastroenterological Medicine, Tokyo Women's Medical College

Since the discovery of Australia Antigen by Blumberg et al. in 1964, the progress in the information of hepatitis virus has been remarkable. The nature of hepatitis type B and then type A has become clear and the existence of the non A, non B type virus has come to be estimated. According to the clinical investigation results concerning the nature and development of these viral liver diseases, the prognosis of initial infection cases of type A and type B was very good whereas some onset cases from type B persistent infection and type non A, non B became prolonged or turned chronic from transient. In chronic hepatitis cases, it has been regarded that type B progresses relatively rapidly repeating acute exacerbations but the non B type repeats slight disorders and progresses slowly. Among cases from 3 to 10 years course, few cases progressed to liver cirrhosis (LC). Concerning the development of hepatocellular carcinoma (HCC) from LC, the development rate of type B related cases was significantly higher than that from non B type cases according to our follow-up study results. Therefore in type B cases, a process which progresses insidiously and sometimes manifestly and develops into HCC, is presumed among persistent infection states (carrier states).

はじめに

肝炎ウイルスの本態に関する研究が、長い年月の混迷期から、初めて解明の糸口が見出されたのは、1964年 Blumberg らによるオーストラリア抗原の発見である¹⁾。その後、10年間を経た現在、B型およびA型肝炎ウイルスの正体が判明し、さらに非A・非B型肝炎ウイルスの存在が推定されている²⁾。

日本における肝疾患の実態は、欧米と相違し、

病因として、肝炎ウイルスが最も重視され、急性、および慢性肝炎のみでなく、肝硬変、原発性肝細胞癌(肝癌)に至るまで、その病因的役割が重要な課題となつてきている。

当センターにおけるウイルス性肝炎の病態と進展に関する、過去数年間の臨床病理学的な検索の成績についてのべてみたい。

1. 急性ウイルス性肝炎について

急性ウイルス性肝炎は、肝実質の変性、壊死を

主体とした疾患である。従来、流行性肝炎と、血清肝炎とにわけられていたが、感染経路から、前者は経口性のA型、および非A・非B型、後者は非経口性のB型および非A・非B型によるものとみなされる。近年では、輸血後肝炎は、Donorの screeningにより、B型は減少し、約70~80%は非A・非B型によるものである³⁾。

まずA型は1975年以降、HA抗体による確定診断が可能となつてから、日本各地で、現在までに、7カ所の流行発生が報告され⁴⁾、小児および若年者の、井戸水を介しての感染によるものが多く、予後は極めて良好である。

一方最近、疫学的に海外駐在邦人の急性肝炎罹患の問題が重視されている。熱帯医学協会の協力を得て、企業39社を対象とした成績によると、1975年1月から1977年8月までに、東南アジア85、アフリカ33、その他19、計137例の急性肝炎発生が認められている。

これらのうち、アフリカのエジプト、スエズ地区における発生例について現地調査を行なつた成績についてのべると⁵⁾、1976年8月から1977年2月までに、運河拡張工事に従事している日本人7例が、経時的に発病し、当時の駐在者母集団は201名で、発生率は3.5%であつた。年齢層からみると、30歳未満は100例中6例(6.0%)、30歳代65例中1例(1.6%)であり、40歳以上は38例中発病者はなく、若年者に有意に多発している。これは、一般の日本人における、HA抗体保有率が若年者に低く、高年者に高いことを反映している⁶⁾。

これらの症例の臨床所見は、発熱、消化器症状、黄疸などを伴う定型的な急性肝炎の経過を辿り、27日ないし52日間でいずれも治癒し、また初期と回復期または治癒期の pair 血清におけるHA抗体価に有意な上昇が認められ、A型と確認された。

B型急性肝炎はA型と異なり、2つの感染発病様式がある。1つは成人期における感染を契機としたもので初感染発病例、今一つは母子感染をふくめ、乳幼児以前の、免疫不応期に感染し、

