

ウイルス性慢性肝炎に関するトピックス

B型肝炎ウイルスマーカーの知識を整理する

竹越國夫

竹越内科クリニック 院長

プライマリ・ケアにおけるポイント

B型肝炎ウイルス(HBV)マーカーの解釈が以前とは異なってきた。HBV感染症の診断は、HBs抗原またはHBc抗体高力価陽性で行う。急性肝炎と慢性肝炎の急性増悪との鑑別はIgM型HBc抗体で行うが、鑑別困難なこともある。慢性肝炎の時期判断は、HBe抗原/抗体およびHBV-DNA量で行う。HBe抗原陰性/HBe抗体陽性は、必ずしも肝炎治癒を現すものではない。HBV-DNAは、抗ウイルス療法の開始時期の判断や治療効果の判定に有用である。HBc抗体単独陽性は、過去のHBV感染を意味するが、大部分は低レベルのHBV-DNAが血中または肝臓内に存在することを示す。新しいHBVマーカーとして、HBコア関連抗原、HBVゲノタイプ、HBVプレコア・コアプロモーター変異があり、すべて保険収載されている。

はじめに

近年、C型肝炎患者の高齢化に伴い、再度B型肝炎ウイルス(HBV)感染症の重要性が増してきた。わが国のHBVキャリア数は、1986年に開始されたワクチン行政により若年者では減少したものの、感染予防の不成功、家族内水平感染、急性B型肝炎からの慢性化など感染源が完全に絶たれることはなく、いまだに約100万人と推測されてい

る。また、HBV感染既往者からのHBV再活性化が临床上重要視されている¹⁾。わが国では、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性率は献血対象者の約13%と推測されている。本稿では、最近のHBVマーカーの解釈と、HBVマーカーの組み合わせによるHBV感染症の診断方法について述べる。

I B型肝炎ウイルス(HBV)マーカー

① HBs抗原/HBs抗体(表1)²⁾

HBs抗原は、HBVの表面抗原であり、HBV感染状態を意味する。HBs抗体は、HBs抗原に対する抗体であり、HBVの中和抗体である。陽性であれば、過去のHBV感染を意味する。また、HBVワクチン接種後やHBV免疫グロブリン注射後にも陽性となる。なお、HBs抗原・抗体の測定は、疑陰性を防ぐ意味で、また、抗原価・抗体価

を知るために高感度のCLEIA/CLIA法にて行う。

② HBc抗体/IgM型HBc抗体(表1)²⁾

HBc抗体は、HBVコアタンパクに対する抗体であり、高力価時にはHBV感染状態を意味する。HBc抗体は、過去のHBV感染からの回復時には大部分HBs抗体とともに、また、HBV慢性感染状態では大部分HBs抗原とともに終生陽性とな

る。HBc抗体の単独陽性は、過去のHBV感染を意味するが、大部分は低レベルのHBV-DNAが血中または肝臓内に存在することを示す³⁾。一方、IgM型HBc抗体は、HBVの急性肝炎時に検出されHBV感染状態を意味する。急性肝炎回復後には次第に減少し、最長6ヵ月間持続する。現在、HBc抗体、IgM型HBc抗体はCLEIA/CLIA法にて測定されており、高力価基準は10.0S/CO以上とされているが、旧来のRIA法による高力価基準(200倍希釈後の阻害率90%)とは必ずしも合致しない⁴⁾。

③ HBe抗原/HBe抗体

HBe抗原は、HBVのプレコアタンパクが直接血中に分泌された可溶性タンパク質であり、HBV複製と感染性の強さを示す。一般に、HBe抗体陽性は肝炎終息を示すが、一部HBV-DNA量が高い状態で肝炎が持続する場合がある。

④ HBV-DNA

HBV-DNAは、ウイルスの存在および感染性を示す。測定法は、高感度のTaqMan[®]リアルタイムPCR法により行われており、測定範囲は2.1～9.0log copies (LC) /mLと広範囲である。HBV-

DNA量は、慢性肝炎の経過中変動するので、慢性肝炎の時期判断に不可欠な検査である。また、抗ウイルス療法の開始時期の判断、および治療効果の判定にも用いられる。

⑤ HBcr抗原(HBVコア関連抗原)

HBcr抗原は、HBe抗原、HBコア抗原およびp22cr抗原(22kDaプレコアタンパク)の3種類を同時に測定するものである⁵⁾。

⑥ HBV遺伝子型(HBVゲノタイプ)

