

日本臨牀

昭和63年2月28日発行

(通巻第569号)

1988年増刊

肝胆疾患

新しい診断・治療体系

上



I. 基礎編

1. ビド肝胆管系の発生学
2. ビド肝胆管系の形態学
3. 肝細胞膜の生化学
4. 肝細胞における蛋白合成系と分泌機構
5. 肝酵素誘導
6. 肝における摂取、生成、代謝、放出機構
7. 腸肝循環
8. 肝再生機序と調節因子—肝細胞増殖因子—
9. 肝細胞培養法とその応用
10. 胆道生理と消化管ホルモン
11. 肝、胆道系の免疫学、免疫機構と免疫応答

4. 肝、胆道系疾患診断の進め方

5. A型肝炎
6. B型肝炎
7. 非A非B型肝炎
8. 慢性肝炎
9. 劇症肝炎
10. 肝感染症
11. 自己免疫性肝炎
12. 中毒性肝障害
13. アルコール性肝疾患
14. 肝不全
15. 脂肪肝

II. 臨床編

1. 肝、胆道系疾患の分類と問題点
 2. 肝、胆道系疾患の主要症状
 3. 肝、胆道系疾患に関連した検査法
- 検査手技、正常値、正常像—

16. 肝線維症
 17. 肝硬変
 18. 肝硬変症にみられる病態
- 成立機序と対策—

日本臨牀社

6. B型肝炎 18) B型肝炎に関する諸事項

別添1

無症候性キャリア—予後と対策—

飯野 四郎*

はじめに

無症候性HBs抗原キャリア対策を考えるには、B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学、病態、経過、予後、治療、予防のすべてにわたって熟知する必要があり、とくに自然経過を知ることが大切である。

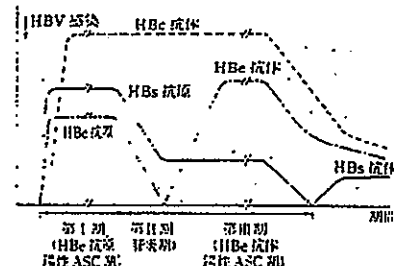


図1 持続性感染(キャリア)でのHBV関連抗原抗体体系の推移
ASC: 無症候性キャリア

1. HBVキャリアの自然経過

a. キャリア化
HBV感染によってキャリアとなるのは、HBVに対する免疫不全によると考えられており、日本人の場合には、HBVキャリアの大部分が乳幼児期の感染によるものである。しかし、乳幼児期に感染しても全例がキャリアとなるわけではなく、キャリア化の条件としては、①侵入ウイルス量が多い場合、②感染時期が出生時に近い場合、③性差などが挙げられる。
乳幼児でのHBV感染は、かつては大半が水平感染(予防接種などの医療行為が関与していたと考えられている)であり、母子感染は30%を占めるにすぎなかったが、現在は母子感染が主体をなし、水平感染は20%程度となっている。

乳幼児がHBVの感染を受けキャリアとなる場合は、感染時に一部の例(約1/3)に一過性の肝炎がみられるが、一過性の肝炎を発症した例も含めて、ほとんどの例がHBe抗原陽性の無症候性のHBVキャリア(ASC)となっている。

年限を経過する、ごくまれに発症した肝炎がそのままに持続し、肝硬変から肝細胞癌へ、ASCを経ることなく進展する。

b. 第1期

ASCとなった例では血中のHBs抗原量、HBe抗原量、HBV DNA量、HBV関連DNAポリメラーゼ(DNA-p)活性など、HBV遺伝子産物は高値を示し、これは血中に多量のHBVが存在することを示し、その血液は感染力に富んでいる。

この状態の持続は個人差が非常に大きい、その大部分の例は、10歳代から30歳代にかけて肝炎を発症してくる。図1の第1期(HBe抗原陽性無症候性キャリア期)に相当する。

この期間は生体がHBVを異物として認識せず、容認している時期であると理解されており、

*Shiro Ino: 東京大学医学部・第1内科

医療行為—版
医療も心か

肝組織所見でも肝炎像は認められない。

しかしながら、生体がHBVを認識するようになると肝炎の発症がみられると考えられている。ただこの考え方は免疫の側からだけ見たもので、近い将来修正される可能性がある。新しい考え方として、HBVの粒子形成障害が肝炎発症に直接関係するとするものである。

c. 第II期

肝炎が起こっている期間が第II期(肝炎期)である。第II期はHBe抗原が減少し、ついには陰性となり、HBe抗体が出現してくる。HBe抗原からHBe抗体へseroconversionする期間ともいえる。しかし、HBe抗体の出現は必ずしも必須の条件ではない。

