

生涯教育コーナーを読んで単位取得を!

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

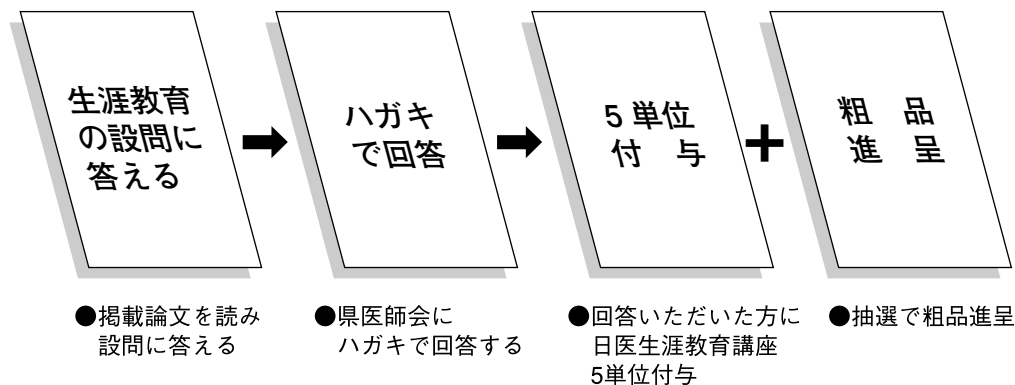
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



肝炎の診断とウイルスマーカー

ハートライフ病院 消化器内科 佐久川 廣

【要 旨】

肝炎ウイルスは急性肝炎および慢性肝疾患の主要な原因となる。本邦で見られるウイルス性急性肝炎は主にA、B、C型であり、それぞれ、IgM-HA抗体、IgM-HBc抗体、HCV-RNA定性で診断する。また、最近になってE型肝炎の国内発症例の報告が増えており、急性肝炎の診療にあたっては念頭におく必要がある。慢性肝疾患は無症状のことが多いが、肝硬変や肝臓に進行する症例があり、要注意である。無症状の肝機能異常者が来院した場合、先ずHBs抗原とHCV抗体でスクリーニングする。これらの検査が陽性なら、ウイルス量を測定し、病態の評価や治療方針の決定を行う。HBV量の測定はPCR法、TMA法が優れている。HCV量の測定は、HCVコア抗原が感度および測定レンジにおいて満足のいく検査法である。

はじめに

肝炎はトランスアミナーゼ（GOT、GPT）の上昇を特徴とするが、肝酵素の上昇は様々な原因によって起こり、その診断は一般に容易でない。肝炎の中でも、肝炎ウイルスによって起こる場合は、劇症肝炎や肝硬変、肝臓と肝臓といった重篤な疾患を来すことがあり、的確な診断と治療が求められている。近年、肝炎ウイルスに関する研究が急速な進歩をとげ、肝炎の診断と治療に関する多くの新しい知見が得られている。本論文では、肝炎の診断に関して、ウイルス性肝炎を中心に、最近の知見を交えながら解説したい。

I 急性と慢性の違い

肝炎は大きく、急性の病気と慢性の病気に分ける必要がある。一般に急性肝炎は症状を有し、慢性の疾患は進行した症例を除いて無症状である。肝臓の専門家は肝炎という病名は用いない。必ず急性か慢性かを区別して表現する。急性と慢性では、同じように肝炎ウイルスによ

って起こっても、まったく別の疾患と言ってよいほど病態が異なる。

II 急性肝炎

肝炎ウイルスはA～Eまで5つに分類されるが、その各々は急性肝炎の原因になる（図1）。日本で遭遇するのはA、B、C型の3種類のウイルスによる急性肝炎で、とりあえず、これらのウイルスの感染の有無をみる必要がある。急性肝炎の患者さんが受診した場合に検査する項目はIgM-HA抗体、IgM-HBc抗体、HCV-RNA定性の3つが重要である。これだけでだいたいの場合は足りる。これにHBs抗原とHCV抗体を加えて、5つの検査を行えば、ABCの3つにウイルスによる急性肝炎を診断、あるいはこれらが陰性の場合除外することができる。以下にそれぞれの検査について簡単に解説する。

