

## 2. ウイルス性肝炎の疫学, 臨床と病理

志方俊夫 (日本大学医学部病理学講座・長崎大学熱帯医学研究所防疫部門)

鹿児島大学の南海研のシンポジウムにお招きいただきまして, 大変光栄に思っています。私これからお話申しあげます, ウイルス性肝炎の話は, これは実は, 必ずしも熱帯あるいは南方海域に限った病気ではございませんで, それ以外の地にもけっこうあるわけでございます。しかし, 歴史的にそのすべての感染症がそうでありますように, だんだん日本では, 環境, 衛生の完備とともにその疾患が減っておりまして, 発展途上国の南方に限定されてくるという疾患でございます。

先生方が東南アジアかあるいはオセアニアとか, そういう所に調査にいらっしゃいますといちばんかかりやすい病気, これはインドネシアの日本大使館の医務官にもうかがいましたし, 一昨年秋ペルーにまいりましたら, 日本大使館の医務官も同じことを言っておりまして, 南方に行って日本人のかかる病気の中で, いちばん多いのが, 腸チフスです。そして二番目が肝炎であるという話です。肝臓の病気の中にはあとで板倉教授がお話になりますような, いろんな特殊な病気もあるわけですが, やはりウイルス性肝炎というのが, 非常に重要で一般的な病気のひとつであります。

それから, さらに最近問題になっておりますのは, このウイルスというのが, ただ肝臓に炎症を起こすだけではございませんで, 人間の癌(動物の癌ではウイルス性の癌がたくさん知られている)の原因となっていることがわかってきたわけですから。この鹿児島などで問題になっております成人T細胞白血病, アフリカのバーキット(Burkitt)のリンパ腫それから肝臓癌, これらがウイルスによる発癌の代表的なものでありまして, その肝臓癌とB型肝炎ウイルスという関係は, もう現実だれも疑うことのない事実になっています。そういうことでウイルス性肝炎につきましてお話を申し上げたいと思います。ウイルス性肝炎と申しまして, その肝臓を傷害するウイルスの種類はいろいろありますが, ただ肝炎と申しますと肝炎ウイルスによるものを指します。それほど症例が多いし重要だということですが, 肝炎ウイルスというのは1種類ではございませんで, 今までにすくなくとも6種類の肝炎ウイルスが知られております。

A型, B型, それから現在非A非B型とよばれておりますが, 実際にウイルスが見つかったのは, このA型とB型とデルタウイルスだけであります。まだ, 見つかってないのは, まとめてAでもないBでもないという非常に変な名前ですが, 英語ですと, non-A, non-Bとよんでおりますが, これには少なくとも3種類の未知のウイルスがあるということが現在わかっております。

まずA型肝炎の話でございますが, しばしばチンパンジーがでてまいりますが, 人間の肝炎ウイルスは, 人間以外, チンパンジーにしか感染しません。ただしA型肝炎はチンパンジー以外では, マーモセットという南米産のサルにも感染いたします。

A型肝炎ウイルスというのは, これはRNAウイルスでenterovirusの仲間で, 小児麻痺なんかと同じようなグループであります。腸管の中で増えると考えておるのですが, まだ, 腸管で増える

という証拠は見つかっておりません。少なくとも肝臓の中では大量に増えて、胆汁から腸管に出るのであるということがわかっております。したがって、その感染はA型の場合、ウイルスは糞便に出まして、それで汚染されたものを口にすることによって感染します。fecal-oralとよんでおります。これはB型やそれから日本にあります非A非Bとはまったく違います。B型肝炎あるいは非A非B型肝炎というのは、肝臓で増えましたウイルスは血中に出てまいります。血液ないし、血液に関連したものを通して感染するというように、まるっきり感染経路が違うわけでございます。

したがって、そのA型肝炎というのは、赤痢とかコレラとか腸チフスとかという腸管感染症と全く同じ感染ルートでございますので、衛生環境がよくなりますとどんどん減ってゆくということがございます。

事実日本では、ウイルスが見つかる前からどんどん減ってまして、ヨーロッパそれからアメリカと同じようにA型肝炎は非常に少なくなっております。ところが、このアジア、オセアニアのほかにはアフリカ、中南米というところには、今もたくさんあるということでございます。

日本で今、A型肝炎がどういふようになっておりますかといいますと、A型肝炎にいったん感染いたしますと抗体ができて二度と感染いたしません。その抗体は、ほとんど一生持続いたします。

したがって、その抗体を血中にもっているかどうかということ測定いたしますと、その人がA型肝炎に感染したかどうかということがわかるわけです。

Fig. 1は、横軸に年齢をとってございます。10才代、20才代、30才代……とこういう年齢をとってございまして、縦軸にその年齢層の抗体陽性率、何パーセントA型肝炎に感染して、そして抗体を持っているかということをとってあります。これが日本のカーブであります、この35才を境にいたしまして、それより高年齢層の人はほとんどA型肝炎にかかって抗体を持っております。しかしそれより若い人はわずか5%しかA型肝炎に感染していないという事実、きわめて興味ある事実がございまして。

これは、どういふように説明するかといいますと、戦前の日本にはA型肝炎は常在していました。そして、ほとんどすべての人がA型肝炎にかかって抗体を持つに至っていました。しかし、戦後、衛生環境がよくなるにしたがって、急速にA型肝炎がなくなった。上水道ができ、あるいは下水道ができ、ということが大きな関係をしているわけですが、それともう一つ同時に関係しておりますのは、肥料に人糞を使わなくなったということでございます。この中にはお若い方々がたくさんいらっしゃるの、あるいはご存知ないかもしれませんが、戦前は汲取り便所の便を田舎に牛車で運んできて、肥え溜めというところにためとしまして、しばしばそこに人がおこちるというようなことがありましたが、そこで腐らせてまして、野菜にかけていました。

つまりA型肝炎ウイルスをまぶした野菜を、みんな食べたわけでありまして。そうしますと我々のような人間は、ほとんどA型肝炎に感染して抗体を持つに至った。戦後、それが化学肥料に変わっ

たために、A型肝炎はほとんどなくなってしまったということでございます。

ところが南方の開発途上国の例としましてFig. 1 にスリランカの例をとっておりますが、東南アジアすべてそうでありますように、A型肝炎ウイルスは常在しておりますので、5才ぐらいまでに感染してほとんど100%の人が抗体を持ってしまいます。先々週、バンコックにまいりましたが、私は水上マーケットなるものを一度も見たことがありません。そこへ教室の連中がみんな見学に行きまして、「ああいうところだったらA型肝炎はなくなりませんね。」と言うわけです。

糞便が全部その水のなかに流れ込んでいますが、その中で食器を洗ったり水あびをしています。そういうところだとA型肝炎は常在しているわけです。

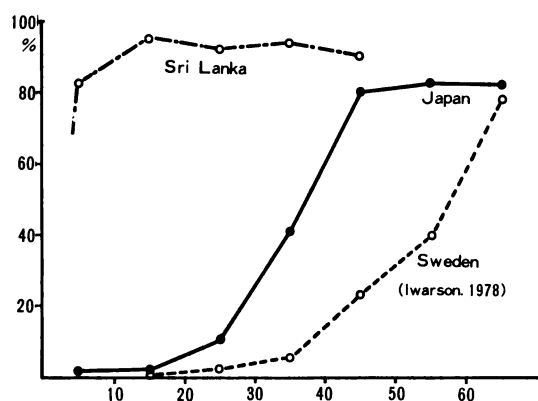


Fig. 1 Age specific prevalence of anti-HA.

