

表1 HBV感染により、3倍以上発現が亢進した上位20遺伝子

gene symbol	genbank accession	fold change	functions
S100P	NM_005980	529.27	膵癌の早期発育に関与。
BI910665	BI910665	74.25	unknown
UNC5B	NM_170744	67.57	大腸癌、胃癌、乳癌、腎癌などさまざまな癌腫で発現が低下。apoptosisに関与。
FMOD	NM_002023	41.13	B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) や mantle cell lymphoma (MCL) にて発現亢進。
KLHDC7B	NM_138433	40.82	unknown
GDF15	NM_004864	33.59	前立腺癌で、恒常的に発現。発現レベルと体重減少が関連。
GDNF	ENST00000381827	24.13	Parkinson病と関連。神経細胞の survival や分化に関与。
KCNMB3	NM_171828	15.01	機能不明。細胞内での発現は低い。
TACSTD2	NM_002353	14.21	膀胱癌、肺癌で発現亢進。
COL16A1	NM_001856	13.51	細胞間接着に関連。
CDKN2B	NM_078487	12.53	cyclin-dependent protein kinase 活性を制御し、細胞増殖に関与。さまざまな腫瘍で異常あり。
FUT1	NM_000148	12.26	血液型と関連。
FAM134B	NM_019000	9.49	Golgi装置のマーカー。細胞増殖に関与。
TNFRSF10C	NM_003841	8.90	正常細胞の apoptosis に関与。
C6orf128	NM_145316	8.67	unknown
BC043411	BC043411	8.35	unknown
LRRRC25	NM_145256	7.93	蛋白-蛋白の結合に関連。
ASNS	NM_001673	7.84	アスパラギンの合成に関与。
RASD1	NM_016084	7.72	RASの superfamily で、体内時計の制御。
LAMP3	NM_014398	7.66	細胞増殖に関連。食道癌、胃癌、大腸癌などで発現亢進。

の肝組織を利用したマイクロアレイ解析では、免疫応答に関与する遺伝子が発現変化の大きい遺伝子として抽出されるのに対し、キメラマウスを用いたマイクロアレイ解析では、HBV感染にて発現が亢進した上位20遺伝子の多くは、発癌や細胞増殖に関与する遺伝子であり(表1)、HBV感染にて発現が低下した上位20遺伝子の多くは、転写関連遺伝子であった<sup>8)</sup>。さらに、HBV感染が影響を与えている pathway について解析を行っても、細胞周期制御やDNA修復といった発癌に強く関与する pathway が影響を受けていることがわかる(表2)。つまり、本結果は、臨床検体を用いた解析結果とは異なる一方で、B型無症候性キャリアからの発癌に寄与する遺伝子が含まれている可能性も考えられ、HBV関連肝発癌の発癌機序の解明につながる可能性も考えられる。

## まとめ

キメラマウスを用いた薬効評価系は、臨床現場での治療効果を良好に反映した実験系であり、さまざまな抗ウイルス薬やウイルスクローンに応用可能である。また、新たな治療薬の探索や発癌メカニズムを解析するうえで、HBV感染による肝細胞内への直接的な影響を把握することは重要であり、本実験系は有用な device の一つと言える。  
(柘植雅貴、茶山一彰)

## Memo Alb-uPA トランスジェニックマウス

Alb-uPA トランスジェニックマウスは、Albプロモーター下に uPA 遺伝子を組み込んだマウスである。出生後、マウス肝細胞内ではアルブミンが発現されてくるが、アルブミンの発現に応じてマウ

**表2** HBV 感染により、発現が変化した遺伝子の GO analysis

GO Term of biological process	p value
cell cycle	0
mitotic cell cycle	1.44E-40
cell division	2.76E-26
DNA replication	3.64E-10
cell cycle checkpoint	4.24E-10
chromosome segregation	2.78E-09
spindle organization and biogenesis	2.85E-09
response to DNA damage stimulus	1.24E-08
organelle organization and biogenesis	5.72E-08
cytoskeleton organization and biogenesis	3.00E-07
microtubule-based process	5.24E-07
DNA repair	3.38E-06
regulation of cyclin-dependent protein kinase activity	5.76E-06
chromosome localization	3.60E-05
establishment of chromosome localization	3.60E-05

ス肝細胞は uPA が高発現状態となる。その結果、マウス肝細胞に特異的な機能障害を生じ、マウスは肝不全を呈する。ヒト肝細胞キメラマウスは、肝不全状態のマウスにヒト肝細胞を経脾的に移植し、生着させることにより、高度にヒト肝細胞に置換されたマウス肝が構築される。

**文献**

1) Brown JJ, Parashar B, Moshage H, et al. : A long-term hepatitis B viremia model generated by transplanting nontumorigenic immortalized human hepa-

cytes in Rag-2-deficient mice. *Hepatology* 31 : 173-181, 2000

2) Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, et al. : Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 7 : 927-933, 2001

3) Tateno C, Yoshizane Y, Saito N, et al. : Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 165 : 901-912, 2004

4) Chayama K, Hayes CN, Hiraga N, et al. : Animal model for study of human hepatitis viruses. *J Gastroenterol Hepatol* 26 : 13-18, 2010

5) Tsuge M, Hiraga N, Takaishi H, et al. : Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* 42 : 1046-1054, 2005

6) Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, et al. : Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol* 79 : 1811-1817, 2007

7) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, et al. : Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3867-3874, 2006

8) Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, et al. : Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis* 204 : 224-228, 2011

9) Farci P, Diaz G, Chen Z, et al. : B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 8766-8771, 2010

10) Honda M, Kaneko S, Kawai H, et al. : Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology* 120 : 955-966, 2001

11) Otsuka M, Aizaki H, Kato N, et al. : Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem Biophys Res Commun* 300 : 443-447, 2003