大部分の例では肝炎の発症は徐々であり、自覚症状をみることは少ない。生化学的検査でのみ肝炎の存在を知ることができる。ただ、時には急激に肝炎を発症し、黄疸を伴って急性肝炎様になることもあり、B型急性肝炎との鑑別が難しいこともある。このような例をキャリアからの肝炎の急性発症と呼んでいる。急性発症が激烈で、まれには劇症肝炎様になることもみられる。この場合、後に肝硬変を残すこともあるが、一方では、そのままキャリア状態を脱する例もある。

HBe抗原が消失すると、約80%の例でGOT・GPTの正常化がみられる。その後、GOT・GPTの正常化率は次第に高まり、HBe抗体が持続的に陽性を示す症例でのGPT異常率は5%程度となる。一般的にいえば、seroconversion後1~2年でほとんどの例でGPTは正常化し、一部例外的症例のみがGPTの異常が残る。このような例は肝硬変が進展した例であることが多い。

逆に、GPTが正常化した後、1年くらいして、HBe抗原が陰性化する例もある。このような例ではHBe抗原量は陽性とはいえ、非常に低値である。

HBe抗原の消失とHBe抗体の出現は様々である。両者が共存して、直ちにseroconversionが完成する例もあれば、HBe抗原が消失して、数年後にHBe抗体が出現する例もある。

また、HBe抗体の出現をみないまま、HBs抗原が陰性化する例すらある。

d. 第III期

HBe抗原が陰性化し、肝炎も鎮静化した例が第III期(HBe抗体陽性無症候性キャリア期)の例である。ほとんどの例がHBe抗体陽性である。

その後肝炎の再燃をみない例では肝組織像も改善し、HBs抗原価も低下してくる。このことからHBs抗原が陰性化する例もみられるようになる。

しかし、第III期にある例であっても、一定間隔で検査をしているときに肝炎の一過性の再燃を認める。このような例では組織所見は悪化しないものの、改善もしない。

第III期と思われる例で注意すべき症例は、第II期の間に肝硬変にまで進展した例である。この中から、ときに肝細胞癌の発生をみる。B型の肝硬変患者では、肝細胞癌合併の直前からその数年前にかけて、肝炎が鎮静化することがしばしばみられ、B型肝硬変例でのGOT・GPTの下降、その継続はむしろ警戒信号を考えるべきである(完全に正常化するのではなく、いわゆる正常範囲内になるという例が多い)。とはいえ、大多数のキャリア例では、第III期はキャリア状態から離脱する時期である。HBs抗原が陰性化して、キャリア状態を離脱する割合は年率数%である。

e. 成人のキャリアでのHBe抗体陽性率と肝炎率

図2にみるように、無症候性キャリアでのHBe抗体陽性率は年齢とともに急激に減少する。これは肝炎を起こしてHBe抗原が陰性化していく例があるためであり、一部の症例がHBe抗体陽性の慢性肝炎患者へと移行する。

表1は、キャリアクリニックを訪ねた人のHBe抗体陽性率と、肝炎率を示したものである。対象例はほとんどが献血時にHBs抗原を発見された例である。

キャリアの約24%がHBe抗体陽性で、男性のほうが女性より陽性率は高い。現在進められている母子感染防止事業に伴う妊婦検診時の

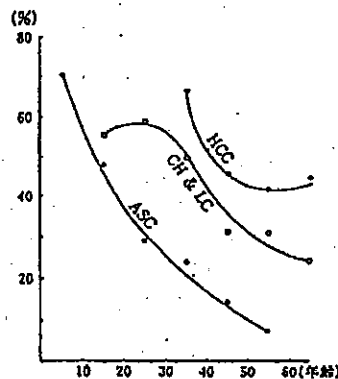


図2 各種HBVキャリア状態でみたHBe抗体の年齢別陽性率。慢性肝炎患者ではHBe抗体陽性状態が高齢まで長く傾向がある。ASC: 無症候性キャリア, CH: 慢性肝炎, LC: 肝硬変, HCC: 肝細胞癌。

