

表 2

B 型肝炎ウイルスマーカーと基準値		—保険適応外：▲—		
HBs 抗原	8 倍未満 (-) (PA 法)			
	0.05 IU/ml 未満 (-) (CLIA)			
	0.5 IU/ml 未満 (-) (CIA)			
	1.00 S/N 未満 (-) (EIA)			
	1.0 COI 未満 (-) (CLEIA)			
	1.0 COI 未満 (-) (RIA)			
	2.0 S/N 未満 (-) (M-EIA)			
HBs 抗体	4 倍未満 (-) (PA)			
	8 倍未満 (-) (PHA)			
	10.0 mIU/ml 未満 (EIA)			
HBc 抗体	64 倍未満 (-) (PHA)			
HBe 抗原	4 倍未満 (-) (RPHA)			
	(-) (RIA)			
HBe 抗体	4 倍未満 (-) (HI)			
	(-) (RIA)			
	(RIA 法)	陰性	判定保留	陽性
HBc 抗体	inhibition%	29.9 以下	30 ~ 69	70 以上
IgM-HBc 抗体	cut off index	0.9 以下		1.0 以上
HBe 抗原	cut off index	0.9 以下	1.0 ~ 1.9	2.0 以上
HBe 抗体	inhibition%	29 以下	30 ~ 69	70 以上
HBV-DNA	3.0 pg/ml 未満 (液相ハイブリダイゼーション法)			
	2.6LOG コピー/ml 未満 (PCR 法)			
	0.7 Meq/ml 未満 (分岐 DNA プローブ法)			
	3.7 LGE/ml 未満 (TMA-HPA 法)			
HBV-DNA ポリメラーゼ	30cpm 未満 (RIA 法)			
	20cpm 以下 (Kaplan 変法)			
HBV-DNA	pre-core 遺伝子, core promoter 遺伝子の変異 (wild, mutant の比率)			
	▲ラミブジン耐性遺伝子 (PCR 法) (YMDD 野生型: Met-YMDD, 変異型: Val-YVDD, Ile-YIDD)			
▲HBVgenotype	A ~ F	(PCR 法)	(EIA 法)	

HBV キャリア, さらに B 型慢性肝炎では高抗体価陽性を示す. RIA 法, EIA 法で 200 倍稀釈血清による阻止率 70%以上, PHA 法で  $2^{12}$  倍以上, HI 法で  $2^8$  倍以上を高抗体価とする.

### 3. IgM-HBc 抗体

B 型急性肝炎では抗体価が上昇する. HBs 抗原が早期に消失した場合でも本抗体価の上昇で B 型急性肝炎の診断が可能である. HBV キャリアの急性増悪時, B 型慢性肝炎の急性

増悪時にも低抗体価で陽性となることがある.

### 4. HBe 抗原と HBe 抗体

HBe 抗原は HBV の増殖に伴って, HBV 粒子とは別に, 可溶性抗原蛋白として血液中に放出される. HBe 抗原を産生する HBV は野生株 (wild type) であり, HBV DNA の遺伝子配列に変異は存在しない. HBe 抗原が陽性であることは血液に変異のない野生株の HBV が存在し, 感染性が高いことを示す.

HBe 抗原陽性の無症候性キャリアは肝炎を発症する可能性があり，慢性肝炎では肝炎の活動性が高い例が多い。

HBe 抗体は HBe 抗原に対する抗体であり，HBe 抗原の産生の低下，停止後に血液中に検出される。B 型急性肝炎では回復期から検出される。HBV キャリアでは pre-C あるいは core promoter 遺伝子に変異が生じた変異株 (mutant type) が存在し，このようなキャリアでは HBe 抗原から HBe 抗体への転換 (SC) が起こっている。血液中 HBV 量は低下し，肝炎は鎮静化している例が多い。

### 5. HBV DNA と HBV 関連 DNA ポリメラーゼ (DNA-P) 活性

HBV DNA は HBV 遺伝子であり，DNA-P は core 粒子内に存在し，HBV 粒子の多寡の指標となる。血液中の HBV 量を示し，肝組織における HBV の増殖状態を反映する。B 型急性肝炎では潜伏期から病初期に検出される。B 型慢性肝炎では肝炎の増悪に先行して増量する。抗ウイルス剤の適用，効果測定の指標となる。

### 6. HBV genotype (ジェノタイプ)

B 型肝炎ウイルスはその遺伝子配列の系統的近縁性から現在までのところ A～H 型までの 8 つのジェノタイプに分類されている。アジアでは B と C が，欧米では A と D が中

心である。日本人では約 7～8 割がジェノタイプ C で残り 1～2 割がジェノタイプ B であり，ジェノタイプ A は稀である。このジェノタイプによって臨床的特性が異なる可能性が最近指摘されている。B 型慢性肝炎ではジェノタイプ C に比べてジェノタイプ B はより若年で HBe 抗体への転換 (SC) が起こり肝炎が鎮静化する例が多い。一方，B はさらに本邦に多い Bj と他のアジアの地域に多い Ba に分類されるという報告がある。Ba は若年で肝癌を発症する率が高いとする報告がある。急性 B 型肝炎では A が 20% 以上みられる地域がある。外国人との性的接触により感染した可能性が示唆されている。また A では肝炎が遷延慢性化したり，免疫抑制剤などを使用していない状態でもキャリア化する可能性が報告されている。

### 7. HBV 変異株

① HBs 抗原をコードしている S 領域の遺伝子配列の 433 番目の塩基が，G から A に変わることによって，対応する 145 番目のアミノ酸残基がグリシンからアルギニンに変化した変異株の存在が明らかにされた (図 3)。この変異株は，従来のワクチンで生体に能動的に作らせた HBs 抗体とは反応しないワクチンエスケープミュータントであり，我が国でも母児感染防御失敗例にこの変異株の存在が明らかにさ

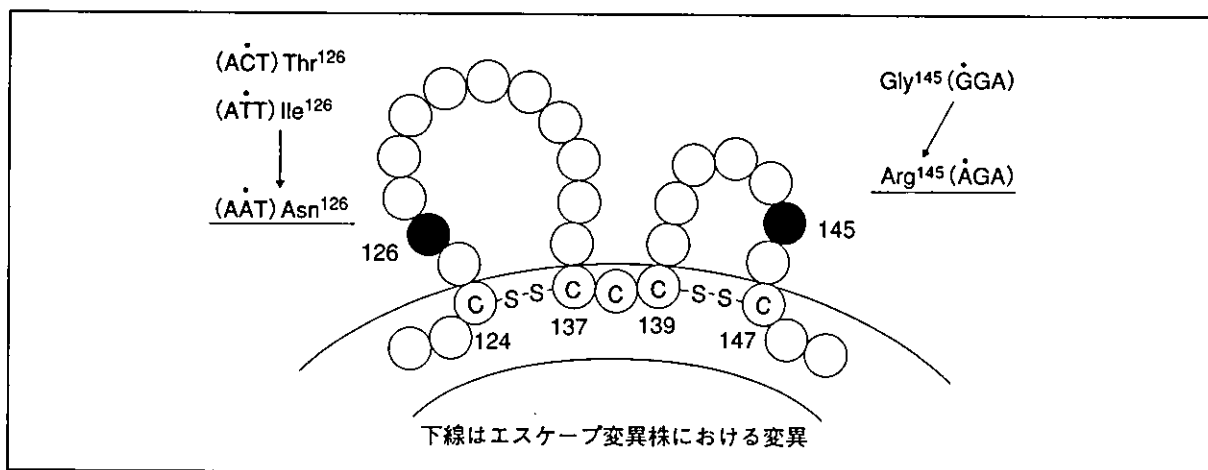


図 3 HBs 抗原の共通抗原基におけるアミノ酸変異

れた。この他に126番目のスレオニンまたはイソロイシンがアスパラギンに置換されている変異株の存在も指摘されている。対策としては、HBVが肝表面に接着侵入する際に必要とされるレセプター部分のプレS抗原を含んだ遺伝子組換えワクチンの使用で、能動的にプレS2抗体を作らせれば感染を防禦できることがわかっている。

②HBV遺伝子のpre-core領域の1896番目の遺伝子配列がG→Aへ変異することで、HBe抗原の産生が出来なくなる。これを契機に、感染宿主であるHBVキャリアはHBe抗原陽性からHBe抗体へと転換する（SC：セロコンバージョン）、pre-core遺伝子の変異はtranslation（翻訳）の過程で、core promoter遺伝子の変異はtranscription（転写）の過程でそれぞれHBe抗原の産生の抑制に関与する。

