

肝臓内科レター

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2019年12月9日

TEL 0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <https://aih-net.com>



「肝臓内科レター第59号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

平成が終わって令和になった今年ですが、早くも押し迫ってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは、C型肝炎の話なのですが、発見までの経緯をまとめようとする、かなり時代をさかのぼっていくことになりました。

＜「黄疸」のなかで「黄熱病」「ワイル病」が診断可能になり「肝炎」の存在が明らかに＞

黄疸の古い記録としては、紀元前4世紀にヒポクラテスが、Thassos という島で発熱と嘔吐を伴い致死率が高い黄疸「icteros」が流行したことを記述しているそうです (J R Army Med Corps 149:121-124:2003)。19世紀の病理学者ウィルヒョウ (Rudolf C. Virchow) は、黄疸の原因は十二指腸の炎症により総胆管に粘液栓ができて胆管が閉塞するためである、として「カタル性黄疸 catarrhal jaundice」と名付け、しばらくはこの説が信じられていました。以前に血栓症の件でも出てきたウィルヒョウの業績や先見性は医学のみにとどまらず素晴らしいのですが、弘法にも筆の誤りがあるもので、その後の剖検や試験開腹などの報告の蓄積から、黄疸の症例には肝実質に壊死を生じているものが多いことがわかり、次第に「肝炎」と呼ばれるようになりました (治療 第33巻 1019-1029:昭和26年)。

ワイル病の病原体「黄疸出血性レプトスピラ」の発見

発見者は福田龍吉・井戸泰 (九大第一内科の初代・第2代教授)。福田龍吉が九大 (当時の福岡医科大) に赴任した明治38年 (1905年) 当時、福岡県の炭鉱では、炭鉱夫に「熱性黄疸」が多発し、罹患者は年間約600~1200名におよび、致死率は30%に上っていた。

福田は「熱性黄疸」が、ドイツ留学時に見たワイル病と同じ疾患と断定し、病原体の研究に着手。井戸が中心となって患者血液をモルモットに接種し発病させ解剖・鏡検し、1914年に黄疸出血性レプトスピラを発見し、1915-16年に発表。診断、治療、予防法も確立し、福田龍吉・井戸泰は1919年のノーベル医学・生理学賞に推薦された。

「レプトスピラ」の命名者は親交があった野口英世。梅毒の研究者でスピロヘータの専門家であった彼は、病状が似る黄熱病を、ワイル病と同一か近縁の疾患と考えてしまい、悲劇的な最期に繋がった。

日本細菌学雑誌69:589-600, 2014 日内会誌44:92-95, 1956
Yale J Biol Med. 83:77-85, 2010 日本医学史雑誌58:208, 2012
Wikipedia「レプトスピラ症」「井戸泰」「野口英世」より

は、熱帯地区に兵士を派遣するため、特に死亡率が高い黄熱病については、予防注射を行っておく必要があると考えられていました。

1886年にドイツの Adolf Weil が初めて報告したワイル病は、「黄疸出血性レプトスピラ」(スピロヘータ族の細菌：ネズミなどの野生動物が自然宿主) が、汚染された土壌や水中から経皮感染して発症する「レプトスピラ感染症」の重症型で、高熱、黄疸、出血傾向、腎障害を生じる疾患です (Wikipedia「レプトスピラ症」)。

例えば、第一次世界大戦のヨーロッパの前線は、熱帯ではありませんが、塹壕が掘りめぐられ地面はぬかるみ異臭が立ち込め、ワイル病をはじめとした伝染病の巣窟となっていました。熱帯地区まで含めると黄熱病やマラリアもあり、ウイルス性肝炎はこれらに紛れていたわけで、AST/ALT も測定できない時代に、鑑別診断は難しかったことが想像されます。

黄疸を生じる疾患にはウイルス肝炎以外に、マラリアや黄熱病やワイル病という致死率の高い伝染病があります。黄熱病は熱帯地方を中心に蚊が媒介する感染症で、重症例は発熱、腎障害、出血、黄疸を生じ、死亡率は30-50%とされており、野口英世がこの研究中に罹患して死亡したことはよく知られています (Wikipedia「黄熱」)。黄熱病の病原体はフラビウイルス科のRNAウイルスで、1928年にはウイルス学者 Max Theiler が黄熱ワクチンを開発し、1951年にノーベル医学・生理学賞を受賞しています (Wikipedia「マックス・タイラー」)。第二次世界大戦時の米国・英国で