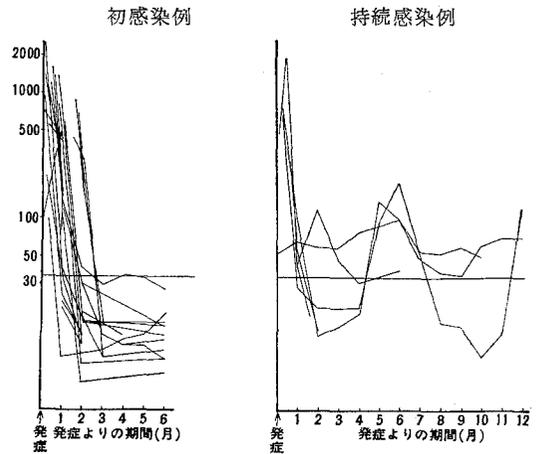


図1 GPTの推移—急性肝炎B型—

carrier stateに移行し、成人期に急性発症を起した持続感染発症例である⁷⁾。両者は血清ウイルス学的に区別され、初感染例では発病後の経過とともにHBs抗原の陰性化、HBc抗体の上昇がみられ、持続感染例では病初期から、HBs抗原およびHBc抗体が持続陽性を示す。図1は両者におけるGPTの推移を比較したもので、初感染例では殆どの例が3カ月以内に正常化し、治癒傾向を示すが、持続感染例では3カ月以上年余にわたり、GPTの変動をくり返し、遷延慢性化するものが認められる。

HBs抗原抗体系の推移は初感染例では、発症後HBs抗原価は漸次下降して殆どの例が3カ月以内に陰性化し、その後HBs抗体の出現が認められ、HBウイルスが体内からclearされ、抗体responseにより免疫能を獲得した経過を辿るが、持続感染例では陰性化はみられず、HBs抗原に対する免疫不全の状態のまま持続して行くのである⁸⁾。

つぎに非A・非B型急性肝炎であるが、代表的な症例として図2に輸血後肝炎のHBs抗原陰性11例を示した。輸血後、発病までの潜伏期間は最短14日、最長88日であり、治癒したものは6例で、これらの肝機能正常化までの期間は30日から120日であつた。*印で示した5例は遷延慢性化の傾向を辿り、潜伏期間からみると、4週以内では5

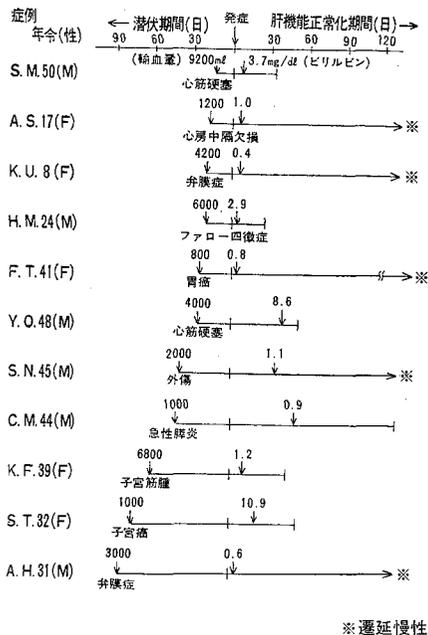


図2 輸血後肝炎非A・非B型の経過

表1 急性肝炎の予後

		例数	平均年齢	治癒例 (%)	遷延慢性化例 (%)
A 型		7	26歳	7 (100.0)	0 (0)
B型	初感染	31	32歳	31 (100.0)	0 (0)
	持続感染	6	31歳	1 (16.7)	5 (83.3)
非A・非B型		11	35歳	6 (54.5)	5 (45.5)
計		55	32歳	45 (81.8)	10 (18.2)

例中3例、4週以上では6例中2例に認められている。これらの遷延例における GPT の推移は、B型持続感染例に類した傾向を示している。

以上の成績から、急性ウイルス性肝炎各型の経過、予後をまとめると、表1の如くで、A型およびB型初感染例は、全例治癒し、殊にA型は若年で罹病期間も短く、軽症とみなされる。B型持続感染例では、6例中5例に遷延慢性化が認められるが、急性発症の機序に不明な面があり、病態に関しては初感染例と同一に論じられないものと考えられる⁷⁾。非A・非B型は11例中5例の遷延化

