

Table 2. 日本と米国の HCV 感染、肝臓に関する疫学の相違点

	日本	米国
総人口	1億2669万人 (2000年)	2億6275万人 (1995年)
HCV 抗体陽性者数 (%)	約200万人 (1.6%)	約400万人 (2.0%)
肝疾患 死亡者数	肝臓死亡者数 33433人 (1998年)	肝疾患死亡者数 30933人 (1998年)
	HCV: 約26700人 (約80%)	アルコール: 12187人 (39%)
	HBV: 約5300人 (約16%)	HCV: 3340人 (14%)
	原因不明: 約1300人 (約4%)	HBV: 1161人 (4%)
年齢調整肝臓死亡率 (人口10万人対)	男性 29.0人 (1999年) 女性 9.1人 (1999年)	原因不明: 13683人 (44%) 3.2人 (1994~1998年)

率は、ほぼ同じであり、HCV 抗体陽性者絶対数は米国では日本の約2倍に相当する。一方、肝疾患死亡者、肝臓死亡者数の対比では、日本の肝臓死亡者数は1998年には33433人で、その約80%である26700人がHCV感染関連肝臓、約16%の5300人がHBV感染関連肝臓、約4%の1300人が原因不明の肝臓死亡と推定されている。一方米国CDCのデータでは、1998年の肝疾患死亡者数は30933人で、最も多い原因が原因不明の13683人(44%)、次がアルコール関連の12187人(39%)、HCV感染関連死亡が3340人(14%)、HBV感染関連が1161人(4%)であったという。これらの対比は、肝臓死亡者と肝疾患死亡者の比較であり必ずしも同等の要因の比較ではないが、日本のHCV関連肝臓死亡者が約3万人であるのに対し、米国では約3000人で死亡者絶対数が10倍ほどの隔たりがある。また人口10万人あたりの年齢調整肝臓死亡率は、1999年のデータによると日本人男性で29.0人、女性で9.1人であるのに対し、米国では1994~1998年の期間の成績では3.2人であった。

ここで問題となるのは、米国と日本ではHCV感染率は1.5~2%の範囲でほぼ同等、HCV感染者絶対数では米国は日本の約2倍存在するという背景の中で、HCV関連肝臓死亡者数、肝疾患死亡者数が、何故米国は日本の10分の1前後にとどまるのか、逆の表現をすれば、何故日本は米国の約10倍のHCV関連肝臓患者が発生するのかという理由である。

#### IV HCV感染者における肝発ガンのリスク

以上の日本と米国との間でのHCV感染関連肝

臓の状況の差を考察するためには、HCV感染者における肝発ガンのリスクに関して、日本と米国間で異なるのか検証する必要がある。現在までにHCV感染における肝発ガンのリスクとして過去の文献上報告されているものとしては、1) アルコール摂取量が1日50g以上、2) 高齢者、3) 感染時年齢が高齢、4) 性差(男性)、5) HBVとの重複感染、6) HIVとの重複感染、7) 感染経路が輸血など、8) 糖尿病ないし肥満の合併、9) ウイルス因子(genotype 1)、10) 肝線維化の進展度(肝硬変)等、11) 人種差がある<sup>67)</sup>。

ウイルス因子に関しては、わが国の肝臓患者におけるHCV genotype 1の頻度は70~80%と大多数を占めていることから、かつてgenotype 1がわが国に肝臓患者が多い理由の因子として検討されたが、その後の解析結果から、genotype 1感染者が高齢者に多い、コホート研究ではgenotype 1は有意な因子ではない、ということが明らかとなった<sup>7)</sup>。現在では、genotype およびウイルス量ともにウイルス因子は肝発ガンのリスクに関与しないというのがコンセンサスとなっている。その他の因子に関して、米国と日本での背景を比較すると、1) アルコール摂取量が1日50g以上、6) HIVとの重複感染、8) 糖尿病ないし肥満の合併などは、日本よりも米国の方において高頻度に見られる現象であり、それ以外の因子の中に日本においてHCV感染による肝発ガン者が多い理由が存在すると考えられる。

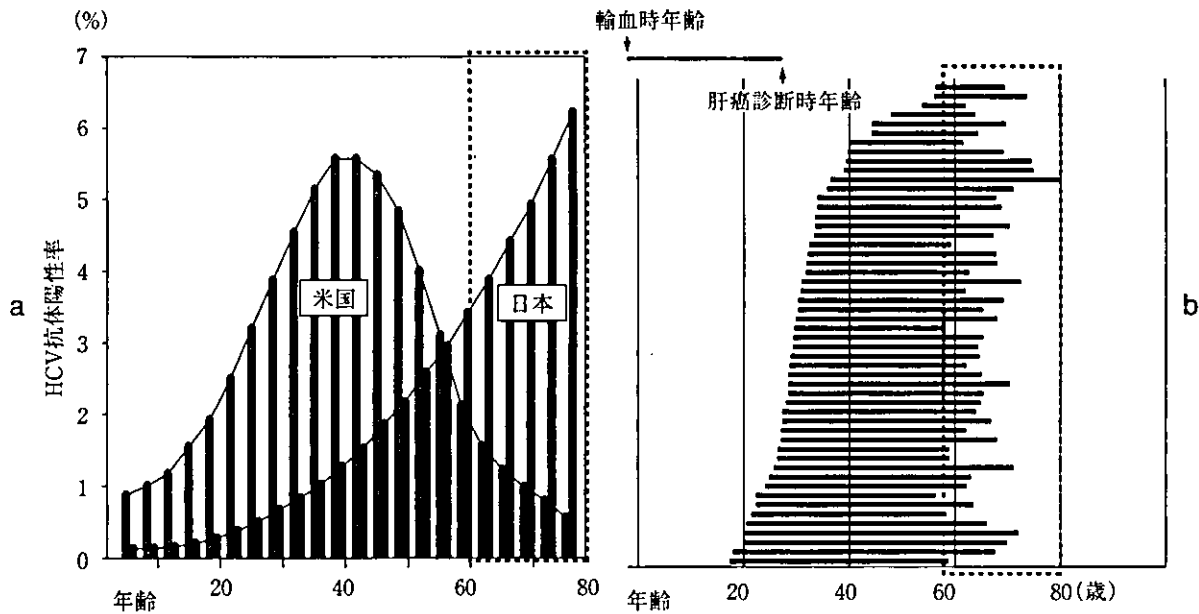


Figure 1. a: 日本と米国の年齢層別 HCV 抗体陽性率の分布の違い<sup>10)</sup> b: 輸血による C 型肝炎感染年齢と肝がん発生時年齢—52 症例 輸血の時期: 1949~1979—<sup>9)</sup>

### V HCV 感染時年齢と HCV 感染期間と発ガン年齢との関係

HCV 感染者の多くは不顕性であり、いつ HCV に感染したのか不明である。唯一、輸血歴を有する HCV 感染者では、その輸血時に感染した可能性が極めて高いことから輸血時年齢を HCV 感染時年齢として置き換えて考察することが可能である。輸血歴を有する HCV 感染者の発ガンに至るまでの検討では、輸血後平均 29 年で肝臓がんが発生することが報告されている<sup>9)</sup>。その部分だけの理解では、20 歳で感染した例では 50 歳前後で発癌、50 歳で感染した例では 80 歳前後で発癌すると思いがちであるが、実際の症例ではそうではない。

HCV 感染時年齢と発ガン年齢と HCV 感染期間との関連を明らかにする目的で、当院で 1949 年~1979 年の期間に輸血され HCV に感染したと思われる 469 例の C 型慢性肝炎を対象として、発ガンに至るまでの経過を検討した<sup>9)</sup>。対象例は輸血時点を起点として平均 28 年間観察した集団で、469 例中 52 例 (11.1%) が肝臓がんを併発した。発癌に寄与する因子に関する多変量解析結果からは、1) 感染期間が 26 年以上、2) 肝線維化が高度、

3) 患者の実年齢が 56 歳以上である、などの因子が抽出された。さらに、肝臓がんを併発した 52 例を対象に、輸血時 (感染時) 年齢、発癌年齢をグラフ化したものが Figure 1b である。この図からは 20 歳以下の若年感染例では、感染時から発癌までの年数が長いのに対し、40 歳以後で感染して発癌に至った例では、感染年数が短いことが理解できる。C 型肝炎は感染期間よりも実年齢、60 歳以後に高率に発癌するという見方も可能である。輸血後 C 型肝炎感染例での複数回肝生検所見では、20~30 歳前後で輸血された症例では、感染初期の 10 年~20 年の期間は、肝の線維化は進行しないも、その後 40 歳から 50 歳を過ぎた頃から 4~5 年という比較的短い期間のうちに急速に肝の線維化が進行する例がしばしば見られる。また 50 歳以後に初めて輸血により感染した例では、感染後数年以内に F4: 肝硬変に進展する例が散見される (Figure 2)。

