

綜 説

A型, B型肝炎研究の最近の話題

古 田 精 市

信州大学医学部第二内科学教室

SOME ASPECTS IN RECENT ADVANCES IN THE STUDIES ON HEPATITIS TYPE A AND B

Seichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words; A型, B型肝炎 (hepatitis type A and B)

HBe 抗原 (HBeAg)

B型肝炎ワクチン (hepatitis B vaccine)

インターフェロン療法 (interferon therapy)

受動免疫 (passive immunization)

はじめに

黄疸の原因の一部が伝染性であることはすでに8世紀頃より推定されていたにもかかわらず、その感染因子が同定されないまま10世紀余経過した。19世紀半ば Virchow がこのような黄疸による死亡例の剖検所見より、その原因を消化管の一連のカタル性炎症の一部としての胆道系の病変によるものと考え、カタル性黄疸と命名し、長い間この病名が用いられてきたことは周知のごとくである。その後軍隊生活者をはじめ、一般市民の間にも多くの黄疸患者の大流行が各地でみられ、20世紀のはじめに McDonald によりその原因がウイルスによるものである可能性が予言された。しかしその後ウイルス学者や肝臓病学者により肝炎ウイルスの発見に必死の努力が重ねられながら、その姿がとらえられないままさらに半世紀が過ぎた。

1965年、血清学者の Blumberg^{ら1)}により、オーストラリア原住民の血清中にみいだされた一本の沈降線の発見に端を発し、1968年、Okochiと Murakami²⁾、Prince³⁾によりそれぞれ独立に同様の沈降線が輸血後の肝炎と密接な関係にあることがみいだされるにおよんで、ややもすればあきらめられていた肝炎ウイル

スの発見への糸口がみいだされ、その研究が焦眉の課題となり、今日のB型肝炎ウイルス (HBV) としてようやくその正体がわれわれの眼にみられうようになった。

一方A型肝炎の研究もB型肝炎のそれと並行して行われていたが、Krugman^{ら4)}により、異なった2種類の感染性のある血清による人体接種実験での交叉感染がみられることが確認され、その1つが血清学的反応よりB型肝炎として確立され、他方がA型肝炎であることが推定されていた。1973年 Feinston^{ら5)}が免疫電顕法によりボランティアにおける実験的急性肝炎の急性期の糞便中からHBVと異なったウイルス粒子を発見し、これがA型肝炎ウイルス (HAV) であることが同定された。かくしてHAV, HBVについては、血清学的、ウイルス学的な研究から、さらに最近ではそれらの分子生物学的な研究へと著しい発展をみるに至った。

他方A型、B型肝炎が確実に診断されるようになるにつれて、これらのいずれにも属さない、第3の非A非B型 (NANB) 肝炎の存在が確実となり、散発例の約40%、輸血後肝炎 (PTH) の80~90%がNANB型肝炎であること、とくにPTHのNANB型肝炎の

慢性化率が著しく高いことなどより大きな問題としてクローズアップされるようになった^{6)~12)}。しかし NANB 型肝炎の起因ウイルスについては、血清中、肝組織中に NANB ウイルスらしい粒子をみいだしたとする2~3の報告があるものの^{13)~17)}、HAV、HBV の発見の過程において確立された研究方法によっても今なお衆目の納得する成果はえられていない。PTH で NANB 型肝炎が90%前後におよぶことは、NANB 型肝炎ウイルスキャリアーが多数存在することを示しているが、それらキャリアーをスクリーニングする方法が現段階では全くなく、その解決が急がれている現状である。

ここではA型およびB型肝炎に関する最近の研究状況と、その予防ならびに治療について話題となっている2~3の問題について述べる。

I A型肝炎

A型肝炎の感染経路は経口感染が主であって、輸血後のA型肝炎はこれまでに全く報告されていない。ただたまたま HAV に感染し、その潜伏期にあると考えられた供血者からの血小板の受注をうけた患者でA型肝炎と推定された例の報告をみるにすぎない¹⁸⁾。HAV の感染による viremia は短期間で、ウイルスは糞便中に排泄されるが、肝炎発症例では黄疸発現時ないしはその数日後にはすでに糞便中にも HAV は検出されなくなる¹⁹⁾²⁰⁾。すなわちA型肝炎ではウイルスの chronic carrier state が成立している可能性あるいはそのような報告はなく、この点はB型、NANB 型肝炎と著しく相異しており、臨床的にもA型肝炎例から慢性肝炎に移行した報告がみられないことと関連しているものと考えられる。

A型肝炎が経口感染によるものであることから、飲料水や食物などを介しての感染により本邦でも小学校その他の施設での大流行例や、特定の地域での集団発症例が報告されている^{21)~25)}。散発性急性肝炎の約20%がA型肝炎であるが¹¹⁾、これら症例の感染源については全く不明である。

A型肝炎の大部分は小児から青年層にみられ、教室例の最年長例は36才である¹¹⁾。このことは本邦における一般住民では35才前後を境にして、それより若年層では抗 HA 抗体陽性者が少なく、これらの年齢層が易感染状態にあることと一致している²⁶⁾。A型肝炎はその地域での衛生環境状況や、地理病理学的にもその発生頻度が著しく異なっている²⁷⁾²⁸⁾。最近東南ア

