(東女医大誌　第49巻　第6号
頁514～521　昭和54年6月)

〔原　　著〕

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—

東京女子医科大学消化器病センター内科（主任：小幡　裕教授）
丸山ユキ子・藤原　純江・長田　芳子・
奥田　博明・本池　洋二・久満　董樹・
林　直諒・小幡　裕
マルママ　コ　フジワラ　スミエ　オサダ　ヨシコ
オクダ　ヒロアキ　モトイケ　ヨウジ　ヒサミツ　トウジュ
ハヤシ　ナオアキ　オバタ　ヒロシ

（受付　昭和54年3月23日）

A Clinical Study on the 70 Patients of Acute Viral Hepatitis, especially Comparison between HBsAg Positive and Negative Group

Yukiko MARUYAMA, Sumie FUJIWARA, Yoshiko OSADA, Hiroaki OKUDA, Yohji MOTOIKE, Tohju HISAMITSU, Naoaki HAYASHI and **Hiroshi OBATA**
Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

We divided the 70 cases of acute viral hepatitis into 5 groups according to the changes in the HBsAg-antiHBs, and compared them with each other. Those groups are as follows; The transiently positive group and the continuously positive group or the initial infection group and the group with onset from continuous infection belonging to the HBsAg positive group. The group which was confirmed to be type A from measurement of the antiHA titers of the pair sera and the type nonA, nonB post transfusion hepatitis group belonging to the HBsAg negative group. The features of each group are as follows; Type A is the youngest group and has a short duration period and is not severe. The prognosis of type B of the initial infection is good, and HBsAg becomes negative 2–3 months after onset and in at least half of the cases antiHBs appear within 8 months. Many of the continuous infection type B had a tendency to be prolongd. In the nonA, nonB post transfusion group, a prolonging tendency was seen more often in the non-icteric and short incubation period cases.

緒　言

近年，急性ウイルス性肝炎の原因であるA型肝炎ウイルス（HAV）およびB型肝炎ウイルス（HBV）についての研究や報告は数多くある．また非A・非B型の肝炎ウイルスについては，まだ本態は不明であるが，その存在は確実とみなされる．

今回われわれは，HBs抗原・抗体系の検索を

中心として，急性ウイルス性肝炎を群別し，臨床所見，経過予後などについて比較検討を行なつたので報告する．

対象および方法

対象は昭和49年1月はじめから昭和53年2月末までに当科に入院した症例で，病初期から HBs 抗原を経時的に追跡した70例である．ただし病初期からの HBs 抗体陽性例や薬剤性肝障害の疑われた症例は除外した．なお HBs 抗原は IAHA 法，HBs 抗体は PHA 法にて検索を行なつた．

次に比較検討のため，先ず HBs 抗原陽性37例（陽性群），HBs 抗原陰性33例（陰性群），とに大きく2つに分類した．さらに陽性群は HBs 抗原陰性化例をⅠ群（31例）（なおⅠ群には輸血後肝炎例が5例ふくまれている），HBs 抗原発病後13週以上持続陽性例をⅡ群（6例）とした．また陰性群では，エジプトにおいて罹患したA型急性肝炎例をⅠ群（8例）[1]，輸血後非A・非B型急性肝炎例をⅡ群（11例），その他国内，国外にて散発性に罹患した例をⅢ群（14例）とし，合計5群に分類した．

これら5群についての臨床的事項に関して検討を行なつた．

成　績

1．性および年令について（表1）

表1．急性肝炎対象例の性・年令

		例数	性別 M	性別 F	平均年齢	年齢分布 <20	20～	30～	40～	50<
HBsAg (+)	Ⅰ	31	22	9	31.5	4	10	9	6	2
	Ⅱ	6	5	1	30.5	0	3	3	0	0
HBsAg (−)	Ⅰ	8	8	0	26.3	0	6	2	0	0
	Ⅱ	11	6	5	34.5	2	2	3	3	1
	Ⅲ	14	13	1	30.9	0	9	3	2	0
計		70	54	16	31.2	6	30	20	11	3

表1は各群の性，年齢分布および平均年齢についてである．性別では，各群とも男性に多くみられ，年齢分布では陽性Ⅱ群と陰性Ⅰ群に20歳代ないし30歳代の若年者が多く，平均年齢では，陰性Ⅰ群が最も若年で26.3歳であつた．