- 13) Peron JM, Danjoux M et al : Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Arch* 450:405-410, 2007
- 14) 佐田通夫 : A型肝炎の流行施設における不顕性感染についての検討. *肝臓* 22:933-942, 1981
- 15) Sata M, Nakano H et al : Analysis of serum hepatitis A virus antibody response in different courses of hepatitis A virus infection. *J Gastroenterol* 31:812-817, 1996
- 16) Takahashi M, Kusakai S et al : Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 43:49-56, 2005
- 17) Kamar N, Selves J et al : Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358:811-817, 2008
- 18) Kamar N, Rostaing L et al : Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 139:1612-1618, 2010
- 19) Ide T, Sata M et al : Clinical evaluation of four cases of acute viral hepatitis complicated by pure red cell aplasia. *Am J Gastroenterol* 89:257-262, 1994
- 20) Tokeshi S, Sata M et al : Secretory IgA anti-HAV in bile of hepatitis A patients. *Hepatol Res* 10:167-174, 1998
- 21) Tanaka E, Sata M et al : Antibody response to inactivated hepatitis A vaccine. *Hepatol Res* 9:103-112, 1997
- 22) Shrestha MP, Scott RM et al : Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 356:895-903, 2007
- 23) 持田智, 中山伸朗ほか : ①劇症肝炎の診断基準:プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成19年度報告書, p110-113, 2008
- 24) 持田智, 中山伸朗ほか : ①劇症肝炎の診断基準:プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度報告書, p16-18, 2009

## B型肝炎, D型肝炎

■ **概念** B型肝炎ウイルス・D型肝炎ウイルスは、それぞれB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)・D型肝炎ウイルス(hepatitis D virus: HDV)が急性感染した後に生じる肝障害(肝炎)を示しており、HBVの持続感染者(無症候性キャリアやB型慢性肝炎患者)から発症した急速な肝障害(急性増悪)は含めない。

B型肝炎の原因ウイルスであるHBVは、肝炎ウイルスのうち唯一のDNAウイルスであり、1963年のBlumbergらによるオーストラリア抗原の発見を契機に研究が進められ、1970年にDane粒子がウイルス本態であることが同定された<sup>1)</sup>。その後、ウイルスゲノムのクローニング、治療薬開発など、世界各国でさまざまな研究が進められている。

一方、HDVはRNAウイルスであり、1977年にHBV感染患者の肝細胞内にHBコア抗原とは異なるウイルス抗原が存在することが同定され、デルタ抗原(HD抗原)と命名された。その後、HBVとは異なる感染性粒子としてHDVが同定された<sup>2)</sup>。HDVは、単独では

ウイルスの増殖ができず、HBVのヘルパー作用を利用してHBs抗原を外被としたウイルス粒子を形成する<sup>3)</sup>。しかしながら、そのウイルスの複製自体は、HBVには非依存的であることが知られている。

■ **成因** HBV感染の原因としては、性交渉や注射の回し打ち、刺青、ピアスなどによる感染のほか、医療現場での輸血や針刺し事故など、血液や体液を介した感染があげられる。1999年10月からは、輸血用の血液に対し、核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)によるB型肝炎ウイルス遺伝子(HBV DNA)の検出が全面的に導入されており、血液製剤の安全性は向上しているものの、年間10数例の輸血後感染が存在することも事実である。これは、HBVが感染後、HBs抗原やHBV DNAが検出可能となるまでにはある一定の期間(ウィンドウ期)が存在するため、この期間に献血された血液ではHBV感染を認識することが不可能なためである。一方、性交渉による感染としては、異性間、夫婦間の感染が中心であるが、最近では都市部を中心に同性間の性交渉による感染も散見されており、性行為感染症(sexually transmitted disease: STD)の一つとして扱われていることもある。

HDV感染は、HBVと同様、血液や体液による感染であり、これまでの既報から輸血や注射の回し打ち、性交渉、出生時感染が明らかとなっている。ただし、HDVの感染条件として、HBV感染の存在が必須であることから、HBV非感染者ではHBVとHDVの同時感染(co-infection)で、HBV持続感染者ではHDVが上乗せで感染する重複感染(super-infection)により、HDV感染が成立する。

■ **疫学** 世界でのHBV感染者は、既往感染者も含めると人口の約30%、20億人にのぼると推測され、東南アジアやアフリカでは感染者率が10%を上回る国もあり、大きな地域差が認められる。しかし最近では、世界的なユニバーサル・ワクチネーションの拡大によって、若年者でのHBV感染頻度は低下してきているものと考えられる。

HBV、HDVの急性感染は、不顕性感染例も多く、実態が把握しがたいのが現状であり、日本では、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)で五類感染症に指定され、診断確定後7日以内の届出が必要とされているものの、届出の徹底も十分に行われていないなどの問題点があり、B型・D型急性肝炎の発生件数を厳密に把握することは困難である。2008年の田中らの報告では、1994~2004年に広島での献血者約22万人を対象とした調査において、新規HBV感染者は24例とされ、2.78/10万人年の発生頻度であった<sup>4)</sup>。実際に、広島県内における過去5年間の急性肝炎発生状況に関して、県内主要施設にアンケート調査を実施した結果、約30例/年のB型急性肝炎発症があり、不顕性感染の割合を考慮すると、田中らの報告とほぼ同等といえる。これらの結果から単純に計算すると、日本におけるB型急性肝炎は、現在

も年間1,200~1,500例程度発生しているものと推測される。

また、近年、HBVの遺伝子型に関する研究が進み、B型急性肝炎例のHBV genotypeの分布に変化が起こっていることが明らかとなっている。小林らの報告によると、1990年までは、20%以下であった genotype Aの感染者は、90年以降増加しており、1996年以降では約40%を占めるまでに増加している<sup>5)</sup>。実際、広島大学病院におけるB型急性肝炎例を検討してみても、図3に示すように、2000~2003年には、12例中1例(8.3%)であった genotype A感染は、2004~2009年には12例中6例(50%)と著明に増加しており、HBVの遺伝型も欧米化していることがうかがえる。

一方、HDV感染についてであるが、1980年代に行われた世界的な調査によると、HBs抗原陽性者(HBV持続感染者)の約5%にHDVに対する抗体anti-HD陽性者が認められ、HBVとは異なり、地中海沿岸、中近東、中央アジア、東アフリカ、南米が高度浸淫地域であり、東アジアは低浸淫地域であることが判明している。日本では、anti-HD陽性者はHBs抗原陽性者の1%未満と報告されており<sup>6)</sup>、非常に低頻度であるが、長崎県の上五島や沖縄県の宮古島では、anti-HD陽性者の頻度が高いことが報告されている<sup>6),7)</sup>。現在、ワクチン接種による世界的なHBVキャリアの減少や医療環境の整備などが行われており、若年者を中心にanti-HD陽性者は減少しているものと推測される。

