

肝臓の病気の原因を診る：肝炎ウイルスと免疫の検査

大学病院 消化器内科・肝臓内科

中山 伸朗

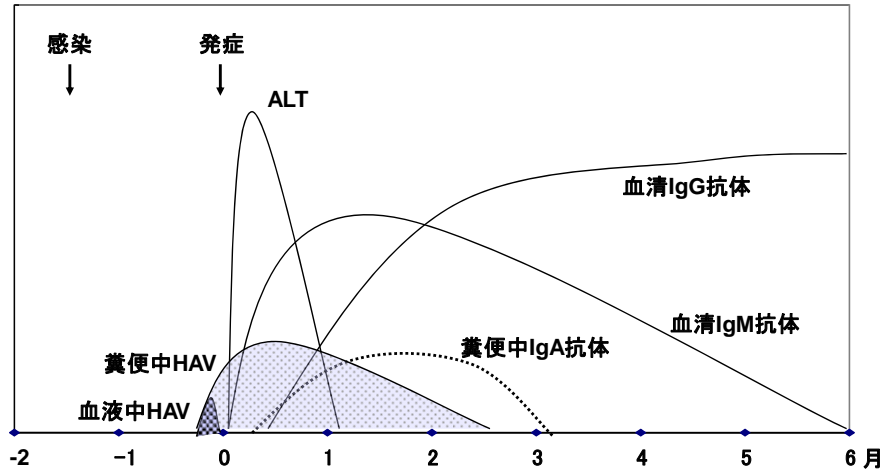
1. はじめに

本日は急性肝炎の原因となり、集団食中毒を引き起こすこともあるA型肝炎ウイルス、最近では外国由来の Genotype A が成人の急性感染後に慢性肝炎をもたらす、他方、既往感染者での再活性化で話題になっているB型肝炎ウイルス、そしてわが国の肝硬変、肝細胞癌の主要な原因であるC型肝炎ウイルス、これらの特徴と検査の方法を中心に解説いたします。以下に検査項目を列記しました。限られた時間では全てをお話ししきれませんが、講演中に参照して下さい。