以上、まとめると、HCV 持続感染で病態の進展に関しては年齢の要因が重要であり、30 歳代までは病期、肝線維化の進行度は極めて緩徐であるが、年齢がある時期に達すると病像の進展が急速にな

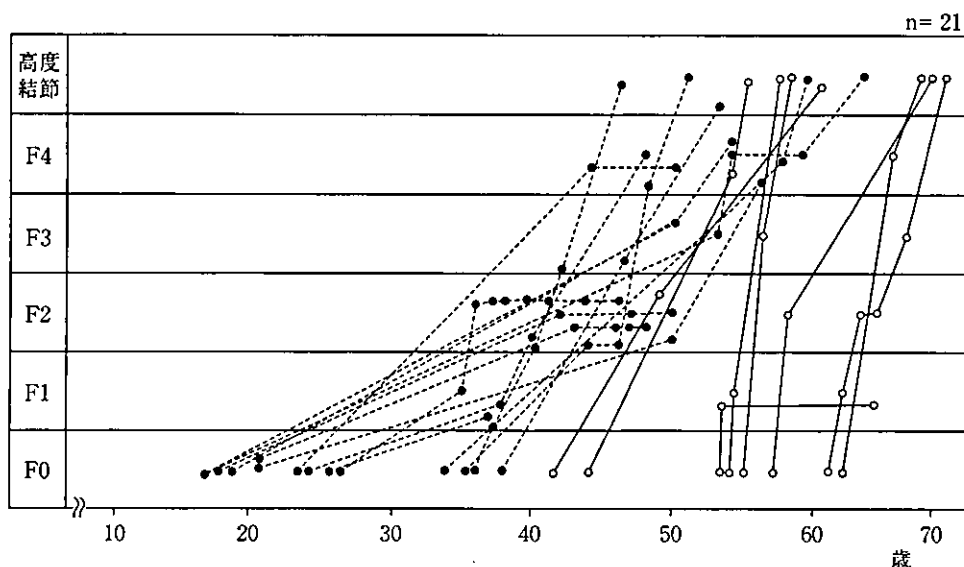


Figure 2. C型肝硬変進展例の輸血時年齢と肝線維化の進展状況

り、数年以内に慢性肝炎から肝硬変に進展する。肝硬変に進展すると年間発ガン率7~8%の発癌のハイリスク群となる。肝硬変進展時期は40歳代後半から50歳代、発ガンの好発年齢が60歳代であるというのが、C型肝炎からの肝癌発生に至るまでの自然経過観察例の典型である。

#### VI 日本人にHCV感染関連肝癌が多い理由 一年齢分布からの考察

Figure 1aは、日本と米国の年齢層別のHCV抗体陽性者の分布を示したものである<sup>10)</sup>。既述したごとく、日本のHCV抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれて上昇している。わが国で、このように高齢者にHCV感染率が高い理由としては、第二次世界大戦後の10~20年間の社会情勢の混乱およびHCV診断以前の輸血をはじめとする各種医療行為により一般国民にHCV感染が拡散したと考えられ、その時期に感染した者が現在60歳から70歳に達しているためと考えられている。一方米国では、40歳代をピークにHCV抗体陽性率が高い分布を示し、日本とは異なった分布を示している。これは1960年代初頭から1975年まで続いたベトナム戦争が深く関与していることが考察されている。この期間、最高で年間約50万人の米国軍人がベトナムに派遣されたが、戦争中および戦

後の社会の混乱、当時20歳代の若者を中心とした麻薬覚せい剤の流行とともに米国のHCV感染が広がったと考えられている。第二次世界大戦、ベトナム戦争の戦争終結の時期が1945年と1975年と30年の開きがあり、一般人口におけるHCV感染率の年齢層ピークも日本と米国では、それぞれ70歳代と40歳代と約30年の開きがある点に注目したい。

一方、わが国のHCV感染による肝癌好発年齢が60歳代であること(Figure 1b)と、日本のHCV感染者の絶対数が60歳以後に大きなピークがあること(Figure 1a)を合わせて考えると、わが国ではHCV感染で発ガンのリスクを有した者が大きな集団を形成していることが容易に理解できる。一方、米国ではHCV感染絶対数は相当数存在するも、60歳代の集団は現時点では小さな集団を形成しているに過ぎない。現在は40歳代にピークを形成している米国のHCV感染集団は、IFNによるウイルス駆除をおこなわない限り、年月とともに、このまま水平移動し、40歳代から60歳代へと確実に高齢化することが予想される。仮に米国のHCV感染者も日本人と同様に60歳代に発ガンのリスクを有すると仮定するならば、将来、米国でもHCV感染関連肝癌が急速に増加すること

Table 3. 健常者（各国）とC型慢性肝炎患者（日本）でのIL10 promoter SNPs Haplotypeの分布<sup>13)</sup>

Haplotype (-1082/-819/-592) (%)	健常者				C型慢性肝炎（自検）	
	スペイン (2n = 710)	イギリス (2n = 482)	中国 (2n = 166)	日本 (2n = 104)	非進展群 F0/1 (2n = 68)	進展群 F4 (2n = 94)
ATA (IL10 ↓)	25	22	64	69	67	68
ACC	33	29	30	27	24	31
GCC (IL10 ↑)	42	49	2	4	9	1
GTA	0	0	4	0	0	0

P = 0.01  
Odds ratio : 0.1

が懸念される。

以上まとめると、現在、日本のHCV感染者に肝癌が多い理由としては、1) HCV感染による肝癌好発年齢が60歳代である、2) 現在の日本のHCV感染者が60歳代以後に大きな集団を形成している、という二つの要因が現在重なっているからと考えられる。一方、現在、米国でHCV関連肝癌が少ない理由としては、1) HCV感染者絶対数は日本より多いが感染集団が40歳代と若い、2) 感染集団が肝癌好発年齢に達していない、ことが考察される。以上の仮説が正しいならば、今後、米国でも感染集団の高齢化とともに日本と同様にHCV感染関連肝癌が急速に増加することが予想される。

#### VII 日本人にHCV感染関連肝癌が多い理由 —人種差からの考察

米国においても、今後10年から20年の将来に向けて日本と同様のHCV感染関連肝癌が増加するのか、米国でも日本と同様、同規模の肝癌の増加現象が発生するのかという考察で省略できないのは人種差に関する議論である。遺伝的に日本人は肝病変が進展しやすい、肝癌になりやすい遺伝的素因を有していないかという疑問である。

HCV進展に関連する遺伝的要因を明らかにする目的で、既述した輸血後C型慢性肝炎469例の中から輸血後30年以上経過した症例のみ選択し、肝組織検査でF0-1を確認した肝線維化の非進展群と、F4肝硬変進展を確認した進展群の間で、炎症性サイトカインであるIL10の発現に関与するIL10 promoterの遺伝子多型(SNPs)のHaplotype

の組み合わせの頻度を検討した(Table 3)<sup>13)</sup>。その結果、非進展群と進展群の間には、IL10の発現を上昇させるIL10 promoter Haplotype GCCの組み合わせの頻度に有意差が認められた。Haplotype GCCの組み合わせを持つ者ではIL10の発現が高いことが既に確認されており、この結果はIL10の抗炎症作用により肝組織病変の進展が抑制され、それが遺伝的に規定されていることを示唆している。

しかし、今回の解析で最も興味深い点は、IL10 promoter Haplotype GCCの頻度、ATAの頻度の人種差が存在している点である。IL10の発現を低下させるATAの組み合わせの頻度は、日本人、中国人では60%以上、スペイン人、イギリス人では20~30%の範囲内である。また、IL10の発現を上昇させるGCCの組み合わせの頻度は、スペイン人、イギリス人では40%以上であるのに対し、日本人、中国人では10%以下である。この結果は、欧米人はIL10の発現が高い、アジア人はIL10の発現が低い、ということが遺伝的に規定されていることを示唆している。すなわち、このIL10 promoter Haplotypeの組み合わせの人種間の頻度の違いは、欧米人では肝炎の炎症が軽度で進行しない例が多いのに対し、アジア人では肝硬変、肝癌症例が多いというウイルス肝炎の自然経過の人種間差異を説明する上で矛盾しない結果となっている。無論、Th1/Th2バランスは、IL10の発現だけで規定されていないことから、TNF、IFN $\gamma$ などを含む炎症性サイトカイン、線維化進展、ウイルス排除などに関連する一連の遺伝子発現、発現調