2．初発症状について（表2）

黄疸は陽性Ⅰ群では31例中21例（66.7%），陰性Ⅰ群では8例中8例（100%）で後者に黄疸発現率が高くみられる．そのほかの症状としては，食欲不振等の消化器症状や発熱がみられるが，腹痛及び発疹が陽性Ⅰ群のみにみられている．一方，陽性Ⅱ群や陰性Ⅱ群では，黄疸の出現例も少なく，無症状例の存在することが目立つ（陽性Ⅱ群16.7%，陰性Ⅱ群45.5%）．

3．肝組織所見について（表3）

肝生検施行例は，対象例中47例で表3に示した．肝生検施行時期は一定でなく問題はあるが，肝組織像は急性肝炎（AVH）38例（80.9%），非特異性反応性肝炎（NSRH）3例（6.4%），慢性肝炎活動型（CHA）2例（4.3%）であつた．なお陽性Ⅰ群の CHA は若年齢であつた．

表3　急性肝炎対象例の肝生検組織所見

		AVH	NSRH	CHI	CHA	計
HBsAg (+)	Ⅰ	14	1	2	1	18
	Ⅱ	4	1	0	1	6
HBsAg (−)	Ⅰ	5	0	0	0	5
	Ⅱ	6	0	1	0	7
	Ⅲ	9	1	1	0	11
計		38	3	4	2	47

表2　急性肝炎対象例の初発症状（症例数）

各群（総例数）		黄疸	発熱	食欲不振	悪心嘔吐	腹痛	発疹	関節痛	頭痛	無症状
HBsAg (+)	Ⅰ (31)	21	10	19	16	3	2	3	0	0
	Ⅱ (6)	2	0	3	3	0	0	0	0	1
HBsAg (−)	Ⅰ (8)	8	6	2	3	0	0	0	1	0
	Ⅱ (11)	5	1	3	3	0	0	0	0	5
	Ⅲ (14)	10	9	11	6	0	0	3	4	0
	計 (70)	46	26	38	31	3	2	6	5	6

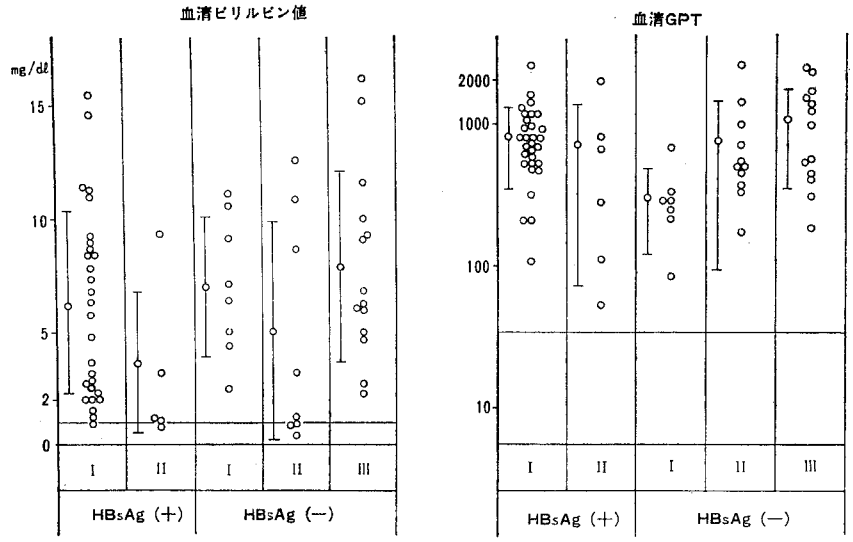

図1　肝機能検査成績　急性肝炎例

4.　肝機能検査成績について（図1，2）

（a）血清ビリルビン値

各症例の経過中の最高血清ビリルビン値について比較を行つた．各群の平均値と標準偏差値は次のとおりである．すなわち陽性Ⅰ群6.20±4.17，Ⅱ群3.10±3.65，陰性Ⅰ群7.03±3.10，Ⅱ群4.87±5.04，Ⅲ群7.93±4.22mg/dl であつた．平均値は陰性Ⅲ群，陰性Ⅰ群の順に高く，陽性Ⅱ群，陰性Ⅱ群には他群に比べて正常値を示す例が多くみられた．