多くはこの状態で肝炎が鎮静化し、無症候性キャリアとなる。しかし、このpre-core変異株の感染を受けると劇症肝炎となる場合がある。また、HBe抗体陽性でもpre-core変異株の増殖によりウイルス増殖が起こる例がある。この場合、肝病変は進行性である。また、core領域やcore-promoter領域の変異も肝病変

の進展と関連していることが報告されている。

③最近では、抗ウイルス薬であるラミブジン抵抗性が、polymerase領域のYMDDモチーフの変異、すなわちYVDDあるいはYIDDに変化することで起こるとされている。

### B型肝炎ウイルスマーカーを用いた臨床診断

B型肝炎ウイルスには2つの異なった感染後の経過があることを理解しておく必要がある。第1は免疫機構が充分発達した成人に感染した場合の経過であり、第2は免疫機構の発達が未成熟の乳幼児（6歳以下）に感染した場合の経過である。

(1)成人においては一過性の急性肝炎を起こし数カ月の経過で自然治癒し、ウイルスキャリアとなることは稀である（図4）。すなわち、感染後40日から最長1年の潜伏期の後HBs抗原が出現する。やや遅れ、肝逸脱酵素であるALTが上昇し、肝炎の症状である全身倦怠、食欲不振が起こる。その間ウイルス増殖が盛んであることを示すHBV DNA、DNAポリメラーゼ、HBe抗原が出現し、肝

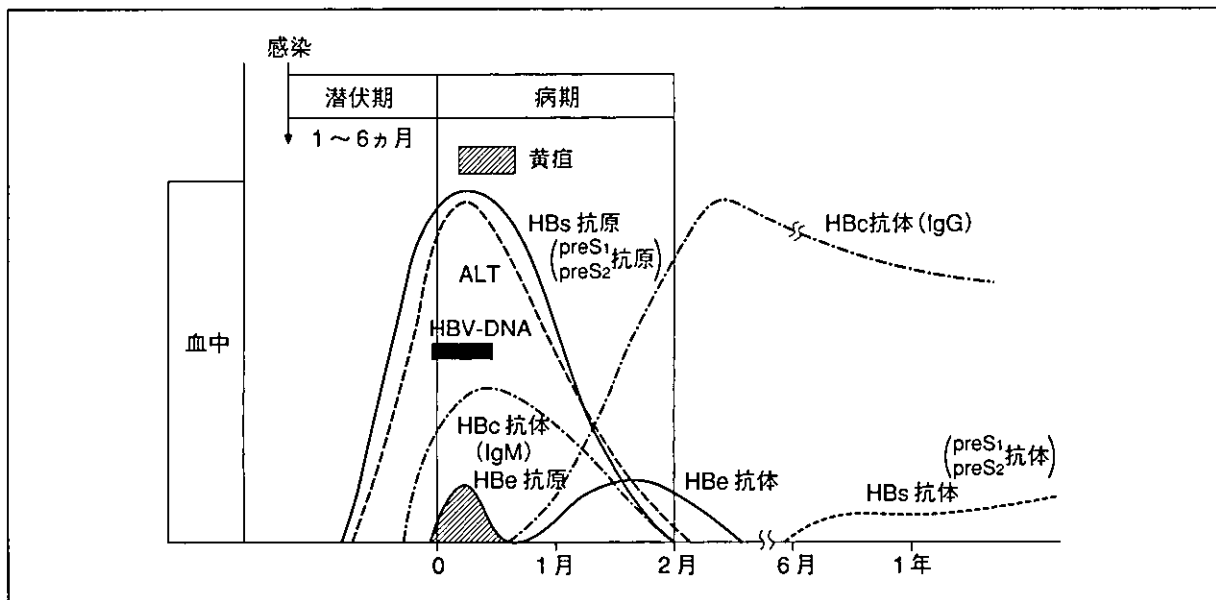


図4 B型急性肝炎におけるウイルスマーカーの変動

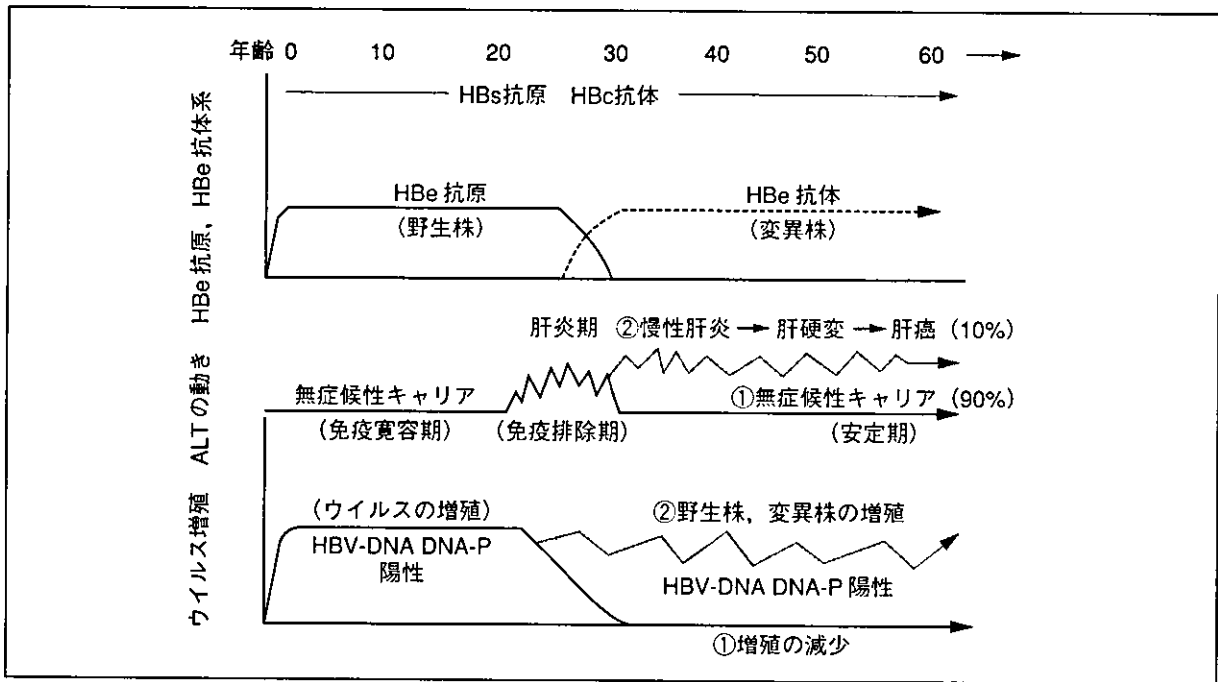


図5 B型肝炎ウイルスキャリアの自然経過

機能の改善とともにこれらは消失し、前後してHBe抗体、IgM型HBc抗体とそれに引き続きIgG型HBc抗体の出現がみられる。中和抗体であるHBs抗体は、数カ月後に陽性となる。HBs抗体はかなりの期間持続するので、一度肝炎にかかり抗体を獲得したものは二度と感染しない。

(2) 乳幼児の感染においては、肝炎は不顕性で症状が軽いか全くないが、容易にウイルスキャリアとなる(図5)。最初HBe抗原陽性、HBV DNA、DNAポリメラーゼが陽性のウイルスの増殖の強い時期ではあるが、肝障害のない無症候性キャリアの時期がある(免疫寛容期)。肝炎ウイルスに対する免疫能が回復した結果、肝障害が起こる肝炎期を経て(免疫排除期)、HBe抗原陽性からHBe抗体への転換(SC)が起こりウイルスの増殖能の低下したHBe抗体陽性の肝障害のない無症候性キャリアに再びなり、その後は一生大過なく過ごす(安定期)。この経過はキャリアの9割以上にみられ、いわばキャリアのたどる自然経過である(図5中①の経過)。しかし、

残りの1割はHBe抗原陽性のまま、あるいはHBe抗体陽性で変異株の増殖がみられる状態で肝障害が持続し、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌へと進行する(図5中②の経過)。