■ **病理** 急性ウイルス性肝炎の典型的な病理組織学的所見は、小葉中心性の壊死炎症反応であり、肝細胞障害・壊死とリンパ球や貪食細胞の浸潤、Kupffer(クッパー)細胞の過形成と肥大が実質内にほぼびまん性に認められる。肝細胞壊死は、肝細胞が巣状に数個融解壊死に陥り、リンパ球で置換されるような巣状壊死(focal necrosis)が主体であり、肝障害が高度の場合、壊死巣が融合し、帯状壊死を呈することもある。一方、生き残った肝細胞は活発に分裂・再生をはじめため、門脈域周囲では再生した肝細胞が密に配列した像を呈する。門脈域は、炎症反応により、疎に拡大し、リンパ球が増生する。まれにリンパ濾胞を形成することもあるが、門脈域の炎症反応は肝炎の鎮静化とともに終息する。

■ **症状** B型急性肝炎は、1~6カ月の潜伏期間(ウィンドウ期)ののち、ウイルス量(HBV DNA)、HBs抗原の増加に伴って、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が上昇する。多くの場合、不顕性感染であるが、20~30%で急性肝炎の症状が出現するとされている。初発症状としては、全身倦怠感、食欲低下、嘔気・嘔吐、発熱などの頻度が高く、感冒などのウイルス感染症と診断されてしまうことも多い。その後、肝炎の程度に応じて、黄疸や浮腫、腹水、肝性脳症などの症状が出現する。B型急性肝炎の場合、約半数で総ビリルビン値が2 mg/dL以上を呈するような顕性黄疸となるが、肝炎の鎮静化に伴い、ゆるやかに低下する。

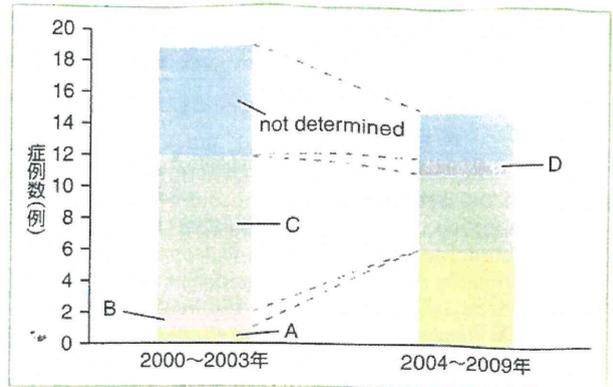


図3 広島大学病院を受診したB型急性肝炎34例におけるHBV genotypeの頻度

多くの場合、全身倦怠感や食欲低下などの臨床症状は、数日~数週間で消失し、肝機能検査値(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、ALTなど)も正常化する。黄疸の遷延、PT(プロトロンビン時間)活性の低下、肝性脳症が出現するような症例では、重症化や劇症化の可能性を考慮する必要がある。特に、PT活性が40%以下かつII度以上の肝性脳症が出現した場合、発症からの期間に応じて劇症肝炎や遅発性肝不全(LOHF)と診断され、救命率が著しく低下するため、肝炎の鎮静化までは十分な経過観察が必要である(なお、劇症肝炎およびLOHFの詳細については8章4-2「劇症肝炎、遅発性肝不全」参照)。

一方、D型急性肝炎における臨床症状もB型急性肝炎とはほぼ同様であるが、感染様式により、一部臨床像が異なる。欧米からの既報によると、同時感染例では、HBV単独感染に比べ致死率が高く、約2~20%と報告されている。重複感染例では、B型慢性肝炎の急性増悪との鑑別が重要であり、HDV感染は70~80%で慢性化するとされる。これらのことから、HDV感染時には、HBV単独感染時以上に細やかな観察が必要といえる。

■ **診断** 急性肝炎では、AST、ALTなどの肝胆道系酵素異常やPTの延長(PT活性の低下)が出現するが、それとともにウイルスマーカーの推移を観察することも重要なポイントである。表7に示すように、B型急性肝炎の診断に用いられるマーカーとしてはHBs抗原をはじめとした8種類のHBV関連マーカーが存在する。これらのマーカーを組み合わせることにより、B型急性肝炎の診断および病期を推定することが可能である(図4)。各ウイルスマーカーの特徴を下記に示す。  
**HBs抗原・HBs抗体**: HBs抗原は、現在のHBV感染の有無を反映しており、陽性であれば、100%HBVに感染していると診断可能である。ただし、HBV感染のごく初期には、図4に示すようなウィンドウ期が存在することから、HBs抗原が陰性である期間が存在するため、HBs抗原が陰性であってもHBV感染を強く疑う場合、1~6カ月後に再検査してみることも診断に有用である場合もある。一方、HBs抗体は中和抗体で

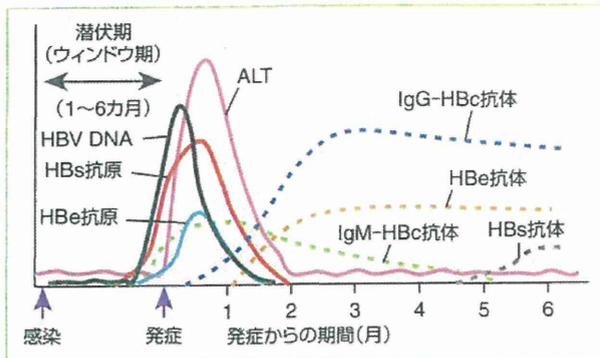
表7 B型・D型急性肝炎の診断に用いるウイルスマーカー

## B型急性肝炎

- 1) ウイルスが産生する蛋白の検出  
HBs 抗原, HBe 抗原, HB コア関連抗原
- 2) 宿主がつくる抗体の検出  
HBc 抗体(IgM 型・IgG 型), HBe 抗体, HBs 抗体
- 3) ウイルスの核酸を検出  
HBV DNA

## D型急性肝炎

- 1) ウイルスが産生する蛋白の検出  
HD 抗原
- 2) 宿主がつくる抗体の検出  
HD 抗体(IgM 型・total)
- 3) ウイルスの核酸を検出  
HDV RNA

図4 B型急性肝炎におけるウイルスマーカーの推移  
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

あり, HBV が肝細胞から排除され, HBs 抗原が陰性化した後に陽性となることが多い。

**HBe 抗原・HBe 抗体:** 通常, HBe 抗原の有無は, ウイルスの活動性, 感染力を示している。B 型急性肝炎の場合, HBs 抗原の増加に伴い, HBe 抗原も陽性となり, 肝炎の極期を過ぎると低下し, HBe 抗原は陰性化し, HBe 抗体陽性へと変化する。ただし, HBe 抗体の出現は, 肝炎の治癒を意味するのではなく, 図3のように, HBe 抗体出現時も HBs 抗原や HBV DNA が陽性であることが多く, 肝炎も持続している場合がある。