（b）血清 GPT 値

血清 GPT 値は，各症例の病初期の最高値について検討を行つた．各群の平均値，標準偏差値は，陽性Ⅰ群834.66±479.88，Ⅱ群653.66±725.52，陰性Ⅰ群が303.00±183.29，Ⅱ群763.63±668.52，Ⅲ群1046.15±726.73であつた．陰性

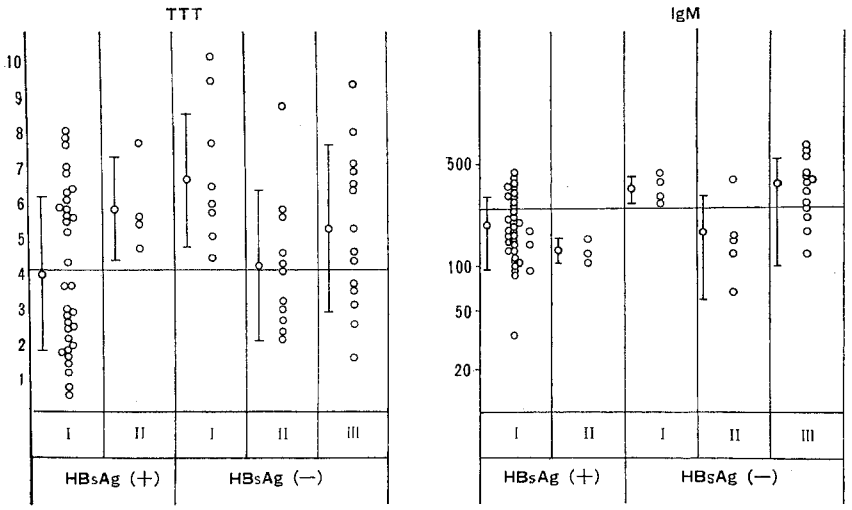

図2　肝機能検査成績　急性肝炎例

Ⅰ群が他群に比べて平均値は最も低値を示した．

（c）TTT 値

TTT 値は，各症例の最高値である．各群の平均値と標準偏差値は，陽性Ⅰ群3.96±2.28，Ⅱ群5.75±1.33，陰性Ⅰ群6.75±2.01，Ⅱ群4.10±1.95，Ⅲ群5.07±2.25である．

陰性Ⅰ群では，平均値が最も高く，全例 TTT 値の異常を示した．

（d）IgM

IgM は各症例の最高値について検討した．各群の IgM の平均値および標準偏差値は次のとおりである．陽性Ⅰ群195.93±97.76，Ⅱ群128.00±22.51，陰性Ⅰ群332.75±67.84，Ⅱ群174.60±121.66，Ⅲ群353.46±156.33mg/dl である．

平均値は陰性Ⅲ群が最も高く，次いで陰性Ⅰ群であつた．なお陰性Ⅰ群は全例 IgM の異常値を示した．

5．血清 GPT 値の推移について（図3，4）

各群各症例ごとに発病から経時的に GPT 値の推移を観察した．

陽性Ⅰ群では，GPT 値の正常化は発病から1ないし3カ月以内にみられ，全例その後の再上昇はみとめられなかつた．陽性Ⅱ群では GPT 値の変動を示す例が6例中5例にみられ，遷延慢性化への傾向がみられた．陰性Ⅰ群では，GPT 値の正常化は発病から1ないし2カ月以内にみられ，その後の GPT 値の異常はみとめられなかつた．陰性Ⅱ群では11例中5例に GPT 値の変動がみられ，遷延慢性化傾向を示した．陰性Ⅲ群は陰性Ⅰ，Ⅱ群が混在した様相を示し，GPT 値の正常化日数は発病から1ないし4.5カ月と幅広くみられた．