表1 キャリアクリニックを訪ねた人のHBe抗体・HBe抗体と肝炎

	合計	男性	女性
受診者数	334	208	126
HBe抗体陽性率(%)	24.0	26.4	19.8
肝炎率(%)	23.3	23.6	24.0
HBe抗体陽性者中の肝炎率(%)	73.4	72.6	74.6
肝炎率(%)	5.7	6.0	5.3

HBe抗体陽性率は、26%程度(HBs抗体陽性率は1.5%)であり、地域差が認められる。関東地区では、ここに示した20%前後である。

HBe抗体陽性者の23.8%に肝炎が認められるが、これには性差はみられなかった。

一方、HBe抗体陽性率は73%であり、数%がHBe抗体・HBe抗体とも陰性の例である。HBe抗体陽性者の中の5.7%に肝炎が認められた。キャリア全体としてみると、約10%に肝炎を伴う例が認められる。

2. HBVキャリアの子供

a. HBe抗体陽性のHBV無症候性キャリア潜在的肝硬変を生化学的検査や画像診断に

よって除外し、さらに、5年以上肝炎の再燃をみなかった例では、10年以上にわたって定期的に観察した100例以上の経験からは、肝炎の再燃も肝細胞癌の発生もみえていない。また、肝炎の状態が観察された数10例の経験からは、肝炎が1~2年で終息した例では、HBe抗体陽性の無症候性キャリアになって1年以上肝炎の再燃をみなかった例で、その後肝炎の再燃をみることはなかった。

これらのことから、キャリアであることが発見されたときに、HBe抗体陽性である例については、はじめの数年間に肝炎の再燃をみない限り、予後は良好なものと考えられる。

b. HBe抗体・HBe抗体ともに陰性の無症候性キャリア

これには、肝炎期が終了して時間的経過が短い例から、非常に長い年月を経たものまで含まれている。肝炎期を離脱して間もない例については、数年間は比較的間隔を詰めた定期検査が必要であるが、予後の上からはHBe抗体陽性例と同じと考えてよい。

c. HBe抗体陽性およびHBe抗体・HBe抗体陰性の肝炎患者

HBe抗体が陰性化した時点で、肝炎が残っている例は約20%である。しかし、HBe抗体の再出現をみない例では、その後の1年間でその約半数以上の例では肝炎は鎮静化する。

HBe抗体陽性のみまま肝炎が持続する例は、数%にすぎない。しかし、肝炎が出没する例は、図3に示したように20~30%の例にみられ、これらの例では、その後にも肝炎の再燃をみる人が多い。

肝炎をその後にもみない例では、肝組織像は改善するが、肝炎が出没する例では不変のままであるのが普通で、肝炎が持続する例では、肝組織所見も進展する。この中からは、肝硬変・肝細胞癌に至る例もみられる。

一般的な傾向として、肝炎の期間が長期であった例では肝炎の再燃、肝炎の持続をみる例が多い。さらにいえば、男性例では女性例より、30歳以上の肝炎発症例は、若年での肝炎発症例よりHBe抗体陰性化以後の肝炎の頻度は高