が認められ、初感染でありながら、このような経過を辿るのは、ウイルスと host との対応が特殊な関係にあるものとみなされる。なお潜伏期間の長短から2種以上のウイルスの存在を考慮する必要もあるものと思われる。

急性肝炎全例からみると、遷延慢性化率は約20%であるが以上のべたように起因ウイルスおよび感染状況によつて特徴的な差異がみられる。したがつて予後を推測する上に抗原抗体系の血清ウイルス学的検索が重要であることを指摘したい。なお今回の対象例においては、急激に進行し、予後不良な経過を辿る劇症肝炎は認められなかつた。一般に劇症型は急性ウイルス肝炎の約5%とみなされているが、起因ウイルスとの関係はなお明らかでない。

2. 慢性肝炎について

慢性肝炎は門脈域を中心とした間葉系の反応が病変の主体であり、病態の推移にはウイルスに対する host 側の免疫反応も関与し、長年月の経過を辿る難治性の疾患とみなされている。起因ウイルスとしてはB型と非A・非B型(非B型)とがあり、急性肝炎から直接移行する例は少なく、多くは潜在性に経過し、はじめて慢性肝炎と診断されるのが通常である。表2に示した対象例は腹腔鏡、肝生検により確診され、3年以上継続して経過を観察し得た例で、経時的に HBs 抗原を検出し、持続陽性を示したものをB型、持続陰性例を非B型として、両者を比較した。なおいわゆるルポイド肝炎のような自己免疫性の疾患は除外した。症例数、平均年齢はB型27例33歳、非B型38例42歳であり、肝炎歴を有するものは両者とも約1/3で、その多くは軽度の肝障害を指摘されたもの

表2 慢性肝炎対象例

経過観察3年以上					
	平均観察期	例数	初診時平均年齢	肝炎歴 (%)	輸血歴 (%)
B 型	4年10カ月	27	33歳	8 (29.6)	2 (7.4)
非B型	5年11カ月	38	42歳	14 (36.8)	12 (31.6)
全 例	5年6カ月	65	38歳	22 (33.8)	14 (21.5)

である。輸血歴は非B型の約30%に認められ、これらのなかには輸血後肝炎から潜在的に移行したものが、ふくまれているものとみなされる。

対象例における初回時の Kalk 分類⁹⁾による腹腔鏡所見は、白色肝が約80%、白色斑紋肝ないし斑紋肝が20%であり、斑紋結節肝はB型の1例のみである。また犬山分類¹⁰⁾による生検所見は、両型とも間葉系反応の著しい活動性が約65%で、病変の軽度な非活動性が約35%であつた。

腹腔鏡および生検を2回以上施行し得た例について、その推移をみると、腹腔鏡所見では進展傾向が認められたのは、B型では9例中5例、非B型では10例中2例であり、生検所見では、悪化例はB型では11例中5例、非B型では19例中4例である。したがつて、形態学的にみると、B型は非B型に比較して、進展傾向を辿る例がより多くみられる。

慢性肝炎における肝機能の推移は、様々な pattern を示すが、肝実質の障害を反映する GPT 値と、間葉系反応を示唆する γ -Glob. について、経過中の変動様相を追究した。図3上段のように GPT 35以下、 γ -Glob. 20%以下を正常値として、I：正常型、II：下降型、III：変動型、IV：上昇型の4つに分類した。なお変動型の殆どのは GPT は35から200、 γ -Glob. は20から30%の間の変動を示している。これらの推移をまとめると下段の如くで、B型においては GPT はIおよびIIが過半数を占め、IIIが約1/3であり、 γ -Glob. はIIIが多く、ついでII、Iである。一方、非B型では、GPT、 γ -Glob. 共にIIIが高率である。したがつて肝機能の推移からみると、B型に比較して非B型に変動、上昇傾向を示すものが多くみられ