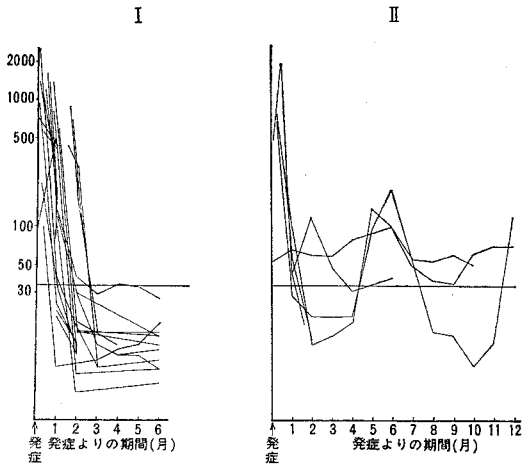

図3 GPT の推移—急性肝炎 HBs 抗原陽性群—

6．経過予後について（図5）

図5は各群の経過予後について血清 GPT 値の正常化期間とその例数をまとめたものである．陽性Ⅰ群および陰性Ⅰ群と陽性Ⅱ群および陰性Ⅱ群

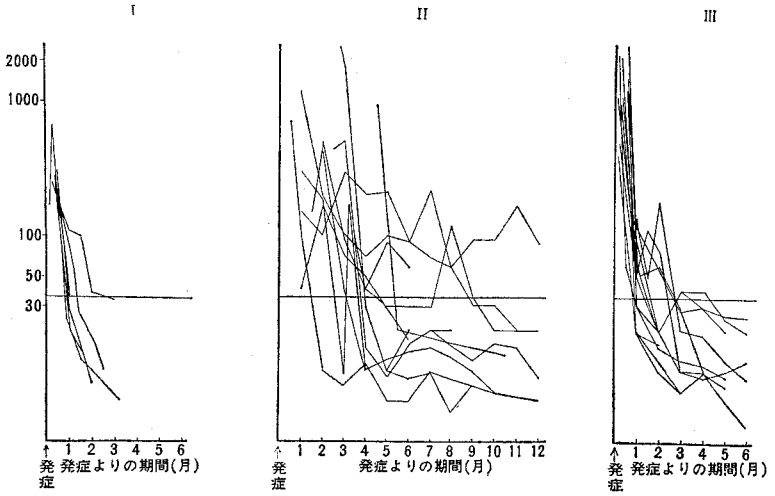

図4 GPT の推移—急性肝炎 HBs 抗原陰性群—

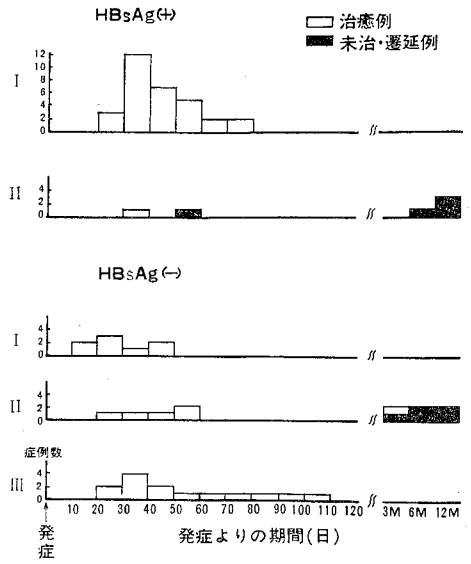

図5　急性肝炎対象例の経過予後

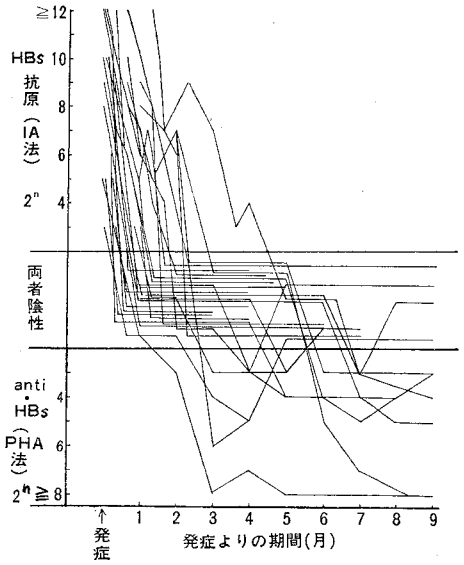

図6　HBs 抗原・抗体系の推移　急性肝炎 HBs 抗原陽性 I 群

との間に差異がみられ，前者では全例治癒し，後者では未治遷延慢性化傾向がみとめられている．なお前者の平均治癒日数は，陽性 I 群43日，陰性 I 群29日と若干差異がみられた．