ところが困ったことには、この多くの若い先生方のように20才以下の、もうすこし上でも、35才以下の若い日本人というのは抗体を持っていないのです。したがって、南方に行きますと、またたく間にA型肝炎に感染してしまうということが起きてしまいます。すべてのウイルス性感染症がそうありますが、子供の時に感染しますとたいへん軽くかかりますし黄疸もでません。ところが大人になってかかりますとたいへん重くなります。まあ、運が悪いと激症肝炎という病気で、数日で死んでしまうこともあります。で、これはどうしたら良いかということが今、問題になっているのであります。

我々のA型肝炎の実験、じつはチンパンジーは一頭で200万円ばかりいたしまして、なかなか高価でしてあまり使えないのでございます。これはもっと安いマーマセットという南米産のサルで、これはサルらしからぬ顔をしておりまして、体重500gぐらいのサルでございまして。これもA型肝炎に感受性を持っておりまして、もっぱらこれを使って、板倉教授とも一緒にやってる仕事であります。感染実験をやっております<sup>2)</sup>。

そのA型肝炎ウイルスは、特異的に肝細胞の中で増えまして、これは酵素抗体法という方法でウイルスを染めておりますが、これを光顕で見ますと肝細胞の細胞質に顆粒状に見えています (Fig. 2)。

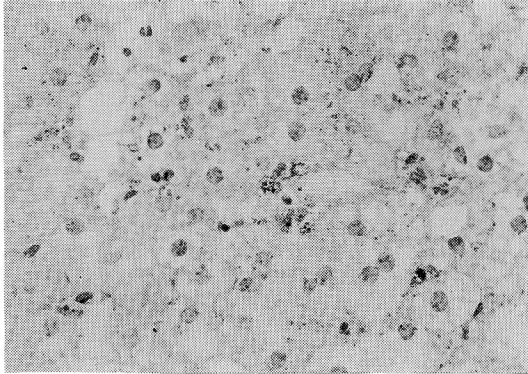


Fig.2 HAV in the liver tissue.  
Immunoperoxidase staining.

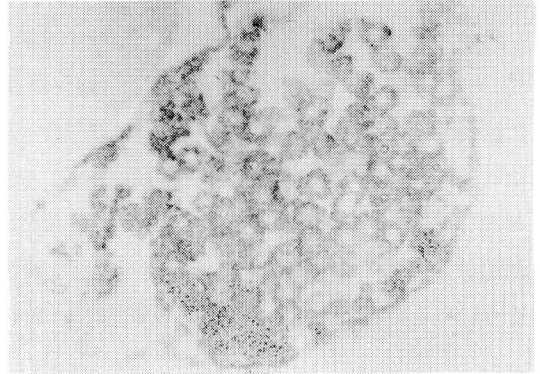


Fig.3 Electron microscopic feature of  
HAV. Immunoperoxidase staining.

顆粒状に見えるというのは、ウイルスがかなりあつまっているということでありませう。これを電子顕微鏡で見ますと、細胞質の一部にウイルスがあつまっております（Fig. 3）。こういうsingle membraneをもちましたlysosomeの中にA型肝炎ウイルスのparticleがたくさんあります<sup>3)</sup>。A型肝炎ウイルスであることを確かめるために、やはり酵素抗体法を電顕的レベルでやりますと、ウイルスのまわりが抗体で染まり、これはA型肝炎ウイルスにまちがいないということが確かめられるわけです。

ただ、これはもう我々の興味であります、おもしろいことには、感染後やや時間がたちますと人間の例でA型肝炎の患者さんの肝生検では、むしろウイルスは、そのKupffer細胞の方にたくさんあり、それで肝細胞の方にはあんまりなくなっております。これはおそらく、ここで増殖しているのではなくて、肝細胞で増殖したのがKupffer細胞にとりこまれているだけだろうと思っております。

ただ現在のところ、ウイルスがどうして胆汁にたくさん排泄され、それから糞便に出るか、というようなことがまだはっきりしておりません。今はそれをしらべております。

これはマーマセツトではなくて人間の例であります、人間の例は皮膚が黄色になって黄疸がでてから病院にまいりますので肝臓の場合、生検をしましても肝細胞自体にはウイルスはあまりなくて、もっぱらそのKupffer細胞にウイルスがあります。そして人間だけを見ますと、このウイルスはKupfferで増えるのではないかなというような印象を持つのですが、動物実験をいたしますとやはり最初は肝細胞で増えるということがわかっています。

先生方が南方に調査に行かれるときに、「私はA型肝炎の抗体を持っていない。」という場合にどうすればよいかということですが、これは市販の $\gamma$ -globulin、いろいろな会社の各Lotの $\gamma$ -globulinがA型肝炎ウイルスに対する抗体をどのくらい持っているかということ調べてありますが、日本でいま市販されているものは十分に抗体を持っているということです。したがって

この $\gamma$ -globulinを一本、注射して行かれますと2~3カ月はA型肝炎に染しないということになります。

ただこれは、この $\gamma$ -globulinは35才以上の人からとった血清も使用しているためで、10年たちますと、45才以上の人か抗体を持っていないということでございます。

そうすると、日本の市販の $\gamma$ -globulinもA型肝炎への抗体を持たないという事態が出てまいります。それからこの抗体を注射して行く場合は2~3カ月しか効果がありませんので、もっと長期に滞在する場合はたいへん困るので、いまワクチンの開発がすすめられています。このA型肝炎ウイルスは培養細胞を利用して増殖可能でございますので、ワクチンを作ることはそう面倒ではありません。

培養細胞で継代してゆきますと弱毒化するということが、アメリカのMerck社の研究員の仕事ですでにわかっております。まもなく弱毒生ワクチンというのできる可能性がございます。

A型肝炎というのは、急性肝炎をおこすだけでそれほど怖い病気ではありませんし、持続感染もありません。一過性の感染だけです。

しかし、こわいのはB型肝炎でありまして、これはまったく違うウイルスです。こちらはDNAウイルスで、少し大きくて42nmで二重構造をしております。これの外側と内側と抗原性が違いまして、HBs抗原とかHBc抗原とか呼んでおります。このHBs抗原がいちばん最初に見つかったのは、1963年でありましてフィラデルフィアのBlumbergという人が、オーストラリア原住民の血液の中に変なり蛋白があるということで、それをオーストラリア抗原と名づけました。それがじつは血液中を流れているこのHBs抗原だったわけで、Blumbergはこの仕事でノーベル賞をもらっております<sup>4)</sup>。

42nmのウイルス粒子のほかに、小型の円型粒子がたくさんありますが、これは過剰に生産された被覆タンパクHBs抗原でありまして、実際には血中ではこの小型粒子1000個に対してウイルス粒子1個というような割合でたいへん大量にこのオーストラリア抗原が血中に流れています。

したがいまして、その血液を1ccではありません、一滴ですがそれを取りまして、そこにHBs抗原があるかどうかということを調べますと、B型肝炎ウイルスを持っているかどうかということがすぐにわかります。いま皆様方が献血をなさいますと、必ずこの検査をしてくれます。そして、「HBs抗原陽性です。」と言われたら、これはB型肝炎ウイルスを持っているということです。

それからもうひとつは、現在はHBe抗原、HBe抗体と呼んでおりますが、こういう抗原、抗体系が知られておりますが、これは臨床の先生が実際に患者さんを見るときに非常に重要な意味を持っておりまして、B型肝炎ウイルスを持っている人、つまりHBs抗原を持っている人は、さらにHBe抗原を持っているか、HBe抗体を持っているかのどちらかに分けることができます。HBe抗原を持っていますと、その患者さんの血液の感染性が非常に高い。HBe抗体がありますと、感染性が非常に弱いという非常にプラクティカルな面がございます。

これは我々がチンパンジーを使って感染性のタイトレーションをやったわけではありますが、

HBe抗原陽性の血清でありますと $10^{-8}$  . . . , この表のCID<sub>50</sub> というのは, 50%チンパンジー感染量であります, 1億倍に薄めましても感染性があります (Table 1)。

			CID
JHBOOI	HBeAg +	DNA Polymerase +	$10^{-8}$
JHBOII	anti-HBe +	DNA Polymerase -	$10^{-1.5}$

Table 1 . Infectivity of HBeAg or anti-HBe positive serum.