**HBc 抗体:** IgM(免疫グロブリン M)型, IgG 型, IgA 型が存在する。IgM 型は, 感染初期から血清中に出現し, 2 カ月から数年かけて陰性化する。HBs 抗原よりも長期間血液中に存在することから, HBs 抗原が早期に消失したような症例の診断にも有用であり, B 型急性肝炎の最もよい指標とされている。B 型急性肝炎の回復期になると, IgM クラスから IgG クラスへのクラススイッチが起こり, IgG 型が出現する。IgG 型の HBc 抗体は治癒後徐々に減少していくものの, 長期間陽性が持続し, 生涯陽性であることも少なくない。また, HBV 持続感染例でも高抗体価を呈することが多く, IgG 型で急性肝炎を診断することはできない。IgA

型は, B 型急性肝炎のほぼ全例で陽性となり, 約3 カ月で陰性化する。しかしながら, 持続感染例でも高抗体価を呈するとされ, B 型急性肝炎診断には必ずしも有用とはいえず, むしろ肝病変の活動性や肝障害度を反映している。

**HB コア関連抗原:** HBc 抗原, HBe 抗原, p22cr 抗原(中空粒子)の総称であり, HBe 抗原が陰性化すると HB コア関連抗原は低下する。直接的ではないが, 血液中の HBV 量を反映している。

**HBV DNA:** 血液中に存在するウイルス量を定量化したものである。近年, TaqMan 法が開発され, 血清中に 2.1Log copies/mL 以下のわずかな HBV が存在する場合でも検出が可能となっている。

**HBV 遺伝子型:** HBV の遺伝子を比較し, 8%以上(約3,200塩基のうち250カ所以上)の違いがある場合, 遺伝子型として区別している。現在までに, HBV には10の遺伝子型があることが示されており(genotype A~J), 遺伝子型によって IFN(インターフェロン)感受性や核酸アナログ耐性の出現頻度が異なることが報告されていることから<sup>8)</sup>, 治療法を考慮するうえで検査しておくべきマーカーと考えられる。

一方, HDV 感染の診断に関しても, ウイルスマーカーの推移は重要なポイントである。HDV 感染に関しては, HBs 抗原が陽性であること(HBV 感染が存在する)が必須であるが, それに加えて, 表7に示すような HDV 関連マーカー検査が必要となる。

**HD 抗体:** HD 抗体が陽性であれば, HDV に感染している, もしくは感染既往があることを示す。HD 抗体は, IgM 型 anti-HD と total anti-HD が測定可能であり, HDV の急性感染では, IgM 型は数カ月, total は数年で陰性化していく。

**HDV RNA:** 血液中に存在するウイルス量を定量化したものであり, HDV RNA が陽性であれば, 現在 HDV が感染・増殖していることを示す。一過性感染の場合, ウイルス血症は, 2~8 週間持続する。

なお, HDV 感染は, B 型慢性肝炎症例だけでなく, B 型急性肝炎症例でも発生することから, いずれの場合も, HDV 感染の合併を考慮することが必要である。また近年では, 図5に示すような HBV 急性感染に HIV(ヒト免疫不全ウイルス)感染を合併するような症例も散見されるようになっており, B 型急性肝炎診断時には, HDV 感染とともに HIV 感染の有無も検査しておくことが重要と考えられる。

■ **鑑別** B 型急性肝炎や D 型急性肝炎の診断において, 鑑別が必要と考えられる疾患として, B 型慢性肝炎の急性増悪やその他のウイルス性肝炎, 急性肝炎の経過をたどる可能性のある疾患(自己免疫性肝炎や Wilson(ウィルソン)病など)があげられる。なかでも, B 型慢性肝炎の急性増悪と B 型急性肝炎との鑑別は非常に困難である場合があり, 注意が必要である。通常, IgM-HBc 抗体が陽性であることは B 型急性肝炎を強く示唆する所見であるが, 図6に示すように,