(3) B型急性肝炎とHBVキャリアからの急性増悪との鑑別：無症候性HBVキャリアからの急性増悪では、急性肝炎様の臨床症状と検査成績を示すことがある。そこでB型急性肝炎との鑑別が重要となる。発症初期のIgM-HBc抗体価が高値陽性(カットオフ値が2.5~5.0以上)で、200倍希釈HBc抗体陰性もしくは低抗体価陽性ならば急性肝炎、IgM-HBc抗体陰性もしくは低抗体価陽性で、200倍希釈HBc抗体価が高値陽性ならばキャリアからの急性増悪と鑑別できる。

また、健康成人のB型急性肝炎では持続感染の成立はまれであり、回復期にはHBs抗原が陰性化するが、キャリアからの急性発症ではトランスアミナーゼ値が正常化あるいは低下した後もHBs抗原は持続陽性であるので、2~3カ月の経過観察により両者の鑑別が出来る。

## まとめ

B型肝炎ウイルスマーカーの種類とその診断意義について述べた。上記マーカーにより病態の把握は可能であるが、予後に関するマーカーの開発の研究は進行中であり、さらに新たな治療薬に対する適応と治療効果判定のためのマーカーなどが開発されつつある。

## 文献

- 1) 三田村圭二：分子肝臓病学 B型肝炎ウイルスゲノムの全塩基配列。日本臨牀 51:257-261, 1993
- 2) 三田村圭二：慢性肝炎診療マニュアル。B型肝炎の検査・診断, p.30-37, 2001

## 著者連絡先

(〒204-8585)  
清瀬市竹丘 3-1-1  
独立行政法人国立病院機構東京病院統括診療部・消化器科  
原田英治

# 急性肝炎の最近の動向と対処法

矢倉道泰<sup>1)</sup> 原田英治<sup>2)</sup> 独立行政法人国立病院機構東京病院 1) 消化器科医長 2) 統括診療部長

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○  
 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○  
 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

## SUMMARY

肝機能が高値異常で発見された場合の鑑別疾患として頻度の多いものから A 型や B 型急性肝炎, B 型慢性肝炎の急性増悪, 薬剤性肝炎, 急性アルコール性肝炎, 若年者ではサイトメガロウイルス感染, EB ウイルス感染, 中年女性では自己免疫性肝炎の急性発症などをまず疑い, その他胆石肝炎, 胆管癌, 膵頭部癌による閉塞性黄疸, C 型, E 型急性肝炎, shock liver などとも考慮する. 本稿では以上の疾患について最近の動向を含め解説した.

## I

## 急性ウイルス性肝炎

### 概念・頻度

急性ウイルス性肝炎は肝炎ウイルスが肝細胞内で特異的に増殖することによって引き起こされる急性炎症であり, 肝細胞以外で増殖するウイルスによる急性肝障害は特殊なタイプの肝炎として区別される. 現在まで A~E 型肝炎ウイルスの存在が明らかになっている. 1~2% は劇症化するので早期の診断と予測, 的確な肝補助療法が重要である. 国立病院急性肝炎研究班の調査によると 1980 年から 1997 年までのわが国の散発性急性肝炎の発生状況は総患者 3,052 例中, A 型が 1,321 例 (43.3%), B 型が 751 例 (24.6%), C 型が 249 例 (8.2%), その他が 731 例 (24%) で A

型が最も多い<sup>1)</sup>. D 型ないし E 急性肝炎はまれであるが E 型肝炎は最近, わが国で報告が相次いでいる.

### ① A 型肝炎

#### a. 疫学

最近の特徴として, 冬から春に多い季節発生であったのが 1 年を通じて発生するようになり感染様式の多様性を示唆している. また罹患年齢の上昇とそれに伴う重症化の増加があげられる. 約 20 年前までは 40 歳以上では 90% 以上が HA 抗体をもっていたが最近では衛生環境の改善により 40 歳代でも 20% 以下に低下している. 一度感染す

ると永久免疫が成立し、再感染はみられない。

#### b. 感染経路

ウイルスで汚染された飲食物（生の魚介類やA型の高浸淫地域である東南アジア、中国、南米からの輸入生鮮食品）を介した経口感染、あるいは飲食物を介さない直接の経口感染もある。男性同性愛者・両性愛者の oral-anal-contact の性行為が感染経路としてあげられ、男性同性愛者の流行も報告されている。欧米ではすでにSTDと認識されている。家族内発生もあるが小児では症状がでにくく血液検査をしないと診断がつかないこともある。キャリアはいないので血液を介する感染はない。肝炎発症前後の患者糞便中に多量に排泄され、これが感染源になるため患者が発症した時点ではすでにほかに感染させた可能性がある。患者から排泄されたHAVは発症後3ヵ月間を経過しても検出されることがある。

#### c. 臨床症状

HAV そのものには殺肝細胞作用はなく、T細胞を介した免疫応答で肝細胞破壊が起こる。B型やC型肝炎と比べて発症期に38℃以上の発熱をみる事が多く、食思不振、悪心、嘔吐などの消化器症状が強いのが特徴である。

#### d. 経過

通常は良好で2～3ヵ月で治癒する。高齢者や慢性肝疾患を合併しているものでは重症化の頻度が高くなるので注意を要する。一つはA型肝炎そのものの重症化、劇症化であり、ほかは肝外合併症による全身状態の悪化である。HIV感染者に発生した場合は血清中のHAV存続期間が非HIV感染者よりも長く、肝機能が正常化しても存続する。

#### e. 肝外合併症

肝臓以外の臓器にも異常のみられることがある。腎障害は20～30%にみられ軽度から急性腎不全までさまざまである。血液疾患として再生不

良性貧血、赤芽球癆、血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、その他、膵炎、胸膜炎、心筋炎、ギランバレー候群などの報告がある。エンドトキシン、サイトカイン、免疫複合体などの関与が考えられている。

#### f. 診断

IgM型HA抗体が陽性となるが発症より1週間後では10～20%の症例で陰性のため注意を要する。TTT高値となる。潜伏期間は2～6週間とされ、ウイルス量が多いほど短い。

#### g. 予防

HAV高浸淫地域への旅行者、長期滞在者、A型肝炎患者家族、A型肝炎流行時の周囲住民幼稚園・保育園従事者などではA型肝炎ワクチンが勧められる。1回0.5μgを皮下あるいは筋注で行い2～4週間の間隔で2回接種すれば6ヵ月以上、最小感染阻止濃度以上の抗体価が得られる。さらに6ヵ月間以上の間隔で第3回目の接種を行えば5年以上、上記濃度は維持される。副反応は全体で5%にみられ局所の疼痛、発赤と全身倦怠感である。最近、Koffらは、A型肝炎やC型肝炎を有するB型肝炎の重複感染は、単独のウイルス肝炎よりも重症な肝障害を引き起こすため、HAVとHBVのワクチンはHCV感染と診断された患者にはルーチンに投与されるべきであると述べている<sup>2)</sup>。

## 2 B型肝炎

#### a. 疫学

HBVはその遺伝子配列の系統的近縁性からA～G型までの7つのgenotypeに分類されている。genotype Aは北ヨーロッパ、genotype B、Cは東アジア、genotype Dは広く世界に分布しとくに地中海、genotype Eは西サハラ、genotype Fはアメリカ大陸に多い。日本人の7～8割がgenotype Cで残りがgenotype BでAはまれで

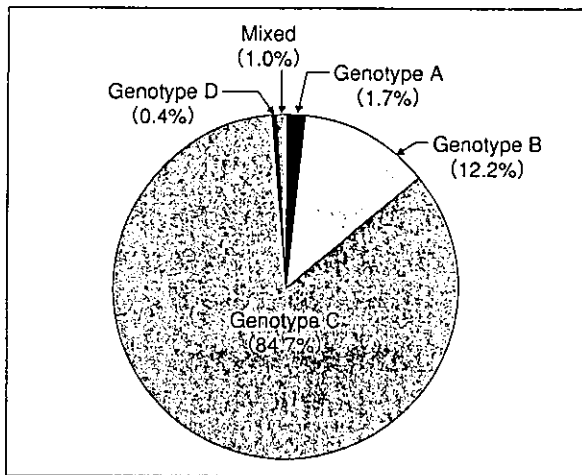


図1 日本人のHBV genotypeの分布  
(文献3)より引用)