(1) A型の診断

A型肝炎ウイルスは糞口感染するウイルスで、一過性に感染し、二度罹患することはないと言われている。A型肝炎ウイルスに対する検

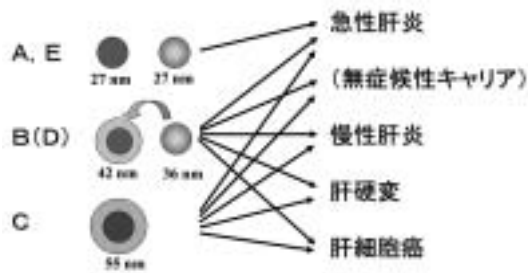


図1. 肝炎ウイルスと肝疾患との関連

査はHA抗体とIgM-HA抗体があるが、急性肝炎を診断する場合、IgM-HA抗体だけで十分であり、HA抗体（この場合、主にIgGクラスの抗体を測定）は必要ない。HA抗体の検査はどのようなときに必要かという点、例えば、東南アジアなどのA型肝炎ウイルスが蔓延（水系に伝播）している地域に仕事で出かける人についてA型の感染の既往の有無をチェックする場合などである。HA抗体が陽性であれば、感染の既往と共に感染防御抗体を有していると考えてよい。

(2) B型の診断

B型の肝炎ウイルスマーカーは実に多種類存在するが、その中でIgM-HBc抗体のみが急性肝炎の診断に有用である。初感染であれば、ほぼ間違いなくIgM-HBc抗体が陽性であるが、B型の場合無症候性キャリアからの急性発症も急性肝炎とほぼ同様の病態を呈するため、HBs抗原も併せて測定した方が望ましい。

(3) C型の診断

C型肝炎の初感染例を診ることは稀になった。C型急性肝炎の場合、HCV抗体が出現するまでに時間を要することがあり、HCV抗体の測定のみだと見逃す可能性も高い。C型急性肝炎の診断のためにはHCV-RNAの定性検査を行う必要があるが、保険診療として認められない可能性もある。保険診療で測定する場合、病状に対するコメントが必要になる。

(4) E型肝炎

これまで、日本国内で感染する可能性のある肝炎ウイルスはA、B、Cの3種類と言われてい

たが、2000年以降、北海道や東北を中心にE型肝炎の国内感染例が多数報告されるようになった。その発生頻度はC型急性肝炎よりも高くなっている。E型肝炎は人畜共通感染症（Zoonosis）で、人への主な感染経路は、豚、イノシシ、鹿などの肉（特にレバーとホルモン）を生や生に近い状態で摂食することとされている¹⁾。沖縄でも決して稀ではなく、2003年より、毎年1例の感染例が確認されている。E型肝炎の診断はIgM-HE抗体かHEV-RNAを測定する必要があるが、残念ながら今のところ保険適応になっていない。

表1にウイルス性急性肝炎の診断における各種肝炎ウイルスマーカーの有用性と保険適用についてまとめた。

表1 急性肝炎の鑑別診断と保険適応

肝炎のタイプ	肝炎ウイルスマーカー						
	IgM-HA 抗体	IgG-HA 抗体	HBs抗原	抗-HBc 抗体	抗-HBe 抗体	HCV-RNA 定性	IgM-HBc 抗体
A	○	△					
B			○	○			
C					○	△	
E							★

○：診断的価値が高く、保険適応あり
 □：保険適応はあるが、補助的検査
 △：保険適応はあるが、診断的価値は低い
 ★：診断的価値は高いが、保険適応はない

Ⅲ 慢性肝炎

慢性肝炎は一般に無症状であり、検診や献血等で偶然に発見されることが多い。検診等で肝機能異常を指摘されたことをきっかけに受診した患者に対しては、異常の原因を精査することが重要になる。すなわち、肝硬変に進行する病気がどうかを診断する必要がある。肝硬変に進行する代表的な疾患がウイルス性慢性肝炎である。A～Eの肝炎ウイルスの中で持続感染するのはBとCである。D型も持続感染するが、この場合はB型の持続感染を伴っており、取り敢えず、BとCを調べれば十分である。したがって、無症状のGPT異常者が来院した場合、まずHBs抗原とHCV抗体を調べる。当面はこれだけで十分である。この2つの検査のうちいずれかが陽性であれば、B型あるいはC型慢性肝炎を疑い、さらに