節に関する遺伝的要因を網羅的に検討する必要があるも、この解析結果から、欧米人に比較して日本人は生まれつき肝硬変、肝癌に進展しやすい遺伝的素因を持っているという仮説を立てることは十分可能である。

#### おわりに

なぜ日本人はHCV感染による高発癌リスクを有するのか、わが国のHCV感染と肝発癌の状況を諸外国と比較することにより、その理由を考察した。グローバルな見地からは、わが国は世界中の国の中でHCV関連肝癌の発生、増加に関しては、最も先行している国のひとつとして位置づけられる。発ガン抑制に関する方策、その結果に関して、その日本から今後世界に向けて情報を発信する必要がある。

#### 文 献

- 1) 清沢研道：日本の肝がんの特徴—世界の肝がんにおける位置づけ。肝がん白書，日本肝臓学会編，1999；5-9
- 2) WHO：Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999；6：35-47
- 3) 日赤「輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告 1996；7-14
- 4) 吉澤浩司：肝炎ウイルスキャリアの動向。肝がん白書，日本肝臓学会編，1999；23-32
- 5) Esteban JI：Epidemiology of hepatitis C virus infection；a global perspective. Transfusion associated hepatitis. CBS Publishers and Distributors. New Delhi, 1998；67-77
- 6) Poynard T, Bedossa P, Opolon P：Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997；349：825-832
- 7) Seeff LB：The natural history of hepatitis C. Hepatology 2002；36（5 Suppl 1）：S35-46
- 8) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al：Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma：analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. Hepatology 1990；12：671-675
- 9) Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, et al：Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. Cancer 2002；95：331-339
- 10) Yoshizawa H：Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan：projection to other countries in the foreseeable future. Oncology 2002；62 Suppl 1：8-17
- 11) Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, et al：Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. J Hepatol 2003；39：457-458

〔論文受領，平成16年3月22日〕  
〔受理，平成16年3月22日〕

## II. B型肝炎ウイルス (HBV)

### B型肝炎ウイルスのゲノム疫学

Molecular epidemiology of hepatitis B virus

八橋 弘

**Key words** : B型肝炎ウイルス, HBV genotype, B型急性肝炎

#### 1. HBV セロタイプ(サブタイプ)と HBV genotype 分類

HBVは通常のDNAウイルスとは異なり、ウイルス増殖に際しRNAからDNAへのレトロウイルス様の逆転写の過程を介している。そのため、DNAウイルスでありながらHBVでは高率に遺伝子変異が生じると考えられている。

従来、HBVのウイルス学的分類法としては、HBs抗原の2つのアミノ酸の違いを反映して、adr, adw, ayr, aywの4つのセロタイプ(サブタイプ)に分類する方法が提示され、更に細かくayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq<sup>-</sup>, adrq<sup>+</sup>の9種類に分類する方法が示された。1980年代には、世界のHBVの感染状況、各国のB型肝炎の自然経過、治療の反応性の違いなどをウイルス学的に論じる場合には、このセロタイプ分類法が広く用いられた。1988年、Okamotoらは18のHBV strainsの全遺伝子解析を行い、8%以上の遺伝子配列の違いからHBVをAからDの4つのgenotypeに分類し、genotype分類はセロタイプ(サブタイプ)に取って置き換わる、代用可能であることを既に報告していた<sup>1)</sup>。その後、PCR法の普及によりHBV-DNA配列の分析が容易となったこと、ラミブジンなどの新たな抗ウイルス剤が開発され世界中で使用されるようになったこと、これら

治療薬剤の反応性がgenotypeによって異なることが判明したこと、などを反映して、HBV遺伝子全体の配列の違いからウイルス学的な分類を行う気風が2000年前後頃から高まり、今日では、HBV分類法としては、セロタイプ(サブタイプ)分類からgenotype分類へとほぼ完全に置き換わるようになった。現在、HBV genotypeの種類としては少なくともAからGの7種類が確認されているが、更に最近アメリカインディアンの中から新たなgenotype候補としてgenotype Hの存在が報告されている。

#### 2. HBV genotype の世界分布

代表的なHBV genotypeであるAからGについて、セロタイプ(サブタイプ)との対応および、世界分布について示したものが表1<sup>2)</sup>である。各HBV genotypeごとに、世界の分布状況、臨床的特徴、問題点などを列記する<sup>3)</sup>。

##### a. HBV genotype A

genotype Aは、北西ヨーロッパ、北米、中央アフリカで多くみられる型である。ほかにフィリピンと香港からも報告があるも、これらの地域でのgenotype Aの存在は、1世紀以上前の北米やヨーロッパとの密接な交流を反映しているのではないかと考えられている。genotype Aは、HBV PreS領域の塩基の違いから、更にAとA'に大きく分類することが可能であり、subgroup

Hiroshi Yatsuhashi: Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center 国立長崎医療センター臨床研究センター

表1 HBV セロタイプと HBV genotype の関係とその世界分布<sup>2)</sup>

HBV genotype	セロタイプ	世界分布
A	adw2, ayw1	北西ヨーロッパ, 北アメリカ, 中央アフリカ
B	adw2, ayw1	東南アジア, 中国, 日本
C	ayr, adrq <sup>+</sup> , adrq <sup>-</sup> , adw2	東南アジア, 中国, 日本
D	ayw2, ayw3	南ヨーロッパ, 中近東, インド
E	ayw4	アフリカ
F	adw4q <sup>-</sup>	アメリカ原住民, ポリネシア, 中央・南アメリカ
G	adw2	アメリカ合衆国, フランス

Aは欧米型, subgroup A'はアフリカ型とも命名されている。

genotype Aの臨床的特徴としては, HBVキャリアでも自然経過でHBs抗原が消失しやすいこと, IFNなどの治療の反応性が良いこと, 更にHBV成人初感染例でも約10%が一過性感染として終息せずに持続感染化, 慢性肝炎に移行する可能性が論じられている。またgenotype Aでも, subgroup A'ではsubgroup Aとは異なり肝臓への進展率が高いのではないかということが, アフリカ地域でのHBV genotypeの分布調査と発癌率の関係から論じられている。

#### b. HBV genotype B

genotype Bは, 東南アジア, 中国, 日本(沖縄)で多くみられる型である。沖縄では, 一般人口におけるHBVキャリア率は日本の平均よりも高いもHBV肝臓発生率は低く, HBe抗体陽性の安定したキャリアが多いことが以前から報告されていたが, その多くがgenotype Bであることが明らかとなった。このことから, 我が国ではgenotype Cよりもgenotype Bにおいて一般に予後が良いことが考えられ, Oritoらもcase control studyとして, そのことを確認し報告している<sup>4)</sup>。一方, 台湾での若年発症B型肝炎の多くはgenotype Bであり, 台湾におけるgenotype Bは, 必ずしも予後が良い集団ではないことをKaoらが報告した<sup>5)</sup>。日本におけるgenotype Bと台湾におけるgenotype Bに関しては, その後の研究によってHBV遺伝子構造が異なることが明らかとなり, それぞれBj (Japan subgroup)とBa (Asian subgroup)と命名して区別するようになった<sup>6)</sup>。一般にBaはBjに

比較して病態が進みやすいことが示唆されている。

#### c. HBV genotype C

genotype Cは, 東南アジア, 中国, 日本, 太平洋の地域で多くみられる型である。

Oritoら<sup>7)</sup>の我が国の全国集計結果によると, HBVキャリア731例中, genotype Aは1.7%, genotype Bは12.2%, genotype Cは84.7%, genotype Dは0.4%, その他が1.0%であった。東北地域と沖縄においては, genotype Bの割合は, それぞれ22.9%, 60%であるが, それ以外の地域では95%前後はgenotype Cであった(図1)。全国の国立病院でラミブジン治療を行ったB型慢性肝炎248例の検討でも, genotype Aは0.4%, genotype Bは3.2%, genotype Cは96.0%, genotype Fは0.4%であった。我が国のHBVキャリアはgenotype Cが大多数を占めている。genotype Cはgenotype Bに比較すると, 自然経過でもHBe抗原陽性が消失しにくく, IFNなどの治療薬剤の反応性に関しても抵抗を示す例が多いことが報告されている。

#### d. HBV genotype D, E, F, G

genotype Dは, 南ヨーロッパ, 中東, インドの地域で多くみられる型である。genotype Eは, 分子系統樹的にはgenotype Dに近い場所に位置しており, 世界分布としてはアフリカ地域から報告されている。genotype Fは, アメリカ, ポリネシア, 中央アメリカ, 南米において多くみられる型である。genotype Gは, フランスとアメリカからその存在が報告されている。