表3 慢性肝炎進展例

B型 (27例中6例)						
No.	氏名	年齢・性	肝機能の推移			形態学的推移
			GPT	γ Glob	急性増悪	{ 腹腔鏡 肝組織
16359	C.W.	38 M	III	II	+	{ BH→H CHA→LC
17978	H.S.	37 M	III	III	?	{ W→B CHI→CHA
18706	A.S.	24 M	II	IV	+	{ CHA→CHA改
29601	M.O.	30 M	III	III	+	{ W→B CHA→CHA改
36645	S.T.	30 M	II	II	+	{ W→B CHA→CHA
47705	M.H.	26 M	III	III	+	{ W→BH CHI→CHA改
非B型 (38例中4例)						
12069	K.S.	35 M	III	III	?	{ W→W CHI→CHA
14051	K.N.	43 M	III	III	-	{ W→B CHA→CHI改
23300	K.U.	37 F	III	II	-	{ CHA→CHA改
29497	K.O.	53 M	III	IV	-	{ WB→B CHA→CHA改

W：白色肝，WB：白色斑紋肝，B：斑紋肝，B+H：斑紋結節肝，H：結節肝，CHI：非活動型，CHA：活動型，改：改染傾向，LC：肝硬変

た。なお斜線は、経過中 GPT 値が300以上に上昇し、急性増悪を伴つたものとみなされる例で、これはB型に多く認められている。表3は形態学的な推移から進展が認められた症例を一括表示したものである。肝機能の推移はB型では必ずしも一定の傾向はなく、非B型では GPT の変動、および γ -Glob. の変動、上昇例がみられる。両型の明らかな差異として、B型にのみ急性増悪を伴うものが6例中5例に認められていることである。

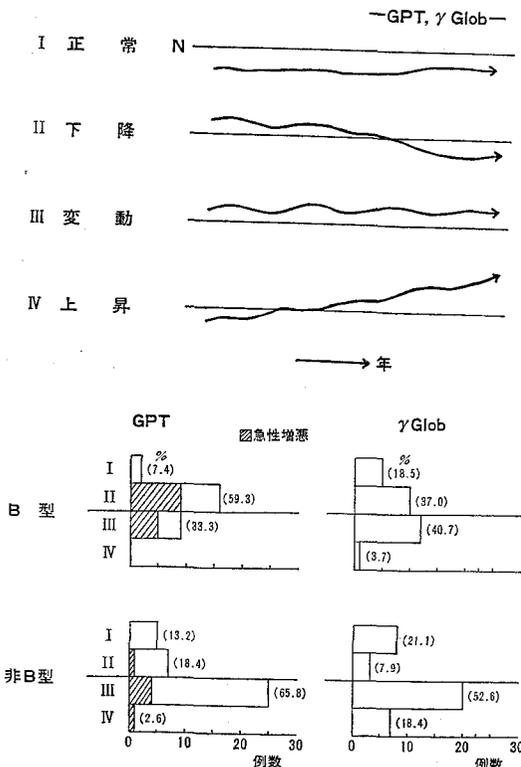


図3 肝機能の推移

表4 肝硬変対象例

	平均観察期間	例数	初診時 平均年齢	肝炎歴(%)	輸血歴(%)	酒歴(%)
B型	1年5ヵ月	24	47才	11(45.8)	1(4.2)	2(8.3)
非B型*	1年8ヵ月	60	51才	33(55.0)	13(21.7)	31(51.7)
全例	1年7ヵ月	84	49才	44(52.4)	14(16.7)	33(39.3)

* 一部アルコール性をふくむ

したがって、B型においては、肝実質の脱落、壊死のくり返しが進展の要因とみなされ、非B型では軽度な病変のくり返しにより、緩徐に進展して行くものと思われる。

以上、慢性肝炎の経過を、進展例を中心にのべたが、本症は難治性とはいえず、なかには改善の傾向を示す例も認められる。また今回の検索から、進展例においても、3年ないし10年の観察期間内に肝硬変へ移行するものはむしろ少なく、殊に非B型においては、更に長年月を要するものとみなされる。

3. 肝硬変と肝癌について

肝硬変は、慢性肝障害の終末像とみなされているが、本症の経過予後は診断および治療法の進歩により、以前と異なり数年以上の長期生存例が増加しつつある。そして肝不全をおこすものは減少し、肝癌の発生が临床上重視されてきている。肝硬変から肝癌の発生進展に関しては、追跡調査の具体的な成績を既に1977年に本学会誌に報告したが¹¹⁾、その後の検索成績についてのべる。