検査を進めていく必要がある。

(1) B型の診断

HBs抗原が陽性であれば、B型慢性肝炎の疑いが強くなる。この場合、B型肝炎ウイルス(HBV)増殖しているかどうかを評価することが重要になる。B型慢性肝炎であれば、例外なくHBVが増殖している。HBVの増殖の有無を評価する検査として以前から繁用されているのが、HBe抗原とHBe抗体である。前者が陽性であれば、HBVの増殖を意味し、後者はHBVの増殖の停止を意味する。HBe抗原はHBVの構造蛋白ではなく、HBVが増殖する際に産生されて、血液中に分泌する蛋白である。恐らく、HBVが他の個体に感染する際にヒトの免疫応答からHBV本体を守るためのカモフラージュの役目を果たしていると思われる。HBe抗原が陽性であれば、ほぼ例外なく、HBVが増殖している。HBVがヒトの細胞傷害性Tリンパ球の攻撃を受けると、HBe抗原を産生できない変異型のウイルスに変化する。変異を起こすとHBe抗体へセロコンバージョンすると共にウイルスの増殖も停止するが、一部の症例でセロコンバージョン後も増殖が見られる。いずれにしろ、HBe抗原/抗体はHBVの増殖を間接的に評価するものであり、現在では血液中のHBV量を直接測る方法が主流になっている。

血中のHBV量を測定する方法は20年以上前

からあったが、感度が鈍く、臨床的にはそれ程繁用されなかった。最近になって、ウイルスの核酸を増幅する方法を利用して、より高感度のHBV量の測定法が開発されてきている。現在保険診療で認められているHBV量の測定法は4種類あるが、これらの中でHBV-DNAポリメラーゼとHBV-DNAプローブ法は感度が悪く、臨床ではほとんど使用されなくなった。最近は、TMA法とPCR法の2種類のHBV量の測定法が使用されることが多いが、PCR法がより使いやすいと思われる。いずれの方法もウイルス量は対数で表されており、その測定レンジは、TMA法が3.7~8.7LGE/ml、すなわち1ml中のHBV量が5,000 ($10^{3.7}$) ~ 500,000,000 ($10^{8.7}$)個で、PCR法が2.6~7.6LC/ml (同様に1ml中のHBV量が400~40,000,000個)となっている(ちなみに、LGE: logarithm genome equivalent; LC: log. copiesでその意味するところは一緒である)。いずれもその測定レンジは5Log.の幅であるが、PCRの法がより少ないウイルス量を検出できる。HBs抗原陽性者の大部分(90%以上)がHBe抗体陽性であり、HBV量は少ないことが多い。しかしながら、HBe抗原陽性と判っていれば、TMA法で測定した方がよい。

以前の感度の悪い方法で測定した場合は、HBVが検出されれば、ウイルスの増殖ありと

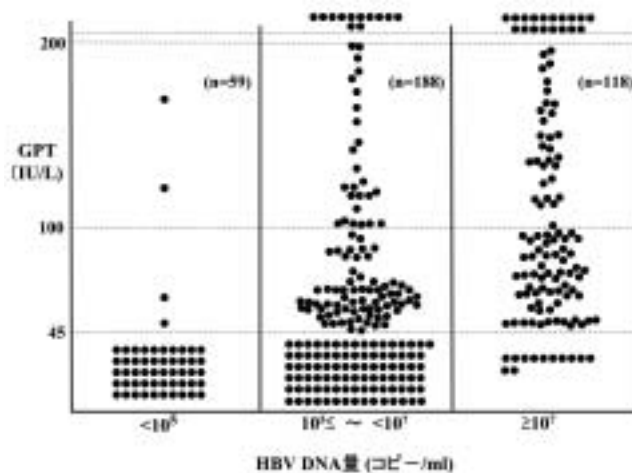


図2. HBe抗原陰性のHBV持続感染者におけるウイルス量と肝炎との関連
 10^5 コピー/ml以下の場合、GPT上昇を示すことは稀である。一方、 10^7 コピー/ml以上であれば、ほとんどの症例でGPT上昇を示す。 $10^5 \sim 10^7$ コピー/mlでは、肝炎を起こす症例とそうでない症例が混在する。

表2 HBVマーカーとその臨床的意義

HBVマーカー	臨床的意義
HBs抗原	HBVの存在
HBs抗体	HBVの感染防御抗体
HBc抗体	HBVへの暴露
HBc抗原	HBVの増殖
HBc抗体	HBVの増殖の停止
HBV-DNA	ウイルス量

表3 HCV抗体陽性者の鑑別

診断	HCV抗体価* (COI)	RIBAテスト	HCV-RNA (PCR)
現在の感染	>50	陽性	陽性
既往感染	5~50	陽性	陰性
偽陽性	<5	陰性	陰性