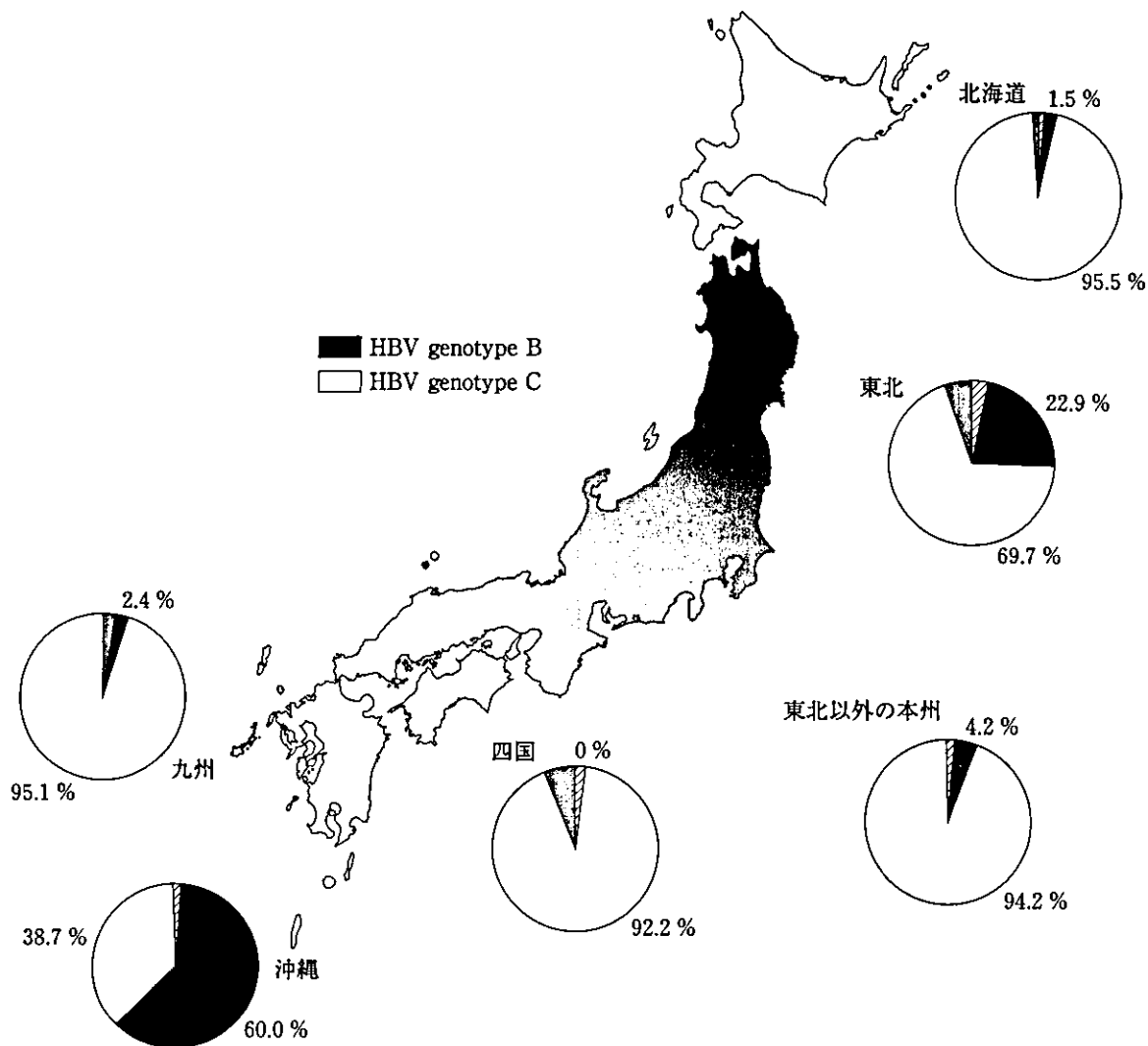


図1 我が国のHBV genotype 分布<sup>7)</sup>

### 3. 我が国のB型急性肝炎におけるHBV genotype 分布

既述したように、我が国のHBVキャリアの多くは、沖縄、東北地域を除き genotype Cが95%を占め、genotype Aは1%前後である。しかし、最近、我が国のB型急性肝炎の中で genotype A感染例が少なくないことが報告され、感染源の問題に関連して注目されている。

全国の国立病院における急性肝炎共同研究班に登録されたB型急性肝炎251症例を対象に、HBV genotypeの解析をしたところ、我が国のB型慢性肝炎の1%にしか存在しないといわれている genotype Aが251例中24例(9.6%)に検

出され、コントロールのB型慢性肝炎に比較して genotype Aの頻度が有意に高い結果が得られた( $p < 0.0001$ )。また genotype AのB型急性肝炎の特徴として、性別頻度が genotype Cでは男性：女性=54.2%：45.8%であったのに対し、genotype Aでは87.5%：12.5%であり( $p = 0.0008$ )、更に genotype Aの地域別頻度は九州で4.5%、西日本9.1%、関東を中心とする東日本で16.1%で、九州に比較して東日本で genotype Aの検出率が有意に高値であった( $p = 0.0061$ )。これら genotype Aの分子系統樹による解析では、その8割が欧米型の subgroupに分類された。これらの結果から、我が国のB型急性肝炎の約10%は genotype Aであり、今



表2 B型急性肝炎におけるHBV genotypeの頻度

	地 域	A	B	C	D	E	F	A+C
矢野ら(n=251)	全 国	24 (9.6%)	13 (5.2%)	212 (84.5%)	1 (0.4%)		1 (0.4%)	
四柳ら(n=157)	全 国	27 (17.2%)	9 (5.7%)	121 (77.1%)				
城ら(n=39)	東 京	22 (56.4%)	5 (12.8%)	9 (23.1%)			2 (5.1%)	1 (2.6%)
小西ら(n=34)	愛 媛	4 (11.8%)	0	28 (82.4%)	2 (5.9%)			
末廣ら(n=37)	岡 山	4 (10.8%)	2 (5.4%)	31 (83.8%)				

回の解析結果では genotype Aは、その8割以上が男性でかつ関東を中心とする東日本に多く分布すること、更にその大半は欧米型の subgroupに属することが明らかとなった。同様の結果は他施設からも報告されている(表2)。

これらの結果から、最近の我が国のB型急性肝炎の感染源として外国人との接触が考えられ、今後、教育啓発活動を含めた公衆衛生的な対応が必要である。

#### ■ 文 献

- 1) Okamoto H, et al: Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69: 2575-2583, 1988.
- 2) Chu CJ, Lok AS: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 35: 1274-1276, 2002.
- 3) Kidd-Ljunggren K, et al: Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 83: 1267-1280, 2002.
- 4) Orito E, et al: A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 33: 218-223, 2001.
- 5) Kao JH, et al: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118: 554-559, 2000.
- 6) Sugauchi F, et al: Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124: 925-932, 2003.
- 7) Orito E, et al: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001.

## IFN 治療の適応と問題点

八橋 弘\*

索引用語：IFN, B 型肝炎, HBV-DNA

## 1 わが国の IFN 治療の問題点

わが国で B 型肝炎慢性活動性肝炎に対するインターフェロン (IFN) の使用が認可されたのは 1988 年であり, すでに 15 年以上が経過したが, 現在その治療適応, 使用方法や治療効果に関しては, いくつかの問題点が指摘されている。

B 型肝炎慢性肝炎に対する IFN 投与の適応に関しては, 保険診療上は HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型肝炎慢性活動性肝炎と規定されているが, 現在, HBV 増殖マーカーとしては DNA ポリメラーゼ活性よりも HBV-DNA 量の測定が主流であり, HBe 抗原陽性でかつ HBV-DNA 陽性 (non-PCR) を保険治療対象とみなして問題ない。また現行の規定では HBe 抗原陰性の慢性活動性肝炎に対しては IFN 使用の保険適応は認められておらず, HBe 抗原陽性例においても長い間, 保険診療上での IFN の投与期間が 1 カ月間と制限されていたことから, 諸外国の成績と同等に比較できる EBM に基づいた, わが国独自の B 型肝炎慢性肝炎に対する IFN 治

療成績は極めて少ない。さらに, ラミブジンなどの HBV 特異的な新たな抗ウイルス剤が開発され, 一般診療でも広く用いられるようになったこともあり, B 型肝炎に対する IFN 治療の位置づけは大きく変わろうとしている。