ゲノタイプは、HBV遺伝子全配列の8%以上に違いがある場合別の型と定義され、A～Gの8種類ある。わが国では大部分A、B、C型である。

⑦ HBVプレコア・コアプロモーター変異

HBVプレコア領域の1,896番目とコアプロモーター領域の1,762、1,764番目の核酸が突然変異を起こすことがある。HBe抗体陽性は、これらの突然変異によりHBe抗原が産生できなくなった状態である。わが国では、HBcr抗原、HBVゲノタイプ、プレコア・コアプロモーター変異のすべてが保険収載されている。

表1 B型肝炎ウイルスマーカーの解釈

HBV マーカー				解 釈
HBs抗原	HBe抗体	IgM型HBc抗体	HBs抗体	
—	—	—	—	感染なし
+	—	—	—	急性肝炎早期 ワクチン後一過性(18日以内)
+	+	+	—	急性肝炎
—	+	+	+ or —	急性肝炎の回復期
—	+	—	+	過去の感染から回復
+	+	—	—	慢性感染症
—	+	—	—	過去の感染 低レベル慢性感染症
—	—	—	+	HBV (+)母から子へ受動移行 ワクチン後(>10mIU/mL ^{**}) HBV免疫グロブリン後

* : 疑陽性でないことを確認する。

** : 10mIU/mL以上のとき、免疫力ありと判断。

(文献2)より)

II HBV マーカーの組み合わせによるHBV感染症の診断

① HBV感染症の診断(表2)

HBs抗原が陽性、またはHBc抗体が高力価陽性
のとき、HBV感染症である。劇症肝炎では、
HBs抗原がまだ出現していないウィンドウ期に、
IgM型HBc抗体、またはHBV-DNAのみの存在で
HBV感染症と診断する⁶⁾。

② 急性B型肝炎の診断と経過(表2)

急性B型肝炎は、HBVの初感染である。急性
B型肝炎の診断は、慢性肝炎急性増悪と鑑別でき
る唯一のマーカーであるIgM型HBc抗体の高力価
陽性で行う。しかし、IgM型HBc抗体は、慢性
肝炎の急性増悪期にも低力価存在することがある
ため、鑑別困難なことがある。急性肝炎時のHBs
抗原は、発症前2～6週間に陽性となるので、そ
れ以前のHBs抗原/HBc抗体陰性を確認できれば、
理想的である。HBs抗原は発症4～6ヵ月後には
消失し、その後HBs抗体が出現する。一部の急
性肝炎では、HBs抗原・HBs抗体ともに陰性の期
間がある(図1)。回復期には、IgM型HBc抗体も
次第に減少し、代わりにHBc抗体が増加し、大
部分は終生陽性となる。急性B型肝炎の最終診断

は、HBs抗原陰性化で行う。ゲノタイプ判定は、
予後判定の観点から必要である。ゲノタイプAは、
B、Cに比し慢性化しやすい⁷⁾。

③ B型慢性肝炎の時期診断(図2、表2)

B型慢性肝炎はHBs抗原が6ヵ月以上持続陽性
の場合をいう。まず、図2⁸⁾の自然経過に照らし
合わせて、①immune tolerance(免疫寛容)期、
②immune clearance(免疫排除)期、③inactive
carrier state(非活動)期、④reactivation(再活
性化)期のどの時期なのかを判断する⁸⁾。これらの
時期判断には、HBe抗原/抗体およびHBV-DNA
量⁹⁾が有用である(表2)^{6, 9, 10)}。各時期の特徴は、
①期は、HBe抗原陽性、高HBV-DNA量(>
7LC/mL)、ALT正常時期をいう。②期は、HBe
抗原陽性、高HBV-DNA量(>5LC/mL)、ALT
持続高値で肝組織像でも活動性炎症を呈する、い
わゆるHBe抗原陽性慢性肝炎と、HBe抗原から
HBe抗体へのセロコンバージョン後のHBe抗体
陽性慢性肝炎(HBV-DNA>4LC/mL)がある。
③期は、HBe抗原陰性、HBe抗体陽性、低HBV-
DNA量(0～4LC/mL)、ALT正常で肝組織像で