*抗体価は使用する試薬によって異なる。また、表中の抗体価は大体の目安であり、絶対的なものではない。

判定してよかったが、TMA法やPCR法の場合、微量なHBVでも測定できるため、検出されることが必ずしも増殖を表すことにはならない。HBVが検出されても、その血清中の濃度が 10^5 コピー/ml未満であれば肝炎を起こすことは稀である。一方、 10^7 コピー/ml以上であれば、ウイルスに対する免疫応答のあるヒトでは例外なく肝炎を惹起する²⁾ (図2)。HBs抗原が陽性であってもそのウイルス量が 10^5 コピー/ml未満であれば、肝障害の機序として、B型以外の原因を考える必要がある。

B型肝炎ウイルスマーカーとその臨床的な意義を表2にまとめた。慢性肝炎の場合、感染防御抗体であるHBs抗体が陽性であることは極めて稀（もし陽性なら感染防御抗体でなく、HBs抗原粒子の一部とのみ反応する非中和抗体と考えるべきである）であり、測定する必要はないと思われる。また、HBVへの暴露を意味するHBc抗体も敢えて測定する必要はないが、持続感染状態であることを確かめたいときにその抗体価を測定することは意味がある。HBc抗体の測定は検査メーカーにオーダーした場合CLIA法 (chemiluminescent immunoassay) で測定される。これまで測定されていたRIA法の場合、持続感染を表す高力価の判定は200倍希釈で阻害率が90%以上とされていたが、CLIA法による高力価の判定は10S/CO (sample/cut-off) 以上となっている。

HBc抗体について最近わかったことは、この抗体が陽性なら例えHBs抗原陰性あるいは感染防御抗体であるHBs抗体が陽性であっても肝臓

の中にB型肝炎ウイルスが存在することである。HBc抗体が陽性であってもHBs抗原陰性なら肝炎を起こすことはないが、強力な免疫抑制剤を使用する場合は、肝臓で眠っていたウイルスが増殖し、肝炎を引き起こすことがある。例えば、血液疾患で強力な化学療法を受ける患者の場合は、必ずHBc抗体を検査し、陽性の結果が出た場合は、肝炎の増殖の有無を定期的にチェックする必要がある。この場合も保険の審査が問題となるので、病状の説明をきちんと記載する必要がある。

(2) C型の診断

C型慢性肝炎の場合必ずHCV抗体が陽性である。しかしながら、HCV抗体陽性であっても必ずしもC型と言えない。HCV抗体はB型肝炎ウイルスマーカーに当てはめるとHBc抗体と一致する。したがって、HCV抗体が陽性であれば、C型肝炎ウイルスに暴露されたことを意味する。この場合、持続感染状態のことが多いが、感染の既往を表すこともある。HCV抗体が陽性と判明したら、ウイルスの存在を確認する必要がある。HCV抗体を測定した場合、通常は陽性、陰性の判定だけではなく、抗体価がカットオフインデックスで表示されている。HCVの持続感染状態の場合、B型におけるHBc抗体と同様に、HCV抗体価が高い。すなわち抗体価である程度ウイルスの存在を推測することが可能である。

HCV抗体価とその評価法について表3に簡単に示した。抗体価が5以下の場合、まずウイルスが存在していないと考えてよい。この場合

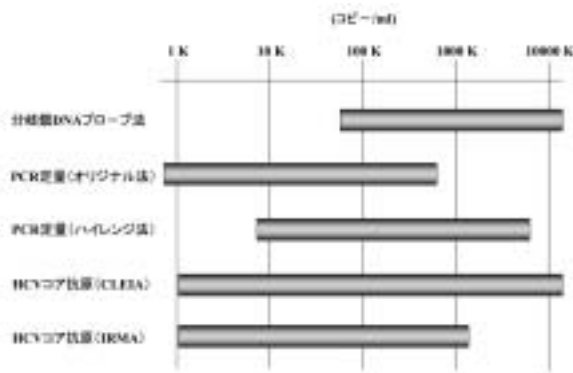


図3. 各種のHCV定量法とその測定レンジ
HCVコア抗原は感度、測定レンジともに優れた検査法である。

既往感染よりも偽陽性の可能性が高い。HCV抗体の偽陽性反応はそれ程稀でなく、1,000人中1人くらいの確率で出現する。偽陽性反応と既往感染の鑑別はRIBA法で可能であるが、日常臨床で敢えて鑑別する必要はない。ウイルスが存在するかどうか問題となる。