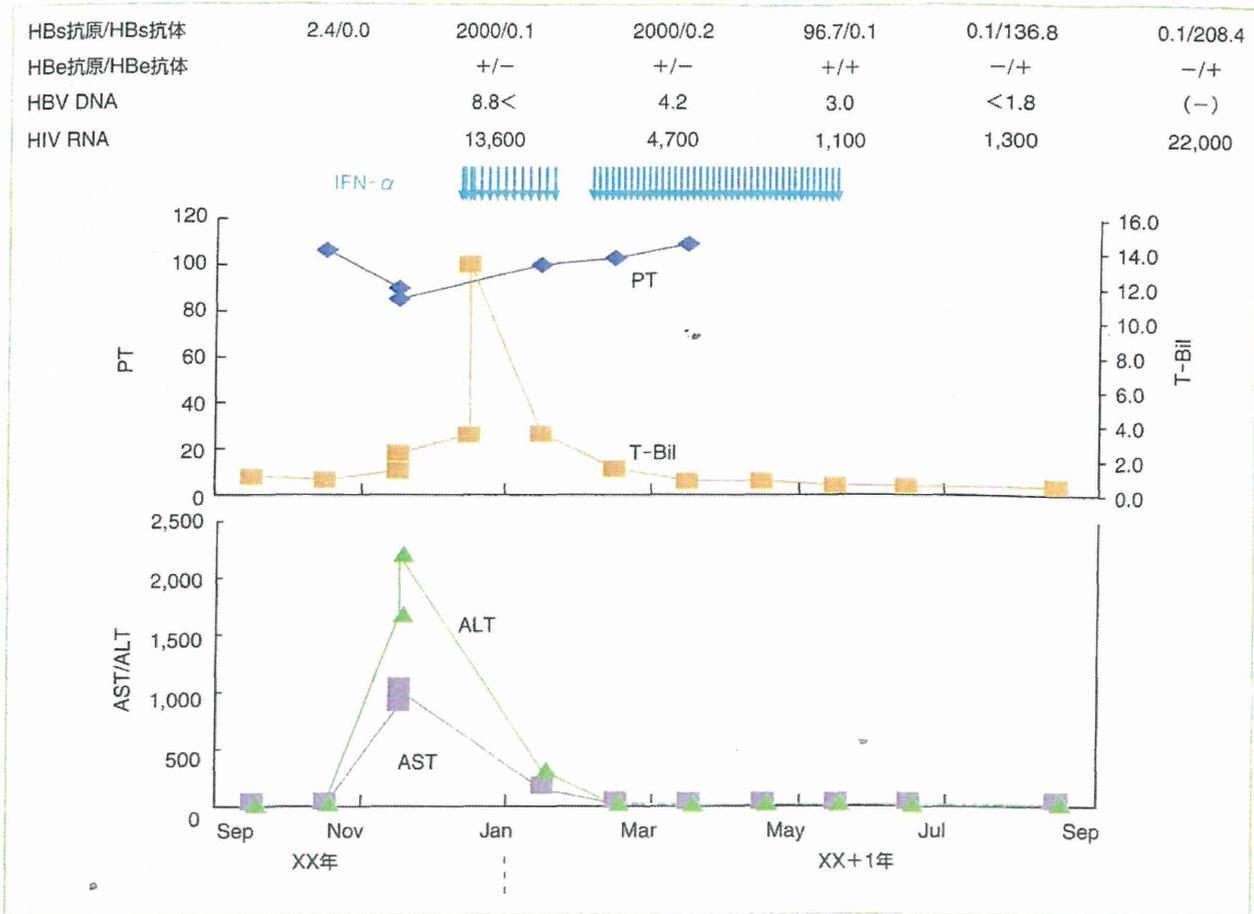


図5 HBVとHIVの同時感染後にB型急性肝炎を発症した症例  
 XX年9月、HIV・HBVの同時感染を指摘。その後、HBV DNAの増加とともにALTが上昇し、B型急性肝炎を発症した。HIV感染合併のため、核酸アナログ投与が困難であったため、IFN- $\alpha$ を投与した。一時、肝炎の遷延傾向が認められたものの、発症から8カ月後にHBs抗体陽性となり、肝炎の終息が得られた  
 HIV：ヒト免疫不全ウイルス、IFN- $\alpha$ ：インターフェロン $\alpha$ 、PT：プロトロンビン時間、T-Bil：総ビリルビン、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

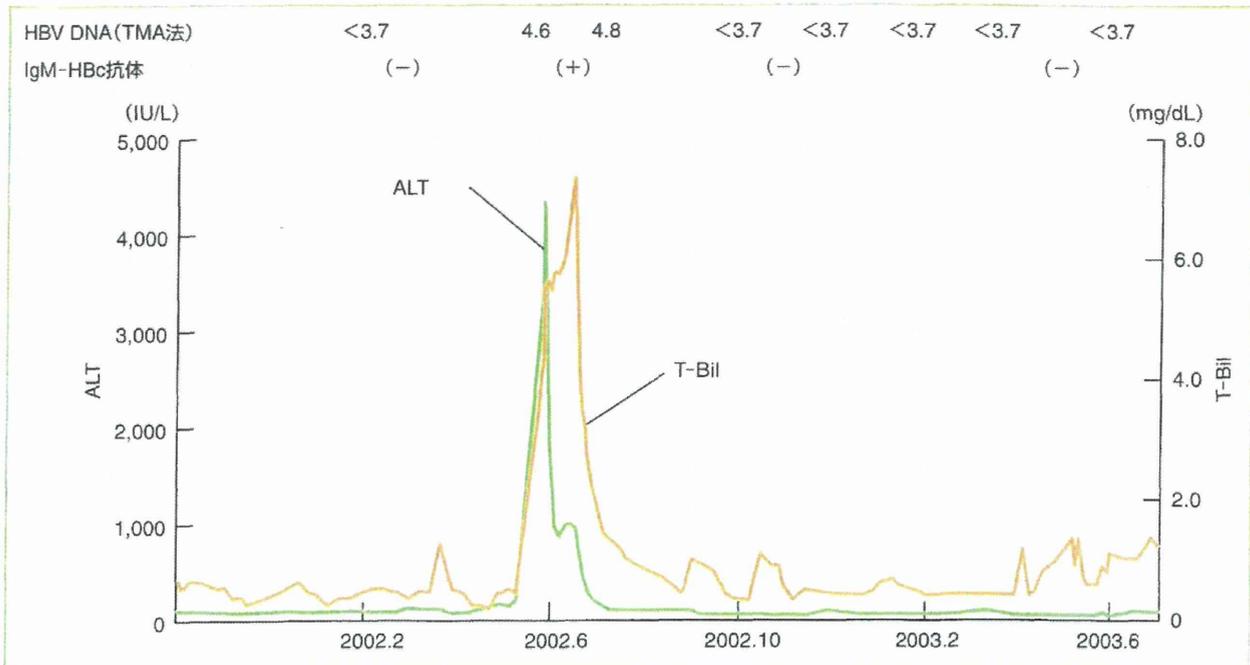


図6 B型慢性肝炎の急性増悪に伴うIgM-HBc抗体の陽転化  
 B型慢性肝炎の経過中、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)と総ビリルビン(T-Bil)が急激に上昇し、肝炎の急性増悪を認めた。その際、IgM-HBc抗体は陽転し、肝炎改善に伴い、IgM-HBc抗体も消失した

B型慢性肝炎が急性増悪した場合もIgM型のHBc抗体が陽性となることはしばしば認められ、急性肝炎との鑑別に苦慮することも少なくない。そのため、B型急性肝炎の診断の際には、以前に行った血液検査でHBs抗原が陰性であることを確認することも重要であり、たとえIgM型HBc抗体が陽性であっても以前の血液検査でHBs抗原が陽性であれば、B型慢性肝炎の急性増悪と診断される。

一方、B型慢性肝炎例でのD型急性肝炎は、B型慢性肝炎の急性増悪との鑑別が重要といえる。B型慢性肝炎例にHDVが感染した場合、高率に慢性化するうえ、肝硬変への移行が早く、肝発癌の危険率が3倍増加するとの報告もあることから<sup>9)</sup>、日本での発生頻度は少ないものの、HDV感染の合併も考慮に入れた診療が重要である。

■治療 現在、HDV感染症に対する治療法は確立されていない。しかしながらHDV感染は、HBV感染に依存していることから、HBVに対する治療が原則として施行される。そのため、ここではB型急性肝炎に対する治療について述べる。