表2 B型肝炎ウイルス関連疾患別にみたHBVマーカー

疾患	HBV マーカー	HBsAg	HBc抗体	IgM型 HBc抗体	HBs抗体	HBe抗原	HBe抗体	HBV-DNA (copy/mL)**	ALT
急性肝炎		+	+	+(高力価)	-	+	-	+	↑
慢性肝炎の急性増悪		+	+(高力価)	- or + (低力価)	-	+ or -	- or +	+	↑
劇症肝炎*		+ or -		+ or -				+ or -	↑
慢性肝炎(免疫寛容期)		+	+	-	-	+	-	>10 ⁷	正常域
慢性肝炎(免疫排除期) HBe抗原陽性		+	+	-	-	+	-	>10 ⁵	↑
慢性肝炎(免疫排除期) HBe抗体陽性		+	+	-	-	-	+	>10 ⁴	↑
慢性肝炎(非活動期)		+ or -	+	-	- or +	-	+	0～10 ⁴	正常域
慢性肝炎*** (再活性化期)		+ or -	+	+ or -		+ or -	- or +	+	↑

*:文献6), **:文献9), ***:文献10)より。

(文献6, 9, 10)より)

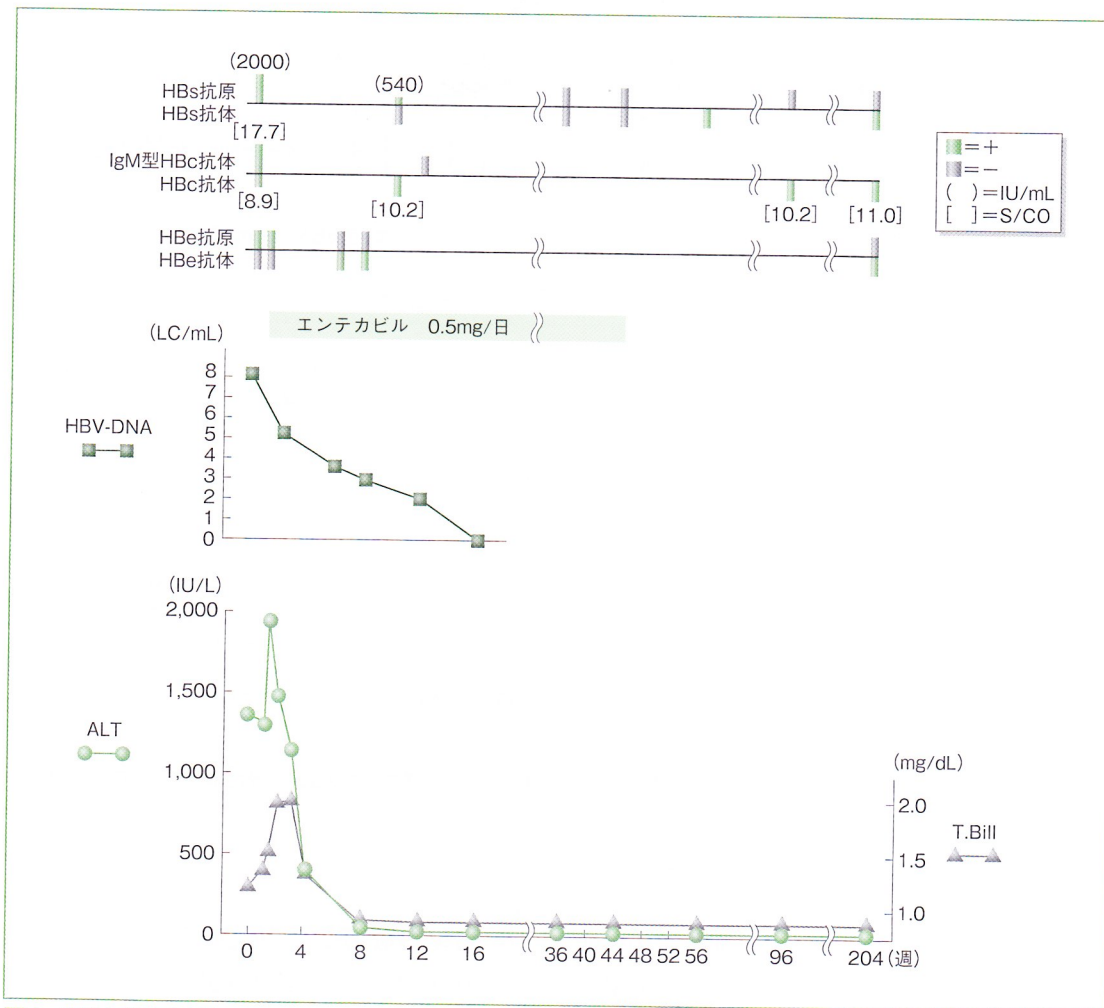


図1 B型急性肝炎例(50代, 男性, ゲノタイプC)
入院中データは, 高岡市民病院消化器科 清水幸裕先生より提供.