7. HBs 抗原・抗体系の推移（図6，7，表4）

HBs抗原が陰性化した陽性 I 群の各症例の HBs

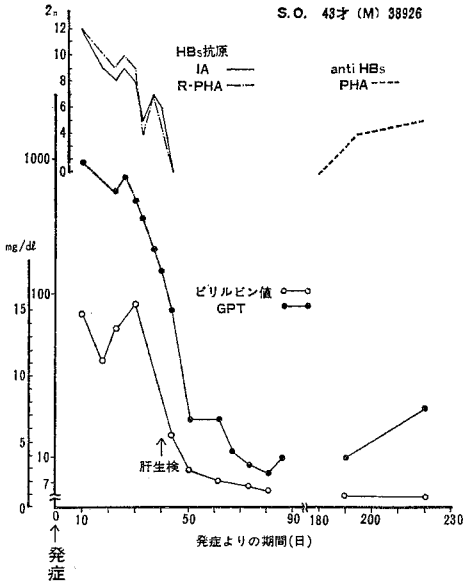

図7　急性肝炎症例

抗原・抗体系の推移について検討を行つた．

図6に示すごとく，病初期から HBs 抗原力価が低値を示す例も見られるが，ほとんどの症例で，HBs 抗原は発病より2ないし3カ月以内に陰性化し，一方，HBs 抗体は14例（45%）において発病から8カ月以内に出現している．なお発病後6カ月以上観察した例のうち，HBs 抗体出現の認められなかつたのは4例であつた．また一部に HBs 抗原力価が変動しながら陰性化する例もみられた．

図7は HBs 抗原力価変動例の1例である．HBs 抗原力価（IAHA 法と R-PHA 法）と同時期の血清 GPT 値および血清ビリルビン値の推移との関連を観察したが，これらは，ほぼ平行した変動がみとめられた．

表4　HBs 抗原陽性 I 群における抗原力価と GPT の推移

抗原力価＼GPT値	漸減	変動	計
漸減	27	1	28
変動	0	3	3
計	27	4	31

表4は HBs 抗原力価漸減例28例，変動例3例の血清 GPT 値の推移をまとめたものである．HBs 抗原力価漸減例のうち，GPT 値漸減例は27例，変動例1例である．一方，HBs 抗原力価変動例では，3例とも GPT 値は変動を示し，しかも HBs 抗原力価とほぼ平行した動きを示した．

持続陽性のⅡ群では，13週以上陽性が持続し，力価の推移は高力価のまま持続するもの，また変動が認められるものなど区々であつた．

8．輸血後肝炎について（図8）

図8は輸血後肝炎例で，発病後 HBs 抗原陽性を示した陽性Ⅰ群に含まれるB型の5例と，HBs 抗原陰性の陰性Ⅱ群の非A・非B型の11例について，各症例ごとに原疾患名，輸血量，潜状期間，血清 GPT 値正常化期間，最高血清ビリルビン値を一括し図示したものである．（未）は未治遷延

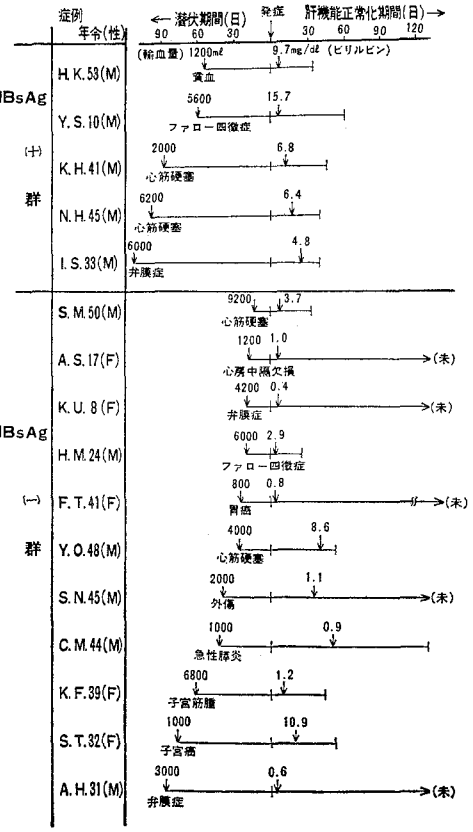

図8　輸血後肝炎対象例の経過

の意味である．

まず HBs 抗原陽性群では，輸血量は1200mlから6000ml であるが，潜状期間の長さとは関係がなく，潜状期間は約60日から120日であつた．血清ビリルビン値は4.8mg/dl から15.7mg/dl と軽度から中等度の上昇がみられるが，経過および予後は良く，全例発病から30日より60日の間に GPT 値の正常化がみられ治癒している．