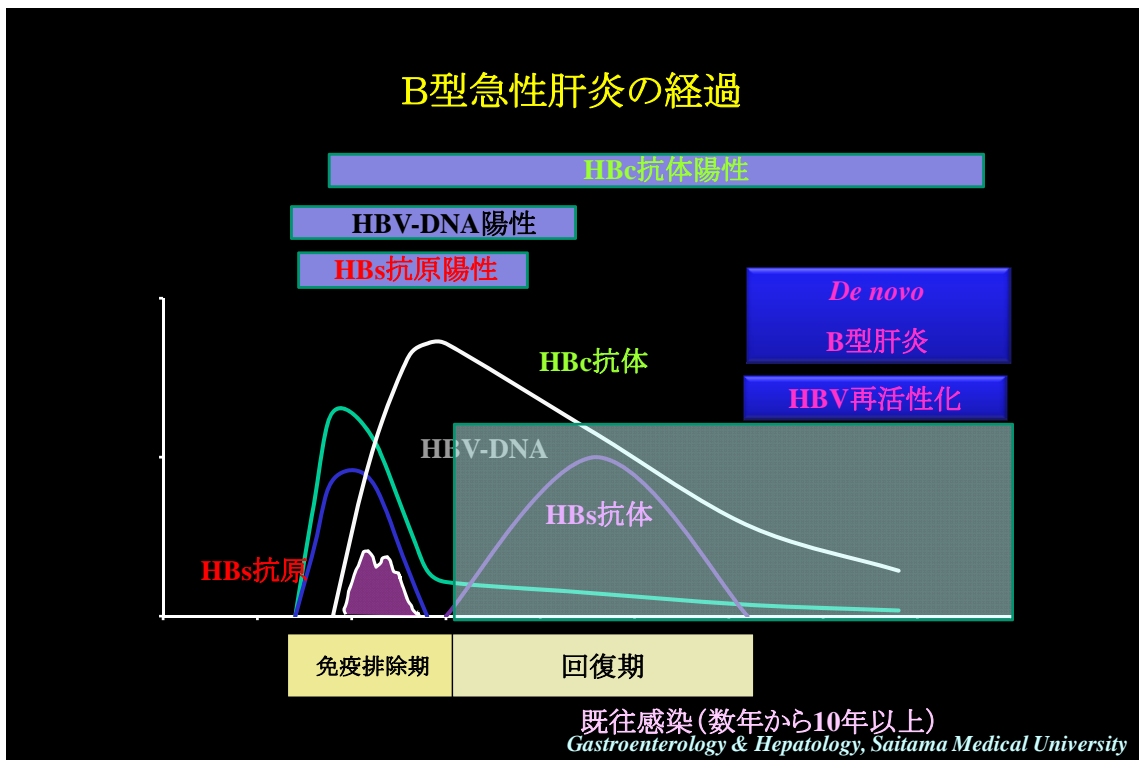
ウイルス肝炎の病型と病原ウイルス

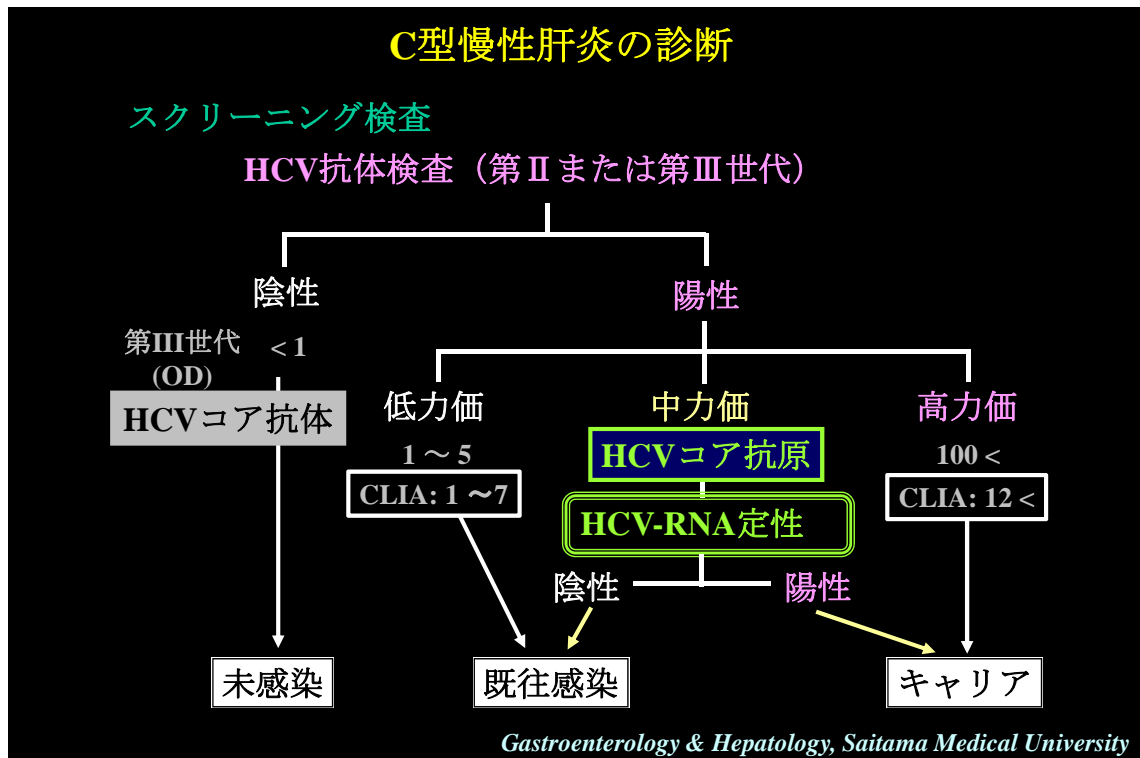
肝炎の種別	肝炎ウイルス	キャリアの有無	肝がんとの関係	備考
伝染性肝炎 (経口感染)	A型(HAV)	無	無	冬から春にかけて散発的発生あり
	E型(HEV)	無	無	ブタ、シカの生肉など
血清肝炎 (血液感染)	B型(HBV)	有	有	持続感染者(キャリア)が存在 母子感染予防が重要
	C型(HCV)	有	有	持続感染者(キャリア)が存在 肝がん増加の原因
	D型(HDV)	有	(?)	HBV感染者に重複感染 わが国では感染者はごく少数