英国の医師 Frederic MacCallum (彼の功績は後述) は、1971 年に行った講演で、ウイルス肝炎発見までの過程において、稲田らのレプトスピラの発見は非常に重要な出来事の一つで、これによってウイル病ではない流行性肝炎の存在がはっきりした、と述べています (Can Med Assoc J.106;Suppl 423-6:1972)。

<「流行性肝炎」「血清肝炎」から、「A 型肝炎」「B 型肝炎」の疾患概念の確立へ>

種痘に始まった予防接種は、多くの人を感染症から守ってきた近現代医学の大きな成果ですが、19 世紀の終わりから天然痘や麻疹、黄熱病に対する予防注射後に肝炎の発生が報告され始めました。中でも、第二次大戦時の米国陸軍では、兵士への黄熱病の予防注射で肝炎が 4-5 万人規模で発生し、死亡者も出たため大きな問題になりました (Cold Spring Harb Perspect Med. 5:a021345:2015)。

一連の主たる原因は、針の使い回しよりも予防接種の材料にありました。例えば黄熱ワクチンは、弱毒ウイルスを培養液からフィルターを通して精製する際に、水や生理食塩水で希釈するとウイルスが壊れやすく、これを防ぐための安定化剤として大量の血清が必要で、動物の血清はアナフィラキシーの問題があるため、ヒトの血清でなければならなかったそうです (Yale J Biol Med. 83:77-85:2010)。また、麻疹ワクチンが開発されたのは 1960 年代で、それまでは、罹患急性期の患者血清 (麻疹ウイルスを含む) と免疫血清 (過去にその疾患に罹患したか、もしくは予防接種を受けた人の血清) が同時に投与されていました (予防衛生協会 HP「ワクチンによる感染症の根絶 (5) : 麻疹」)。免疫血清の投与は、免疫グロブリンの投与と同義で、ワクチン接種のせいでその疾病を発症してしまう危険性の回避や、接種直後からの感染防御対策にもなり得る、とても効果的な方法です。ただし、ワクチン製造用にしても免疫血清用でも、その材料が、健康状態確認は問診のみ (!) の多数の供血者のものを混ぜたプール血清であったことが問題だったわけです。皮肉なことですが、プール血清が使用されたことの原因の一つは、たとえ何らかの (未知の) 病原体が入っていても、誰かが抗体を持っていれば中和されるので、より安全と考えられていたためでした (Proc R Soc Med. 39:655-7:1946)。

英国の黄熱病ワクチン製造・開発の責任者であった Frederic MacCallum は、安全なワクチンを作るべく 10 年にわたって研究 (「ボランティア (多くは囚人)」の人体実験を含む) を行ない、予防接種後肝炎の原因は、当初は当然のように疑われた黄熱ウイルスではなく、プール血清が原因であることを突き止め、「血清肝炎 serum hepatitis」という概念ができました (Proc R Soc Med. 31:799-806:1938、同 39:655-7:1946)。そして、感染経路と潜伏期の違いから、水・食事などの経口感染による流行性肝炎を「A 型肝炎」、血清か輸血によって生じるものを「B 型肝炎」と呼ぶことを提唱しました (Lancet 2:691-692:1947)。

<「B型肝炎ウイルス」と「A型肝炎ウイルス」の発見>

流行性のウイルス肝炎についての決定的な研究は、米国の小児科医 Saul Krugman らによって行われました。この研究は、後に倫理的な観点から批判と論争が起きることになります (1999 年度大阪市立大学インターネット講座「人体実験の倫理学」)。彼らは不潔な環境で肝炎が蔓延していた知的障害児の施設「Willowbrook State School」で、2 回肝炎を発症する児童がいることに注目し、これが 2 種類の異なるウイルスによって生じるものではないかと考え、施設の児童を使って感染実験を繰り返しました。そして、① A 型肝炎ウイルスは、潜伏期後期から急性期に糞便および血清に存在し回復期には検出されないこと。② B 型肝炎ウイルスを含む血清は、口 (粘膜) および接種により感染性であること。③ B 型肝炎は、長期にわたる密接な身体的接触の条件下で広がること。④ 肝炎が蔓延した施設で、2 つの免疫学的に異なる肝炎株「MS-1」「MS-2」が確認され、(潜伏期などの特徴は) 「MS-1」は MacCallum が提唱した「A 型肝炎」、「MS-2」は同じく「B 型肝炎」に一致した、などの結果を得ました (JAMA 200:365-73:1967、Yale J Biol Med. 49:199-203:1976)。