つまり患者さんの血清を1ccとってこれを1億倍に薄める, つまり50mプールの水の中にこの種の血液を1ccを入れて薄めたものでも, その1ccを人間にさすと感染するという事です。ところがそのおなじB型肝炎ウイルスを持っておりましてもHBe抗体陽性となりますと感染性が $10^{-1.5}$ ; つまり10倍に薄めて10人にさしますと感染しますが100倍に薄めて100人にさしますとまったく感染しないということです。同じウイルスを持っていても, たいへんに感染性が違うというおもしろい現象が発見されています<sup>5)</sup>。

このA型とB型がまったくちがいますことはB型肝炎は一過性の感染で急性肝炎をおこすだけではなく, 持続感染がありまして, 慢性肝炎から肝硬変さらには肝細胞癌になってゆきます。しかし, ウイルスを持っていても, まったく健康であるという人がたくさんいます。現在,地球上にB型肝炎ウイルスを持っている人は2億人いるというように推定されています。日本にはだいたい200万~300万人おります。

肝臓の病気というのは, だいたいがsilentでありまして, よほどひどくならないと黄疸がでませんし, それから肝細胞癌や肝硬変の末期でも吐血しませんと気がつかないということがよくございます。いま, 内科の先生, 座長の橋本教授のような方が肝機能検査をやってくださいますと, 「あなたの肝臓はどのくらい悪くなっていますよ。」ということがすぐわかるようになっております。

ただ, そのことで, 先生のところに行ってもしそうな言われますと, 急に具合が悪くなったように感じまして, いろんな症状がでてくるのでありますが, 根本的にはこの慢性肝障害というのは, 全く無症状であります。

これは人間の肝硬変であります, この肝臓の表面はカボチャみたいに凸凹しております。それから, この肝硬変の50%じつに2人に1人が最後には肝細胞癌ができて亡くなるわけです。

あとでお話しますが, この肝細胞癌, これは日本に非常に多いわけでありまして, これがB型肝炎ウイルスによってひきおこされるということが最近わかってまいりました。

これは人間の肝細胞癌であります, この肝臓の大部分は肝硬変です。肝細胞癌で肝硬変をともなっているのが80%あります。

このB型肝炎ウイルスというのは特異的に肝細胞で増えるわけですが, さきほどの二重構造をしておりましたこのcore粒子は肝細胞の核内で増えております。それでHBs抗原は細胞質にありま

して、核膜孔から出たcore粒子がHBs抗原をかぶって血中に出てまいります。

これはHBc抗原つまりcore粒子を肝臓の組織で酵素抗体法で染色してございます。かなりの数の肝細胞核がcore粒子を持っています。然し勿論まったくウイルスを持っていない核もあります。

それを電子顕微鏡で見ますと、非常にたくさんのこのウイルスのcore粒子が見えてまいります (Fig. 4)。

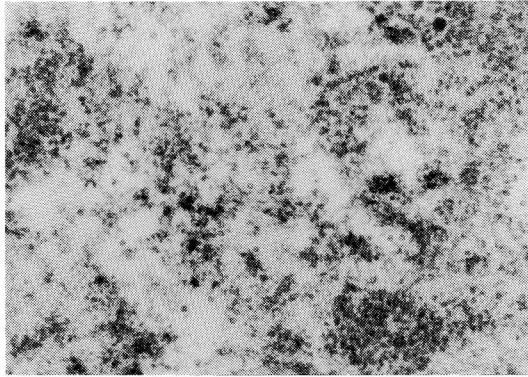


Fig. 4 Core particles of HBV in the nucleus.

それからHBs抗原の方は、肝細胞の核にはなくて細胞質にあります。これはたいへんおもしろい蛋白でして、SS-結合が非常に多い蛋白です。それで、ホルマリン固定のパラフィン切片でもいろんな色素によって染めることができます (Fig. 5)。これは酵素抗体法ではありませんでオルセインという色素で染めております<sup>6)</sup>。

core粒子は核膜孔から細胞質に出てまいります。HBs抗原は小胞体の膜に組み込まれています。小胞体の膜をcore粒子が通過いたしますと、HBs抗原をかぶって完全なウイルス粒子となります。それでこれが血中に出てくるわけです。

このB型肝炎ウイルスは、いくらそのウイルスが肝細胞のなかにたくさんあっても、まったく肝炎をおこしません。そう申しますとたいへん奇異に感じられると思いますが、ウイルスがただあるだけでは肝炎はおこりません。しかしそのウイルスを排除しようとして宿主の方が免疫反応をおこします。

そうすると、ウイルスは肝細胞のなかにありますから、その肝細胞を免疫反応によって壊すわけです。それが肝炎の発生機転であります。したがって、その免疫反応がおこらなければこれはウイルスと共存することになりまして健康保菌者ということになります。

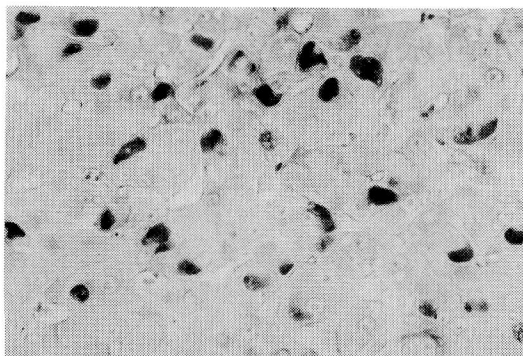


Fig.5 HBsAg in the liver tissue.  
Orcein staining.

これは急性B型肝炎の臨床経過でA型と違って抗原，抗体系が3種類ありますのでたいへん複雑ではありますが，これは省略いたします。

もうひとつは一生ウイルスを持っている健康保菌者をcarrierと呼んでおりますが，そういう人が多く存在いたします。それで一生HBs抗原を血中に持っていますが，ある時期までにはHBe抗原陽性で，それがある時期に消えましてHBe抗体陽性になります。したがって，その変換まえの時期はその人の血清がたいへん感染性がたかいということになります。

ところが，これからあとになりますと感染性が弱くなります。それでこれはあとでお話いたしますが，B型肝炎ウイルスの垂直感染，つまり母親がウイルスを持っている時に生まれてくる子供はまたウイルスの保菌者になってしまうという問題がありますが，それとたいへん大きな関係を持っております。

免疫反応が非常に強くおこりますと，その激症肝炎という，数日あるいは一週間か10日ぐらいで肝臓がひどくやられまして死んでしまうという病気になるわけでありまして<sup>7)</sup>。これは，いつも私が出す私の一年先輩の外科の先生ですが，不幸にも激症肝炎で亡くなりました。よく調べますと，その発症する3カ月前にB型肝炎ウイルス陽性者の手術をしているという事実がわかりました。

この激症肝炎はどのような時におこるかといいますと，その免疫反応が非常に強いときにおこります。ある激症肝炎の患者さんの血清からHBs抗原を精製いたしますと，抗体を加えないのに凝集しています。ウイルス粒子とHBs抗原だけの小型粒子であります，ここに抗体のbridge，この顕微鏡の写真だとはっきりしませんが，抗体のbridgeがあります。つまり，その液性抗体の反応がたいへん強くおこると，数日間で激症肝炎で死んでしまいます。