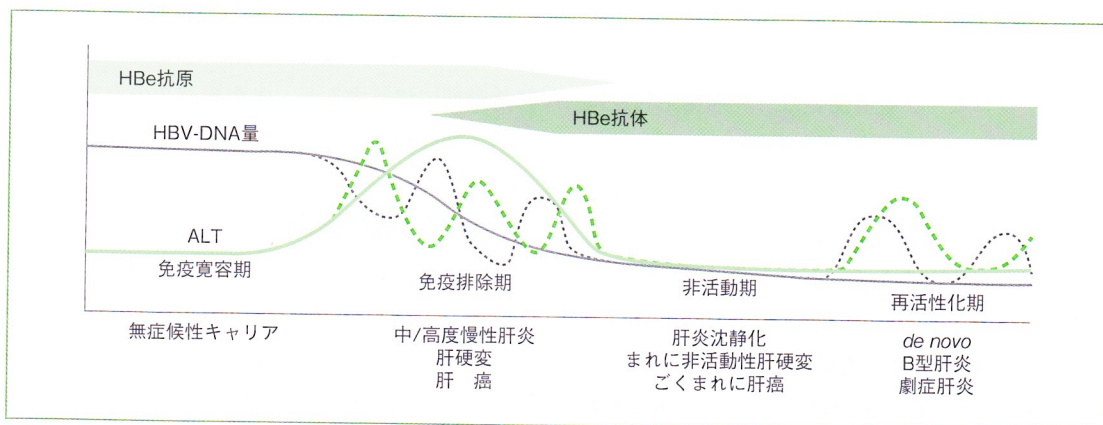


図2 慢性HBV感染症の自然経過

(文献8)より)

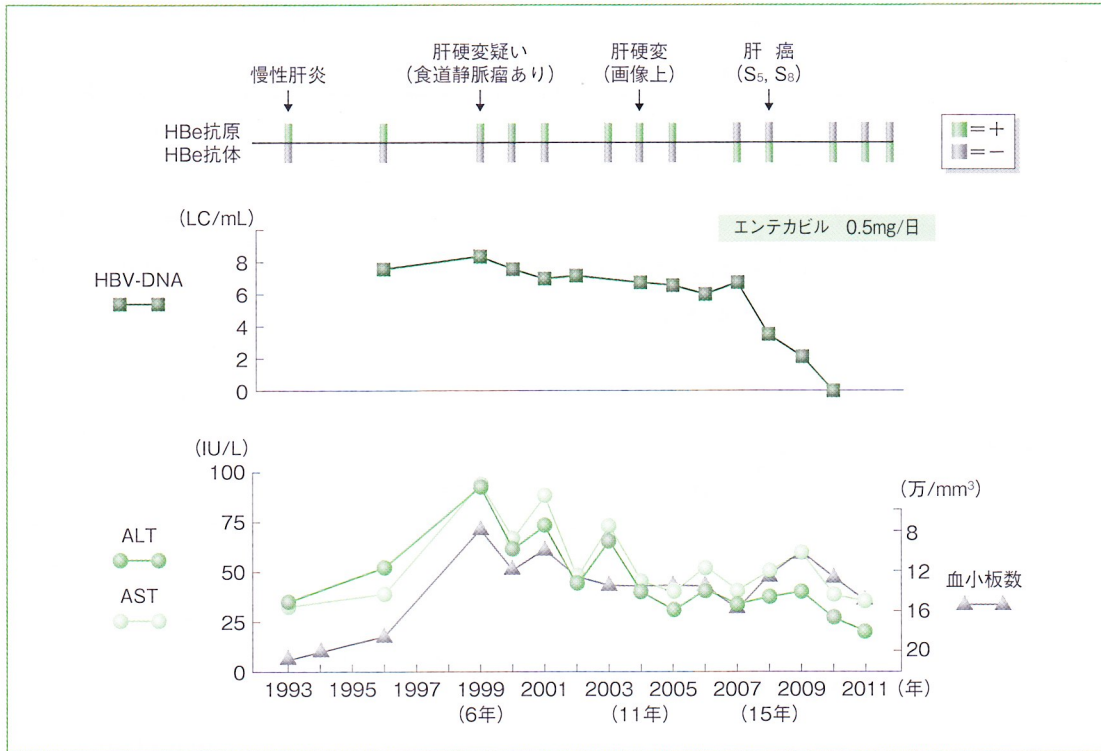


図3 B型慢性肝炎より肝硬変・肝癌へ進展した例(60代、女性、ゲノタイプC、プレコア：混合型、コアプロモーター：変異型)