B型急性肝炎は、多くの場合、自然軽快・治癒することから、基本的には対症療法のみで十分といえる。しかしながら、一部には黄疸の遷延、PT活性の低下、肝性脳症出現などの症状が出現し、重症化や劇症化、肝炎の遷延や慢性化が危惧される症例がある。そのため、そのような症例に対しては、積極的に核酸アナログ製剤を用いた抗ウイルス療法が行われており、さらに高度の肝障害が認められるような場合には、副腎皮質ステロイド、シクロスポリンなどを用いた免疫抑制療法や血漿交換などの人工肝補助療法が追加される。さらに、肝不全状態の改善が見込めないような場合には、肝移植も行われる。

核酸アナログ薬は、B型慢性肝炎に対してラミブジン、アデホビル、エンテカビル<sup>3)</sup>の3剤が保険適用となっているが、B型急性肝炎に対する保険適用がないのが現状である。ただ近年、国内外の施設から、B型急性肝炎に対する有効性が報告されており、重症化例における予後改善にも寄与していると考えられ、専門医の厳密な管理のもとで使用していくことが推奨される。ただし、現在のところ、核酸アナログ薬を慢性化やキャリア化の予防目的で使用することについては、効果が認められておらず、今後、症例を重ねていく必要がある。また近年、HBV急性感染にHIV感染が合併している症例を散見するようになった。元来、核酸アナログ薬の多くは、抗HIV薬として開発されたものであり、HBV、HIVいずれにも抗ウイルス効果を示す。しかしながら、HIVはHBV以上に薬剤耐性を獲得しやすいウイルスであることから、核酸アナログ薬を安易に使用することで、薬剤耐性HIVが出現する可能性が高く、HIV治療が必要となった際に、治療効果が十分に得られない可能性も考えられる。そのため、B型急性肝炎患者に対して、同意を得たうえで、HIV

感染の有無を検査することも治療法選択の重要なポイントであり、HIVとの重複感染が認められた場合には、HIV専門医との綿密な連携を保ちながら、HAART(抗レトロウイルス療法)やIFN治療も考慮する必要がある。

■経過/予後 B型急性肝炎は、無症状であったり、無治療で自然寛解したりするケースが多く、成人感染の場合、95%以上の症例は完全寛解に至る。しかし、1%前後の症例では、劇症化に至る症例が存在する。重症化や劇症化が認められた場合、核酸アナログ薬の投与や免疫抑制療法・肝移植などが行われることになるが、核酸アナログ薬の登場・肝移植の成績向上により、救命率は向上しており、少数例の検討ではあるが、平松らの報告によると、B型急性肝炎により急性肝不全となった症例の救命率は78%であった<sup>10)</sup>。

HBVの遺伝子型に関する研究が進歩するにつれ、HBVのgenotypeにより、急性肝炎の特徴が異なることが知られるようになった。日本では、これまでHBV感染の大多数をgenotype Cが占めていたことから、成人のB型急性肝炎からの慢性化はほとんどないとされてきたが、近年、外来種であるgenotype Aの感染が増加していることから、B型急性肝炎に対するイメージを一部変更する必要がある。都市部を中心に急速に増加しているgenotype A感染では、genotype C感染に比べ、慢性化例が多く、慢性化率は10~30%と高い。また、これまでに学会などで報告されているgenotype A急性感染例をみると、HBV DNAは比較的高く、HBV DNA陰性化までの期間は3~8カ月と遅く、肝炎が遷延する傾向にある。外来種であるHBV genotype Eやgenotype Hの報告例もALT正常化まで3カ月を要するなど遷延化する傾向にあり、今後、遷延化や慢性化するB型急性肝炎症例が増加していくことが危惧される。

一方、HDV感染であるが、潜伏期間は6週間~6カ月であり、ALTが二峰性に推移する場合がある。HBVとの同時感染例の95%以上は一過性感染であり、ウイルスの排除が得られるが、HBVキャリアに重複感染した場合には、HBVが排除されないために75%以上で慢性化し、D型慢性感染に移行する。前述したように、外来種によるHBVの急性感染が増加するなかで、HBV genotype A感染ではHDV RNA陽性例が多いとの報告もあることから、今後、HDVとHBVの同時または重複感染の症例が増加する可能性が考えられ、十分な注意が必要と考えられる。

【柘植 雅貴・茶山 一彰】

#### 参考文献

- 1) Blumberg BS, Alter HJ et al: A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191:541-546, 1965
- 2) Rizzetto M, Canese MG et al: Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 18:997-1003, 1977
- 3) Bergmann KF, Gerin JL: Antigens of hepatitis delta virus

- in the liver and serum of humans and animals. *J Infect Dis* 154:702-706, 1986
- 4) Tanaka J, Mizui M et al : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51:33-41, 2008
  - 5) Kobayashi M, Ikeda K et al : Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 80:1880-1884, 2008
  - 6) Iwanami E, Yano M et al : Local spread of HDV infection transiently occurring in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 8:565-568, 1993
  - 7) Arakawa Y, Moriyama M et al : Molecular analysis of hepatitis D virus infection in Miyako Island, a small Japanese island. *J Viral Hepat* 7:375-381, 2000
  - 8) Keeffe EB, Dieterich DT et al : A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:936-962, 2006
  - 9) Fattovich G, Giustina G et al : Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 46:420-426, 2000
  - 10) Hiramatsu A, Takahashi S et al : Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1216-1222, 2008

## C型肝炎

### はじめに

Chiron社の研究グループは、1989年HCV(C型肝炎ウイルス)遺伝子のクローニングに成功し、その発現蛋白を用いたHCV抗体測定系を確立した。これに

より、当時の非A非B型急性肝炎と診断されていた症例の大部分はHCV抗体陽性であることが確認された。その後、HCVの全遺伝子配列が決定され、HCVはフラビウイルスに属することが明らかとなった。HCVは少なくとも6つの遺伝子型(genotype)に分類され、日本ではgenotype 1b型が約70%、2a型が20%、2b型が10%程度を占めている。B型肝炎はHBV(B型肝炎ウイルス)ワクチンにより完全に防止できるが、現時点ではHCVワクチンは開発されていない。このため、医療事故による急性肝炎はC型肝炎が主体を占めており、慢性化が危惧される症例にはインターフェロン(IFN)の早期投与が推奨されている。ここでは、C型肝炎の診断と自然経過および治療について述べる。