ジアや中近東への旅行者あるいは長期滞在者でA型肝炎に罹患する例が多く、これら地域への出張者に対する肝炎予防対策が問題になっている²⁹⁾³⁰⁾。

A型肝炎の診断には、糞便中に電顕法で HAV 粒子を検出する方法、血中での抗 HA 抗体価を急性期と回復期で比較するか、または血中の IgM クラスの抗 HA 抗体を検出する方法、ならびに糞便中での IgA クラスの抗 HA 抗体を検出する方法などが現在行われている。糞便中での HAV は先述のごとく発症後短期間で陰性化するので、患者が受診した時点ですすでにその検出成績が陰性に終わることが多い。血中抗 HA 抗体の検査には immune adherence hemagglutination 法 (IAHA 法) や RI法があるが、IAHA 法では精製 HAV を抗原として必要とするためにその実施は限られており、現在 HAVAB-kit (Abott社) による RI 法が用いられている。HAVAB-kit による抗 HA 抗体価を pair 血清間で比較する場合、初回血清が発症後早期に確保される必要があり、発症3週間以後の初回血清と回復期血清での抗 HA 抗体を比較する場合、その判定が困難であることが多い。このような場合には初回血清中の IgM クラスの抗 HA 抗体を検索する必要がある³¹⁾。糞便中の IgA クラスの抗 HA 抗体は過去の感染により血中に IgG クラスの抗 HA 抗体が陽性の場合には検出されず、HAV の急性感染例では血清トランスアミナーゼ値が最高値に達する頃から3~4カ月にわたって検出されるので³²⁾、とくに劇症肝炎で早期に死亡し、回復期血清がえられず、かつ血中の抗 HA 抗体が未だ陽性化しないような場合のA型肝炎の診断にはもっとも有力な方法である³³⁾。

病理組織学的にA型肝炎では門脈域周辺の炎症性細胞反応が主体であり、B型肝炎のそれに比べて中心静脈周辺の病変が軽度であるとされている³⁴⁾³⁵⁾。しかしA型肝炎の中には劇症肝炎の経過をとる例も報告されていることを考えると³³⁾³⁶⁾、中心性ないしは広範な実質壊死を示す例もあることは否定しえないように思われる。

HAV は直径 27nm の球形粒子で、ウイルス核酸は単鎖 RNA であり、その長さは 1.7 μ m、分子量は 1,900,000 dalton とされている。カプシド蛋白は 29,500, 24,000, 22,000のポリペプチドで構成されており、ピコルナウイルス群と類似の構成を示している。エーテル、酸、60°C、60分の熱処理などに安定で、4,000倍ホルマリン処理、100°C、5分間の熱処理に

より失活するなどその物理化学的性状はエンテロウイルス属に類似している³⁷⁾。

A型肝炎の感染防止対策としては衛生環境の改善がもっとも重要であるが、とくにHAVの汚染地域への海外旅行の場合には、通常使用されている γ -globulin製剤による受動免疫によりほぼ完全に予防することができる³⁸⁾³⁹⁾。ただ長期滞在者については数カ月毎に繰り返し注射する必要がある。最近 Provost と Hilleman⁴⁰⁾は *in vitro* でのHAVの増殖実験に成功しており、将来これを用いてA型肝炎ワクチンが開発されればA型肝炎の予防が完全に行われることになるであろう。

II B型肝炎について

B型肝炎については枚挙にいとまない程の多数の研究報告があり、また多くの総説も発表されているので、ここでは臨床上問題になる2~3の点を中心にのべ、併せてHBVならびにそれに関連した抗原・抗体系のうち、とくにHBe抗原・抗体系についての最近の進歩についてのべる。

HBV関連抗原としてはHBs抗原、HBc抗原、HBe抗原の3種類が確認されていることは周知のごとくである。これらはDane粒子と呼ばれている直径42nmの球形の粒子であるHBVの中にそれぞれ組みこまれているものと、Dane粒子とは別個に血中に存在しているものがある。HBc抗原、HBe抗原はdouble shellの芯(core)の中に含まれ、HBs抗原はcore表面を被っているエンベロープに相当する抗原である。

本邦では人口の約2%、すなわち約200万人がHBs抗原保有者であるといわれている。これらの大多数例はあきらかな肝病変をみとめない、いわゆる無症候性のHBs抗原キャリアー(以下単にキャリアー)であるが、なかには何等の自覚症状を示さないにもかかわらず、肝には組織学的に慢性肝炎や肝硬変をみとめる場合もある⁴¹⁾。これらキャリアーがどのような経過をとるかについてはかならずしもあきらかにされていない。著者らが肝生検により組織学的に肝炎、肝硬変等の病変をみとめないキャリアーについて定期的に経過を観察した例においては、肝炎発症例は全員が男性で、血中HBe抗原陽性例が多く、家族内に肝疾患をみとめ、HLAタイプではB₁₃保有者に肝障害の発生が高率である傾向がみとめられた⁴²⁾。したがってこのような因子を背景にもっているキャリアーについて