HCVの存在はHCV-RNA定性検査で確認することになるが、ウイルスが存在すれば、例えばGPTが正常であってもC型慢性肝炎の可能性が高い。多くの施設で用いられているGPTの正常上限は40IU/Lであるが、特に女性の場合、30IU/Lを超えれば肝炎を有することが多い。

B型の場合、ウイルス量と肝炎の強さとの間には明瞭な相関があるが、C型の場合はそのような関連はない。したがって、経過観察のためにHCV量を測定する意義は乏しいが、インターフェロンで治療する場合は、HCV量の測定が非常に重要になる。というのは、ある量を境にインターフェロンの治療効果が有意に違って来るからである。

HCV量の測定法はいろいろ開発されているが、現在一般診療で用いられているのはDNAプローブ法、アンプリコア定量（ハイレンジ法）とHCVコア抗原である。それぞれに感度と測定レンジが異なる。これらの3種の方法はその単位が異なるので専門外の人のためにわかりやすく解説する。

最初に開発されたのが、DNAプローブ法である。その単位はMeq/ml (Mega-equiva-

lent/ml) で、1Meq/mlは1ml中にC型肝炎ウイルスが 10^6 コピー（メガは100万の意味）いることを意味する。HCV量が1Meq/ml以上の症例ではインターフェロンの治療成績が悪く、1Meq/ml未満の症例では、著効率が高い。DNAプローブ法は定量性に優れた測定法であるが、その測定限界が $10^{5.5}$ コピー/mlで、感度が低く、C型慢性肝炎患者の約30%が感度以下と判定される。次に登場したのが、アンプリコア定量法である。この方法は、PCR法を応用したもので、感度は0.5Kコピー（約300コピー）であり、プローブ法と比較すると、その感度は数段優れている。アンプリコア法の100Kコピー/mlはプローブ法の1Meq/mlに相当する。100Kコピー/mlは 10^5 コピー/ml（Kコピーは1,000コピーの意味）であり、測定法によってウイルス量が一桁も違うということになる。どちらの検査がウイルスの絶対量を表しているかはよく判っていないが、図3ではアンプリコア法の測定量を元に測定レンジを比較している。アンプリコア法の中で最初に出たオリジナル法は測定レンジが狭く、高ウイルス量の症例を正確に定量することが出来なかった。その後、より高ウイルス量の測定が可能なハイレンジ法に移行しており、検査メーカーに委託する場合、ハイレンジ法での結果が返ってくる。ここで多少問題となるのが、ハイレンジ法の100Kコピー/ml（実際にはKIU/mlと表示されている）がオリジナル法の100Kコピー/mlに必ずしも一致しないことである。大体ハイレンジ法の160Kコピー/mlがオリジナル法の100Kコピー/mlに相当すると考えてよい。

HCVコア抗原は日本で開発されたHCV量の測定法で、以前は測定レンジが狭く、あまり用いられなかった。最近になって感度、測定レンジともに改良され、臨床で使いやすくなった。HCVコア抗原による高力価/低力価の境目が1,000fmol/Lであり、アンプリコアの1Kコピー/mlが10fmol/Lに相当するためウイルス量の解釈が以前よりも容易になった。HCVコア抗原は、保険点数がアンプリコアの約1/3であり、患