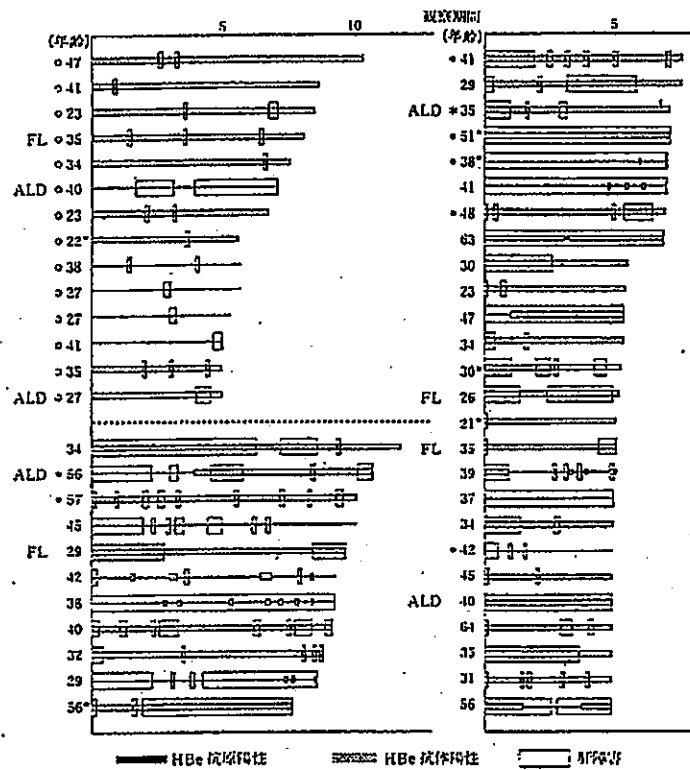


図3 肝障害の発現をみた HBe 抗原陽性例の経過
の上の 14 例は初診時肝障害を伴わなかった例。
 ：女性、○：ASC、●：肝硬変、およびその他の慢性肝疾患、：HBe 抗原陰性化、FL：脂肪肝、ALD：アルコール性肝障害

く、また、結果としての予後はよくないことになる。

d. HBe 抗原陽性の肝炎患者

HBe 抗原陽性の慢性肝炎患者例の子後については、国によって、患者背景が異なり、内容的にはかなり違ったものとなっている。

しかし、明らかなことは肝炎が長期にわたる例では、肝炎の程度によって進展速度は異なるもの、確実に進行することである。慢性肝炎から肝硬変に進展する例は、すべてこの経過をとったものである。

表 2 に初診時 HBe 抗原が陽性であった例を、5 年以上経過観察した例の転帰を示した。初診時に肝疾患を認めた例では、無症候性キャリア状態であった例に比して肝炎持続期間が長い。初診時、偶々肝炎の時期であった例も一部にはあり、また一方では、図 4 にみるように、恐らくはかなり以前から肝炎が持続していたと考えられる例もある。このことは、無症候性キャリア状態から観察が開始された例の中にも、肝炎が長期にわたる例がときにはあるもの、発見時に肝炎が認められる例では、肝炎が長期にわ

表 2 5~12 年間に HBe 抗原が消失した HBe 抗原陽性キャリアでの肝炎の転帰

	対象例数	肝炎改善例数	肝炎の期間 (年)	肝炎持続例数
無症候性キャリア	男	13(92.9%)	1.64±0.92*	1(7.1%)
	女	12(100%)	0.84±0.71*	0
	計	26	25(96.2%)*	1(3.8%)
慢性肝炎	男	16(69.6%)	3.35±1.97	7(30.4%)
	女	4(100%)	4.52±4.19	0
	計	27	20(74.1%)*	7(25.9%)
肝硬変	男	1(25%)	4.5	3(75%)
	女	2	-	2(100%)
	計	6	1(16.7%)*	5(83.3%)

*p<0.05, ***p<0.001

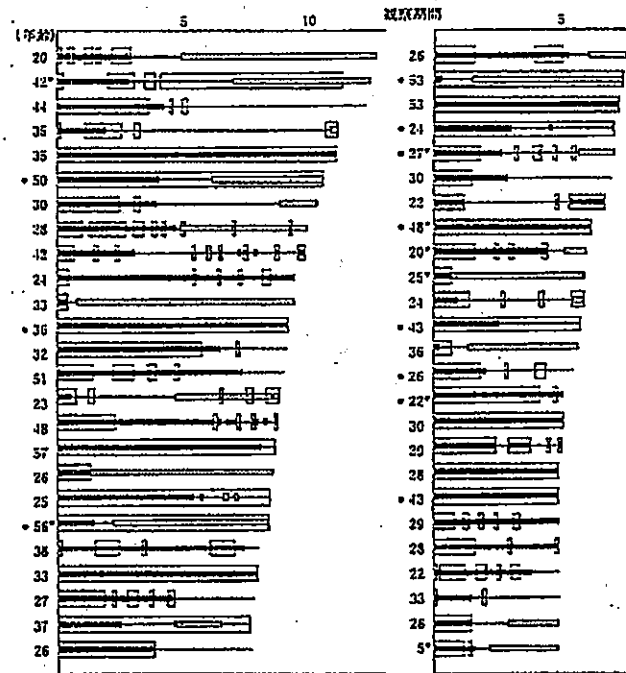


図4 HBe 抗原陽性の慢性肝炎患者例として発見された例の経過
 *：女性、●：肝硬変、およびその他の慢性肝疾患

なる例が多く含まれる可能性があることを示すものである。このように肝炎が長期にわたる例は、HBV キャリア例の5~6%であろうと日本人の場合には考えられ、さらに、肝硬変・肝細胞癌に至る例は、キャリア数と平均生存年数、慢性肝炎による年間死亡者数、推定慢性肝炎患者数などを考慮すると、キャリアの3~4%程度であろうと推察される。