は厳重に経過を観察してゆく必要がある。これに対して抗HBe抗体陽性のキャリアーからは現時点までの観察では1例も肝炎の発症をみとめていない。

B型急性肝炎の大部分は血中HBs抗原は1~2カ月以内に陰性化し、これらの例から慢性肝炎に移行することはきわめて稀である。これに対して長期間にわたってHBs抗原が持続的に陽性の急性肝炎例ではその多くが慢性化する。すなわちB型急性肝炎例では血中のHBs抗原を経時的に検索することによりその予後を推測することができる。これらHBs抗原の一過性陽性例と持続陽性例について、IAHA法により抗HBe抗体を検索すると、一過性陽性例では発症から数週間にはじめて陽性化するのに対して、持続陽性例では初期から抗HBe抗体が高力価である⁴³⁾。またRI法で初期血清の抗HBe抗体の免疫グロブリンクラスを検討すると、一過性陽性例ではIgMクラスであるのに対して、持続性陽性例の場合には初期からIgGクラスである⁴⁴⁾。これらのことよりHBs抗原が持続性陽性のB型急性肝炎はキャリアーからの発症例と考えられ、一過性陽性例の大部分がHBVの急性感染による急性肝炎であるのと異なっていることがその経過の相異として反映されるものと考えられている。

HBe抗原はHBs抗原陽性例の感染性と密接に関連しており、その背景として、HBe抗原陽性血清中にはDane粒子が多く、DNA-polymerase活性が陽性であることが知られている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。HBe抗原の産生場所については未だあきらかにされていないが、肝内では肝細胞核内にHBc抗原とともに局在している。

血中では物理化学的に異なった2種類のHBe抗原が存在する⁴⁷⁾。すなわち1つは1.33mol硫酸で沈澱し、その分子量はIgGより大きく、電気泳動上では β ~ γ グロブリン領域に泳動され、等電点はpH5.7である。他の1つは、1.33molの硫酸では沈澱せず、IgGより分子量が小さく、 γ グロブリン領域に泳動され、等電点はpH4.8である。抗原性についてはこの2種類のHBe抗原は全く同一である。このような2種類のHBe抗原の意義について高橋ら⁴⁷⁾は、ヒトのB型急性肝炎および実験的に感染させたチンパンジーのB型肝炎における血中HBe抗原を経時的に観察したところ、肝炎の経過とともに小分子のHBe抗原から徐々に大分子のHBe抗原に移行していき、ついにHBe抗原が消失して抗HBe抗体が出現することをみとめ、HBVの感染からの時間的推移と密接に関係していることをみとめている。NeurathとStrick⁴⁸⁾

は HBe 抗原が host の免疫グロブリン、とくに IgG₄ の性格を有し、HBV 感染にさいしてつくられた抗体のイデオタイプではないかと推測し、これを支持する現象として抗 HBe 抗体陽性例で RA 因子が高率に検出されることが報告されている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。高橋ら⁴⁷⁾は抗 IgG 抗体を吸着させたアフィニティーカラムを用いることにより大分子の HBe 抗原が完全に捕捉されることから大分子の HBe 抗原は IgG と密接に関連して存在することをみとめている。しかしこの大分子の HBe 抗原を解離しても HBe 抗原活性と抗 HBe 抗体活性を証明することはできなかった。また著者ら⁵¹⁾は、抗 HBe 抗体とリウマチ因子 (RA 因子) との関係について検討し、キャリアーでは HBe 抗原陽性例には RA 因子は全く検出されず、抗 HBe 抗体陽性例の多くに RA 因子が検出されたが、慢性肝炎患例では HBe 抗原陽性例でもかなりの例に RA 因子が陽性であることをみとめた。すなわち高橋ら、著者らの成績は Neurath らの推測に対する反証的な成績である。

HBe 抗原陽性血清中に Dane 粒子が多く、DNA-polymerase 活性が陽性であることは先にのべたが、この Dane 粒子と HBe 抗原との関係については長い間不明であった。最近高橋ら⁵²⁾は、精製 Dane 粒子の core をプロナーゼあるいは SDS で処理することにより、core 中の分子量 19,000 と 45,000 のポリペプチドに HBe 抗原活性が存在することをあきらかにした。また Arnold ら⁵³⁾、吉沢ら⁵⁴⁾により HBe 抗原が肝細胞核内に局在することを蛍光抗体法により示した。このことは従来、HBe 抗原陽性例では肝細胞核内に HBc 抗原が高率に検出されるが、抗 HBe 抗体陽性例では核内の HBc 抗原は検出されないか、あるいはきわめて稀にしか検出されないとする成績と一致する。抗 HBe 抗体陽性の HBs 抗原陽性血中には Dane 粒子、DNA-polymerase 活性がみられない原因については不明であるが、抗 HBe 抗体陽性の状態にある HBV 感染の時期には肝内での HBc 抗原の産生が著しく減少しているためであろうと考えられる。

HBV のウイルス学的研究の最近の進歩の中で注目されているものに遺伝子クローニングの問題がある。フランス、イギリス、アメリカの分子生物学者により、HBV の DNA をプラスミドに結合させ大腸菌の中で増殖させる遺伝子操作を行い、活性を有する HBV 抗原物質を大腸菌に作らせることに成功した⁵⁵⁾⁵⁶⁾。