■疫学 HCVは血液を介する感染であり、感染ルートとして輸血などの医療行為や不衛生な注射針の使用、覚せい剤使用、刺青、針治療などが存在した。特に、輸血後急性肝炎は売血時代には受血者の約半数に発症したが、1968年献血制度が開始されると輸血後肝炎の発症率は16.2%に減少した(図7)<sup>1)</sup>。献血者に比べ売血者のHCV感染率が高かったことが原因とされている。その後、1972年に献血血液へのHBs抗原検査が導入されたが発症率は14.3%であり、わずかな減少にとどまった。このことから、輸血後肝炎の大部分は非A非B型肝炎ウイルスが原因と推定され、ウイルスハンティングが活発に行われるようになった。Chiron社の研究グループが、1989年HCV遺伝子のク

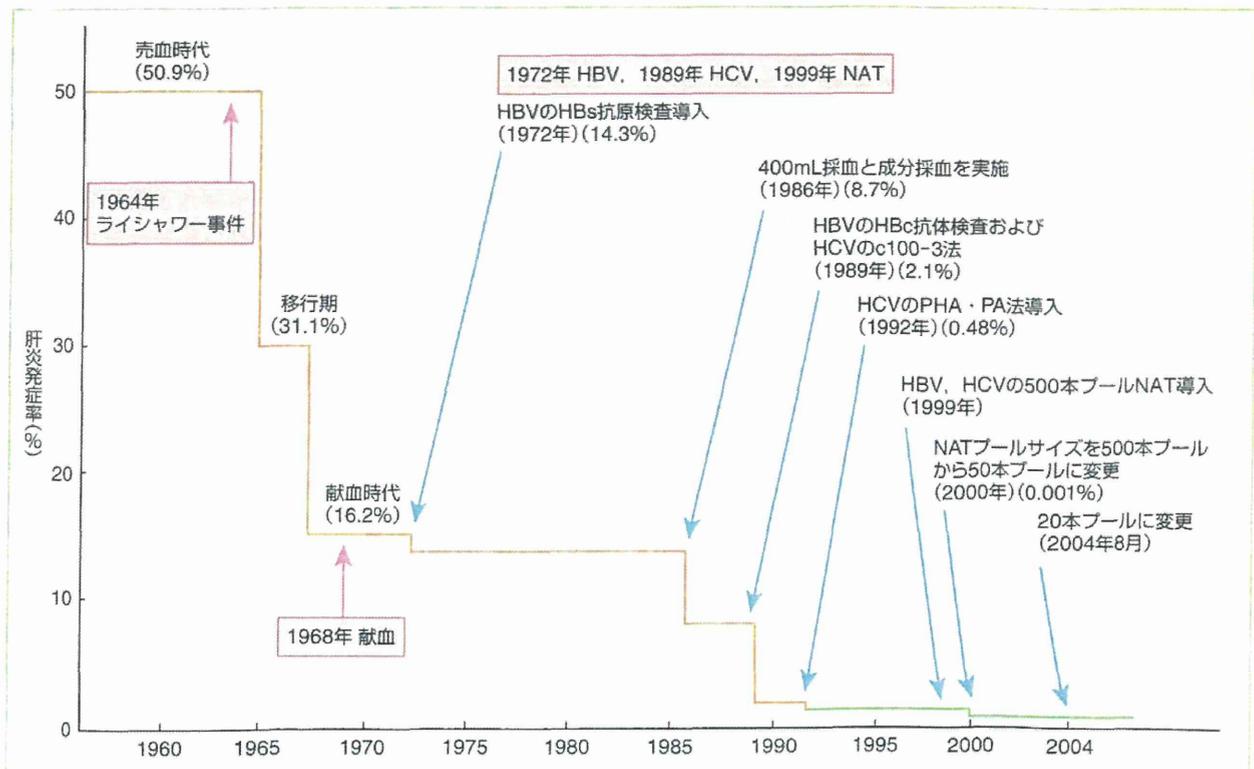


図7 輸血後急性肝炎の年次別発症頻度

1968年 HBV 発見, 1988年 HCV 発見

HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス, NAT: 核酸増幅検査

副作用でペニシラミンが使用できない患者にはトリエンチンを使用する。神経型には、こちらを第一選択とすることもある。本剤も空腹時に内服する。

維持療法には酢酸亜鉛が有用である。亜鉛により腸管上皮細胞内に金属結合蛋白のメタロチオネインの発現が亢進する。そのため腸管上皮細胞内に吸収された銅はメタロチオネインと結合して血液中へ吸収されることなく、腸管上皮細胞の脱落とともに便中へ排泄される。このため亜鉛は銅の吸収を抑制する。銅キレート作用はないため症状を有する患者の第一選択とはならない。無症状の患者や安定期の維持療法に使用される。

薬物投与量の調節は尿中銅やセルロプラスミン値の変動を参考に行う。過度の除銅は銅欠乏症状をきたすことがある。

劇症型 Wilson 病や治療抵抗例は肝移植の適応となる。移植後はキレート剤による治療は必要としない。ヘテロ接合体の肉親からの生体部分肝移植も可能である。

〔原田 大〕

#### ■文献

Harada M, Sakisaka S, et al: A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology*, 120: 967-974, 2001.

Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47: 2089-2111, 2008.

## 4) アミロイドーシス

〔⇒ 13-3-3〕

## 5) ポルフィリン症

〔⇒ 13-6-1〕

## 6) $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症

### 概念

$\alpha_1$ -アンチトリプシン ( $\alpha_1$ -AT) は肝臓で合成され、血液中に分泌される蛋白質分解酵素阻害因子 (protease inhibitor: PI) で、好中球プロテアーゼ、エラスターゼ、カテプシン G、プロテイナーゼ 3 を阻害する。組織障害や炎症に対する宿主反応により 3 倍から 5 倍に増加する。 $\alpha_1$ -AT 欠乏症では、PI の遺伝子異常により血中  $\alpha_1$ -AT が欠乏しているため、蛋白分解による

肺結合組織の破壊を阻止することができないために肺気腫をきたす。また Z や M (Malton) などの異常遺伝子型では異常  $\alpha_1$ -AT 分子が重合し、肝細胞の小胞体に蓄積するので、その毒性効果によって肝障害が起こる (表 9-11-1)。特にそのホモ接合体 ZZ の遺伝子型の  $\alpha_1$ -AT 欠乏症はスカンジナビア人と北欧系の人々で最も頻度が高く、1600 人から 2000 人に 1 人の頻度であり、小児の遺伝性肝障害の中では最も頻度が高く、欧米ではこの疾患に対する関心が高い。この遺伝子型は成人の慢性肝障害や肝細胞癌、肺気腫の原因ともなる。しかしこの遺伝子型は日本では認められていない。日本では  $\alpha_1$ -AT 欠乏症は 12 家系で認められているのみである。