ある<sup>3)</sup>(図1)。genotype Cの占める割合は九州から東北にかけてだんだん少なくなっている(沖縄: genotype B/C 60%/39%, 北海道: genotype B/C 96%/2%)。このgenotypeによって臨床的特性が大きく異なることが示されている<sup>4)</sup>。しかし急性肝炎に限ってみると2割前後がgenotype Aで関東に多く、外人との接触機会が多いからではないかと推測されている。このgenotypeに感染すると成人でも、また免疫抑制剤を使わなくても遷延化することが指摘されている。なぜこのgenotypeが遷延化するかについては今のところ不明である。

#### b. 感染経路

非経口感染であり、感染源としては血液が主であるが、唾液、尿、便、精液も感染源になりうる。しかし通常はハネムーン肝炎やツーリスト肝炎と呼ばれ性交渉による感染が多い。HBe抗原陽性者からの配偶者間感染では結婚後半年以内に10~20%が急性肝炎を発症するが慢性化することはなく、残りも一過性の不顕性感染で終わることが多い<sup>5)</sup>。

#### c. 臨床症状

感染しても症状がはっきりせず気づかれないこ

とがほとんど(不顕性感染)で症状があつて来院する顕性感染は20%である。その内容は38℃以上の発熱をみることもあるがA型より少ない。全身倦怠感、食思不振、悪心、嘔吐などの消化器症状もA型より軽いことが多い。

#### d. 診断

過去にHBs抗原陰性であった人がIgM型HBc抗体陽性かつHBc抗体低力価で診断される。ただしIgM型HBc抗体はB型慢性肝炎の急性増悪でも陽性になることがあるためHBc抗体価の測定が必要である。すなわち慢性肝炎からの急性増悪ではHBc抗体価は高値であり、初感染では低力価である。またB型急性肝炎ではHBs抗原が1~2ヵ月で消失する。

#### e. 経過

通常は宿主側の免疫応答によるウイルス排除によりほとんどの症例で発症後約3ヵ月以内に血清トランスアミナーゼ値は正常化するが1~2%で劇症肝炎になる。感染源のHBV precore領域やcore promoter領域の変異が関係する。HIV感染や担瘤状態、抗癌剤使用例、糖尿病合併例、高齢者などでは慢性化・キャリア化することがある。また肝炎の急性期に安易にプレドニゾロンやグリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC<sup>®</sup>)を使用して免疫を抑制するとウイルスの排除を妨げ遷延化する場合がある。

#### f. 肝外合併症

レイノー現象、糸球体腎炎、胸膜炎、心筋炎、関節炎、sicca症候群などの報告がある。

#### g. 予防

HBV感染針刺し事故では24時間以内にHBIGの投与、感染源がHBe抗原陽性で感染力が強い場合はHBワクチンを1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後の3回併用投与する。



## ③ C型肝炎

### a. 疫学

HBV に比べ血中ウイルス量は1万～100万分の1にすぎず、B型肝炎よりも明らかに感染の頻度が低いにもかかわらずHCV初感染後、70%が慢性化する。

### b. 感染経路

B型肝炎同様、非経口感染であり、感染源としては血液が主であるが唾液、尿、便、精液も感染源になりうる。輸血、針刺し事故、刺青、覚醒剤の回しうちなどで感染することが多い。夫婦間感染は約3%でまれとされているがわれわれは最近、5組の夫婦間感染を経験した<sup>6)</sup>。興味あることにそれらのうち4組は64～77歳という高齢でしかも結婚してから39～50年も経過していた。性交渉も月に1～2回ありほかの感染経路も否定的であった。HCVの遺伝子解析でE1領域の96.3～99.5%の相同性がみられ、感染後HCV抗体の上昇がみられた。全身倦怠感、褐色尿などの顕性感染が2人、ほかの2人は検診で肝機能異常がみつかった。なぜ高齢になってから感染したかは不明だが、高齢に伴う性器粘膜の萎縮、免疫力の低下などが考えられた。Akahaneらも同様に結婚期間が長ければ長い程、夫婦間感染の割合は増加すると報告している<sup>7)</sup>。

### c. 診断

肝炎発症以前のHCV抗体陰性で上述のような感染の機会があり、HCV-RNAが陽性であること。HCV抗体は発症後陽転するまでに1～3ヵ月かかり、その後抗体価は徐々に上昇してくる。

### d. 経過と治療

HCV感染後の慢性化率は70%であり、慢性化した場合はHCVの自然排除はまれである。急性C型肝炎から慢性肝炎への移行は、多峰性のトランスアミナーゼの上昇、HCV-RNAの持続高値

を認める例に多く、発症後3ヵ月以上経過してもトランスアミナーゼが正常化せずHCV-RNAが陽性であった場合、インターフェロン(IFN)療法を行うことが望ましいとされている<sup>8)</sup>。Gerlachらは60例のC型急性肝炎を報告し、51例が有症状のうち46例は無治療で経過をみて24例が3ヵ月以内にウイルスがクリアされた。一方、無症状であった9例は全例、慢性化した。3ヵ月以上HCVが消失しない例にIFNを投与し91%にウイルスの消失を認め、その効果はgenotypeやウイルス量に無関係であった<sup>9)</sup>。

## ④ D型肝炎

### a. 疫学

HBVキャリアの多いアフリカや地中海に多い。HDV自身では増殖不能な欠陥ウイルスであるためにHBVと常に共存している。したがってHBVキャリアへの重複感染、あるいはHBVと同時感染により感染が成立する。わが国ではHBVキャリアにおける $\delta$ 抗体陽性率は約1%と少ないが、その多くは持続感染である。重感染ではB型慢性肝炎の急性増悪や肝硬変への早期の進展をきたす。同時感染では一過性の急性肝炎で終わることが多い。D型急性肝炎ではB型急性肝炎単独に比べて劇症化を起こす頻度が高い。劇症化率は重複感染で10～20%、同時感染で2～20%と報告されている。

### b. 感染経路

B、C同様に非経口感染であり、感染源としては血液が主であるが、性的接触、唾液、尿、便、精液も感染源になりうる。

### c. 診断

HDV抗体を測定する。HDV抗体はHBc抗体に相当すると考えられている。その他、IgM型HDV抗体、HDV-RNAなどのマーカーがある。

## ⑤ E型急性肝炎

### a. 疫学

HEV抗体はブタ、ヒツジ、ウシ、ニワトリ、ネズミ、サルなどの動物で検出される。最近、日本固有のE型肝炎ウイルスによる感染が野生シカや野生イノシシ、ブタレバー生食を介して発生し、いわゆる zoonosis (人畜共通感染症) の可能性を示唆する報告が相次いでいる。わが国の多施設で1991～2001年の間に原因不明の急性肝炎であった90人の保存血清を調べた結果、13%がE型肝炎であった。日本では「東高西低」でとくに北海道に多い。

### b. 感染経路

経口感染で腸管から門脈を経て肝臓に達し、肝細胞で増殖し胆汁として腸管から糞便とともに体外へ排出される。かつてはHEVの浸淫地域への旅行で感染し帰国後に発病する「輸入感染症」として知られていたが最近、輸入によらない肝炎の報告が相次いでいる。HEVのウイルス血症の持続期間は発症から2～3週間程度であるので輸血やdrug abuseによる感染もありうる。日本では2002年に不顕性感染のwindow期献血による輸血後E型肝炎が発生した。家族内感染は非常に

少ないとされている。性交渉による感染を示唆する報告もある。A型肝炎では二次感染が頻発するのにE型肝炎ではまれであり、その理由は不明である。

### c. 症状

全身倦怠感、食思不振、吐き気、などの消化器症状や高熱などA型肝炎に類似している。発黄率は80%前後である。

### d. 診断

潜伏期は2～7週間でA型肝炎よりやや長い。IgM型HE抗体は発症後2～6週間で陰転し、IgGクラスは数年～数十年陽性が持続するとされる。浸淫地域への渡航歴と除外診断。HEV抗体の測定あるいはHEV-RNAの確認によりなされる。

### e. 予後

自然経過で約1～2ヵ月で治癒し慢性化しない。2～3%に重症肝炎がみられる。死亡率は1～2%でA型肝炎よりも高い。流行地での発症年齢は15～40歳と比較的若い成人に集中している。妊婦が妊娠後期に発症した場合は劇症肝炎の発生率が高く死亡率が20～30%に及ぶ。日本での劇症肝炎の発症は20例に満たないが中年以上の男性に多く、妊婦は一人もない。