HBV と肝癌の発生との間に密接な関係があることは従来より知られているが、今後このような HBV 遺伝子のクローニング、その遺伝子産物の解明にともなって HBV と肝癌の発生との関係が分子生物学的な面より一層明確に解明されることが期待される。

III 受動および能動免疫による HBV 感染の予防

抗 HBs 抗体が HBV 感染に対する防禦抗体であることより、抗 HBs 抗体含有 γ グロブリンによる受動免疫および HBs 抗原ワクチンによる能動免疫による HBV 感染予防が社会医学上重要な問題となっている。

現在一般に用いられている γ グロブリン製剤中の抗 HBs 抗体価は低く、HBV 感染の予防効果は期待できない。本邦では現在、抗 HBs 抗体陽性血から分離された、PHA 法で 16,000~32,000 倍の高い抗 HBs 抗体価をもった特殊の γ グロブリン製剤 (HBIG) が造られ用いられている⁵⁷⁾⁵⁸⁾。HBIG 投与の対象としては HBe 抗原陽性の母親から生まれた子供で、その際の臍帯血中の HBs 抗原が陰性の例、および事故により HBV 感染をうけた場合 (48 時間以内) である。現在これらの対象例に対しての HBIG 投与による HBV 感染の予防効果はほぼ確実である。しかし受動免疫の場合には投与された抗 HBs 抗体は 2~3 カ月後にはその抗体価が低下し予防効果が著しく減弱するので、感染の危険が持続している場合には繰り返し HBIG を投与する必要がある。

HBs 抗原による B 型肝炎ワクチンの開発は早くから研究されていたが、*in vitro* での HBs 抗原の増殖に成功していないために、ワクチンに用いる HBs 抗原はヒトの HBs 抗原陽性血から精製せざるをえない⁵⁹⁾⁶⁰⁾。この場合 HBV (Dane 粒子) の除去、不活化を行わなければならない。また精製 HBs 抗原中にヒトの肝特異抗原、肝細胞膜抗原が存在する可能性も否定できず、それによる副作用の問題や、あるいは精製ワクチンの如何、その投与方法による抗 HBs 抗体価の上昇の差など、その普及までにはなお解決されなければならない問題が残されている^{61)~65)}。

現在アメリカ、フランス、西ドイツ等においてはすでに一部の HBV 汚染の危険が高い職域において B 型肝炎ワクチンの投与が試みられているが、一般住民に広く用いられるまでには至っていない。我が国においても厚生省の肝炎研究連絡協議会の B 型肝炎ワクチン研究班において、現在チンパンジーでの安全性と有効性が確認され、ヒトに試みられようとしている段階に

ある。

HBs 抗原の精製にあたっては、HBs 抗原価の高いヒトの血液を用いるのがもっとも効率がよいのは言うまでもないが、そのような血液の多くは HBe 抗原が陽性であり、したがって HBV の混入の危険性も大きくなる。欧米では HBs 抗原陽性血を大量集めることが困難であるために HBe 抗原陽性血から HBs 抗原を種々の方法により精製しているが、我が国では HBs 抗原陽性者の頻度が高いためにそのような血液を大量確保することは欧米に比べて比較的容易であり、高橋（北研）らにより HBV の汚染のもっとも少ない抗 HBe 抗体陽性血より精製されている。精製 HBs 抗原は熱処理（100°C、90秒あるいは 60°C、10時間）およびホルマリン処理（1:4,000~1:10,000）により HBV の不活化は十分行われるようである^{63）}。

B型肝炎ワクチンの投与方法についてはなお確立されているわけではないが、Maupas（フランス）ら^{64）}は、HBV 汚染の危険の高い人工透析施設のスタッフと患者に、初回と1カ月後および1年後の3回ワクチンを投与し HBV 感染率をワクチン非投与のそれと比較している。ワクチン投与後に抗 HBs 抗体が陽性化した例では3.3%が HBV の一過性感染をうけたにすぎず、肝炎発症例は全くみられなかった。一方ワクチン投与にもかかわらず血中に抗 HBs 抗体が陽性化しなかった例では45%が HBV 感染をうけ、そのうち25%が持続感染例となっている。これに対してワクチン非投与例では実に87.2%と高率に HBV に感染し、そのうち80.6%が持続感染例になっている。

投与ワクチン量としては40~50 μ g/1回が用いられており、1カ月間隔で2回投与した場合60~80%の例が抗 HBs 抗体が陽性化している。アメリカでは現在 Szumness らにより HBV 感染の危険の高いグループを中心にかなり多数のヒトへの投与が試みられているが、これらグループにおける HBV 感染防止の効果についての結論はなお数年後に待たざるをえない段階である^{65）}。

このように B型肝炎ワクチンについては現在なおその有効性を特殊のグループに限って試みられている状況であるが、B型肝炎ワクチンにより HBV の感染の防禦に成功すれば肝炎から肝硬変、ひいては肝癌の発生に対しても予防的に働く可能性があり、その成果に大きな期待がよせられている。