表4は1974年4月から1976年8月までの間に確診された肝硬変対象例で、例数および平均年齢はB型24例47歳、非B型60例51歳で、慢性肝炎例と同様にB型が若年であり、また慢性肝炎との年齢差は10歳ないし15歳である。肝炎歴は両型とも約半数に認められ、輸血歴は、非B型に高率である。またアルコール1日100g以上の酒歴を有するものが非B型の約30%にみられ、非B型の一部にアルコール性もふくまれているものと思われる。

これらの全例に対して、血清AFP値をRIA法により、経時的に1~2ヵ月毎に測定し、AFP漸増例に血管造影などの存在診断法により、肝癌

発生を確認した。

追跡調査の成績から、肝癌発生と肝炎ウイルスとの関連についてまとめると、HBs抗原持続陽性群のB型では肝癌発生率は24例中6例25%であり、一方、陰性群では60例中1例1.7%である¹²⁾。したがって一定期間内の観察ではB型肝炎を経た肝硬変例が肝癌発生のhigh risk群とみなされ、B型肝炎ウイルスと肝癌発生に密接な関連の存在していることを示唆している。

ところで、B型肝炎ウイルスのmarkerとして、HBs抗原のみでなく、HBウイルスそのものに対するHBc抗体のIAHA法による力価が重視されてきている。すなわちHBc抗体価が $\geq 2^{10}$ の高力価の場合はHBウイルスの持続感染を意味し、 $\leq 2^9$ の低力価の場合は感染の既往を意味することが明らかにされてきた¹³⁾。1976年8月以降さらに症例を重ねHBc抗体の検索を加えた現在までの成績を表5に示した。症例数は115例で肝癌発生例は12例であり、これらをHBc抗体価からI群 $\geq 2^{10}$ 、II群 $\leq 2^9$ および、III群陰性にかけて比較すると、I群ではHBs抗原の有無に拘らず肝癌発生率は24.1~20%であり、II群は0~5.7%、III群は4.4%で、推計学的にI群が有意に高率である。したがってHBウイルスの持

表5 HBc抗体の保有状況からみた肝硬変から肝癌への進展様相

群	HBc抗体	HBs抗原	肝硬変症例数	肝癌発生例
I	$\geq 2^{10}$	+	29	7(24.1%)
		-	5	1(20.0%)
II	$\leq 2^9$	+	1	0(0%)
		-	35	2(5.7%)
III	negative	-	45	2(4.4%)

続感染と肝癌発生を論ずる場合、HBs 抗原のみでなく、HBc 抗体価の検索を併せて行う必要があるものと考えられる。

4. アジア、アフリカにおける肝疾患

ところで肝炎ウイルスと肝疾患との関連については global な問題として把握することが必要である。1972年から3年間、インドネシアのジャカルタ、バンドン、スラバヤの各大学と共同調査を行い、その結果図4のように、インドネシアと日本における肝疾患においては、HBs 抗原、抗体価の関与が極めて類似している成績が得られ、またいずれも肝癌例に HBs 抗原保有者が高率であることが判明した¹⁴⁾。

その後も、WHO を中心とした精力的な調査研究が世界各国において集積され、HB ウイルスの感染様式が、アジア、アフリカと北米、西欧とにおいて異なることが図5に示すように明らかにさ

れてきている¹⁵⁾。すなわちアジア、アフリカでは出産時ないし乳幼児期に感染し、carrier state となり、その一部のは慢性肝炎を経て肝硬変、さらに肝癌へと進展する特徴があり、一方、北米、西欧ではこのような関連性はみられず、carrier state は極めて稀で、肝硬変も多くはアルコール性、あるいは栄養性であり、また肝癌と HB ウイルスとの関連は乏しいのである。

このようなアジア、アフリカにおける実態に対して、予防および治療面の対策が現在試みられつつあり、carrier state の成立ないし持続を阻止するために、インターフェロンによる治療法¹⁶⁾、受動免疫、能動免疫などが研究され¹⁷⁾、明るい見通しがつきつつある。