は肝炎が沈静化する。一部、長期間後にHBs抗原も消失する。④期は、いわゆる*de novo* B型肝炎¹⁰⁾を含み、HBV-DNA再検出、ALT再上昇が認められる。ゲノタイプ判定は、予後判定の観点から必要である。ゲノタイプCは、Bに比し自然なHBe抗原のセロコンバージョン率が低く、肝硬変・肝癌へ移行しやすい⁷⁾。また、HBVプレコア・コアプロモーター変異測定は、肝癌発生判定に役立つ。プレコア野生株は変異株に比し、また、コアプロモーター変異株は野生株に比し、肝癌になりやすい¹¹⁾。次に、B型慢性肝炎の重症度判断は、HBVマーカーのみでは不可能で、肝機能検査、画像診断などで行う。B型慢性肝炎の治療目的は、肝硬変・肝癌への進行を防止することにあるが、そのためには、HBV-DNA量を常に4LC/mL未満にする必要がある。

④ B型肝硬変の診断(図2)

B型肝硬変は、B型慢性肝炎の免疫排除期に肝炎の急性増悪が繰り返されて生じる。肝硬変の診断は、HBVマーカーでは不可能であり、AST>ALT、血小板数減少(<15万/mm³) (図3)、画像診断などによる。肝硬変移行への危険因子は、高HBV-DNA量(≥5LC/mL)である。肝硬変が非活動期に移行すると、血小板減少のみを残して非活動性肝硬変となるので注意を要する。

⑤ B型肝炎の診断(図2)

B型肝炎は免疫排除期に最も多い(図3)。肝癌発生の危険因子は、経過中の高HBV-DNA量(≥5LC/mL)およびALT異常(≥45IU/L)である¹²⁾。一方、若年者が多い免疫寛容期は、常時高HBV-DNA量であるがにもかかわらず肝癌合併はほとん

どない。非活動期の肝癌発生は、頻度は低いものの存在するので注意を要する。

DNAが血中または肝臓内に存在する状態である。HBV-DNAの証明が容易ではないことから、HBc抗体 and/or HBs抗体陽性が代用マーカーとなる。潜在性B型肝炎は、*de novo* B型肝炎¹⁰⁾や一部の非B・非C型肝炎発生に関与する。

6 潜在性B型肝炎

潜在性B型肝炎³⁾とは、HBs抗原陰性で、HBV-



参考文献

- 1) Umemura T, Kiyosawa K: Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. Intern Med, 45 (12) : 747-748, 2006.
- 2) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE: CDC: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Recomm, 55 (RR-16) : 1-33, 2006.
- 3) Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al: Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol, 49 (4) : 652-657, 2008.
- 4) 大石和佳, 森 奈美, 拓植雅貴, 他. アーキテクトによるHBc抗体価測定の臨床的有用性に関する検討. 肝臓, 45 (10) : 555-556, 2004.
- 5) Kimura T, Ohno N, Terada N, et al: Hepatitis B virus DNA-negative dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without C-terminal Arginine-rich domain. J Biol Chem, 280 (23) : 21713-21719, 2005.
- 6) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al: Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res, 38 (7) : 646-657, 2008.
- 7) Lin CL, Kao JH: The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. J Gastroent Hepatol, 26 (Suppl 1) : 123-130, 2011.
- 8) Yin HJ, Lok AS: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology, 43 (2 Suppl 1) : S173-S181, 2006.
- 9) Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle H: Evaluation of the patients with hepatitis B. Hepatology, 49 (5 Suppl) : S22-S27, 2009.
- 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—. 肝臓, 50 (1) : 38-42, 2009.
- 11) Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al: Association between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst, 100 (16) : 1134-1143, 2008.
- 12) Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al: Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 141 (4) : 1240-1248, 2011.