一方，HBs 抗原陰性群では，輸血量は800mlから9800ml までで，陽性群と同様に輸血量と潜伏期間の長さとは関係がなく，潜状期間は14日から88日間と陽性群に比べ短い傾向がみられる．血清ビリルビン値は0.6mg/dl から10.9mg/dl で，正常値例も11例中5例にみられ，また経過予後については治癒例6例で，GPT 値正常化日数は発病より30日から120日であつた．遷延慢性化例は5例で，そのうちビリルビン値正常例は4例であつた．

考　按

急性ウイルス性肝炎は，HA 抗体，HBs 抗原，HBc 抗体などの血清ウイルス学的検索によりA型およびB型の診断は可能となつてきた．一方，非A・非B型急性肝炎については，ウイルス様粒子であるとの報告はみられるが，まだ本態は明らかにされてない．しかし輸血後に多く発病することから，B型と同様に Carrier state の存在も考えられている[2)3)]．

そこで本報告において分類した各群と起因ウイルスとの関連についてみると，HBs 抗原陽性群は HBV によるB型急性肝炎で，Ⅰ群は初感染発病，Ⅱ群は持続感染発病とみなされる．また HBs 抗原陰性群のⅠ群は HAV によるA型急性肝炎であり，Ⅱ群は非A・B非型と考えられ，Ⅲ群はA型および非A・非B型が混在しているものと思われる．森次[5)]が健常者について HA 抗体を調べており，その陽性率は20歳以下では2.5%であるのに対し，20歳代では陽性率は急に上昇しており，40歳以上では70%以上となつている．したがつて感染，発病は若年の HA 抗体陰性の感受性者におこりやすいことになり，われわれの平均

年齢26.3歳もこの結果と同じ傾向にあると考えられる．一方，B型については，HBs 抗体保有者は高齢者に若干高率ではあるが，HA 抗体のように明らかでなく，感染発病の年齢差は少ない．またB型や非A・非B型急性肝炎の平均年齢は，輸血という因子も介在することがあり，年齢分布は幅広く平均年齢もA型に比べ高い．しかしB型持続陽性例では発病は20歳代，30歳代にみられ，A型に次いで平均年齢は若年である．これらは小児期以前に感染し，長期間にわたる持続感染を経て発症したものとみなされているが，なお感染時期には問題が残されている．

初発症状では，A型とB型の間に黄疸出現率にやや差がみられる．非A・非B型および HBs 抗原持続陽性例では，無黄疸性で症状に乏しい例が多いようである．すでにB型肝炎においては，肝細胞障害は直接 HB ウイルスによるものではなく，肝細胞膜とT細胞との抗原抗体反応によるとの説がある[6]．そして，asymptomatic carrier などの HBs 抗原持続陽性例においては，ウイルス感染に対する宿主側の免疫異常，特にT細胞機能低下が考えられており，このため肝細胞障害程度が弱く，症状の乏しい例がみとめられることも考えられる．なお非A・非B型急性肝炎例において，無症状例がみとめられる事は，T細胞などの宿主側の免疫異常か，あるいはウイルス自身によるものか，今後免疫学的およびウイルス学的検索の両面からのアプローチが必要と思われる．

肝組織像については，今回の検討では肝生検施行時期が一定でないため，種々な所見がえられている．谷川[7]らはA型の場合は門脈域の変化が強く，B型は中心静脈周辺の変化が強いと報告しているが，われわれも今後肝生検時期と同時に感染経路の明らかな症例については，詳細な組織学的検討を行ないたいと考えている．

肝機能検査成績では，A型急性肝炎例はエジプトで罹患後帰国入院という入院時期に問題はある．しかし全例黄疸の出現，TTT 値と IgM の異常をみとめた．特に非A・非B型急性肝炎例において，その平均値を比較すると有意差があると思われた．TTT 値や IgM の異常については，その機序はまだ明らかでないが，林は胆汁うつ滞との関係について報告[8]している．われわれのA型急性肝炎例でも，黄疸と TTT 値および IgM とに関係があると推測され，さらにこれら三者について検討を加えたいと思う．