したがって，こういう激症肝炎はしばしばたいへんがんじょうなお医者さんとかあるいは若くてピチピチしている看護婦さんとか，そういう人たちによくおこります。海外に行っておられる日本人でもしばしば激症肝炎で亡くなります。



しかし、軽症の急性肝炎、あるいは慢性肝炎というのは、むしろその液性抗体よりも細胞性免疫の方が重要でありまして、これはHBs抗原を持っている細胞、茶色に染めてありますが、そこにこういうリンパ球が接着いたしまして、この細胞が萎縮しはじめております (Fig.6)。

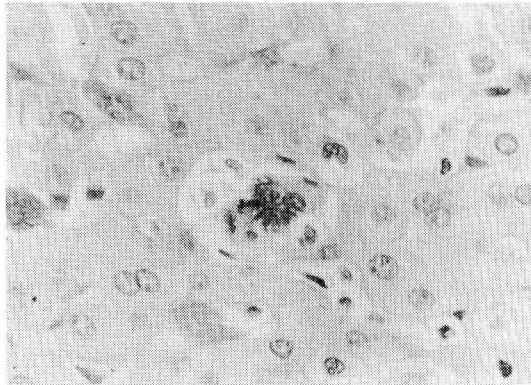


Fig.6 Focal necrosis of the HBsAg containing hepatocytes.

ここに一個のHBs抗原を持った肝細胞がこわれまして、HBs抗原も凝集しています。まわりにリンパ球とmacrophageが集っていますが、こういうかっこうで自分の肝細胞をこわしてしまいます。

これが肝炎の発生機転です。

ところが、そのとなりにHBs抗原を持った肝細胞があるのですが、これは知らない顔をしています。まったくintactでありまして、免疫反応がおこななければ肝細胞はこわれない。

そこで、この免疫反応は細胞性免疫のうち、どういう細胞によっておこるかということですが、これはT-リンパ球を酵素抗体法で染めております。この膜が染まっているのはT-cell, こちらはB-cellかもしれませんが、どうも壊死巣にあるのはT-cellの方が多いようでありまして、killer T-cellの反応によってこういうことがおこります。

B型肝炎の感染ルートは、このウイルスが血清に出てまいります。その他、唾液とかの分泌液に出てまいりますので、感染は輸血とかあるいはintimate contactによっておこるわけです。それから母親がウイルスを持っている場合、子供に感染するという垂直感染がございます。

これは、たまたまシカゴで肝臓の学会がありました時、半日さぼってMuseumに行ったら、このルノアールの母親と子供の絵が非常にきれいだから、スライドを買ってきましたが、この母子感染という説明に、使っているわけです。母親がB型肝炎ウイルスを持ってますと、生まれてくる子供にウイルスを伝搬いたします。それからその子供が母親となって、また次ぎの世代へ伝えるというようなことで、このB型肝炎ウイルスは連綿とつたえられてきたということでもあります。ただこのフランス人のこのかわいいお母さんがウイルスを持っていたかどうか私は存じません。

その場合、お母さんがHBe抗原陽性ですと80~90%、平均すると85%の子供がcarrierになります。ところが、このお母さんがHBe抗体の陽性者ですと、その子供には全くcarrierがでてこないというたいへんおもしろい現象があり、これも日本の研究者が見つけた事実であります (Table 2)。

Course of Infans Born to Chronic HBsAg Carrier Mothers

Mother's HBeAg/Anti-HBe Status	No.	No. (%) of Infants Developing	
		Transient HBsAg	Chronic HBsAg Carrier State
HBeAg	146	6 (4%)	124 (85%)
Anti-HBe	262	10 (4%)	0 (0%)

Table 2. Vertical transmission from HBeAg positive carrier mother.

これは母親の血液の感染性がHBe抗原陽性だとたいへん高いが、HBe抗体陽性ですと非常に低いということで、これは十分に説明ができるわけです。したがって、この母親がずっとHBs抗原を持ってるわけですが、HBe抗原を持っているうちに結婚して、子供を生みますと、子供はまたcarrierになります。しかし、それがHBe抗体陽性にかわってから子供を生むと、もう子供はcarrierにならないという現象がございまして、日本ですとだいたいHBe抗原がHBe抗体にかわるのが10才代の終りから30代ぐらい、あるいはちょうど、子供を生む母親の30%がHBe抗原陽性であります。欧米ではHBe抗原がHBe抗体にかわる時間は、もっと早いものですから、この垂直感染というものは、ほとんど観察されません。

ところが、台湾とかインドネシアとかに行きますと、HBe抗原陽性率はもっと高く、40%ぐらいになります。したがって、そういうところでは垂直感染がより高くおこっているということでもあります。

もうひとつの感染ルートは、intimate contactでありまして、主としてsexual intercourseであります。ほんとうはポルノ写真でも使えばいいのですが、学生の講義などにも同じ話をいたしますので、そのオンベの花粉がメシベに着くが如き行為をすると、あなたがたは感染しますよという話のためにわざわざ花のスライドを使うわけであります。

日本人の場合は、male-femaleのsexual intercourseで感染するわけではありますが、アメリカでは例のホモ、男性のホモに非常にB型肝炎が多い、ということでもあります。ところがレズにはあまり多くないらしいですね。日本ではホモもレズもあまりないのかもしれない。私はよく知らないのでわかりません。

私が、アメリカで「日本にはホモはないから、男どうしではB型肝炎はうつらないよ。」と言いますと、「ドクター志方は知らないのだ。日本の旅行案内書を見てごらん。ちゃんと六本木のどこに行けば、ゲイバーがあると書いてある。」とよく言われます。しかし、ふつう日本ではやっぱりmale-femaleの方が多いうであります。

そのmale homosexualに多いというのは、よく聞きますと、AIDSでも同じですが、そのパートナーがしょっちゅう変わるのだそうですね。1:500とか1:1000とかその肝炎に感染するチャンスが極めて高い。ところが、femaleの方つまりレズの方は1:1であり、したがって肝炎になるチャンスはたいへんに少ないと、そういうことであります。

これはチンパンジーとお嬢さんのスライドですが、このようにキスなどいたしますと、感染する可能性もあるのですが、ただウイルスが唾液にでる量は非常に少ないのでキスよりもsexual intercourseの方が、はるかに危険であります。

これは、東南アジアの女性でありますがおも私が撮ったわけではなくて、これは日航のカレンダーからちょっと拝借しただけです。たとえば台湾の女性で、台湾でのB型肝炎のcarrier rateは平均15%、20才代ですとだいたい20%であります。つまり、こういう女性の5人に1人はB型肝炎ウイルスを持っているということであります。

日本の男性は変な習癖がありまして、徒党を組んで台湾とか、バンコクとか、フィリピンにまわりますして何かの目的をとげることがございますが、5人に1人は肝炎をもっておりますので感染するチャンスは非常に高いということになります。

先生方も、その調査のかえりにどこかお寄りになりますと、たいへん危ないということになるわけです。

これは、台湾に行かれた先生方はよくご存じの円山大飯店、グランドホテルで、これは国営のホテルでありまして、ここはボーイさんがいつも見廻っておりまして、女の子を連れ込みますとたいへんおこられます。台湾で唯一の女の子を連れ込めないホテルであります。私はいつもここに泊まりますから安心です。これ以外のホテルに泊まると、ボーイさんがやはり見廻ってきますが、さっきと逆に「女の子はどうか。」と言ってまわります。ですから、そういうところはB型肝炎に感染するチャンスが非常に多く危険ということになります。

次に肝硬変や肝癌になるのは、どういう人かと申しますと、B型肝炎ウイルスに子供の時感染する、つまり母親からの垂直感染あるいは3才以下、たとえば保育園とかそういうところで感染がおこります。そうしますと、急性肝炎はほとんどおこらずに保菌者になってしまうわけです。