一方, Lok AS らは, Hepatology 2001 に B 型肝炎慢性肝炎の診断, 治療のガイドラインを提示した<sup>1)</sup>。B 型肝炎慢性肝炎の治療に関しては, わが国と欧米とで HBV genotype が異なり, IFN の使用方法も異なることから, その治療指針, 成績をそのまま当てはめるには問題が多いも, 中国人である Lok AS は, アジアの B 型肝炎の現状を意識した上で, このガイドラインを作成しており, 基本的考え方では共感できる部分が多い。わが国の B 型肝炎の IFN 治療に関しても, この Hepatology 2001 の記載事項を基本にして考えるべきである。本稿では, Lok AS が示した B 型肝炎慢性肝炎の診断, 治療のガイドラインを紹介しながら, わが国の B 型肝炎の IFN 治療の治療効果, 適応と問題点などについて考察する。

Hiroshi YATUHASHI: Indication and problem in IFN treatment for chronic hepatitis B

\*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒 856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

表1 B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新しい治療効果判定基準  
Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B (by Lok AS: Hepatology 2001)

Category of response	
Biochemical (BR)	Decrease in serum ALT to within the normal range
Virologic (VR)	Decrease in serum HBV DNA to undetectable levels in unamplified assays (< 10 <sup>5</sup> copies/mL), and loss of HBeAg in patients who were initially HBeAg positive
Histologic (HR)	Decrease in histology activity index by at least 2 points compared with pretreatment liver biopsy
Complete (CR)	Fulfill criteria of biochemical and virological response and loss of HBsAg
Time of assessment	
On-therapy	During therapy
Maintained	Persist throughout the course of treatment
End of treatment	At the end of a defined course of therapy
Off-therapy	After discontinuation of therapy
Sustained (SR-6)	6 months after discontinuation of therapy
Sustained (SR-12)	12 months after discontinuation of therapy

## 2 B型慢性肝炎の治療目標と効果判定

B型慢性肝炎の治療目標は、HBV増殖の持続抑制であり、肝病変の改善である。従来、治療効果の判定の項目として、血清トランスアミラーゼ(ALT)値の正常化、HBeAgの消失、HBeAgのセロコンバージョン、HBV-DNAの陰性化(non-PCR)、肝組織所見の改善などが評価項目として挙げられてきたが、過去の論文に報告された治療成績を比較する上で問題となるのは、HBV-DNAの測定方法が一致していないことから、ウイルス動態を一定の基準で評価できない点であった。2001年に米国NIHで行われたB型肝炎の治療に関するワークショップでは、抗ウイルス治療の効果判定を統一する目的で表1に示すような治療効果判定の分類が示された<sup>1,2)</sup>。この治療効果判定の新分類の特徴は、ALT値などの生化学所見(biochemical response: BR)、HBV-DNAの動態、HBeAgの消失、HBeAgのセロコンバージョンなどのウイルス学的所見(virologic response; VR)、肝生検所見(histologic response; HR)の3つをそれ

ぞれ独立して評価している点である。生化学所見の改善、ウイルス学的所見に加えて、HBs抗原の消失も加味することで、完全著効(complete response; CR)と判定している。この治療効果判定分類の中でも特記すべき点は、VRとしてHBV-DNA量として10<sup>5</sup>未満に低下することを明記したことで、持続ウイルス増殖抑制の目標としてHBV-DNA量として10<sup>5</sup>というラインを提示した点である。自然経過でHBeAgのセロコンバージョンを生じ、その後数年に渡ってALT値が持続正常化している例のHBV-DNA量の推移を図1に示す。自然経過での臨床的治療症例でも、HBV-DNA量として持続的に10<sup>5</sup>未満に推移していることが容易に理解できる。このB型慢性肝炎の治療効果判定の新しい基準は、わが国においても、そのまま適応して問題なく、今後、治療効果判定法として広く用いられるべきである。

## 3 HBeAg抗原陽性例の治療成績

過去の15のrandomized control study<sup>1,3)</sup>において837人のB型慢性肝炎症例に行わ

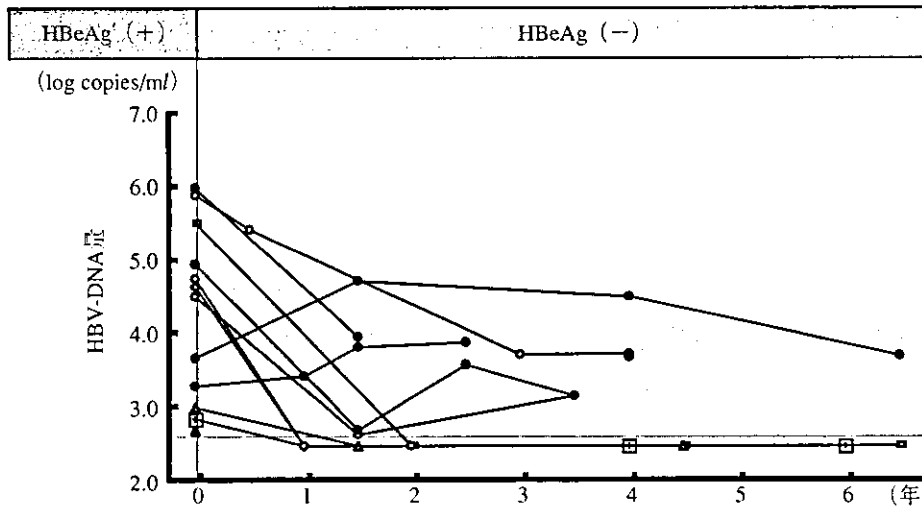


図1 HBV持続感染者, HBeAg (-), AntiHBe (+), ALT値持続正常化例 (n = 11)でのHBV-DNA量の推移  
HBe抗原-抗体のセロコンバージョン時点を基点として.

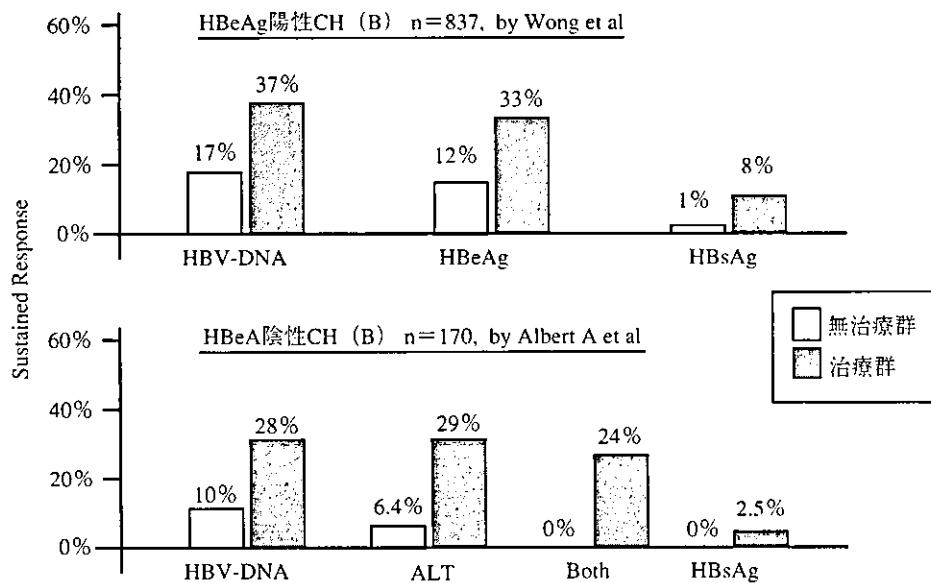


図2 B型慢性肝炎IFN治療効果, 無治療例との比較

れたIFN治療成人症例のmeta-analysis結果によると, いずれも無治療例よりも治療例において有意に高いVRが得られている(図2). 治療前ALT値が高い例, HBV-DNA量が低い例において治療効果が期待できる.

ALT正常例は小児例や若年成人のB型慢性肝炎症例にしばしば見られるが, ALT正常例のVRは10%以下と低い. ALT正常例ではIFN治療は効果が期待できないことか

ら, ALT正常例はIFN治療の対象外とすべきである.