その後、これらの研究と全く関係がない経緯でオーストラリア (Au) 抗原 (HBs 抗原) が発見されます (JAMA191:541-546:1965)。発見者として 1976 年にノーベル医学生理学賞を受賞した米国の Baruch Blumberg は医師・遺伝学者で、本来はいろいろな疾病への罹患しやすさの違いに関する遺伝的多様性を調べ

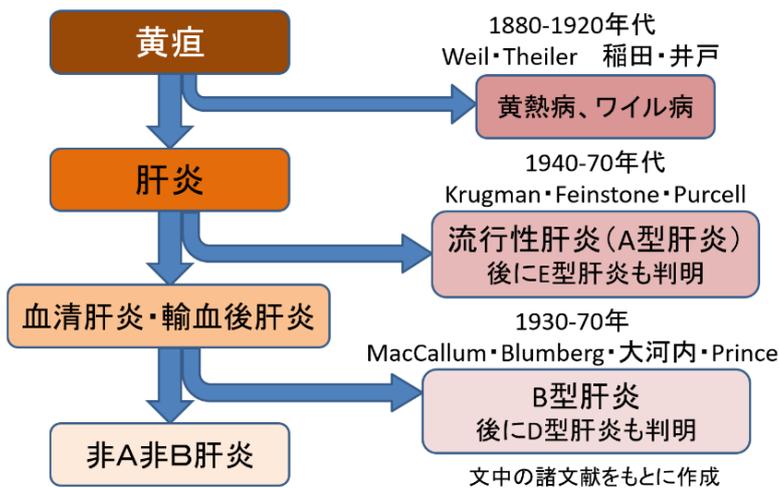
るため世界中を旅して血清を集めていました (Wikipedia 「Baruch Samuel Blumberg」)。Blumberg に薫陶を受けた共同研究者で、後に C 型肝炎ウイルスの発見に大きく関わる Harvey Alter 博士 (血液内科医) は、アメリカ国立衛生研究所 NIH の研究室でオークテルローニー法 (寒天ゲル拡散法: 薄い寒天板で、抗原もしくは抗体を含む血清や液体を各々の孔に入れて拡散させ中間地点の抗原抗体反応を見る) を延々と繰り返しているうちに、アボリジニの血清中の Au 抗原と輸血歴がある患者血清の抗体が反応した沈降線を見つけました (Hepatology 59;4-12:2014)。

当初、この抗原の病的意義は不明でしたが、Au 抗原陰性だった Blumberg 研究室の研究者が肝炎を発症して Au 抗原が陽転化したことから肝炎との関連が疑われ始め、米国で Alfred Prince (ニューヨーク血液センター)、日本で大河内一雄 (東大輸血部、後に九大中央検査部教授) が輸血後肝炎とオーストラリア抗原の関連を確定する結果を発表しました (Lancet 2;462-3:1968、Vox Sang 15;374-85:1968)。さらに、英国のウイルス学者 David

Dane が、Au 抗原陽性の血清と、抗体陽性の血清を混ぜて反応・凝集させて電子顕微鏡で撮影する「免疫電顕」という方法で、ウイルス本体 (Dane 粒子) を撮影することに成功しました (Lancet 1;695-8: 1970)。

B 型肝炎ウイルスが発見されると研究者達は当然 A 型肝炎ウイルスの発見を目指すわけで、1973 年には、米国の Stephen Feinstone 博士が、同様の免疫電顕法 (前述の Krugman の「MS-1」株の感染実験に志願した囚人の糞便試料を、回復期の患者血清と混ぜて反応させた) で A 型肝炎ウイルスを同定しました (Science 182;1026-28:1973)。

「黄疸」から「非A非B肝炎」の疾患概念までの経緯



これらのウイルスの同定は、抗原抗体検査で疾患の有無が判定できるようになることを意味します。「非 A 非 B 肝炎」という診断のためには、これらのウイルスの発見と除外が必要であり、これで新たな肝炎ウイルスを探す土台ができたことになりました。

今回は、ようやく C 型肝炎ウイルス同定についての話になります。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30