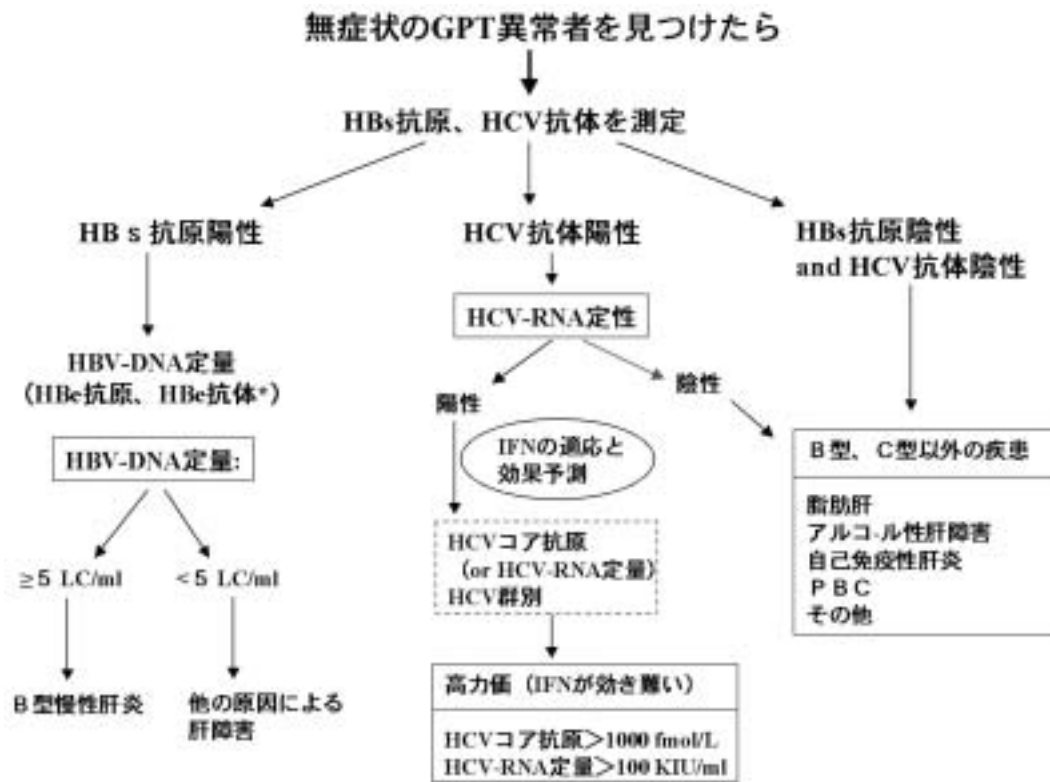


図4. 無症状のGPT異常者の鑑別診断
HBe抗原、抗体の測定結果は治療方針の決定の際に参考に
IFN、：インターフェロン

者の負担もより軽減できるという利点もある。

図4に無症状のGPT異常者を見つけた場合の鑑別の進め方について簡単に記載した。

まとめ

急性と慢性に分けて肝炎の診断におけるウイルスマーカーの有用性と臨床的意義について述べた。ウイルス性急性肝炎の鑑別のためにはIgM-HA抗体、IgM-HBc抗体、HCV-RNA定性の3つの検査が重要であり、これにHBs抗原とHCV抗体を含めた5項目の検査で十分である。一方、慢性の疾患の場合は、HBs抗原とHCV抗体でスクリーニングを行い。これらが陽性であれば、ウイルス量を測定し、病態の評価や治療適応の判定を行う。

ウイルス性急性肝炎は一般に予後良好な疾患であるが、時に重症化し、死に至ることもある。また、慢性肝炎は知らず知らずのうちに肝硬変や肝臓に進行し、手遅れになることもある。したがって、ウイルス性の肝疾患が疑われたら、専門医に相談し、的確な診断の元に治療方針を決定すべきと思われる。

参考文献

- 1) 佐久川 廣、他：D型、E型肝炎。日内会誌93：2351-2356
- 2) Sakugawa H, et al：Correlation between serum transaminase activity and virus load among patients with chronic liver disease type B, Hepatol Res, 21：159-168, 2001



著者紹介



ハートライフ病院 内科
佐久川 廣

生年月日：
昭和30年11月12日
出身地：
那覇市
出身大学：
新潟大学医学部
昭和56年卒

略歴

昭和56年 琉球大学第一内科入局
昭和60年 同上 助手
平成元年 琉球大学医学部附属病院輸血部講師
平成18年 ハートライフ病院

専攻・診療領域

消化器内科、肝臓

その他・趣味等

趣味：読書、競馬

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：肝炎ウイルスマーカーにつき正しいのはどれか、1つ選べ。

- a. HCV抗体はC型肝炎ウイルスの感染防御抗体である。
- b. HBs抗体陽性であればB型肝炎ウイルスが存在すると考えてよい。
- c. HA抗体はA型急性肝炎の診断に有用である。
- d. HBV-DNA量が 10^5 コピー/ml以下であれば一般に肝炎は生じにくい。
- e. HBe抗体が陽性ならB型肝炎ウイルスが増殖することはない。

原稿募集!

「生涯教育コーナー」

生涯教育コーナーでは、随時、原稿を募集しております。次ページの投稿規定に基づき、ご投稿下さるようお願い申し上げます。