一方、大人がB型肝炎ウイルスに感染しますと、急性肝炎をおこして、これは大部分はよく治ります。そして慢性化することは非常に少ないのです。幼児のとき感染して保菌者になった人が20才ぐらいになりますと、だんだん免疫反応がおこるようになりまして、慢性肝炎から肝硬変に、肝癌へとなってまわります。

つまり、その慢性肝炎のかなりのものは、子供の時に感染した保菌者が大人になって免疫反応がおこるようになって慢性肝炎となる (Fig. 7)。大人がかかって急性肝炎を起こしたものは大部分がよく治って、慢性肝炎になるものは少ないということになります。慢性肝炎の一部は肝硬変になり、さらにその50%が肝細胞癌になります (Fig. 8)。

## B型肝炎ウイルス感染の時期と肝病変

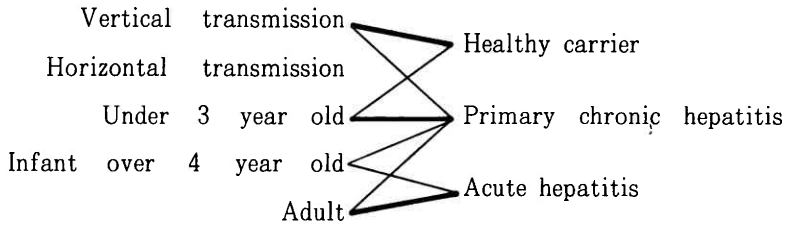


Fig.7 Relationship between transmission patterns of HBV and liver diseases caused by HBV.

## B型肝炎ウイルスによる種々の肝病変の相互関係

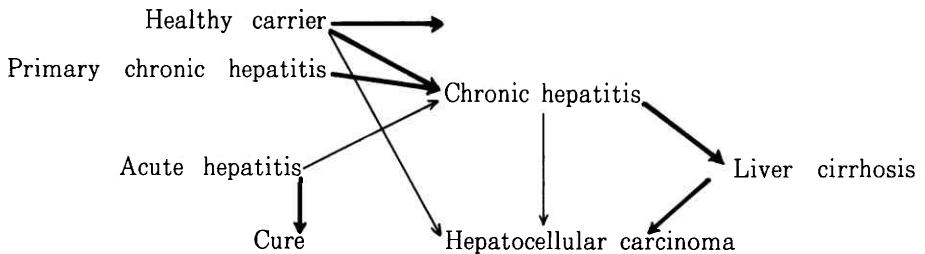


Fig.8 Relationship between various liver diseases caused by HBV.

これは癌であります，肝硬変に続いて肝臓の癌ができたわけです。

これはあとで地図でお示しますが，肝細胞癌は南方に多い病気ですが，日本でも非常に多いです。癌の中での頻度は男性ですと3番目，女性ですと4番目を占めるほど多くみられる疾患です。

この肝細胞癌とB型肝炎ウイルスの関係というのが，最近非常にはっきりしてきました<sup>8)</sup>。まず，その世界的なその地理分布であります，会場の先生方がその行動範囲としておられる，この南方海域，東南アジアは非常に肝細胞癌の多いところであります。それからサハラ砂漠以南のアフリカ，こういうところにも肝細胞癌が非常に多いです。それに比べまして，ヨーロッパとか北アメリカは少ないという事実です。

肝細胞癌と肝硬変というのは非常に密接な関係があるのですが，ところが肝硬変のみの発生頻度を地図に表わすと，このようにまったく違ってきます。西ヨーロッパに多く，フランスを中心にしたポルトガル，イタリー，西ドイツとこういうところに多く，いわゆるワインがたくさん作られるところとなります。チリもそうで，ここはもっぱらスペインの人が行って，ワインをたくさん作った結果，もっぱらアルコール性の肝硬変があります。ところがイギリスは少ない。イギリスの人たちは飲む量がまるで違うというのですが，イギリスはビールとウイスキーの国ですが，ウイスキーはほとんど日本に輸出していますのでこちらはアルコール性肝硬変は少ないようです。そのア

アルコール性肝硬変に肝癌が発生するのでしたら西ヨーロッパに多いはずですが、さきほどのスライドのように、そうではなくて東南アジアとアフリカに多くみられます。

その東南アジアとアフリカでその原因に何があるかといいますと、B型肝炎ウイルスの保菌者がたいへん多いわけです。例えばヨーロッパあるいは北アメリカですと、全住民の0.2～0.3%がB型肝炎ウイルスを持っているにすぎないです。ところが、日本ではさきほど申しましたように2～3%の人が、ことに九州は多いはずですが、このウイルスを持っています。

ところが韓国は8～10%、中国は平均しますと10%、しかもこの国も南の方が多いということになっています。それで、中国では1億の人がB型肝炎ウイルスを持っているわけです。さらに台湾が15%、インドネシアも10%を占めています。パプア・ニューギニアあたりもたいへん高いですが、ただここは土地もひろく、その場所や部落によってたいへんに差があります。それからアフリカも5～20%というようにB型肝炎ウイルスが多いところと、それを持つ人が少ないところがあり、それらは肝硬変の頻度と肝癌の発生頻度と完全に一致してまいります。

それでB型肝炎ウイルスが見つかる型の肝炎性肝硬変には肝癌がたいへん高率ですが、アルコール性の肝硬変を原因とする肝癌は非常にすくないということは昔からわかっていました。これはたいへん不公平なことで、アルコールを飲むというのは自業自得ですから肝癌で死んでもよいと思うのですが、実際はそうではなくて、多くの肝癌は知らないうちに母親からウイルスをもらって大人になって肝硬変になって、さらにかわいそうな人が、また肝癌で死んでゆくというようなことです。

もうひとつの事実、その肝細胞癌の症例は高率にHBs抗原陽性です。すなわち、肝癌患者は肝炎ウイルスを持っているということでもあります。日本ですと肝細胞癌の50%の患者さんがHBs抗原陽性であります。これが台湾ですと80%がHBs抗原陽性であります。これはもっぱら被癌部にHBs抗原が染まっています (Fig. 9)。

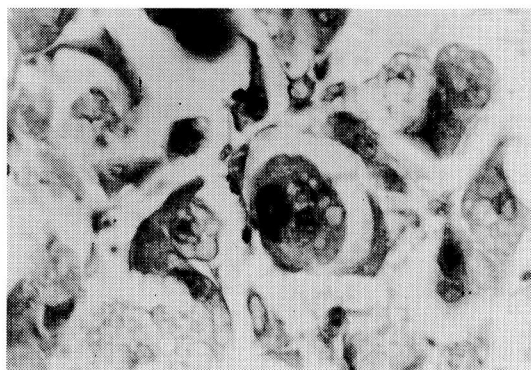


Fig. 9 HBsAg in the hepatoma cell.