ALT異常を示す小児例の成績は, 成人例とはほぼ同じ治療成績である. HBeAgの消失率は, IFN治療群は30%, 無治療群は10%である. 240例の小児慢性肝炎のmeta-analysis結果では, IFN治療は, 無治療例に比較してHBV-DNAの陰性化(non-PCR)でodds ratio 2.2, HBeAgの消失でodds ratio 2.2,

ALT 値の正常化で odds ratio 2.3 と有意な治療効果が得られている。小児 IFN 治療の副作用は、成人例とほぼ同じである。

#### 4 HBeAg 抗原陰性の治療成績

HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎は、当然のことながら、治療前の時点から HBeAg 抗原陰性であることから、HBeAg の消失、HBeAg のセロコンバージョンの因子では評価できず、HBV-DNA の陰性化 (non-PCR) と ALT 値の正常化の 2 項目が治療評価項目となる。HBeAg 抗原陰性 B 型慢性肝炎の IFN 治療効果の評価に関しては、HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎の疾患病態が一様でないこと、過去の治療デザインやウイルス測定法が異なることから、一括して評価することが難しい。過去に行われた 4 つの HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する randomized control study での 86 人の IFN 治療群と 84 人の無治療群との治療成績の比較<sup>1)</sup>では、治療終了時点での治療効果は、IFN 治療群で 38 ~ 90 %、無治療群で 0 ~ 37 %、治療終了 12 カ月目の時点では、IFN 治療群で 10 ~ 47 % (平均 24 %)、無治療群で 0 %であった。治療効果に関する因子に関しては、治療前の因子、IFN 投与量も治療効果に関係しないも、治療期間 (6 カ月未満よりも 12 カ月治療において治療成績が良い) のみが、持続的治療効果に関係している因子として見い出されている。HBeAg 抗原陰性 B 型慢性肝炎 IFN 治療の最大の問題点は、治療後の肝炎再発例が多い点である。治療終了時点で約半数が再燃し、治療終了後 5 年間にわたって肝炎の再燃化がしばしば生じる。HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎の IFN 治療効果は長期的には 15 ~ 25 % の範囲に留まると推計されている。

#### 5 HBV-DNA 陽性 B 型肝硬変例の IFN の適応

HBeAg 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例に IFN  $\alpha$  を投与すると、20 ~ 40 % の例において、投与中に ALT 値の上昇を示す。この ALT 値の上昇は、IFN の免疫調節作用が作用し、ウイルス感染肝細胞の破壊によると考えられ、治療に反応していることを示す現象と考えられている。しかしながら肝硬変症例においては、この IFN 投与中の ALT 値上昇が肝不全への移行の誘引となる可能性がある。過去に行われた Child B, C の非代償性肝硬変症例に対する IFN  $\alpha$  投与に関する報告によると、非代償性肝硬変症例に対する IFN 治療のメリットはなく、IFN  $\alpha$  3 MU/日の少量投与においても、細菌感染や肝機能の急性増悪をきたすなどの副作用が深刻な問題となる。

一方、代償性肝硬変症例では、慢性肝炎と同等の副作用と治療効果が得られている。以上のことから、Child B, C の非代償性肝硬変症例に対しては IFN を投与すべきではない。特にわが国では、ラミブジン投与後の YMDD 変異株出現後の肝炎コントロールに IFN 治療が用いられているが、Child B, C の非代償性肝硬変症例にラミブジンを投与するも YMDD 変異株出現により ALT 値が上昇した例で、肝炎、ウイルス増殖抑制目的での IFN を投与するも、IFN 投与でさらに ALT 値が上昇して最終的に肝不全で死亡した症例が国内で報告されている<sup>4)</sup>。そのようなケースには次世代の抗ウイルス剤であるアデフォビルを用いるべきである。アデフォビルは現在、国内で臨床試験が進行中で保険の適応はなく国内での入手は不可能であるが、外国から輸入入手は可能となっている。

## 6 IFNの投与量、投与スケジュール

IFN  $\alpha$  の1回の投与量は、成人例では3 MU ~ 10 MUの範囲内で週3回、小児は3 MU/m<sup>2</sup> から最高10 MUまでで週3回投与が基本である。IFN投与期間は、HBeAg陽性B型慢性肝炎の場合の投与期間は16 ~ 24週間である。16週間投与よりも32週間投与の方が、HBeAg消失率が高いという報告がある。一方、HBeAg陰性のB型慢性肝炎の場合には、既述したごとく、HBeAg陽性症例に比較して治療終了後の肝炎の再燃が多いことから長期間の投与が必要で、少なくとも12カ月間の治療期間が必要と諸外国では考えられている。12カ月間よりも、さらに長期に投与した場合により高い治療効果が得られるかは明らかではない。一方、わが国ではHBeAg陰性症例に対するIFN治療は保険の適応がないことから、多数例での解析結果がなく効果の実態は不明である。

## 7 IFN治療前のステロイドの投与

IFN治療を施行する前にステロイドを投与後の離脱で免疫を賦活化し、抗ウイルス効果を上げる試みが以前から行われてきた。7つのrandomized trialのmeta-analysis<sup>5)</sup>によると、376人のHBeAg陽性B型慢性肝炎に対してIFN  $\alpha$ の投与前に、ステロイド投与の有無しの比較試験が行われた。それによると明らかにステロイド前投与群において治療効果がよいと報告されている。欧州での200人のHBeAg陽性B型慢性肝炎に行われたステロイド離脱療法後のIFN治療成績<sup>6)</sup>も同様の高い治療成績を示している。しかし、ステロイド離脱療法は治療中に肝不全を惹起することがあり、特に肝硬変症例では、そのリスクが高く致死例も報告されている。現在、

IFN治療前のステロイド投与は、治療の安全性の問題から、わが国においてもあまり実施されていない。

## 8 IFNの副作用

IFN治療中の副作用の出現頻度は100%である。その主なものとして、インフルエンザ様症状、倦怠感、白血球数減少、抑うつ状態などが挙げられる。インフルエンザ様症状は、IFN治療開始1 ~ 2週間で速やかに軽減、消失するも、倦怠感、食欲不振、脱毛や、不安感や抑うつなどの精神症状は治療中も持続する場合があります。また治療中止後も、これらの副作用がすぐには消失しないことがしばしば見られる。IFNが潜在性の自己免疫性疾患を顕性化させることは、低頻度ながらも認められる。過去に行われた9つのrandomized control studyでの552人のHBeAg抗原陽性B型慢性肝炎症例に行われた副作用調査<sup>7)</sup>によると、対象者の35%においてIFNの減量、5%において治療の中断が必要であったと報告されている。

## 9 IFNの長期的治療効果

HBeAg抗原陽性B型慢性肝炎に対するIFN治療では、治療後4 ~ 8年の間に80 ~ 90%の症例でHBeAg抗原が消失すると報告されている。しかし、HBV-DNAの消長に関しては感度の高いPCR法を用いて検出すると、治療後も長期にわたりほとんどの症例で血清中から検出されている。欧米で行われた5つの臨床成績の集計によるとHBe抗原消失後5年以内に12 ~ 65%の例においてHBs抗原が消失したと報告されているが、中国からの2つの報告では、このようなHBs抗原の消失は見られておらず、この欧米とアジアの差は、人種差、水平感染と垂直

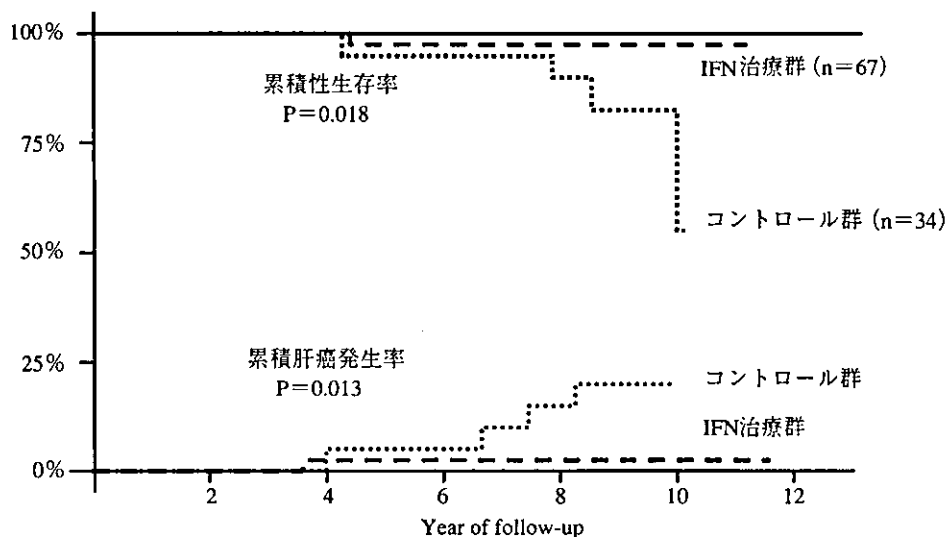


図3 B型慢性肝炎に対するIFN治療の長期効果

Long term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection  
By Lin SM, Liaw YF : Hepatology 29 : 971-975, 1999

感染の差, HBV genotype の違いによる抗ウイルス作用の違いに起因すると考えられる<sup>1)</sup>.