図4について説明を付け加えると、HBe抗体が持続している例では肝炎が持続するか、肝炎の出役をみるかであり、肝炎が長く続いた例では、いったん肝炎が鎮静化したにみえても再燃をみる人が多いということである。5年以上を経過して肝炎の再燃をみることもありうる。

a. HBe抗原陽性の無症候性キャリア

HBe抗原陽性の無症候性キャリアの経過を分類して、模式的に示せば図5のようになる。

I型はHBe抗原陽性のまま、ほとんど無症候性キャリアの状態で一生涯を終る例である。女性例では、ときにみられるものの、男性例はほとんどない。男性例ではこのI型に一見みえても、潜在性肝硬変例のことが多い。

II型はごく軽度の肝炎を経て、HBe抗原が陰性化する例である。これは若年者、女性にみられることが多い。GOT・GPTの上昇は高々200K.単位程度で、検査間隔が広いと肝炎の期間は見落とされる。

III型は通常のHBVキャリアにみられる肝炎である。GOT・GPTの上昇もときには千K.単位くらいになることはあっても、多くは数百K.単位である。肝炎の持続は2~3年である。男性例も、女性例もある。

IV型はB型慢性肝炎例の大部分を占め、肝炎は長期にわたり、肝硬変へ進展する例である。圧倒的に男性に多い。

V型には多くのバリエーションがある。HBe抗体が出役し、その度ごとに肝炎の再燃をみるもの、HBe抗原の出現はないが、肝炎のみの再燃がみられるものなどである。V型はIII型の後に肝炎の再燃が長期間みられる例とも考えうる。この型も肝硬変に至ることが多

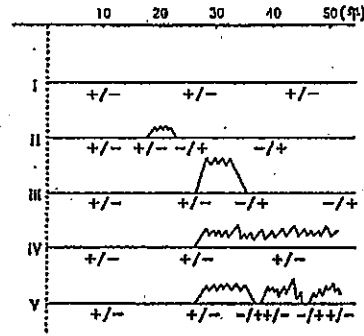


図5 HBe抗原、抗体の変化とGPT値の関係からみたHBe抗原陽性者での5つの型
+/-: HBe抗原(+), HBe抗体(-)
-/+ : HBe抗原(-), HBe抗体(+)
図中の波形の線はGPT値を示す。

3. キャリア対策²⁾

HBs抗原が発見され、肝炎との関係が明らかにされた当時、自然状態での伝播様式がわからなかったために、厳重な予防体制がとられた。患者の隔離や専用食器の使用などである。その後、疫学調査が進み、HBV感染の実態が知られてきて、HBVの感染力が弱く、ポイントを押えて注意をすれば、容易に感染をコントロールすることができ、さらにはワクチンなどの特異的な予防法も確立した今でも、かつての厳重な予防体制が必要なほど、HBVの感染力が強いと頑固に考えている医療従事者も多い。

また、HBs抗原と肝炎の関係から、キャリアの存在、慢性肝炎患との関連性が明らかにされ、HBVキャリアの自然経過が解明される前に、HBVキャリア=重症肝炎患との図式が作り上げられ、その後、キャリアの経過がすべて悪いものではないことが知られた現在でも、上記の図式が根強く残っており、さらに、成人でもHBV感染はキャリア化すると誤解している人も多い。

このような背景から、HBVキャリアは各個人の不要な不安を抱かざるを得ない状況に置かれ

表3 HBVキャリアに対する初回検査項目

1) HBs抗原価	} 病期決定のために	
2) HBe抗原・HBe抗体		
3) GOT・GPT		
4) TP・Alb・TTT・ZTT		
5) T. Chol.・T. Bil.	} 主として 肝障害度判定のため に	
6) Ch. E.・LDH		
7) Proth. T.		
8) ICG		
9) ultrasonography		
10) { WBC・platelet RBC・Hb・Ht		
11) 血沈		} 主として 肝障害の原因推定のために
12) γ-GTP・ALP		