## II

## 鑑別診断 (表1)

急性ウイルス性肝炎の臨床像は起因ウイルスにより若干異なるものの臨床症状から鑑別は困難である。鑑別診断として常に念頭に置くべき疾患には次のものがある (表2)。

### ① 肝炎ウイルス以外のウイルス性感染症

#### a. EBウイルス感染

唾液、膣分泌液などに存在することから、経

口、性交で感染する。輸血による感染はない。病初期にはviral capsid antigen (VCA) IgM型抗体、early antigen (EA) IgG型抗体陽性、EBNA抗体陰性を確認する。末梢血では白血球増加、とくに異型リンパ球を認めLDHが高値となる。慢性化することはない。

#### b. サイトメガロウイルス感染

唾液、尿、膣分泌液などの体液や血液に存在し、経口、性交、輸血で感染する。初感染後潜

表1 急性ウイルス性肝炎の鑑別

起因ウイルス	A型	B型	C型	D型	E型
頻度	43%	25%	8%	1%以下	1%以下
遺伝子型	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
潜伏期	2～6週	1～6ヵ月	2～16週	1～6ヵ月	2～7週
好発季節	冬～春	1年中	1年中	1年中	1年中
好発年齢	20～40歳	20～30歳	全年齢	20～30歳	若年成人
感染経路	糞口	血液	血液	血液	糞口
家族内感染	+	+	+	+	-
診断	IgMHA 抗体	HBs 抗原 IgMHBc 抗体	HCV 抗体 HCV-RNA	IgG, IgM HDV 抗体	HEV 抗体 HEV-RNA
慢性化	まれ	+	+	+	-
キャリアの存在	-	+	+	+	-
予防	HA ワクチン	HB ワクチン HBIG	-	HBV の予防	-

表2 急性肝障害をきたす疾患

1. 急性ウイルス性肝炎 (A,B,C,D,E 型)
2. その他のウイルス感染症 (サイトメガロウイルス, EBウイルス)
3. 薬剤性肝炎
4. 急性アルコール性肝炎
5. 自己免疫性肝炎の急性発症, 増悪
6. 胆石肝炎
7. 胆管癌, 膵頭部癌による閉塞性黄疸
8. shock liver

伏感染し, 免疫能の低下時に再活性化する。IgM 型抗体陽性ないしペア血清で CMV 補体結合性抗体価の有意な上昇がみられることによりなされる。

## ② 薬剤性肝炎

薬物の服用の既往が重要である。発疹, 好酸球の増加, リンパ球幼弱化試験を行う。胆汁うっ帯型, 肝細胞障害型, 混合型がある。

## ③ 急性アルコール中毒

飲酒歴が重要。γ-GTP の著明な上昇, AST 優位な血清トランスアミナーゼ値の上昇。断酒によりいずれも速やかに改善する。重症例ではサイトカインにより 1 万/μL 以上の白血球高値, 発熱を伴う。

## ④ 胆石肝炎

胆石発作に伴う血清トランスアミナーゼ値の上昇で 2,000IU/L を越えることもある。γ-GTP の上昇の程度は ALP のそれに比べて大きく, かつ血清トランスアミナーゼ値に比べて比較的長期に残存する。総胆管結石の乳頭部嵌頓による肝細胞の変性・壊死である。エンドトキシンショックへ進展する可能性があり, 胆管閉塞が早期に解除されれば血清トランスアミナーゼ値も急速に減少する。腹痛が強く半数に腹膜刺激症状を伴う。腹痛に伴って変動する血清トランスアミナーゼ値の上昇や, 速やかに消退する場合は本症を疑う。

## ⑤ 胆管癌, 膵頭部癌による閉塞性黄疸

黄疸や褐色尿に気づき受診する。画像診断が必須である。

## ⑥ 胆嚢炎

発熱, 右季肋部痛, 白血球増多の 3 兆候が診断のてがかりとなる。

## ⑦ 自己免疫性肝炎の急性発症

以前に全く肝障害を認めなかった人が突然, 急

性肝炎様で発症する場合と、もともと自己免疫性肝炎で経過をみている人でステロイドホルモンの減量などを契機に突然、急性増悪をきたす場合とがある。劇症化することもある。初診時、自己免疫性肝炎の診断基準を満たさない例がある。

## ⑧ shock liver

hypoxic hepatitis と呼ばれ、ショックで心拍

出量が低下し急性循環不全障害により肝障害を生ずる疾患である。血清トランスアミナーゼ値の上昇が正常上限の20倍以上となり循環不全の治療後、短期間で正常に戻る。血清トランスアミナーゼ値上昇の1～2日後に一過性のT.Bil上昇、PT延長がみられる。LDHが高値を示す。肝腫大を認める。早期より腎不全の所見を認める。

### Ⅲ

## 管理・治療

### ① 安静

臥床安静にすることで肝血流が増加し、摂取した栄養素が肝臓により多く送り込まれ肝障害の治療を早め、重症化予防にも役立つ。発症後極期にはトイレ、洗面、食事以外はベッド上の清拭のみとする。

### ② 栄養

臥床安静の状態ではエネルギーをあまり消費しないので食事は半分以上摂取できればよい。食欲低下が強いときは糖質を主体とした食事を与える。高タンパク質や高脂質に富んだ食事は肝に負

担となるので好ましくない。半分以上食事が摂取できない場合には10%グルコースによりカロリー補給を行う。この際ブドウ糖代謝、利用効率を上げるためにビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、Cなどを加える。

### ③ 薬物療法

通常の急性ウイルス性肝炎ではとくに治療を要しない。安静だけでトランスアミナーゼ値は通常、1週間ごとに半減していく。強力ネオミノファーゲンC® やステロイドホルモンなどの免疫抑制剤を使うとかえって肝炎が遷延することがある。B型急性肝炎で重症化すれば抗ウイルス剤であるラミブジンなどを投与する。

### まとめ

急性肝炎ではまず正しい診断をできるだけ早期につけること。大部分は無治療で良好な経過をとるのでむやみやたらと投薬しない。肝臓が弱っているときに大量の投薬をするとかえって負担にな

り薬剤性肝炎を誘発しかねない。しかし中には初診時全身状態がよくても数日のうちに重症化や劇症化、ほかの臓器の合併症を起こすことがあるので本人と家族に説明しておく。

(参考文献)

- 1) 矢野右人：散発性急性肝炎における HEV の関与。新興・再興感染症研究事業非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究。平成 12 年度総括・分担研究報告書、106-108, 2001.
- 2) Koff RS, Just M : Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. J Clin Gastroenterol 33 : 20-26, 2001
- 3) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology, 34 : 590-594, 2001.
- 4) Orito E, Mizokami H, Sakugawa H, et al : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Hepatology, 33 : 218-223, 2001.
- 5) 奥新浩晃, 山田剛太郎, 真鍋康二, 他 : HB ウイルスキャリアの妻より夫への配偶者間感染の実態について。肝臓, 27 : 160-164, 1986.
- 6) Yagura M, Fukui H, Murai S, et al : Intrapousal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage : No relation to HCV RNA titers. Am J Gastroenterology, 97 : 2925-2927, 2002.
- 7) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al : Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. Ann Intern Med, 220 : 748-52, 1994.
- 8) Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al : Acute hepatitis C : High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. Gastroenterology, 125 : 80-88, 2003.
- 9) 飯野四郎 : C 型急性肝炎に対するインターフェロン療法。新興・再興感染症研究事業非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究。平成 12 年度総括・分担研究報告書、21-22, 2001.