IV インターフェロン (IF) による B型肝炎の治療

前項において HBV 感染の予防についての最近の話題をのべたが、現在本邦においては約200万人余が HBV の持続感染者すなわち HBs 抗原キャリアーであるといわれている。HBV の持続感染例に対する抗ウイルス剤としての IF 治療は早くから着目されていたが、IF が種特異性であり、ヒト由来の IF を大量産生することが困難であったためにその臨床応用は遅延として進まなかった。最近ようやくヒト2倍体線維芽細胞を用いた IF (F-IF) やヒト白血球由来の IF (L-IF) の大量生産が可能となり、慢性肝炎の治療に試みられるようになった。しかし現在なお精製 IF の純度、安全性、投与方法による血中濃度ならびにそれに伴う効果等の問題について十分解決されているわけではなく、また使用可能な IF の量的制約もあり、現時点では IF 治療の対象はごく限られている。すなわち臨床的に治療効果が期待でき、かつその判定がウイルスマーカーの面からも検討できる B型慢性肝炎活動型に限定されている。

1976年 Greenberg ら^{66）}は1日 $6 \times 10^8 \sim 17 \times 10^4$ u/kg の L-IF を HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、DNA-polymerase 活性が陽性の慢性肝炎例に投与したところ、HBe 抗原、DNA-polymerase 活性の低下ないしは陰性化をみとめ、長期間にわたって投与した例では HBs 抗原も著明に低下した例を報告している。この場合短期間の使用では投与中止後間もなく DNA-polymerase 活性が上昇し、再投与により再び急速に低下することより IF が直接 HBV の増殖に抑制的に作用している可能性が示唆される。初回投与量が $1.5 \sim 3.0 \times 10^8$ u/kg では効果がみられていない。

F-IF については Desmyter ら^{67）}が 1×10^7 u を1例の HBs 抗原陽性の活動型の慢性肝炎例に隔日で2週間筋注したところ、肝機能検査成績には変化はみられなかったが、肝細胞核内の Hbc 抗原は投与前では30%の肝細胞に検出されたのに対して、投与後5週間目には僅か3%の肝細胞に Hbc 抗原が検出されたにすぎず、著明な減少がみられた成績を報告している。また Kingham ら^{68）}は 1×10^7 u/日を2週間投与し、血中抗 Hbc 抗体価、DNA 結合能の低下をみとめたことより、HBs 抗原価には変化がみられなかったが F-IF の効果があったものと考えられるとのべている。

Weimar ら^{69）}は F-IF と L-IF は作用機序が異なる可能性のあることを推測している。すなわち彼等は

同量の F-IF と L-IF を 3 例の B 型慢性肝炎患者にそれぞれ 3 カ月の間隔を置いて 2 週間ずつ投与してその効果を比較した結果、F-IF 投与中には HBV 関連マーカーには変化はみられなかったが 3 例とも S-GOT が低下し、6 週後には 1 例では HBs 抗原が陰性化した。これに対して L-IF 投与時には 3 例とも投与中 DNA-polymerase 活性が低下し、S-GOT は 1 例のみに低下がみられた。Dolen ら⁷⁰⁾も F-IF を HBe 抗原および DNA-polymerase 活性陽性の活動性の慢性肝炎例に 1 日 100×10^4 u, 82 日間投与したところ、HBs 抗原は 60 日頃までは不変であったが以後著明に低下し、HBe 抗原、DNA-polymerase とも陰性となり、投与中止後 120 日目においても同様の状態が持続していた。また肝生検所見でも門脈域の炎症性細胞浸潤や壊死像が改善されていた。この場合末梢血中の T-cell が著明に増加していたことより、F-IF は抗ウイルス作用としてよりもむしろ免疫学的機序を介してその効果を示したのではないかと考えられた。Weimar ら、Dolen らのこのような F-IF の成績は先の Greenberg らによる L-IF の成績と異なっており、F-IF と L-IF の作用機序が多少異なっている可能性が示唆される。

IF 誘導剤による HBV 感染の治療に関しては、Purcell ら⁷¹⁾が合成核酸製剤である Poly (I:C) を用いてチンパンジーでの実験的 B 型肝炎について検討し、HBV 関連マーカーの低下をみとめた成績を報告しているが、それらの副作用の面から未だヒトに用いられる段階ではなく、今後副作用のない IF 誘導剤の開発が期待される。

おわりに

以上、A 型、B 型肝炎についての最近の話題の 2～3 の問題についてのべ、併せて B 型肝炎の受動免疫、能動免疫による予防およびインターフェロンによる治療についての研究の現況をのべた。