また, 多くの論文が, HBeAg 抗原の累積消失率に関して IFN 治療群も無治療群も5年の時点では差がないものの, ALT 値の正常化率, HBs 抗原の消失率に関して IFN 治療群で有意であると報告している. IFN 治療の効能は, 慢性肝炎の活動期間を短縮させ, ウイルス排除を促す作用であると理解するのが妥当のようである. 長期的な IFN の治療効果, 肝硬変進展, 肝癌進展, 肝不全進展に関して IFN 治療が抑制効果をもつのかに関しては, 本疾患の経過, 転帰が判明するのに数十年を要することから, その点は明確ではない. 台湾からの8年間にわたる101例の患者で行われた IFN 治療群と無治療群に長期予後の比較では, 肝発癌率 (1.5% vs 12% : P = 0.04), 生存率 (98% vs 57% : P = 0.02) とともに有意に予後改善効果があったという報告 (図3)<sup>8)</sup> が見られるが, 欧米からは, その結果を支持する成績は報告されていない. その理由は, 欧米の B 型肝炎患者

の発癌率が元来低いことに起因すると思われる.

HBeAg 抗原陰性 B 型肝炎に対する IFN 治療例の長期予後に関する報告は, 数が限られ統一的な評価には至っていないも, 治療終了後も効果が持続している responder では, 5年間に約20%の症例で HBs 抗原が消失しており, さらに肝発癌, 肝疾患関連死亡も減少させ得ると推測される.

## 10 おわりに

B 型肝炎 IFN 治療の治療成績, 適応, 問題に関して概説した. IFN が B 型肝炎の予後を明確に改善したのか否かについては結論がでていないも, IFN 治療効果の短期効果としては無治療群よりも10ないし20%の上乗せ効果があることはほぼコンセンサスが得られている. B 型肝炎に対する IFN 治療の意義とは, 慢性肝炎の活動期間を短縮させ, ウイルス排除を促す作用と理解するのが妥当のようである.

## 文 献

- 1) Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B. *Hepatology* 34 : 1225-1241, 2001
- 2) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH : Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 120 : 1828-1853, 2001
- 3) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al : Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 119 : 312-323, 1993
- 4) 岩永 洋, 加治屋勇二, 大久保和昭, 他 : ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 41 : 660-664, 2000
- 5) Cohard M, Poynard T, Mathurin P et al : Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. *Hepatology* 20 : 1390-1398, 1994
- 6) Krogsgaard K, Marcellin P, Trepo C et al : Prednisolone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. INTERPRED Trial Group. *J Hepatol* 25 : 803-813, 1996
- 7) Wong JB, Koff RS, Tine F et al : Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 122 : 664-675, 1995
- 8) Lin SM, Sheen IS, Chien RN et al : Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 29 : 971-975, 1999

\* \* \*



# 日本における E 型肝炎

八橋 弘\*, 矢野 公士, 玉田 陽子

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部 (\*部長)

## はじめに

2002年7月21日, E型肝炎感染によって3名死亡していたことが, 新聞, テレビなどのマスコミに大きく報道された。従来, E型肝炎ウイルス(HEV)は日本には常在せず, おもに外国からの輸入感染症として捉えられていたが, これらの報道によって, E型肝炎の感染源が日本国内にあり, さらにその後, 生後6ヵ月以内の我が国のブタの多くが, このウイルスに感染していることが報じられた。また, シカ, イノシシの生肉をバーベキューにして摂取後にE型肝炎に感染した事例が相次いで報告され, 人畜共通感染症としてのE型肝炎感染が明確となった。しかし, 我が国のE型肝炎感染の全容に関しては, いまだ不明な点や謎が多く残されている。

本稿では, 国立病院でのE型肝炎調査結果も交えて, 我が国におけるE型肝炎感染の疫学, 感染経路などに関して概説する。

## E型肝炎とは

インド, ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ, E型肝炎と命名され

た。HEVはエンベロープを持たない直径約30nmの小型球形粒子で, 全長約7,200bpのプラス一本鎖RNAウイルスである。HEVは当初, Caliciviridae科に属すると分類されていたが, 現在は分類不能として扱われている。HEVの遺伝子型(genotype)は, I, II, III, IVの4型に分かれている。genotype Iはインド, ネパール, バングラデシュなどのアジア, アフリカの流行地域から分離され, genotype IIは現在のところメキシコからの報告にとどまっている。genotype IIIは米国, 欧州, アルゼンチンなどから, genotype IVは中国, 台湾, ベトナムなどから報告されている。日本では海外渡航歴のないHEV感染者からgenotype III, IVのウイルス株が分離され, 日本のブタからはgenotype IIIのHEVが検出されている。HEVはアカゲザルなどの感染実験で感染成立することができ, 胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされている。HEVは糞便を介して経口的に感染する。多くは糞便に汚染された飲料水を摂取することにより感染し, 接触感染することは稀で, E型はA型に比して感染性, 伝染性は弱いと考えられている。

E型肝炎の流行と考えられている報告は,

表 1. 国立病院急性肝炎共同研究班調査, Non-ABC 型急性肝炎 342 例中 E 型急性肝炎と診断した 10 例の詳細

症例	発症年	年齢(歳)	性別	海外渡航歴	居住地域
1	1992	55	男性	なし	習志野
2	1996	45	女性	なし	横浜
3	1996	58	男性	中国	長崎
4	1998	45	男性	タイ	横浜
5	2000	51	女性	なし	横浜
6	2000	79	女性	なし	大分
7	2002	26	男性	バングラデシュ	新宿
8	2002	54	男性	なし	相模原
9	2002	52	男性	なし	大分
10	2003	22	男性	インド	新宿

1955年3万人近くの黄疸患者が認められたニューデリーにおける飲料水を介した大規模肝炎の発生が最初の報告である。それ以後は1975年のインドでの流行, 1973年, 1981年, 1987年のネパールでの流行, 1976年, 1978年, 1982年のミャンマーの流行などがある。ほかに中国, アフリカ, メキシコからも報告がある。開発途上国では経口伝播する非A非B型急性肝炎のほとんどがE型肝炎によると考えられ, 熱帯, 亜熱帯の開発途上国にE型肝炎は蔓延化していると考えられている。

一方, 我が国におけるE型肝炎の発生頻度に関しては, 1992年に厚生省の研究班から報告されている。その報告書によると, 449例の散發性非A非B非C型急性肝炎中HEV抗体陽性者は5例(1.1%)ときわめて少なく, うち3例はインド旅行後に発症した明らかな輸入肝炎であった<sup>1)</sup>。すなわち, E型肝炎は欧米や日本などの先進国では常在せず, 輸入感染症として散発的に発生をみる程度であると1992年当時は考えられていたが, その当時のHEV診断法には検出感度, 特異度ともに不十分な点があったことは否定できない。

E型肝炎は, HEV感染後15~50日の潜伏期

を経て急性肝炎症状を呈する。症状は, 基本的にはA型急性肝炎に類似し, 褐色尿を伴った強い黄疸が急激に出現し, 発熱, 全身倦怠感, 食欲不振などの症状を呈する。これが12~15日続いた後, 通常発症から1ヵ月を経て完治する。黄疸に先立ってウイルス血症が出現し, ウイルスは便へと排泄される。また, A型肝炎と同様急性肝炎の像のみ呈し, 慢性化することはない。流行地での報告によると, E型肝炎の特徴は, 好発年齢が15歳から40歳前後の若年成人であること, 重症化の頻度が高いことである。E型肝炎の死亡率は, 1~2%で, とくに妊婦の死亡率は10~20%に達するという。

#### 我が国におけるE型肝炎の 発生頻度と感染の実態

我が国のE型急性肝炎の発生頻度を明らかにする目的で, 1990年から2003年の過去14年間, 国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設の急性肝炎登録症例中でNon-ABC型と診断した342症例の初診時の血清中のHEV抗体の測定を行った<sup>2)</sup>。その結果, 342例中IgM-HEV抗体陽性は10例(2.9%), IgG-HEV抗体陽性は64例(18.7%)であった。IgM-HEV