### 病因

肺気腫は、炎症時に好中球や肺胞マクロファージが分泌するエラスターゼ、カテプシン G などによる蛋白分解が、 $\alpha_1$ -AT によって十分阻害されないために肺の結合組織が破壊されることにより発症する。喫煙が発症危険因子として重要である。

### 臨床症状

$\alpha_1$ -AT 欠乏症の肝障害の出現の仕方はさまざまであり、乳児期の遷延性黄疸、新生児期肝炎候群、幼児期の軽度トランスアミナーゼ上昇、小児期から思春期の重症肝機能異常、成人の慢性肝炎、特発性肝硬変、肝細胞癌などがある。

スウェーデンの Sveger によれば、ZZ 保有者の 10 ~ 15% のみが 20 歳までに臨床的に重大な肝障害をきたす。Sveger は 20 万人の乳児をスクリーニングし、ZZ 保有者を 127 人検出した。このうち 14 人が遷延性黄疸 (うち 9 人は重症肝障害) であり、ほかの 8 人に軽度ビリルビン上昇あるいはトランスアミナーゼ上昇あるいは肝腫大がみられた。またほかの ZZ 保有者の半数はトランスアミナーゼ上昇のみであった。127 人の ZZ 保有者の 85% は 18 歳ではトランスアミナーゼ正常で肝障害を示唆する所見がなかった。また 26 歳では 10% のみでトランスアミナーゼ上昇がみられた。

閉塞性肺疾患の頻度や重症度もさまざまであるが、20 歳代までに肺気腫の症状が出現することはない。初期症状は息切れ、喘鳴、咳、痰、繰り返す呼吸器感染症である。欧米ではこのような症状があるにもかかわらず正しく診断されていない  $\alpha_1$ -AT 欠乏症患者が多数いることが問題となっている。

$\alpha_1$ -AT 欠乏症による肺気腫患者における肝障害の頻度については、限られた情報しかない。最近の報告では、肺気腫のある ZZ 患者 22 名中、10 人でトランスアミナーゼ上昇があり、1 人で胆汁うっ滞を認めている。 $\alpha_1$ -AT 欠乏症をきたす遺伝子型のなかで S 遺伝子型

表 9-11-1  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の遺伝子型と肺・肝病変の有無 (American Thoracic Society/European Respiratory Society statement, 2003 より改変)

遺伝子型	肺病変のリスク	肝病変のリスク	血漿 $\alpha_1$ -アンチトリプシン値 (mg/dL)
MM (正常)	なし	なし	80 ~ 220
MZ	ごくわずかに上昇	報告により結論が分かっている	90 ~ 210
SS	なし	なし	100 ~ 200
SZ	わずかに上昇	報告により結論が分かっている	75 ~ 120
ZZ	高い	ある	20 ~ 45

のように、いくつかの遺伝子型は臨床的疾患をきたさない(表 9-11-1)。

### 診断

$\alpha_1$ -AT 欠乏症は血清  $\alpha_1$ -AT の低下, 異常  $\alpha_1$ -AT 分子の等電点電気泳動法における泳動の異常により診断される。肝組織では肝細胞内にジアスターゼ抵抗性 PAS 染色陽性の小球状物質が認められる。

### 治療

$\alpha_1$ -AT 欠乏症の治療はおもに補助的なものでしかない。重症の肝障害では肝移植が行われる。

$\alpha_1$ -AT 欠乏症による肺気腫患者に対して経静脈的な精製  $\alpha_1$ -AT 投与が行われ, 生存率の向上や 1 秒量低下の改善が認められている。重症肺気腫患者では, 肺移植が行われている。 [吉岡健太郎]

### 文献

- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 168: 818, 2003.
- Seyama K, Nukiwa T, et al: Siyama (Serine 53 (TCC) to Phenylalanine 53(TTC)); a new  $\alpha_1$ -antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J Biol Chem*, 266: 12627-12632, 1991.
- Sveger T, Eriksson S: The liver in adolescents with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 22: 514-517, 1995.

ciency], 筋グリコーゲン病 [Ob 型, II 型, lysosome-associated membrane protein 2 deficiency, V 型, VII 型, phosphoglycerate kinase deficiency, X 型, XI 型, XII 型, XIV 型, XV 型] に分類される。

### 臨床症状・検査成績・予後

臨床症状は, 蓄積したグリコーゲンの利用不能, グリコーゲンの肝やほかの臓器への蓄積, 異常グリコーゲンの毒性により発生する。肝に障害をきたす糖原病では肝腫大と生命を脅かすような低血糖をきたす。空腹時低血糖は蓄積したグリコーゲンからグルコースを産生できないことによる。筋症状として筋痛, 運動時の易疲労感, 筋力低下などを認める。

I 型は最も頻度が高い。Ia 型は, グルコース-6-ホスファターゼ欠損症であり, von Gierke 病とよばれる。IV 型 (Anderson 病) では分枝酵素欠損症により, 外側枝が長く分岐点の少ない異常構造のグリコーゲンが肝に蓄積し, その毒性により肝障害をきたし, 幼小児期に門脈圧亢進症や肝不全をきたす。

### 治療

肝グリコーゲン病の低血糖改善には, 頻回の炭水化物摂取, 夜間経鼻グルコース注入, 生トウモロコシ摂取が有効である。これにより低血糖を防ぐとともに, 過剰なグルコース摂取によるグリコーゲン産生を防ぐことができる。治療法の進歩により, 多くの患者が成人まで生存できるようになった。 [吉岡健太郎]

## 7) 糖代謝異常: グリコーゲン病 (糖原病)

### 定義・概念

グリコーゲン病 (糖原病) (glycogen storage disease) は, グリコーゲン代謝系酵素の先天性欠損により肝, 筋肉, 全身臓器にグリコーゲンが異常に蓄積する疾患である。欠損する酵素によって 0 型および I 型から XV 型の 17 型に分類される。罹患臓器別に肝グリコーゲン病 [0a 型, Ia 型, III 型, IV 型, VI 型, IX a1 型, glucose transporter 2 (GLUT2) defi-

## 8) アミノ酸代謝異常

[⇒ 13-3]

## 9) 脂質代謝異常

[⇒ 13-4]