文 献

- 1) Blumberg, B.S., Alter, H.J. and Visnick, S. : A "new" antigen in leukemia sera. JAMA, 191 : 101-106, 1965
- 2) Okochi, K. and Murakami, S. : Observation on Australia antigen in Japanese. Vox Sang, 15 : 374-385, 1968
- 3) Prince, A.M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA, 60 : 814-821, 1968
- 4) Krugman, S., Giles, J.P. and Hammond, J. : Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. JAMA, 200 : 365-371, 1967
- 5) Feinstone, S.M., Kapiran, A.Z. and Purcell, R.H. : Hepatitis A : Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. Science, 182 : 1026-1028, 1973
- 6) Villarejos, V.M., Visona, K.A., Eduarte, C.A., Provost, P.J. and Hilleman, M.R. : Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica. N Engl J Med, 293 : 1350-1352, 1975
- 7) Feinstone, S. M., Kapikian, A.Z., Purcell, R. H., Alter, H.J. and Holland, P.V. : Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med, 292 : 767-770, 1975
- 8) Galbraith, R.M., Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Gower, P.H., Zuckerman, A.J. and Williams, R. : Non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit. Lancet, 11 : 951-953, 1979
- 9) Norkrans, G., Frösner, S., Nennone, N. and Iwarson, S. : The epidemiological pattern of hepatitis A, B and non-A, non-B in Sweden. Scand J Gastroenterol, 13 : 873-877, 1978
- 10) Müller, R., Willers, H., Frösner, G.G., Gerlich, W., Knocke, K.W., Sipos, S., Deicher, H. and Höpken, W. : The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis : An epidemiological study on viral hepatitis in the Hanover region. Infection, 6 : 65-70, 1978
- 11) 古田精市, 清沢研道 : 非 A 非 B 型肝炎. クリニカ, 6 : 338-342, 1979
- 12) Rakela, J. and Redeker, A.G. : Chronic liver disease after acute non-A, non-B

A型, B型肝炎研究の最近の話題

- viral hepatitis. *Gastroenterology*, 77 : 1200-1202, 1979
- 13) Bradley, D.W., Cook, E.H., Maynard, J. E., McCaustland, K.A., Ebert, J.W., Dolana, G.H., Petzel, R.A., Kantor, R. J., Beiburnn, A.H., Fields, H.A. and Murphy. B.L. : Experimental infection of chimpanzee with antihemophilic (Factor VIII) materials : Recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol*, 3 : 253-269, 1979
- 14) Jackson, D., Tabor, E. and Gerety, R. J. : Acute non-A, non-B hepatitis : Specific ultrastructural alterations in endoplasmic reticulum of infected hepatocytes. *Lancet*, 1 : 1249-1250, 1979
- 15) Shimizu, Y.K., Feinstone, S.M. and Purcell, R.H. : Non-A, non-B hepatitis : Ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees. *Science*, 205 : 197-200, 1979
- 16) 吉沢浩司, 伊藤行夫, 岩切重憲, 北島功二, 森田迪夫, 柴田千鶴子, 野口有三, 野尻徳行, 清水 勝, 真弓 忠 : チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験——肝炎発症初期のチンパンジー血清中のウイルス様粒子——*肝臓*, 21 : 82, 1980
- 17) 長田教夫, 古田精市, 清沢研道, 赤羽賢浩, 吉沢浩司, 岩切重憲, 伊藤行夫, 真弓 忠 : Non-A, non-B 型肝炎患者血清中のウイルス様粒子. *肝臓*, 21 : 82, 1980
- 18) Meyers, J.D., Huff, J. C., Holmes, K.K., Thomas, E.D. and Bryan, J.A. : Parenterally transmitted hepatitis A associated with platelet transfusions. *Ann Int Med*, 81 : 145-151, 1974
- 19) Dienstag, J.L., Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H., Boggs, J.D. and Conrad, M.E. : Faecal shedding of hepatitis A antigen. *Lancet*, 11 : 765-767, 1975
- 20) Dienstag, J.L., Feinstone, S.M., Purcell, R.H., Hoofnagle, J.H., Barker, L.F., London, W.T., Popper, H., Peterson, J. M. and Kapikian, A.Z. : Experimental infection of chimpanzees with hepatitis A virus. *J Infect Dis*, 132 : 532-545, 1975
- 21) 田中智之 : 和歌山の保育園を中心にしたA型肝炎の流行. *日臨*, 36 : 3712-3717, 1978
- 22) 奈良秀八洲 : 青森県精薄施設でのA型肝炎の流行. *日臨*, 36 : 3717-3720, 1978
- 23) 花岡卓二 : 国立コロニーにおけるA型肝炎の流行. *日臨*, 37 : 638-642, 1979
- 24) 鈴木司郎, 三浦賢佑, 田中 慧, 広瀬慎一, 市田隆文, 柴山隆男, 中川忠幸, 今井幸雄 : 京都市西部に流行したA型肝炎. *日臨*, 37 : 642-645, 1979
- 25) 谷川久一, 久保保彦, 安部弘彦, 薬師寺英邦, 今村賢一郎, 佐田通夫, 高松 誠, 石井 勲, 鈴木宏, 真弓 忠, 吉沢浩司 : 佐賀県基山町の流行性肝炎. *臨床成人病*, 8 : 39-45, 1978
- 26) 森次保雄, 田中智之, 志方俊夫 : 日本におけるA型肝炎の予備的調査. *肝臓*, 19 : 237-245, 1978
- 27) Szmunn, W., Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Harley, E.J., Stevens, C.E. and Wong, D.C. : Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult population. *N Engl J Med*, 295 : 755-758, 1976
- 28) Szmunn, W., Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Stevens, C.E., Wong, D.C., Ikram, H., Bar-Shany, S., Beasley, R.P., Desmyter, J. and Gaon, J.A. : The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world : A pilot study. *Am J Epidemiol*, 106 : 392-398, 1977
- 29) 今井 深, 穂刈正臣, 亀田治男 : カイロ在住の日本人の間に発生したA型肝炎. *肝臓*, 19 : 99, 1978
- 30) 小幡 裕, 久満薫樹, 林 直諒, 田宮 誠, 本池洋二, 藤原純江, 長田芳子, 丸山ユキ子, 高平浩 : エジプト, スエズ地区の駐在日本人に発生した急性肝炎について. *肝臓*, 19 : 640-645, 1978
- 31) Furuta, S., Nagata, A., Kiyosawa, K., Akahane, Y., Koike, Y. and Kawahara, K. : Studies on serological diagnosis of hepatitis type A by radioimmunoassay of anti-HA antibody. Abstracts of Sixth Asian-Pacific Congress of Gastroenterology. P.29, 1980
- 32) Yoshizawa, H., Itoh, Y., Iwakiri, S.,