吉澤浩司ほか：ウイルス肝炎 診断／予防／治療、文光堂、2002、pp2-5



A型肝炎ウイルス感染時の各指標の変動





2. ウイルス学的検査

1) A型肝炎ウイルス

a) IgM-HA 抗体

- 急性肝炎では，感染約 1 週後の病初期から上昇し，3~6 ヶ月後には検出できなくなる
- A 型急性肝炎の診断に必須の検査である

b) 血清 IgG-HA 抗体

- 急性肝炎では，IgM-HA 抗体に引続き上昇する
- 感染すると生涯陽性が持続することから，ウイルスの既往感染を反映する
- 病初期と回復期のペア血清で，抗体価の上昇が認められれば，A 型急性肝炎と診断される

c) 糞便中 IgA-HA 抗体

- 急性肝炎では，血清 IgM-HA 抗体陽性時に，糞便中の IgA-HA 抗体が陽性となる

d) HAV-RNA

- RT-PCR 法で測定することで、感染早期から診断が可能である

2) B 型肝炎ウイルス

a) HBs 抗原

- B 型肝炎ウイルスが現在感染していることを示す
- 急性肝炎では、肝炎発症前より血中に出現し、ALT 値改善に前後して陰性化する
- キャリアーでは、通常生涯にわたり陽性が持続する
- 抗原の血中力価はウイルス量を反映し、キャリアーでは肝炎増悪時に高値となる

b) HBs 抗体

- B 型肝炎ウイルスの中和抗体で、感染の既往を意味する
- 陽性者には既にウイルスは存在せず、再感染の危険もない
- 感染から時間がたつと抗体価は低下し、感度の低い PHA 法では陰性となる場合がある
- 急性肝炎では、発症 6 ヶ月以上たってから陽性化する
- 劇症肝炎などの重症例では早期に陽性化する場合もあり、入院時に HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性であっても、成因が B 型であることを否定できない

c) IgM-HBc 抗体

- 急性肝炎では、発症に前後して陽性となり、2~6 ヶ月後に陰性化する
- B 型劇症肝炎では、HBs 抗原が速やかに消失し、HBs 抗体陽性となる場合があるので、IgM-HBc 抗体測定が診断に際して必須である
- キャリアーでも急性増悪時には陽性になるが、急性肝炎に比して抗体価が低い

d) HBc 抗体 (IgG-HBc 抗体)

- 急性肝炎では IgM-HBc 抗体に引続き上昇する
- 低力価陽性の場合、B 型肝炎ウイルスの既往感染を意味する
- 高力価陽性 (200 倍希釈血清でも陽性) の場合は感染の持続を意味し、B 型肝炎ウイルスキャリアーであることを示す
- HBc 抗体陽性、HBs 抗体陰性は一般に B 型肝炎ウイルスの既往感染と考えられてきたが、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイドを投与すると HBV-DNA が陽性化することから、本質的にはキャリアと同等であると考えられている (HBV 再活性化 : de novo 肝炎)
- HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性は一般に B 型肝炎ウイルスの既往感染と考

えられてきたが、抗 CD20 とともに副腎皮質ステロイドを投与すると HBV-DNA が陽性化することから、本質的にはキャリアと同等であると考えられている（HBV 再活性化：de novo 肝炎）

e) HBe 抗原

- HBe 抗原を産生し、肝細胞外に放出できる B 型肝炎ウイルス量を反映する
 1. Pre-core および core-promoter 領域が野生株の B 型肝炎ウイルス
- 急性肝炎では、肝炎発症に前後して一過性に出現、ALT 改善とともに陰性化する
- キャリアーで HBe 抗原陽性の症例は、血中ウイルス量が多く、感染性が高い場合が多い
- HBe 抗原陽性の無症候性キャリアーは、肝炎を発症する可能性が高い
- HBe 抗原陽性の慢性肝疾患患者では、肝炎活動性が高い場合が多い