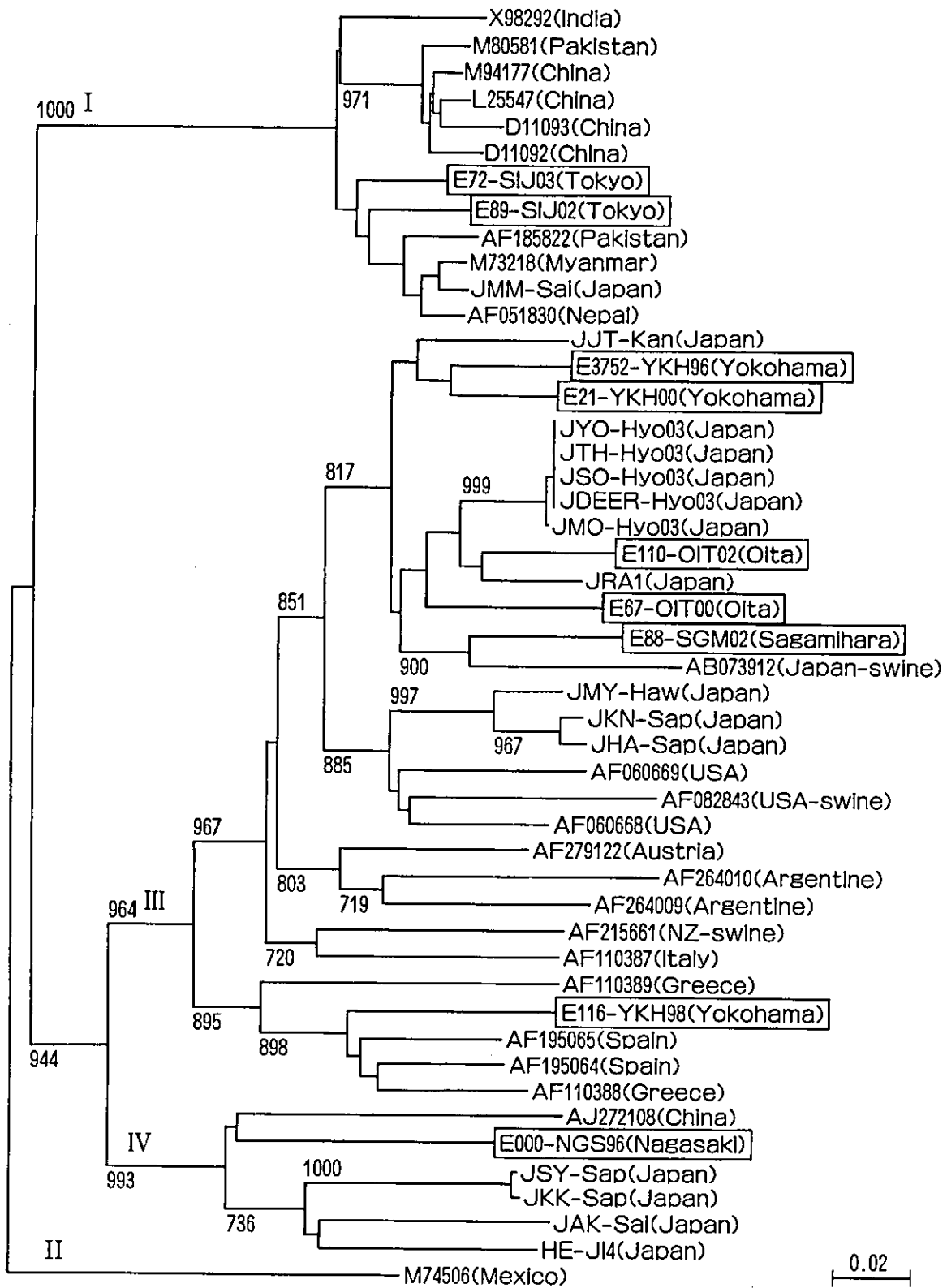


図 1. E 型急性肝炎 9 例の HEV 遺伝子系統樹解析結果

(ORF 1 region 317 nt.)

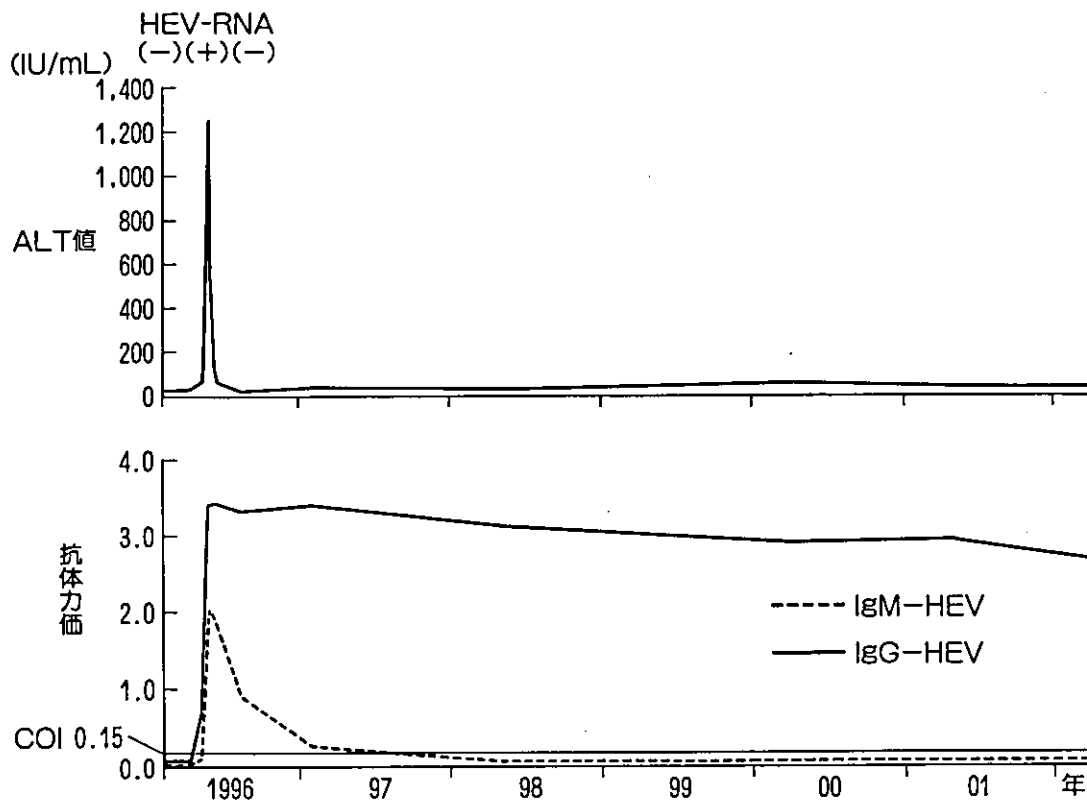


図 2. HEV 感染後 4 年間経過を観察した症例 (58 歳男性)

抗体陽性の 10 例は IgM-HEV 抗体, IgG-HEV 抗体の抗体力価がともに高く, 全例において血中 HEV-RNA 陽性であったことから, この 10 例は E 型急性肝炎例と考えられた. この 10 例の内訳を表 1 に示す. 10 例の中には劇症化例や死亡した例はなく, 全員一過性感染で回復した. 10 例中 7 例が横浜, 東京, 千葉, 神奈川といった関東地区で, 残り 3 名も大分 2 例, 長崎 1 例と九州地区であり, E 型肝炎の発症地域には偏りがあることが示唆された. 塩基配列決定が可能であった 9 例の HEV-RNA ORF1 領域の塩基配列の分子系統樹解析からは, genotype I : 2 例, genotype III : 6 例, genotype IV 1 例で, III 型がおもな genotype であった (図 1).

以上の結果から, いわゆる原因不明の急性肝炎である Non-ABC 型の中での HEV 感染の頻度は, わずか 2.9% と 1992 年の厚生省の研究

班報告の 1.1% と大差がないことが明らかとなった. しかし, この結果をもって, 現在の我が国の HEV 感染はきわめて稀で, HEV は我が国に常在しないと簡単には言い切れないのである. その理由として以下の 3 点が考えられる.

第一は, 地域差である. 2002 年 7 月の新聞報道以後, 最近の HEV 感染は東北, 北海道地域で多発しており, 関東より以西では発生数が少ない傾向が伺える. 我々の国立病院研究班施設は西日本に多く存在していることから, 本調査では東北, 北海道地域の急性肝炎の発生状況を十分に把握できていない. Okamoto らは, おもに関東以北, 東北, 北海道で発生した E 型肝炎症例 46 例の特徴を以下のようにまとめて報告している<sup>3)</sup>. ①感染者の年齢は 38 歳~86 歳までで, 平均年齢は 59.6 歳である. ② 40 例 (87.0%) が男性患者である. ③ 6 例 (13.0%) は黄疸が遷