- Tsuda, F., Nakano, S., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : Diagnosis of type A hepatitis by fecal IgA antibody against hepatitis A antigen. *Gastroenterology*, 78 : 114-118, 1980
- 33) 田中 慧, 原田英治, 大竹寛雄, 小町谷恭平, 大林 明, 清水 勝, 松原義雄, 吉沢浩司: 糞便中の抗 IgA 抗体の検出により A 型肝炎と同定された劇症肝炎の一例. *肝臓*, 20 : 956, 1979
- 34) Dienstag, J.L., Popper, H. and Purcell, R.H. : The pathology of viral hepatitis types A and B in chimpanzees. *Am J Pathol*, 85 : 131-144, 1976
- 35) 安部弘彦, 瀬戸山浩, 佐田通夫, 松本 博, 池尻直幹, 江口尚久, 谷川久一: A 型肝炎の組織所見——特に B 型急性肝炎との比較——. *日消会誌*, 77 (臨時増刊号) : 469, 1980
- 36) Rakela, J., Redeker, A.G., Edwards, V. M., Decker, R., Overby, L.R. and Mosley, J.W. : Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. *Gastroenterology*, 74 : 879-882, 1978
- 37) Feinstone, S.M., Moritsugu, Y., Shih, J.W.-K., Gerin, J.L. and Purcell, R.H. : In "Viral Hepatitis", Vyas, G.N., Cohen, S.N. and Schmid, R. (eds.), pp. 41-48, The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978
- 38) Iwarson, S. and Stenqvist, K. : Tourist hepatitis and gamma globulin prophylaxis. *Scand J Infect Dis*, 8 : 143-144, 1976
- 39) 森次保雄, 高橋和明, 真弓 忠, 志方俊夫: わが国における市販免疫グロブリンの A 型肝炎抗体. *肝臓*, 17 : 702, 1976
- 40) Provost, P.J. and Hilleman, M.R. : Human hepatitis-A vaccine and propagation in vitro. (abstract). *Infection*, 7 : 207, 1979
- 41) 清沢研道, 赤羽賢浩, 長田教夫, 小池ゆり子, 山村伸吉, 三浦正澄, 宣保行雄, 袖山 健, 鈴木陽一, 村山伸介, 野沢敬一, 古田精市: Asymptomatic HBsAg carrier に関する研究. 第 1 報: e 抗原, e 抗体別にみた臨床病理学的検討, *肝臓*, 21 : 265-274, 1980
- 42) 古田精市: 無症候性 HBs 抗原キャリアーの予後. *日消会誌*, 77 (臨時増刊号) : 452, 1980
- 43) 鈴木 宏, 三田村圭二, 平沢 堯: 急性 B 型肝炎の一過性感染例と持続感染例の比較, "肝 in situ における反応論", 犬山シンポジウム記録刊行会, pp. 3-10, 中外医学社, 東京, 1979
- 44) 赤羽賢浩, 山村伸吉, 清沢研道, 古田精市: IgM 分画抗 HBc 抗体による急性 B 型肝炎と HBs 抗原 carrier の急性増悪との鑑別. *肝臓*, 20 : 432, 1979
- 45) 志方俊夫, 真弓 忠, 鈴木 宏, 森次保雄, 柄沢勉, 織田敏次: HBs 抗原陽性血清の感染性と肝炎の潜伏期——チンパンジー実験による所見——(予報). *肝臓*, 17 : 560, 1976
- 46) Okada, K., Kamiyama, I., Inomata, M., Imai, M., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*, 294 : 746-749, 1976
- 47) Takahashi, K., Imai, M., Miyakawa, Y., Iwakiri, S. and Mayumi, M. : Duality of hepatitis B e antigen in serum of persons infected with hepatitis B virus: Evidence for the nonidentity of e antigen with immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75 : 1952-1956, 1978
- 48) Neurath, A.R. and Strick, N. : Host specificity of a serum marker for hepatitis B: Evidence that "e antigen" has the properties of an immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74 : 1702-1706, 1977
- 49) Kakaki, J.N., Siem, T.H. and Brouwer, R. : Anti-e and rheumatoid factor activity in hepatitis B. *Lancet*, 1 : 1008-1009, 1977
- 50) Tedder, R.S. and Briggs, M. : Anti-e and rheumatoid factor activity in hepatitis B. *Lancet*, 1 : 1262-1263, 1977
- 51) Furuta, S., Nagata, A., Kiyosawa, K., Yamamura, S., Sodeyama, K., Oda, M. and Mayumi, M. : e/anti-e, rheumatoid factor and liver disease. *Lancet*, 11 : 353, 1977
- 52) Takahashi, K., Akahane, Y., Gotanda,