<症例報告>

結婚 50 年後に感染した HCV 夫婦間感染の 1 例

矢倉 道泰 田中 晃久 時田 元 上司 裕史 原田 英治

要 旨：結婚後 50 年経って HCV の夫婦間感染が成立した 1 例を報告した。妻は 72 歳。1955 年出産時に輸血。1989 年に初めて肝機能異常を指摘され、1992 年より当院へ通院。1992 年 4 月、肝生検は F1/A1, HCV-RNA 8.7 Meq/ml。1992 年 9 月より IFN- $\alpha$  6 MU を 2 週連投後、週 3 回 22 週投与するも無効。1994 年 6 月、肝生検は F1/A1。同年 8 月より IFN- $\alpha$  2b 10 MU を 2 週連投後、週 3 回 22 週投与するも無効。一方、夫は 77 歳。1981 年より糖尿病で近医に通院。1975 年より毎年検診を受け、飲酒による肝障害を指摘されていた。2000 年 3 月、HCV Ab(-)。2002 年 9 月の検診で GOT 358 IU/l, GPT 700 IU/l と異常を指摘され当科受診。HBsAg(-), HCV Ab(+), HCV-RNA 31.5 KIU/ml。2003 年 1 月 29 日の肝生検は軽度の脂肪沈着を認める alcoholic fibrosis with hemosiderosis の所見であった。2003 年 2 月より、高齢で糖尿病があるため IFN- $\alpha$  3 MU を週 2 回投与し 9 月に HCV-RNA 陰性となる。夫婦の HCV NS5B 領域 339 塩基を増幅し、PCR 産物をダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した結果、夫婦間の配列はともに HCV genotype 1b で 99.1% の高い相同性が得られた。系統樹解析でも有意なクラスター(100%)を形成しており夫婦間の感染が強く示唆された。その後、夫の HCV 抗体価も上昇したことから妻から夫への初感染と診断した。感染経路は性交渉によるものと推測した。

索引用語： HCV 夫婦間感染 C 型急性肝炎

はじめに

C 型肝炎ウイルス(HCV)は主に血液を介して感染し、輸血、血液製剤、刺青、静脈内薬物常習、鍼治療、性交渉、針刺し事故などの感染経路が知られている。性交渉による HCV の夫婦間感染の頻度は HBV や HIV のそれと比べて低く、1.3~11%と報告されている<sup>1~6)</sup>。今回我々は、結婚 50 年後に 77 歳の夫が急性肝炎を発症し、HCV の遺伝子解析を行った結果、72 歳の C 型慢性肝炎の妻から性交渉で感染したことを確認した 1 例を報告する。

症 例

夫：77 歳。

既往歴：甲状腺腫瘍摘出(52 歳)、心筋梗塞(68 歳)。

飲酒歴：酒 1 升/日(20~39 歳)、断酒(40~44 歳)、ビール 350 ml×2/日(45 歳~)。

現病歴：1975 年の検診で肝機能障害を指摘され、以後毎年検診を受け、飲酒による肝障害を指摘されてい

独立行政法人国立病院機構 東京病院消化器科

<受付日 2004 年 3 月 9 日><採択日 2004 年 11 月 19 日>

た。1981 年より糖尿病で定期的に近医へ通院。2000 年 3 月、HCV Ab(-)。2002 年 9 月の検診で GOT 358 IU/l, GPT 700 IU/l と異常を指摘され当科受診。HCV Ab(+)で C 型肝炎と診断。肝生検および IFN 投与のために入院となる。

入院時現症：身長 161.3 cm, 体重 67.6 kg。貧血、黄疸を認めず。手掌紅斑、クモ状血管腫を認めず。

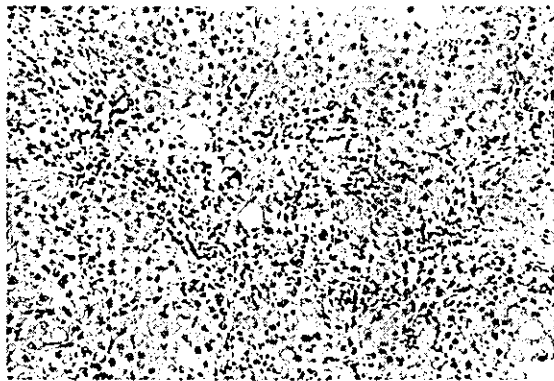
入院時検査所見(Table 1)：HBsAg(-), HCV-RNA 31.5 KIU/ml, AST 209 U/l, ALT 324 U/l, ZTT 24 K-U, T-ch 155 mg/dl, TG 96 mg/dl, Plt  $7.7 \times 10^4$ , HbA1c 8.6%。

CT, US 所見：右葉の萎縮と胆嚢床を中心とした大きな陥凹と軽度の脾腫を認め、過去の大量飲酒の影響が考えられた。

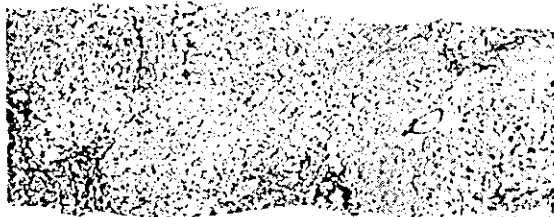
肝生検所見(Fig. 1)：2003 年 1 月 29 日に施行。軽度の脂肪沈着, pericellular fibrosis, 門脈域の細胞浸潤, Kupffer 細胞や肝細胞内に鉄の沈着を認める。piecemeal necrosis はなく alcoholic fibrosis with hemosiderosis の所見であった。

Table 1 Laboratory data on admission of husband

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	2100/ $\mu$ l	Alb	3.1 g/dl	HBsAg	(-)
RBC	430 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	T. Bil	1.2 mg/dl	HBsAb	(-)
Hb	14.5 g/dl	ZTT	24.0 K-U	HCV Ab	(+)
Ht	40.6%	ALP	234 U/l	HCV-RNA	31.5 KIU/ml
Plt	7.7/ $\mu$ l	AST	209 U/l		
		ALT	324 U/l		
Coagulation		$\gamma$ GTP	171 U/l		
PT	100%	LDH	385 U/l		
		ICGR(15)	25.6%		



H &amp; E



Silver stain

**Fig. 1** Liver histology on admission of husband : There are slight fat deposit, pericellular fibrosis, stellate fibrosis, inflammatory cell infiltration in porttract tract and scattered acidophilic bodies without piecemeal necrosis. Kupffer cell and remarkable intracelullar iron deposit are also seen. These findings are compatible with alcoholic fibrosis with hemosiderosis.

経過：2003年1月より、高齢で糖尿病があるため IFN- $\alpha$  3 MU を週2回投与し、9月に HCV-RNA (-)となる。HCV抗体価は2003年3月、86 S/CO、同年6月、141 S/COと上昇している。

妻：72歳。

既往歴：1955年出産時に輸血。

現病歴：1989年腎盂炎で入院の際に初めて肝機能異常を指摘され、その後の検診でも異常であった。1992年より慢性肝炎で当院へ通院。1992年4月、肝生検では F1/A1。1992年9月より IFN- $\alpha$  6 MU を2週連続投与後、週3回22週投与するも無効。1994年6月、IFNの再投与のために入院。肝生検では F1/A1。HCV-RNA 8.7 Meq/ml。8月より IFN- $\alpha$  2b 10 MU を2週連続投与後、週3回22週投与するも無効。

遺伝子解析：夫の2002年12月、妻の2002年11月の保存血清を用いて既報の方法(Tanaka Y<sup>7)</sup>)により HCV NS5B 領域 339塩基を増幅し、PCR産物をダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。Hepatitis Virus Database Server (<http://s2as02.gene.nig.ac.jp/>)内の解析ソフトを用いて系統樹を作成した。具体的には6-パラメーター法に基づいて遺伝子距離を推定し、アライメントを作成後、近隣結合法により系統樹を作成した。また、Bootsrap法を用いてその確からしさを検討した。

結果：HCV NS5B 領域 339塩基の検討で、夫婦間の配列はともに HCV genotype 1b で99.1%の高い相同性が得られた(Fig. 2)。系統樹解析でも有意なクラスター(100%)を形成しており、夫婦間の感染が強く示唆された(Fig. 3)。

感染経路についての検討：1952年に結婚して50年経過。この10年間は毎月1~2回の性交渉があり、またお互いに夫婦以外の性交渉の相手はなかった。感染成

```

T30570 1:AACGGTCACCGAGAGTGACATCCGTGTCGAGGAGTCAATCTACCAATGTTGTGACTTGGC 60
T30865 1:.....C..... 60
*****

T30570 61:CCCCGAAGCTAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCGGCTTTACATCGGGGGCCCCCT 120
T30865 61:.....C..... 120
*****

T30570 121:GACTAACTCAAAGGGGCAGAACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGTGTGCTGAC 180
T30865 121:.....A..... 180
*****

T30570 181:GACTAGCTGCGGTAATACCCTCACATGTTACTTGAAAGCCTCTGCGGCCTGTCGAGCTGC 240
T30865 181:..... 240
*****

T30570 241:GAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTCTTATCTGTGAGAG 300
T30865 241:..... 300
*****

T30570 301:CGCGGGGACCCAAGAGGACGCGGCGAGCCTACGAGTCTT 339
T30865 301:..... 339
*****

```

Fig. 2 Nucleotide sequence analysis of the 339 bases in the HCV NS5B gene by using serum from husband and wife demonstrated that both HCV was genotype 1b and 99.1% homology between them.