ており、社会的な種々の圧迫を受ける状態にある。

キャリア対策の基本は、この不利な条件下にあるキャリアに対して、HBV感染の正しい知識を与え、キャリア自身が自然経過のどこに位置し、何が問題かを知らしめ、HBV感染防止の要点を教え込むことによって、キャリアの不安と悩みをいく分なりとも解消させることにある。

可能であれば、キャリアに対処するためにキャリアクリニックを設け、キャリアの教育、キャリアの健康管理、家族に対する予防指図、肝疾患の治療を行う専用の場を作ることが望ましいと思われる。

a. キャリアクリニック

HBVキャリアのほとんどは、肝疾患を伴う例であってすら、無症状である。病識のない対象であることから、通常の通院は期待できず、受診回数を最小限にする必要がある。

そのため、また、まれに重症肝疾患をもちながら無症状の例があることも考慮して、初回受診時に幅広い検査を行い、キャリアの病期決定のみならず、広範な肝疾患の診断を心掛ける必要がある。

b. キャリアクリニックの実践

キャリアクリニックで行うべきことを、具体的に記述する。

表4 キャリアクリニックで行う説明内容

1) HBs抗原とHBVの関係
2) ウイルス感染としてのHBV感染
3) 一過性感染と持続感染
4) キャリア成立順序
5) キャリアの自然経過とHBe抗原・HBe抗体系
6) B型慢性肝炎患
7) B型慢性肝炎の治療
8) HBV感染予防

1) 初診時

(1) 採血を行い、表3に示した検査を行う。なお、8)のICG負荷試験は可能ならば行った方がよく、9)は非常に重要で必須であるが、2回目受診時でもよい。

(2) "HBs抗原の知識" (ウイルス肝炎研究財団)を配布し、次回受診時までに熟読し、疑問点などをメモしておくよう指導する。

2) 第2回受診時

原則的には予約制とし、3~5人の小グループとした方がよい。理由は金体的な一般的説明が30~40分を要すること、グループの場合、個人では出ない質問が出て、追加説明を行うために、理解度を深めることができるためである。

(1) グループ面接: 表4に示したHBVについての全般的な説明を行う。

(2) 個人面接、病歴作成、指導: 肝疾患を念頭に置いた既往歴、家族歴、現症をとり、これらに初回受診時の諸検査成績を加えて、現状の説明を行うとともに、HBVキャリアの自然経過から、過去、現在、未来についても説明する。また、予防を含めて、日常生活上の注意点についても説明する。さらに、家族検診の必要性、今後の定期検査についても説明する。

3) 経過観察について

経過観察のための検査項目と一応の検査間隔の目安を、表5として示した。

検査項目は基本項目に加えて、初回検査成績および予測される異常を考慮して追加する必要がある。

検査間隔は、HBe抗原陽性無症候性キャリアでは肝炎がいつ発症するかは予測できず、肝炎を発症しても自覚症状を伴わない例がほとん

表5 HBV キャリアの経過観察

1) 検査項目	
基本項目	HBs 抗原価 HBe 抗原・HBe 抗体 GOT・GPT
その他の検査項目は初回検査成績および推定される異常を考慮して適宜追加する。	
2) 検査間隔	
HBe 抗原陽性 ASC	3~4 カ月ごと
HBe 抗原・HBe 抗体陰性 ASC	2~12 カ月ごと
HBe 抗体陽性 ASC	6~12 カ月ごと
肝障害者	1~8 週ごと

ASC: 無症候性キャリア

どであることから、年に3~4回検査を行う以外に肝炎の発症を早期に知る方法はない。とくに10代後半から20代にかけては、数年の観察期間中に半数以上が肝炎を発症してくる。

HBe 抗原・HBe 抗体両者陰性無症候性キャリアの場合は、はじめの数回は2~6カ月ごとの検査が必要である。これで問題がなければ、HBe 抗体陽性のそれと同様に考えてよい。