癌の中には癌細胞自身がHBs抗原を作っているものがあります。

それから、人間の肝細胞癌から株化されたものですが、培養液中にHBs抗原を産出する培養細胞がいくつか知られております。そういう症例で、B型肝炎ウイルスの遺伝子はすでにその肝細胞に組み込まれていることが証明されております。さらにB型肝炎ウイルスのDNAは全部、塩基配列まではっきりわかっておりまして、これは、double strandのDNAウイルスですが、二重鎖のその一本の方が一部欠落しております。このウイルス自体がDNA polymeraseを持っておりまして、ここを修復してゆきます。それからHBc抗原をcode化する部分と、HBs抗原をcode化する部分も全部わかっております。

このウイルスのDNAをcloningいたしまして、大腸菌のplasmidに入れましてそれを増やします。そして、DNAを取り出しましてそれにアイソープ<sup>32</sup>Pをつけましてプローブといたします。これで肝癌から組織を取りまして、あるいは肝癌の症例の被癌部の肝臓からDNAを取りましてSouthern blot hybridization techniqueという方法で、そのウイルスが組織の中にあるかどうかということを調べます。そういたしますとこれはこのウイルスのDNA、3.2キロベースであります。ここにそのautoradiographyで出てくるわけです。

これを実際の症例でやりますと、この3.2キロベースのところ、このウイルスのDNAがでてくるのですが、これをいろいろな制限酵素で切っておいた細胞のDNAを使って、そして同じようなSouthern blot hybridization techniqueをいたしますと、この肝癌の場合はいくつかのバンドが陽性に出てきます (Fig.10)。

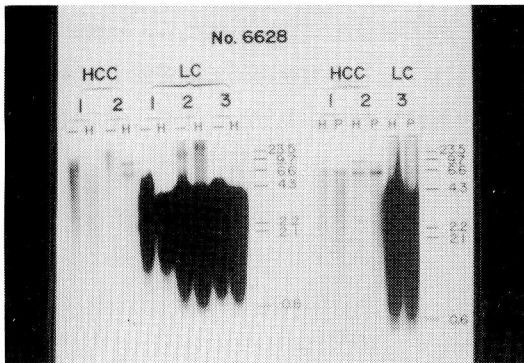


Fig.10 Integration patterns of HBV DNA in hepatoma tissue (HCC) and free HBV DNA in non-cancerous liver tissue (LC).



Fig.11 Woodchuck.

これは、Hind IIIという制限酵素で切っておりますが、それはウイルスそのもののDNAはカットしないで細胞のDNAだけをカットする制限酵素ですので、それを利用して処置してやりますと、こういうように細胞の中にウイルスのDNAがintegrateされているという証拠が証明されるわけです<sup>9)</sup>。

そうやって調べますと、人間の肝癌、ことにHBs抗原陽性の肝癌では90~100%にB型肝炎ウイルスの遺伝子が組み込まれているということがわかってきました。ただ、その遺伝子がそこに組み込まれるとどうして癌になるかということが解明されておられませんので、いまはそのことについての研究を進めております。すくなくとも、このB型肝炎ウイルスは oncogeneを持ってないし、ウイルスDNAが肝細胞に組み込まれても、それによってすぐ癌化するわけではないのです。

肝炎ウイルスが感染してから癌になるまでだいたい40年から50年かかります。それから、この遺伝子が組み込まれたためにその細胞自体が持っている oncogeneを expressさせるか、といいますとどうもそうではなく組み込みは全く at randomで、症例によって全部違うわけで、その機構は簡単ではないようです。今のところ、その発癌の機構はまったくわかっておりません。そこで、それを調べるために幾くつかの動物実験をやっているところです。

人間のB型肝炎ウイルスが見つかったから、さらにおもしろいことに、人間のB型肝炎ウイルスと全く同じようなウイルスが動物に見つかってまいりました<sup>10)</sup>。その一つはウッドチャックという、ちょうどウサギぐらいの大きさの動物でモルモットに似ています。このスライドではバナナを食べておりますが、このバナナが大好物なのです (Fig.11)。しかし、もともと住んでいるところはアメリカの東北部でありましてバナナなどはない所であります。余談になりましたが、これがやはり肝癌が非常に多いことが知られてきてよく調べてみますと、人間のB型肝炎ウイルスとまったくおなじようなウイルスが見つかってまいりました。

そのウイルスによると思われる肝癌がたくさんできるのですが、しかしその反面、このウッドチャックでは肝硬変ができないで、いきなり肝癌になってしまいます。

確かにこのスライドに見られるような肝炎はあるのですが、非常に軽いので肝硬変にはならないかもしれません。これはもうすでに肝癌になっておりますが、ウッドチャックは2~3年飼っておりますと100%肝癌ができてまいります。

それで、このような動物で別の意味で、おもしろいことには肝硬変がありませんので、肝癌の芽があちこちでできてくるのが組織像でよくわかります。たとえば、ここは肝細胞の色が変わっており、この肝細胞は癌になったと言っているのか、前癌性病変と言っているのかよく分かりませんが、こういう変化がいたるところでできてまいりますので、このウイルスによって発癌されるということ はまちがいないらしいです。

そこでウッドチャックのB型肝炎ウイルスのDNAが integrateしているかどうかを調べようと思っておりますが、こういう病巣は非常に小さいためにin situ hybridizationでもやらないとその病巣部の現象がわからないという欠点があり、いまその方法を考えているところです。

では、もう一つの例でこれは中国料理、中でも北京料理でよくめしあがる北京ダックであります。これもおなじようなウイルスを持っています。北京ダックのB型肝炎ウイルスは、ちょっとウッドチャックのものとかっこうが違って不規則な形ですが、このようなウイルスを持っております。これらのウイルスをまとめてHepadna virus群というように呼んでおります。

それで、いまタマゴからかえったダックにウイルスを接種しておくことで癌ができるのではないかと思って実験しているところです。ウイルスの接種をおこなった後2～3カ月たって、この北京ダックから血清をとりましてhybridization法で血中のウイルスのDNAの存在を調べてみました。その結果は北京ダックの90%以上にウイルス感染がありました。これはウイルスを接種したダックの組織像ですがウッドチャックよりも、もっと病変は軽く肝炎すらも起こっていません。全くcarrierと同じような状態です。いま、それを利用して癌を作ると同時に、その発癌機構を調べようとしているところです。なお、日本の各農場についてのダックの血清を集めて調べてみましたが、まだ一羽もこのウイルスは見つかっておりません。

さきほど申しましたように、チンパンジーでは実験的にB型肝炎ウイルスに感染いたしますと肝炎をおこします。

そしてスライドのごとくきれいな急性肝炎となり、続いて慢性肝炎もおこしてきますが、人間と違うのは肝硬変や肝癌となったのが一例もないのです。そして今まで調べられましたチンパンジーの肝細胞には、B型肝炎ウイルスのDNAのintegrationは一例もないということになっております。どうもintegrationがないと、癌はおこらないのではないかということでもあります。

それからもうひとつ、B型肝炎にまつわるおもしろい事実がありまして、このB型肝炎ウイルスというのは、そのHBs抗原をsubtypeに分類することが可能となり、その抗原性はDNAのどこに違いがあるかということも、全部わかってきました。それで4つのsubtypeが知られてきました。すなわち、共通抗原のaと残りの対立因子にdとy、およびrとwの二組がありその組合せはadw, adr, ayr, aywの4つができるわけです。しかも、その分布がその民族の移動を非常にきれいに示しております。日本は、赤くぬっておりますadrとそれから黄色くぬっておりますadwの2種類のウイルスがあります。このadwというのは南方系でありまして、ここの先生方が調査されるこのあたりのほとんどがこのsubtypeをとっています。

しかし、パプア・ニューギニアにはこのほかayrもあります。それからアフリカの東海岸の海に面したところにもadwがあります。それから、adrはこの朝鮮から中国東北部にかけてあります。タイでは主にadrという、こういうおもしろい分布を示しています。

一方、ヨーロッパの方は、aywというsubtypeが多いわけでありまして。残りのayrは世界的にも少なく、パプア・ニューギニアやソロモン諸島などいくつかの国に低い比率でみられる程度です。

それで、たとえば中国でもこの陽子江から北、これはもともとの漢民族であります。これはadrであります。そこから南、これは昔は蛮族だったわけでありまして、これはadw、それからNHKで有名なシルクロード、これは明らかにヨーロッパ系でありましてaywというsubtypeのウイルスをもっております。このウイルスは、母親から子供へと20年間で伝わりますのでなかなか変異がおこらないという特性があります。