血清 GPT 値の推移から経過および予後について検討を行つたが，A型急性肝炎例では，血清 GPT 値正常化日数は，発病から1ないし2カ月，初感染のB型急性肝炎では，発病から2ないし3カ月の間にみられ，これら症例は全例治癒している．一方，HBs 抗原持続陽性例では6例中5例，非A・非B型急性肝炎例では11例中5例が遷延慢性化を示した．

初感染のB型急性肝炎における HBs 抗原・抗体系の追跡成績によると，HBs 抗原は殆どの例で発病後約1カ月から3カ月以内に陰性化しており，少なくとも半数近くの症例において発病後2から8カ月以内に HBs 抗体は出現している．HBs 抗原力価はほとんどの例で，漸減傾向をたどるが，一部変動する例がみとめられ，これらにおいては同時に血清 GPT 値および血清ビリルビン値も変動を示した．血中 HBs 抗原は肝細胞障害により，肝細胞内で増殖した HBs 抗原が肝細胞から血中へ放出されると考えられている．HBs 抗原力価，血清 GPT 値，血清ビリルビン値，これら3者の変動は急性期の initial attack に，症例によつては若干差異があることを示唆している．なお HBs 抗原の持続陽性，すなわち持続感染の急性発症例では，抗原力価が高値のまま推移するもの，変動を示すものなどが認められたが，いずれにしても HBs 抗原に対する免疫不全の状態が持続しているものと考えられる．

非A・非B型肝炎については，輸血後例について検討を行つた．潜状期間は14日から88日と長短幅広く，起因ウイルスが複数である事も想像される．予後は遷延慢性化傾向が強く，そのような症例では，黄疸出現の様相，血清 GPT 値の経過など HBs 抗原持続陽性例と類似しており，非A・非B型においては，初感染発病例においても，こ

のような経過をたどるのはウイルスと宿主との対応が特殊な関係にあるものと推測される．

結　論

急性ウイルス性肝炎70例を対象に，これらをHBs抗原・抗体系の推移から群別し，臨床病理学的に対比した．

1．HBs抗原陽性群では，Ⅰ群一過性陽性例と，Ⅱ群持続陽性例とにわけられ，前者は初感染のB型急性肝炎，後者は持続感染のB型急性発症とみなされる．HBs抗原陰性群では，Ⅰ群は発病時のpair血清におけるHA抗体価の検索からA型に該当し，Ⅱ群は輸血後の非A・非B型急性肝炎であり，Ⅲ群はA型および非A・非B型の混在した例と考えられた．

2．起因ウイルス別に検討すると，A型急性肝炎では平均年齢26.3歳で最も若年であり，全例黄疸を認め，TTT, IgMの異常度が著明であるが，肝機能正常化までの期間は1～2カ月の短期間であり，全例治癒している．

3．B型急性肝炎のうち初感染発病例は平均年齢31.5歳であり，肝機能正常化は2～3カ月を要しているが，全例治癒している．HBs抗原の推移は，発病後2～3カ月以内に陰性化し，その後少なくとも半数近くは，発病後2～8カ月以内にHBs抗体出現が認められた．抗原力価の推移は漸減例が殆どであるが，一部に変動を示し，initial attackにも若干差異があるものと推測された．持続感染発病例は平均年齢30.5歳で，黄疸出現例が少なく，6例中5例は肝機能異常が持続し，1例は治癒傾向が認められた．

4．輸血後の非A・非B型肝炎では，潜状期間は14日から88日であり，無黄疸例は6例で，うち5例は遷延慢性化傾向がみられた．潜状期間からみると遷延例は30日以内では5例中3例，30日以上では6例中2例であつた．

引用文献

1) **小幡　裕・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)
2) **Alter, H.J. et al.**: Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet **1** 459～463 (1978)
3) **Tabor, E. et al.**: Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. Lancet **1** 463～466 (1978)
4) **Lürman, A. et al.**: Eine Icterusepidemie. Berl Klin Wochenschr **22** 20 (1885)
5) **森次保雄・他**：日本に於けるA型肝炎の予備的調査．肝臓 **19** 237～245 (1978)
6) **Dudley, F.J. et al.**: Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. Lancet **1** 723 (1972)
7) **谷川久一**：シンポジウム　ウイルス性肝炎の問題点．第63回日本消化器病学会総会 (1978)
8) **林　直諒**：肝疾患における血清免疫グロブリン濃度の臨床的意義について．千葉医学会雑誌 **46** 383～390 (1972)