- T., Mishiro, T., Imai, M., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : Demonstration of hepatitis B e antigen in the core of Dane particles. *J Immunol*, 122 : 275-279, 1979
- 53) Arnold, W., Nielsen, J. O., Hardt, F. and Meyer Zum Büschenfelde, K.H. : Localization of e-antigen in nuclei of hepatocytes in HBsAg-positive liver diseases. *Gut*, 19 : 994-996, 1977
- 54) Yoshizawa, H., Itoh, Y., Simonetti, J.P., Takahashi, T., Machida, A., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : Demonstration of hepatitis B e antigen in hepatitis B core particles obtained from the nucleus of hepatocytes infected with hepatitis B virus. *J Gen Virol*, 42 : 513-519, 1979
- 55) Burrell, C.J., Mackay, P., Greenaway, P.J., Hofschneider, P.H. and Murray, K. : Expression in escherichia-coli of hepatitis B virus-DNA sequences cloned in plasmid-pBR322. *Nature*, 279 : 43-47, 1979
- 56) Sninsky, J.J., Siddiqui, A., Robinson, W.S. and Cohen, S. : Cloning and endonuclease mapping of the hepatitis B viral genome. *Nature*, 279 : 346-348, 1979
- 57) 小島健一, 市田文弘, 平沢由平, 高橋幸雄 : B型肝炎の予防と治療, 受身免疫——HBs抗体を含むγグロブリン。綜論, 24 : 2387-2393, 1975
- 58) 市田文弘, 吉川 明, 小島健一, 平沢由平, 加納英行, 矢野右人, 菊地金男 : B型肝炎の対策——予防と治療の問題点——。日消会誌, 77 (臨時増刊号) : 451, 1980
- 59) Krugman, S., Giles, J.P. and Hammond, J. : Viral hepatitis. Type B (MS-2 strain), Studies on active immunization. *JAMA*, 217 : 41-45, 1971
- 60) Maugh, T.H. : Hepatitis B ; A new vaccine ready for human testing. *Science*, 188 : 137-138, 1975
- 61) Burrell, C. : Host components in hepatitis B antigen. *J Gen Virol*, 27 : 117-126, 1975
- 62) Zuckerman, A.J. : Hepatitis vaccine ; A note of caution. *Nature*, 255 : 104-105, 1975
- 63) Gerety, R.J., Tabor, E., Purcell, R.H. and Tyeryar, F.J. : Summary of an international workshop on hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*, 149 : 642-648, 1979
- 64) Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J., Barin, F. and André, M. : Immunization against hepatitis B in man : A pilot study of two years' duration. In "Viral Hepatitis", Vyas, G.N., Cohen, S.N. and Schmid, R. (eds.), pp.539-556, The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978
- 65) 志方俊夫 : B型肝炎ワクチンによる予防。日消会誌, 77 (臨時増刊号) : 450, 1980
- 66) Greenberg, H.B., Pollard, R.B., Lutwick, L.I., Gregory, P.B., Robinson, W.S. and Merigan, T.C. : Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med*, 295 : 517-522, 1976
- 67) Desmyter, J., Ray, M.B., DeGroote, J., Bradburne, A.F., Desmet, V.J., Edy, V. G., Billiau, A., DeSommer, P. and Mortelmans, J. : Administration of human fibroblast interferon in chronic hepatitis-B infection. *Lancet*, 11 : 645-647, 1976
- 68) Kingham, J.G.C., Ganguly, N.K., Shaari, Z.D., Mendelson, R., McGuire, M.J., Holgate, S.J., Cartwright, T., Scott, G. M., Richards, B.M. and Wright, R. : Treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis with human fibroblast interferon. *Gut*, 19 : 91-94, 1978
- 69) Weimar, W., Heijtkink, R.A., Schalm, S. W. and Schellekens, H. : Differential effects of exogenous fibroblast and leukocyte interferon in HBsAg chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 74 : 1150, 1978
- 70) Dolen, J.G., Carter, W.A., Horoszewicz, J.S., Vladutiu, A.O., Leibowitz, A.I. and Nolan, J.P. : Fibroblast interferon treatment of a patient with chronic active hepatitis. : Increased number of circulating T lymphocytes and elimination of rosette-inhibitory factor. *Am J Med*, 67 : 127-131,

- 1979
- 71) Purcell, R.H., Gerin, J.L., London, W. T., Wagner, J., McAuliffe, V., Popper, H., Palmer, A.E., Lvovsky, E., Kaplan, P.M., Wong, D.C. and Levey, H.B. :
Modification of chronic hepatitis-B virus infection in chimpanzees by administration of an interferon inducer. *Lancet*, 11 : 757-761, 1976
-
- (55. 5. 10 受稿)