インフルエンザなどは香港である新種ができますと、あっという間に地球を廻ります。人から人へと容易に感染をおこしますので、すぐにmutationがおこってしまうわけですが、B型肝炎ウイ



ルスではそのような理由でなかなかmutationがおこらない。したがって、その民族の起源を、民族の移動を通してたいへんうまく説明するのによいわけであります。

それで日本の場合であります、adrとadwとミックスであると申しましたが、九州は90%以上がadrです。それから、東北に行くにしたがってadrが減ってadwが増えます。東北地方ですとadwとadrがだいたい半々になります。ところがadwというのは、まえにも申し上げましたように南方系でありまして、沖縄のほとんどはadwでありますし、台湾もさらにフィリピンがadwであります。これはどういうことかと申しますと、日本民族は南方系と北方系の混合民族であります。それでおそらく日本の先住民族は、フィリピンから台湾、沖縄を経まして、九州に上陸して日本中に広がった。その時はadwというB型肝炎ウイルスを持っていたわけです。

そのあと韓国、朝鮮半島を通じまして、adrというB型肝炎ウイルスを持った民族が九州に上陸して、九州一円を占領いたしました。これらの人々は鹿児島までは来たわけです。ところが沖縄へ行かなかったのです。これは騎馬民族だったものですから、海は渡らなかった。そして、東の方に攻めのぼりまして、大和朝廷をつくったというわけです。

したがって、日本の民族は、南方系と北方系の混合民族であるといえことが、非常にきれいに、このB型肝炎ウイルスによって説明できるということです。それでおもしろいのはアメリカのインディアンとエスキモーは全部adwであります。したがってあれは南方系の民族が日本を通して非常に古い昔にアリューシャン列島を通して、ベーリング海を渡ったということになるわけであります。

それで、仕事で東南アジアへ行き、帰りにちょっとフィリピンのマニラに寄ってきたい。しかしB型肝炎に感染するのはいやだという時にはどうするかと言いますと、B型肝炎ワクチンを接種すると一番よい。これは20 $\mu$ gを3回接種します。また、ワクチン以外の予防薬は高力価の $\gamma$ -globulinですが、これを注射して行きますとB型肝炎を予防できます。ということではありますが、これはたいへん高価です。一本約50,000円ほどするのではないかと思います。まあ50,000円払って、旅費を払って台湾に行くのだったら、日本のトルコ風呂の方がよほど安くあがると思いますが。

それで、私の大学の内科の先生が、日本のトルコ風呂の女性の調査をいたしまして血液を取りまして、HBs抗原を調べました。台湾は20%ですが、日本は1.5%、まったく普通の人と変わりません。たいへん安全であります。ですから台湾に行くぐらいだったら、日本のトルコ風呂でおすましになった方が、B型肝炎に感染するチャンスは少ないということでもあります。

ただ、そのHBs抗体の方では日本のトルコ嬢の陽性率が実に50%であります。50%というのは、これは日本ですと、外科の医者なみであります。それでトルコ嬢と外科の医者とは同じだと最近言っているのですが、その感染するチャンスがたいへん高いということでもあります。

これは外科のお医者さんですが、年齢別に20才台、30才台、40才台、50才台ととってありまして、何%の人がB型肝炎に感染してHBs抗体を持っているかということを示しております。そうしますと、20才台で病院に勤務しはじめた時は、10%しか感染してなくて、その程度しか抗体をもっていなかった。

30才台になりますと25%，それから40才台になりますと40%という。あの血液をあつかっている人というのは、非常にB型肝炎に感染するチャンスが高いわけです。ですから、トルコ風呂の女性のような非常に多くの人と接触する人、外科の医者でトルコ風呂の女性とまったく同じカーブであります。

それで、B型肝炎の話はだいたいこれで終りにします。

次に、すくなくともインドとかビルマには、日本と異った型の非A非B型肝炎がございまして、これは致死率が非常に高いという特長をもっております。

ちょっと逆になりましたが、日本にも非A非B型肝炎とよばれる肝炎がございまして、まだ肝炎ウイルスは見つかっていません。

それでいま、病院で輸血に使います血液は全部HBs抗原でB型肝炎ウイルスを持っている人の血液をscreeningしております。昔は30%から50%，多いときは輸血した人の50%が肝炎になっていました。それが、あの献血制度に変わって、20%に減ったのです。そしてHBs抗原で献血者をscreeningするようになりまして、それがさらに減ったのですが、まだ輸血後肝炎が10%あるいは11%に、これは日本の数字ですが、おこっております。

アメリカでも日本でも、だいたい輸血例の10%が肝炎になっています。ところがその肝炎は、B型ではなく非A非B型という肝炎なのです。

さらに、非A非B型というのは輸血で感染するだけでなく、日本には非常に多いのです。だいたい散発性の急性肝炎のA型とB型および非A非B型の比率は、日本では2 : 3 : 5といわれています。日本は、その汚染地区であります。これは南方でどのくらいあるのかというのは、まだ南の方ではB型肝炎そのものの確定診断がすべての国でつけられる状態ではないので、非A非B型肝炎がどの程度多いのかということはわかっていません。

その点で、先進国ではその調査がされてまして、これは百分率ですがA型とB型と非A非B型の比率であります (Table 3)。

	A	B	non-A, non-B
Australia	29	50	21
England	31	51	18
Germany	15	55	30
Greece	10	76	14
Sweden	23	63	14
U.S.A.	18	56	26
Japan	20	32	48

Table 3. Ratio of hepatitis A, B and non-A, non-B among sporadic acute hepatitis.

このパーセンテージでもおわかりいただけるように、ヨーロッパでは日本ほど多くない、その反面日本はたいへんな汚染国です。

ですから、その南方はもっと多いと思うのですが、そのへんが、まだわかっていないというのが現状であります。

ここ静岡県の清水市というところに数年前、非A非B型肝炎の流行がありまして、輸血とかによらず、あるいは散発性の肝炎だけでなく、流行もおこるという事実が示されております。

それで、困ったことに非A非B型肝炎とB型肝炎を比較いたしますと、非A非B型肝炎というのは、ひとくちで申しますと、症状はB型肝炎よりも軽いのです。黄疸の出る率も少ない。ところが、一方では慢性化率がべらぼうに高い。大人が感染してもその3分の1が慢性化します。

B型では、大人が感染して慢性化する率は非常にすくないのと非常に対照的です。ただB型は子供は感染するとよく慢性化します。非A非B型というのは慢性化する傾向が強い。ということで今、臨床の先生は非常に困っています。輸血後肝炎、あるいは非A非B型が散発性におってもそれがなかなか治らない。症状は軽いのでありますが、やはり20年たちますと肝硬変になり、いずれ肝癌になって死んでしまう。

いま、チンパンジーで実験をしておりますが、チンパンジーの急性肝炎で肝機能異常を示す transaminase の値ですが、それが上りまして、こう下がって、この時期になると普通、人間の患者さんだったら、これはおそらく橋本先生でも「肝炎はなおったから、もう退院して何でもやっていいよ。」とおっしゃるにちがいない (Fig. 12)。

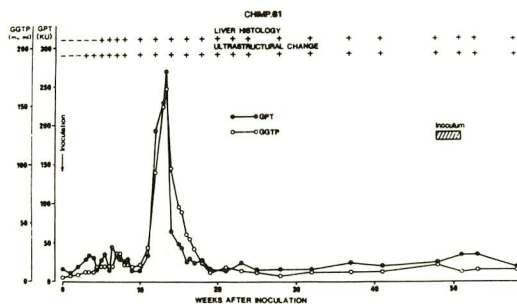


Fig.12 Clinical course of a chimpanzee who become carrier after acute non-A, non-B hepatitis.