立の少なくとも5年以内に同じ施設での鍼や歯科治療歴、手術歴、輸血歴はなく、また静脈内薬物常習、刺青、出血を伴う傷もなかった。その他歯ブラシやカミソリの共用もなかった。

#### 考 案

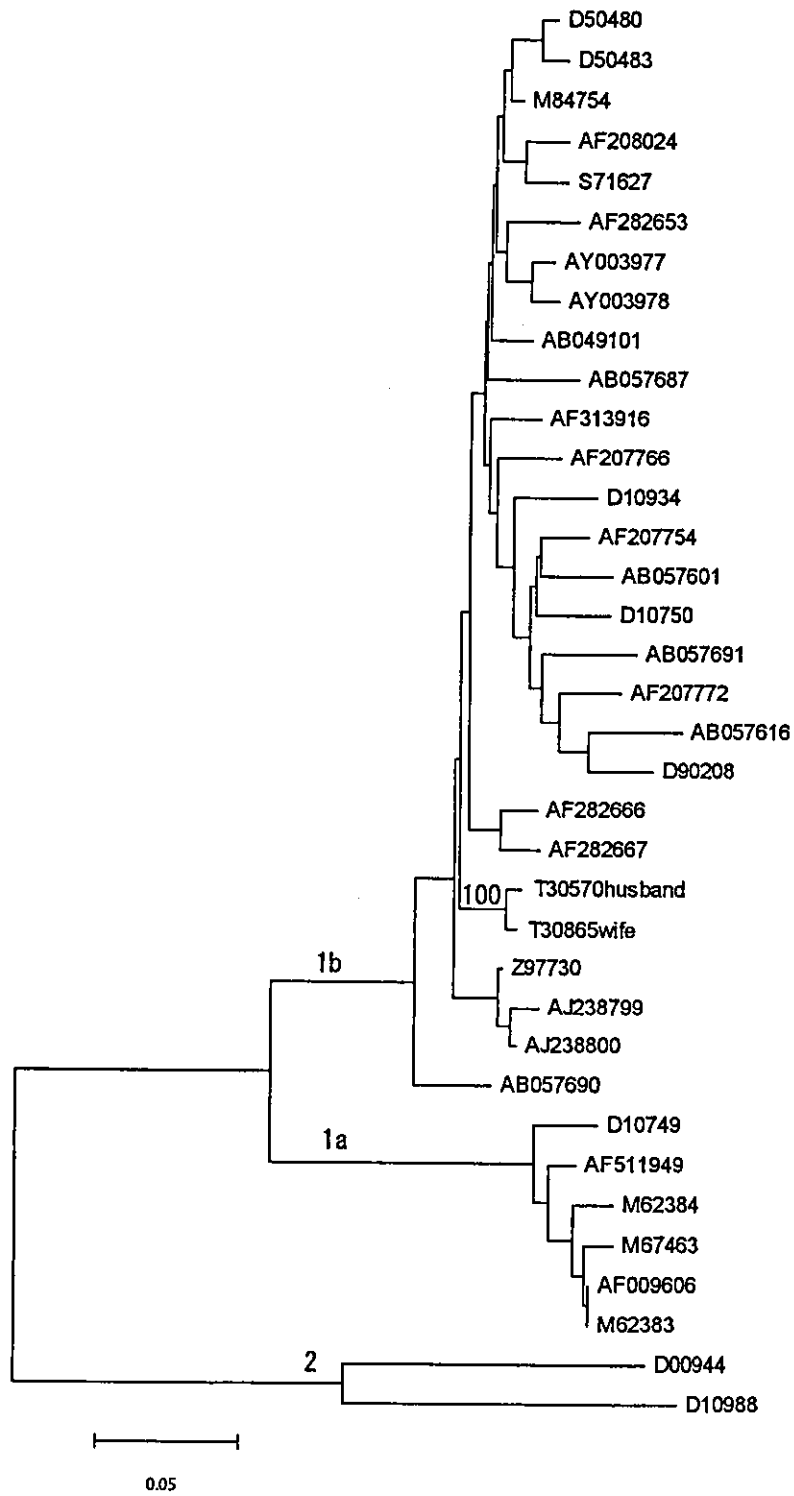
C型肝炎ウイルス(HCV)は主に血液を介して感染し、輸血、血液製剤、刺青、静脈内薬物常習、鍼治療、性交渉、針刺し事故などの感染経路が知られている。わが国で1970年以降に発症したC型急性肝炎例を対象とした感染経路の検討では医療原性33例(30%)、針刺し事故23例(21%)、性交渉8例(7%)、覚醒剤乱用6例(5%)、刺青4例(4%)、不明35例(32%)となっており、医療原性と針刺し事故で半数以上を占めている<sup>8)</sup>。

これまで急性肝炎を発症した症例のHCVの遺伝子解析から、sexual partnerと同一ウイルスによる性交渉感染であった報告は4例ある<sup>9-12)</sup>。しかし、いずれも夫婦ではなく21歳から40歳の若年で、男性から他に感染のrisk factorを持たない女性に感染している。本例もHCVの遺伝子解析により結婚後50年経過して急性肝炎を発症し夫婦同一ウイルスの可能性が高いと判明。夫の2000年3月のHCV Ab陰性で、HCV抗体

価が2003年3月86 S/CO、同年6月141 S/COと上昇していることから初感染と考えられた。また感染経路は他のrisk factorが否定されたことから性交渉による夫婦間感染と診断した。

性交渉による夫婦間HCV感染の頻度に関しては、これまでcross-sectional studyでHCV抗体陽性率<sup>1, 2, 4, 6)</sup>やgenotype一致率<sup>3, 5)</sup>により検討され、その結果1.3~11%と報告されている。しかしHCV抗体陽性やgenotypeの一致だけでは必ずしも同一virusによる感染とはいえ、実際の感染率はもう少し低いものと考えられるがHBVの30%、HIVの10~15%<sup>13)</sup>と比べると明らかに低い。Taketaら<sup>14)</sup>はタイにおけるintravenous drug user (IVDU)98人、commercial sex worker (CSW)100人、他にsexual transmitted disease (STD)を有する50人の3群におけるHCV、HBV、HIV感染率を比較した結果、HCV抗体陽性率はIVDU 85%、CSW 2%、STD 0%でほとんどが血液を介した感染であった。一方、HBc抗体高力価陽性率はIVDU 77%、CSW 69%、STD 64%と血液と性交渉の両方が、HIV陽性率はIVDU 46%、CSW 11%、STD 14%で血液が主な感染経路であった。





**Fig. 3** Phylogenetic tree of HCV constructed by the neighbor-joining method analyzing nucleotide sequences of the NS5B region isolated from serum of husband and wife. The spouses formed a significant cluster.

性交渉によるHCV感染率をcross-sectional studyで検討する場合、HCV抗体陽性で検討したか genotypeの一致率まで検討したかによって多少違ってくる。また被感染者のsexual partnerが発端者のみか不特定多数か、年齢、地域差やその他覚醒剤乱用、刺青、血友病、透析、鍼や歯科治療歴などのrisk factorを持っているかどうかによっても陽性率が異なってくる。Rallら<sup>15)</sup>は、C型慢性肝炎例のsexual partnerのHCV抗体陽性率は0~27%で、そのうち不特定多数のpartnerを持つものや静脈内薬物常習者などのhigh risk群では11~27%、riskのない群では0~7%であったと報告している。Tahanら<sup>6)</sup>は感染のrisk factorのうち性交渉の回数のみが有意であったとしている(配偶者がHCV抗体陽性例、平均434±295回 vs. 陰性例307±333回:p=0.035)。性交渉による夫婦間感染かどうかは、急性肝炎を発症した時にHCVの遺伝子解析で夫婦同一ウイルスであることを証明し、その時の感染経路を検討するのが最も確実な方法である。

Thomasら<sup>16)</sup>は、女性partnerに感染させた男性の平均HCV-RNA量は女性partnerに感染させていない男性のそれよりも多いと報告し、partnerの血清HCV-RNA量が感染に関係するとした。しかし本症例では妻のHCV-RNA量は長年にわたって高ウイルス量で推移したにもかかわらず、その間に感染は成立しなかった。以前我々が報告した夫婦間感染例も同様に、配偶者のHCV-RNA量は高ウイルス量で推移していた<sup>17)</sup>。