f) HBe 抗体

- 急性肝炎では、HBe 抗原陰性化に引続き陽性となる
- キャリアーで HBe 抗体陽性の症例は、血中ウイルス量が少なく、感染性が低い場合が多い
- HBe 抗体陽性の無症候性キャリアーは、肝炎を発症しない可能性が高い
- HBe 抗体陽性の慢性肝疾患患者では、肝炎活動性が低い場合が多い
- HBe 抗原を産生できない変異株（pre-core 変異）や産生量が低下した変異株（core-promoter 変異）が増殖すると、血中ウイルス量が多く感染性が高くても、HBe 抗体陽性のままである
 1. HBe 抗体陽性の無症候性キャリアーに副腎皮質ステロイドを投与した際に生じることが多い
- HBe 抗原、抗体とも陽性の症例は、HBe 抗原のみ陽性の症例と同様に扱う

g) HBV-DNA

- 血中の B 型肝炎ウイルス存在を直接証明する方法
- 慢性肝疾患では、肝炎活動性と一致して変動し、HBV-DNA ポリメラーゼに先行して上昇することが多い
- TMA 法（LGE/mL）または PCR 法（Log copy/mL）で測定していた、2008 年からは定量範囲が広いリアルタイム PCR 法（TaqMan 法：Log copy/mL）で測定するのが一般化している
- HBV-DNA 量が 5.0 Log copy/mL 未満の場合には肝炎は沈静化する場合が

多い

h) HBV genotype

- HBV の遺伝型で A, B, C などが存在
- わが国の HBV は従来 genotype C が圧倒的に多く、慢性肝疾患の大部分はこの genotype によるものである
- 最近では性行為感染症として、ヨーロッパに多い genotype Ae が蔓延しており、B 型急性肝炎の多くはこの genotype によるものである
- Genotype Ae は成人が感染しても持続感染し、慢性肝疾患に移行する場合がある
- Genotype Bj が感染すると劇症肝炎などの重症肝炎が生じる頻度が高いと考えられている

3) C 型肝炎ウイルス

a) 第 1 世代 HCV 抗体 (C100-3 抗体)

- 最初に確立された検査系であるが、現在ではスクリーニング検査に用いられなくなっている
 1. C 型肝炎ウイルス感染者での陽性率は約 70%であり、偽陰性例が多い
 2. 自己免疫性疾患など血清 IgG 濃度が高い患者では、偽陽性となる場合がある
- C 型慢性肝疾患患者では、血清 ALT 活性と一致して血清抗体価が変動する

b) 第 2 世代, 第 3 世代 HCV 抗体

- C100-3 以外にコア領域など 3 種類の抗原基を含む合成ペプチドを用いた検査法で、C 型肝炎ウイルス感染のスクリーニングに用いられている
- C 型肝炎ウイルス感染者での陽性率は 95%以上と高く、偽陽性例も稀である
- 一過性感染で C 型肝炎ウイルスが排除された症例でも陽性を示す場合がある

c) コア抗体 (C22-3 抗体など)

- 第 2 世代によるスクリーニングで HCV 抗体陽性と判定された場合に、キャリアと既往感染者の鑑別のために行われる
 1. 持続感染例で高値 (通常, 100 以上)
 2. 既往感染例で低値 (10 以下のことが多い)
- 血中のウイルス量を反映して変動するため、インターフェロン治療後の

効果を評価する際に有用である

d) コア抗原

- C型肝炎ウイルス量を反映し、インターフェロン投与中ないしは投与後の効果判定に HCV-RNA とともに用いられる場合がある
- 国民基本健康診査のウイルス健診では、経費節約のために HCV-RNA 測定前にコア抗原を測定し、これが陽性の場合にはキャリアと診断している

e) HCV-RNA

- C型肝炎ウイルスの存在証明とウイルス量の定量のために測定される
 1. b-DNA プローブ法：現在は測定できなくなっている
 2. アンプリコア定量法（ハイレンジ法，オリジナル法）
 3. アンプリコア定性法
 4. リアルタイム PCR 法（TaqMan PCR 法）
- 各方法の感度は
リアルタイム PCR 法 > アンプリコア定性法 > オリジナル法 > ハイレンジ法 > b-DNA プローブ法
- 2008 年以降は定量範囲が広く、感度も最も良好なリアルタイム PCR 法（TaqMan PCR 法）を利用するのが一般的になっている
- 定量評価は、インターフェロン治療の効果を予測する際に重要である
 1. bDNA プローブ法： 1.0 Meq/mL 以下
 2. アンプリコア定量法： 100 KIU/mL 以下
 3. リアルタイム PCR 法 5.0 Log copy/mL 以下の症例はインターフェロン治療の有効性が高い