HBe 抗体陽性無症候性キャリアの場合は、年1~2回の検査を行えば十分である。ただ注意すべきことは後述するように、とくに肝硬変例で肝細胞癌の併発をみることがあること、肝炎の再燃をみることがあることである。

肝障害の場合は疾患状態であるため、障害の状態に応じて2~4週に1回の検査が原則的には必要である。

c. キャリアに対する初回検査項目の意義

HBV キャリアの場合、肝炎がある場合はもちろんのこと、HBe 抗原陽性の無症候性キャリアであっても、かつて肝炎状態があり、肝障害を残している例が、とくに中年以降の例でみられることがあり、また、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアでは、かつての肝炎期に肝硬変まで進展した例が潜在性肝硬変として含まれているので、初回検査時にはキャリアの自然経過の中での病期決定のみではなく、肝の状態把握を十分に行う必要がある。さらにまた、肝障害が現在みられる例については、キャリアであるため、HBV に関連した肝障害を考えがちである

が、実際には、これと無関係に、その他のすべての肝障害も起こりうる可能性があり、常にHBV 以外の肝障害も考慮の対象とすべきである。

表3の1)~3)は、後述する自然経過の中での病期であるかを決定するためのものであり、4)~10)は主として、肝障害度の推定、潜在性肝硬変の発見を目的としたものである。また、11)~12)は他の原因による肝障害を知るためのもので、初回検査項目で不足が生じた場合には、次回以降に必要な検査項目を追加すればよい。

d. 日常生活上の留意点と、他人への感染予防
HBV キャリアであっても、肝炎や肝硬変などの肝障害がない限り健康であり、日常生活上の制限は他人への感染に留意する限り、ないと考えてよい。もちろん、キャリアでない人と同様に、一般的な健康保持には注意すべきである。

ただ、HBe 抗原陽性の無症候性キャリアでは、肝炎期がいつ始まるのかわからないために、またHBe 抗体陽性の無症候性キャリアでも、ときに肝炎の再燃をみることがあるために、定期検診は続けるべきであろう。

他人への感染予防に関しての注意点は、血液にはHBV が含まれている可能性があるために、血液の後始末に注意することである。

血液が付着したものはよく洗うか、捨てるか、拭却する。

分泌物に関しては常衛生的な衛生上、道徳上の注意で十分である。非常に神経質になる必要はない。

血液が付着する可能性がある日用品、たとえばカミソリや歯ブラシなどは専用とする。

血液を介する感染以外のものとしては、性行為がある。そのため、結婚に先だって婚約者に対してはワクチンの使用を考慮する必要がある。また家族内に小児がいて、未感染であれば、この場合にもワクチンによる予防を考慮する。しかし、長年月、それまで一緒に生活してきた家族の場合、家族内にHBe 抗原陽性の無症候性キャリアが発見されても、今までの生活形態を変える必要はない。感染するものなら、すでに感染は起きており、感染が起きていなければ、

今後その可能性はないと考えられるからである。

日常生活で感染源となりうる可能性があるのは、HBe 抗原陽性例であって、HBe 抗原陰性者が感染源となることはほとんどないと考えてよい。しかし、HBe 抗体陽性例であっても、その血液を精血などで大量に注入すれば、感染を引き起こす可能性は残っている。

HBe 抗原陽性者が感染源になるとしても、HBV は伝染力からいえば非常に弱いものであり、日常生活の中での感染はほとんどないと思われる。その例として、家庭生活など共同生活の追跡調査を行っても、そこで感染が起こっているという証拠は得られない。ただ、格闘技を行うような集団では、感染が起こりうる可能性がある。子供の集団を追跡調査しても感染率は非

常に低い。

なお、一般人でHBs 抗体陽性率が年齢とともに上昇するのは10代後半からであって、主として性行為に関係したものと考えられ、年間感染率は0.2~0.3%である。この10数年、小児でのHBs 抗原陽性率は1%以下と非常に低くなっており、HBV 感染(水平感染)が激減していることが知られている。

文 献

- 1) 倉井清彦ほか: B型肝炎ウイルス持続陽性者の長期的観察. 肝臓 25: 1394-1405, 1984.
- 2) 坂野四郎: キャリアクリニックの実験. Medical Digest 35: 1-30, 1986.
- 3) 坂野四郎: HBV キャリア・クリニック. Medical Immunology 10: 225-229, 1985.