Kaoら<sup>2)</sup>は、100組の夫婦のうち11組(11%)にgenotypeの一致を認め、結婚期間が20年以下では6%、20年以上では22%で、結婚期間が長いほど感染率が高かった(p<0.05%)。Okushinら<sup>18)</sup>は、50人のC型慢性肝炎例の配偶者を調べ、第二世代HCV抗体陽性者は結婚期間が0~10年では0/8例、11~20年では0/7例、21~30年では5/16例(31.3%)、31~40年では8/15例(53.3%)、41~50年では2/3例(66.7%)、51~60年では1/1例と、全例40歳以上で結婚期間は20年以上経過していた。Akahaneら<sup>19)</sup>もHCV-RNA陽性者は結婚期間が0~10年では0/7例、11~20年では1/18例(5.6%)、21~30年では6/42例(14.3%)、31~40年では14/59例(33.3%)、41~50年では5/23例(21.7%)、51~60年では3/5例(60%)であり、結婚期間が30年以上では21/87例(24%)、30年未満では6/67例(9%) (p<0.05)と長くなればなるほど感染率は有意に増加すると報告している。西岡や吉澤<sup>20, 21)</sup>は、国内の一般献血者を対象としてC100-3抗体陽性率を調

べ、10~20歳代が1%以下であったのに対して30~40歳代は1~2%、50~60歳代は2~4%となり高齢になるほど高率であったが、同年代の献血者と比較してもOkushinやAkahaneらの報告は明らかに高い。一方、Hondaら<sup>22)</sup>は、配偶者の第二世代HCV抗体陽性者は0~10年では3/9例(33.3%)、11~20年では2/8例(25%)、21~30年では2/13例(15.4%)、31~40年では0/7例、41~50年では1/5例(20%)と結婚期間と感染率は関係なかったとしている。

性交渉によるHCV感染成立の機序に関して、Zhaoら<sup>23)</sup>はC型慢性肝炎患者の精液、膣分泌液中にHCV-RNAを検出していること、Guinaidyら<sup>24)</sup>もC型肝炎患者40例中10例(25%)に精液中HCV-RNAを検出し、精液中HCV-RNAの陽性例は陰性例よりも血清HCV-RNA量が多かったと報告していることから、性交渉で感染する可能性は十分に考えられるが実際は少ない。ましてや結婚初期の方が性活動は活発で感染する確率は高いはずであるが、むしろ結婚期間が長くなればなるほど感染する率は高くなるという報告が多い。Debonoら<sup>25)</sup>は、HCVを含む精液から感染するよりはむしろ性交中の粘膜の擦過により血液中のHCVが感染するものと推測している。本例に関しても高齢化に伴う免疫力の低下や性器粘膜の萎縮などが感染成立に関与しているかもしれない。

## 結 語

結婚50年後に72歳のC型慢性肝炎の妻から77歳の夫に性交渉により感染したことを、HCVの遺伝子解析で証明し得た1例を報告した。なぜ結婚50年後に初感染したかその成因は不明だが、高齢に伴う免疫力の低下や性器粘膜の萎縮などが考えられる。

稿を終えるにあたり、HCVの遺伝子解析を行っていただきました名古屋市立大学臨床分子情報医学の田中靖人先生、溝上雅史先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Diago M, Zapater R, Tuset C, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 1996; 25: 125-8
- 2) Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between a couple. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2087-90
- 3) Tanaka K, Stuver SO, Ikematsu H, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus

- among married couples in southwestern Japan. *Int J Cancer* 1997 ; 72 : 50—5
- 4) Saltoglu N, Tasva Y, Burgut R, et al. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. *Eur J Epidemiol* 1998 ; 14 : 225—8
  - 5) Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM* 1999 ; 92 : 505—8
  - 6) Tahan V, Karaca C, Yildirim B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *J Hepatol* 2003 ; 38 suppl. 2 : 176
  - 7) Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, et al. A comparison of molecular clock of hepatitis C virus in the United State and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the US will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15584—9
  - 8) 緒方 啓, 井出達也, 神代龍吉, 他. C型急性肝炎の感染経路および治療に関する全国調査. *肝臓* 2003 ; 44 : A384
  - 9) Healey CJ, Smith DB, Walker JL, et al. Acute hepatitis C infection after sexual exposure. *Gut* 1995 ; 36 : 148—50
  - 10) Komine F, Yamaguchi T, Moriyama M, et al. A case of sexually transmitted acute hepatitis C: confirmed by analysis of viral genome. *Hepatol Res* 1999 ; 14 : 84—91
  - 11) Ross RS, Viazov S, Varenholz C, et al. Inquiries on intraspousal transmission of hepatitis C virus: Benefits and limitation of genome sequencing and phyogenetic analysis. *Forensic Sci Int* 1999 ; 100 : 69—76
  - 12) Halfon P, Riflet H, Renou C, et al. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 1204—6
  - 13) Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 764—8
  - 14) Taketa K, Ikeda S, Suganuma N, et al. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. *Hepatol Res* 2003 ; 27 : 6—12
  - 15) Rall CJN, Dienstag JL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Semin Gastrointest Dis* 1995 ; 6 : 3—12
  - 16) Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted disease hospitals in Baltimore—an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 768—75
  - 17) Yagura M, Fukui H, Murai S, et al. Intrasposal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage: No relation to HCV-RNA titers. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2925—7
  - 18) 奥新浩晃, 上田久志, 薮下和久, 他. C型肝炎ウイルスの配偶者感染の実態について. *肝臓* 1992 ; 33 : 667—76
  - 19) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al. Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994 ; 220 : 748—52
  - 20) 西岡久壽弥. HCV抗体の疫学的・臨床的意義と問題点. *日本臨床* 1991 ; 49 : 267—72
  - 21) 吉澤浩司, 田中純子, 大堀兼男, 他. 供血者におけるHCV関連抗体(C100-3抗体, GOR抗体)からみたC型肝炎ウイルスキャリアー. *日本臨床* 1991 ; 49 : 357—65
  - 22) Honda M, Kaneko S, Unoura M, et al. Risk of hepatitis C virus infections through household contact with chronic carriers: Analysis of nucleotide sequences. *Hepatology* 1993 ; 17 : 971—6
  - 23) Zhao XP, Yang DL, Tang ZY, et al. Infectivity and risk factors of hepatitis C virus transmission through sexual contact. *J Tongji Med Univ* 1995 ; 15 : 147—50
  - 24) Guinaidy M.A. El, Abdellatif M.F, Amin H. M, et al. A study of the presence of HCV RNA in semen of patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003 ; 38 suppl. 2 : 137
  - 25) Debono E., P. Halfon, M. Bourliere, et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver* 2000 ; 20 : 257—61

## A case of intraspousal transmission of HCV occurring after 50 years of marriage

Michiyasu YAGURA, Akihisa TANAKA, Hajime TOKITA,  
Hiroshi KAMITSUKASA, Hideharu HARADA

We reported a case of intraspousal transmission of HCV occurring after 50 years of marriage. A 72-year-old wife who had blood transfusion on delivery in 1955 was pointed out liver dysfunction in 1989 and had been followed up at our hospital since 1992. She was treated with interferon- $\alpha$  for 24 weeks in 1992 and 1994 with no response. On the other hand, a 77-year-old husband had been followed up at the near doctor because of diabetes mellitus and alcoholic liver disease since 1981. HCV Ab was negative on March 2000. On regular check-up, remarkable elevation of GOT 358 IU/l and GPT 700 IU/l was pointed out in September 2002 and referred to our hospital. Liver histology on admission was alcoholic fibrosis with hemosiderosis without piecemeal necrosis. Small amount of 3MU of interferon- $\alpha$  was administered b.i.w because of aging and diabetes mellitus since February 2003. HCV-RNA became negative after 7 months. Nucleotide sequence analysis of the 339 bases in the HCV NS5B gene by using serum from husband and wife demonstrated that both HCV was genotype 1b and 99.1% homology between them. Phylogenetic tree of HCV constructed by the neighbor-joining method showed that the spouses formed a significant cluster (100%). All possible routes of transmission were excluded by anamnestic evaluation except for sexual contact. From above findings, intraspousal transmission from wife to husband after 50 years of marriage was strongly suggested.

*Kanzo* 2005 ; 46 : 19–25

---

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo Hospital

---