f) HCV genotype

- RT-PCR 法により、C型肝炎ウイルスの遺伝子型のサブタイプを決定する
- 日本人は 1b (II) 型が多く 70~80%を占めている
- インターフェロン治療の効果と関連する
 1. 1b (II) 型： 治療抵抗性
 2. 2a (III), 2b (IV) 型： 治療効果良好
 3. 治療効果は 1b, 2b, 2a の順に後の型ほど良好になる

g) HCV serotype

- 抗体検査により C型肝炎ウイルスのサブタイプを決定する方法
 1. serotype 1 = genotype 1b
 2. serotype 2 = genotype 2a 及び 2b
- インターフェロン治療の効果を予測する際に重要

h) HCV 遺伝子の変異

- ISDR (interferon sensitivity determining region) : NS5A 領域 (aa2209-aa2248) のアミノ酸変異で HCV-J 株に比して変異数が多いとインターフェロン治療に反応性が良好
- コア蛋白 aa70 及び aa91 のアミノ酸変異:両アミノ酸ともに変異している場合はリバビリン併用ペグインターフェロン治療が無効である場合が多い

4) その他のウイルス

a) E 型肝炎ウイルス

- 日本にも固有株が存在して，急性肝疾患の原因になる
- 血清 HEV-RNA の検出により，診断が確定する
- 開発途上国への海外渡航歴を有する急性肝疾患患者では，E 型肝炎ウイルス感染を疑い HEV-RNA を測定する
- 北海道地区や他地域でも動物肉の生食の習慣のある急性肝疾患患者では，成因診断に HEV-RNA 測定が必須である

3. 免疫学的検査

1) 一般免疫検査

a) CRP

- A, B 及び C 型肝炎ウイルスによる急性，慢性肝疾患では，CRP は上昇しない場合が多い
- 自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変では，CRP の軽度上昇が見られる
- アルコール性肝炎では，CRP は著しく高値となる

b) リウマチ因子 (RF)

- ウイルス性慢性肝疾患では約 50%の症例で RF が陽性となる
- 自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変では，大部分の症例で RF が陽性である
- これら症例では通常 RAHA 陰性で，慢性関節リウマチと鑑別される

c) 寒冷凝集素，クリオグロブリン

- C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝疾患では約 20%で陽性となる
- C 型肝炎ウイルスとこれに対する抗体の免疫複合体よりなると考えられている
- 陽性例では，血清補体価 (CH50, C3, C4) の低下を伴う場合が多い

- C型慢性肝疾患に合併する膜性増殖性腎炎の原因と考えられている

d) 血清免疫グロブリン濃度

- ウイルス性慢性肝疾患では, 線維化の進展に従い血清 IgG が高値となる
 1. 肝硬変では血清 IgG が著明高値となる
- 自己免疫性肝炎では血清 IgG が高値である
 1. 診断基準 : 2,000 mg/dL 以上
 2. 慢性肝疾患の進展が軽度であるにもかかわらず, 血清 IgG 高値の場合は自己免疫性肝炎を疑う
- 血清 IgA が高値となる肝疾患
 1. アルコール性肝疾患
- 血清 IgM が高値となる肝疾患
 1. 原発性胆汁性肝硬変
 2. A型急性肝炎

2) 自己抗体

a) 抗核抗体

- ウイルス性慢性肝疾患では力価は低いが, しばしば陽性となる
- 自己免疫性肝炎では高力価陽性となる
- 原発性胆汁性肝硬変では抗ミトコンドリア抗体の力価の低い症例 (Autoimmune cholangitis : AIC) で陽性率が高い

b) その他自己抗体

- 自己免疫性肝炎
 1. 抗平滑筋抗体
 2. 肝腎マイクロゾーム (LKM) 抗体
- 原発性胆汁性肝硬変では
 1. 抗ミトコンドリア抗体, 特に, 抗 M2 抗体
 2. マイクロゾームテスト, サイロイドテスト : 慢性甲状腺炎を合併した場合
 3. 抗 SSA, SSB 抗体 : シェーグレン症候群を合併した場合

4. 参考 Web サイト

独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎情報センターホームページ

<http://www.ncgm.go.jp/center/index.html>

5. 診断窓口

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科，総合診療内科ほか