ところが、チンパンジーは気の毒なことに毎週採血と肝生検をされます。その肝臓の生検像を電子顕微鏡で調べますと、ずーっと異常があるわけです。

感染後一年目の血清をとりまして、他のチンパンジーに接種してもまた肝炎になるわけです。つまり、こういう急性肝炎になって治ったと思っても、非A非B型というのはcarrierになってしまふ。で、いずれは肝硬変になるかもしれない。

ということで今、この肝炎のウイルス探しを一生懸命にやっているところであります。

これは南の方にどのくらいの率であるのかは、はっきりしていませんが、いろいろ調べてみますとそれは日本の非A非B型とまったく型が違っていて、インド、ビルマ、それからパキスタンあたりには、A型肝炎に似た非A非B型があることが、はっきりしてきました。これは致死率がきわめて高く、妊婦が感染した時は20%死亡します。そういうウイルスがあります。このインド、ビルマの非A非B型肝炎では、27nmのウイルス粒子を発見したという報告もあります。しかし、そういうように肝炎ウイルスでは解決していない問題がたくさんございます。

これは、ことに南方海域には多いわけではありますが、日本でもまだ完全にコントロールされているわけではございません。

こんなところで終らせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

#### 参 考 文 献

- 1) 森次保雄, 田中智之, 志方俊夫: 日本に於けるA型肝炎の予備的調査. *肝臓* **19**: 237-245, 1978.
- 2) Provost, P.J., Villarejos, V.M. and Hilleman, M. R.: Suitability of the rufiventer marmoset as a host animal for human hepatitis A virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **155**, 283-286, 1977.
- 3) Shimizu, Y.K., Mathiesen, L.R., Lorenz, D., Drucker, J., Feinstone, S.M., Wagner, J.A. and Purcell, R.H.: Localization of hepatitis A antigen in liver tissue by peroxidase-conjugated antibody method: Light and electronmicroscopic studies. *J. Immunol.* **121**, 1671-1679, 1978.
- 4) Blumberg, B.S.: Polymorphisms of serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused hepatitis. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **40**, 377-386, 1964.
- 5) Shikata, T., Karasawa, T., Abe, K., Uzawa, T., Suzuki, H., Oda, T., Imai, M., Mayumi, M., and Moritsugu, Y.: Hepatitis Be antigen and infectivity of hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* **139**, 571-576, 1977.
- 6) Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T. and Yamazaki, S.: Staining methods of Australia antigen in paraffin sections-detection of cytoplasmic inclusion bodies. *Jap. J. Exp. Med.* **44**, 25-36, 1974.
- 7) 志方俊夫, 吉崎千穂: 激症肝炎におけるAu抗原, 抗体, 補体の免疫病理学的研究. *肝臓* **14**, 87-92, 1973.
- 8) Shikata, T.: Primary liver carcinoma and liver cirrhosis: in *Hepatocellular Carcinoma*-ed. Okuda, K. and Peters, R. L. ed. Wiley, N. Y., 1976. pp. 53-71.
- 9) Brechot, C., Pourel, C., Louise, A. et al.: Presence of integrated hepati-

tis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* (London) **289**, 533-535, 1980.

- 10) Summer, J.: Three recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology* **1**, 179-183, 1981.

### 質 疑 応 答

**司会** ただいま時間の関係で、この非A非B型肝炎についてのお話は大幅にカットなさったようですけれども、私さいしょにご紹介するときに申し忘れたのですが、今のお話にもでてまいりましたB型肝炎の病理組織で肝炎のウイルスを染めるのに、オルセイン染色というのがあります。そのオルセイン染色標本のスライドをお示しになりましたが、じつは志方先生が現在の日大に移られる前の東大の病理におられたころ考察された方法でございます。

現在ではShikata staining (志方染色法) として全世界的に用いられている方法です。

今のお話について後でまた総合討論でもいろいろとご質問いただきたいと思いますが、とりあえず何かご質問したいというような方はいらっしゃいませんか。

はいどうぞ。所属とお名前をおっしゃってください。

**北島** 医学部2年の北島です。今日、HBs抗原によってHBウイルスのワクチンができるということをお聞きしたのですが、そのHBs抗原にsubtypeがあった場合ワクチンを作るのに使ったウイルスと、それとは異なるsubtypeのウイルスでは予防効果に対してワクチンの効力が変わってくることはないのでしょうか。

**志方** あの4種類のsubtypeがございますが、いずれも共通抗原がございます、それをaとよんでおりますが、その分子が大きいものですから、その影響が一番大きいものです。日本のワクチンはいま adrの subtypeでワクチンを作っておりますが、おそらく adwも aywなど全部の subtypeの予防可能でございます。

その点は心配ございません。

**司会** ほかにまだ、いろいろとご質問もおありと存じますが、最後の総合討論の時にまたご質問いただきたいと思っております。

## Hepatitis Viruses and Liver Diseases

**Toshio SHIKATA, M. D.**

Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173.

Department of Preventive Medicine, Institute for Tropical Medicine.

University of Nagasaki, Nagasaki 852.

### Abstract

Viral hepatitis of human being is caused by the various types of hepatitis viruses, such as hepatitis A virus, B virus,  $\delta$  virus and unknown non-A, non-B hepatitis viruses. Although those viruses belong respectively different virus groups, (some one is RNA virus and the other one is DNA virus) the clinical symptoms and histological features of the liver of each viral hepatitis are quite similar.

However, there is some difference among liver diseases caused by each virus. Hepatitis A virus and Indian type non-A, non-B virus only cause acute hepatitis by transient infection. On the contrary, hepatitis B virus and other non-A, non-B viruses cause not only acute hepatitis but also various liver diseases, such as chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to persistent infection.

The incidence of type A hepatitis markedly decreased after World War II in Japan. Whereas, it is still prevalent in South-Asia, Africa and Middle and South-America. Infection of hepatitis A virus is taken place by fecal-oral route. However, there is no evidence for proliferation of this virus in the gut. Hepatitis A virus is only found in the liver, especially in the hepatocytes in the early stage and in the Kupffer cells in the late stage.

The spectrum of the clinical and pathological features caused by hepatitis B virus is unusually broad, it also causes chronic hepatitis, liver cirrhosis, healthy carrier and probably hepatocellular carcinoma due to persistent infection. Recently integration of hepatitis B virus genome into cancer cells of the hepatocellular carcinoma was confirmed by Southern blot hybridization method. Furthermore, several quite similar viruses with hepatitis B virus (hepadna viruses) were disclosed in different animal species, such as woodchuck, Pekin duck, grand squirrel etc. and those viruses also cause chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in each animal

species.

Hepatitis B virus and other hepadna viruses are found mainly in the blood. Therefore, transmission route of those viruses is quite different from hepatitis A virus. Transmission is caused by parenteral routes, such as blood transfusion, intimate contact including sexual intercourse, vertical transmission at birth. Difference of clinical courses and liver diseases caused by hepatitis B virus mainly depend on the age at which hepatitis B virus infects each person. Infection in early life, such as newborn or infant usually does not cause acute hepatitis and cause chronic persistent infection. Some of those hepatitis B virus carriers later develop liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Whereas, if immunologically competent adults are infected with hepatitis B virus, they develop acute hepatitis and later do not develop chronic hepatitis or liver cirrhosis.

Concerning non-A, non-B hepatitis, causative viruses are not yet disclosed. Chimpanzee have a susceptibility for those viruses. Hepatocytes of the infected chimpanzees show characteristic ultramicroscopical features. Recently we developed monoclonal antibody specific for non-A, non-B hepatitis by means of EB virus transformation method of B lymphocytes of convalescent chimpanzee.