おわりに

以上ウイルス性肝炎の病態と進展に関して、B 型肝炎を中心にのべたが、B 型と類似した面のある非 A・非 B 型の本態の解明がさし迫った課題であることを強調したい。

文 献

- 1) **Blumberg, B.S., H.J. Alter et al.:** A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* **191** 541~546 (1965)
- 2) **Feinstone, S.M., A.Z. Kapikian, R.H. Purcell et al.:** Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Eng J Med* **292** 767~770 (1975)
- 3) **Prince, A.M., B. Brotman et al.:** Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* **II** 241~246 (1974)
- 4) 志方俊夫: A 型肝炎研究の現状。臨床とウイルス **6** 11~16 (1977)
- 5) 小幡 裕・久満菫樹・他: エジプト、スエズ地区の駐在日本人に発生した急性肝炎について。肝臓 **19** 640~646 (1978)
- 6) 森次保雄・他: 日本における A 型肝炎の予備調査。肝臓 **19** 237~245 (1978)
- 7) 小幡 裕・林 直諒: HBV 持続感染例にみられる肝炎発症例の病態について。第10回犬山シンポジウム肝 in situ における反応論 (1979)
- 8) 丸山ユキ子・他: 急性ウイルス性肝炎についての臨床的検討—特に HBs 抗原陽性群、陰性群の対比—。東女医大誌 **49** 514~521 (1979)
- 9) **Kalk, M., E. Wildhirt et al.:** Lehrbuch

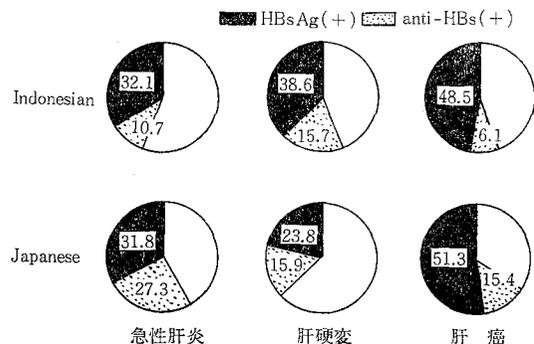


図4 肝疾患例における HBs 抗原、HBs 抗体検出率

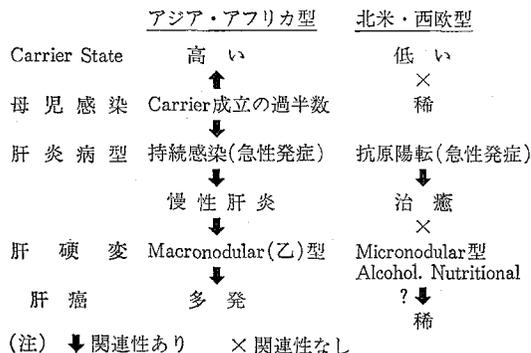


図5 B型肝炎ウイルス感染様式の比較

- und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. 2. Anfl. Thieme, Stuttgart (1962)
- 10) 日本肝臓学会慢性肝炎委員会編：慢性肝炎，第1回 犬山シンポジウム記録 (1967)
 - 11) 小幡 裕・田宮 誠：シンポジウム；二，三臓器癌の診断法の進歩，消化器癌，原発性肝癌の早期診断法について．東女医大誌 46 111～115 (1976)
 - 12) 小幡 裕：B型肝炎ウイルスと肝がん発生の臨床病理学的検討．厚生省がん研究助成報告集(上) 346～351 (1976)
 - 13) **Kojima, M., K. Udo et al.:** Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver. *Gastroenterology* 73 664—667 (1977)
 - 14) 安食 禧三：B型肝炎ウイルスの地理病理学的研究—インドネシアにおける，疫学を中心として—．東女医大誌 46 562～574 (1976)
 - 15) **Nishioka, K.:** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B Virus. *Hepatitis Viruses*. Ed by Japan medical research foundation Univ. of Tokyo press Tokyo (1978) p. 247
 - 16) **Greenberg, H.B. et al.:** Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 295 517～522 (1976)
 - 17) **Krugman, S., D.J. Gocke:** Prevention of viral hepatitis. *viral hepatitis*. Saunders comp. Philadelphia (1978) p. 101
-