

2例が劇症化している<sup>7)</sup>。生存した14例では自覚症、黄疸は速やかに消失し、遷延化した症例はなかった。また、顕性黄疸を認めない軽症例が7例であった。また Okamoto ら<sup>8)</sup>は、国内株による感染と考えられる46例を詳細に検討し、以下のようにまとめている。①平均年齢59.6歳、②87%が男性、③5例(11%)が劇症化、④(A型肝炎にみられるような)季節性がない、⑤北日本に多い。

一方、国立病院研究班における筆者らによる1990年以降の10例の検討では、①平均年齢は49歳と他のウイルス性肝炎に比し高齢で、②男性7例、女性3例と明らかに男性に多く、③ALT、TBのピークの値はA型肝炎とほぼ同等であり、非ABCD型肝炎よりも有意に高値であった。

これらを総合すると、国内型E型肝炎の特徴として、発生頻度は東日本、北海道に多発し、中年以降の男性に多く、臨床像は従来から言われているようにA型肝炎に酷似するが、劇症化の頻度はそれよりも高い、と言える。日本国内株によると考えられるE型劇症肝炎はこれまでに10例前後報告されている。ウイルス側因子の劇症化のリスクについて、HEV genotype IV型がやや多い傾向にあるが、genotype III型でも報告されており、現在までに定まった見解はない。流行地からは妊娠後期の感染と重症化の関連が報告されているが、日本固有株や先進国株とも言うべき genotype IIIないしIVに感染した妊婦の報告はなく、国内株と妊娠の関与は明らかでない。

### 感染経路と予防

発展途上国において、雨季に洪水が起ると、その後にE型肝炎が大流行することから、E型肝炎は従来水系感染(water-borne)と考えられてきた。ところが、先進国でみられる散発性E型肝炎ではこの図式は当てはまらず、むしろ食物感染(food-borne)と考えた方が自然である。しかも、ブタなどの動物との「接触」や「摂食」に伴うと考えられる高い抗体陽性率、あるいは感染の成立が示唆されている。このことは米国や台湾で養豚に従事する人々の間でHEV抗体陽性率が高い<sup>9)10)</sup>こと、米国や本邦のヒト急性肝炎から分離された株とブタから検出された株の相同性が高いこと、本邦の飼育ブタで3~4ヵ月齢の13~15%がHEV-RNA陽性であったこと<sup>11)</sup>、などより間接

証拠とされてきたが、2003年にシカの生肉を食したことによる4人の感染事例が直接証拠となり<sup>13)</sup>、E型肝炎が「人獣共通感染症」であることが証明された。筆者らも、同年に焼いたイノシシ肉の摂食によると考えられる集団感染事例を経験している<sup>12)</sup>。この事例においては当初原因不明の急性肝炎で入院した2人の69歳の男性が約40日前にイノシシバーベキューを行っており、参加した12人を調査した結果、驚くべきことに11人までもがHEVに感染していたことが明らかとなった。11人のうち当初の2人とは別の3人も他の病院に原因不明の急性肝炎として入院していた。残る6人は全く無症状で、HEVは高率に不顕性感染を来していることも明らかとなった。シカおよびイノシシのHEV保有率は現在調査中であるが、シカ、ブタ、イノシシなどの生食でE型肝炎を発症する例があるのは明らかであり、これらの生食は避けるべきである。また、焼肉にする場合も生の段階で触れるまな板、包丁などの取り扱いには充分注意すべきであろう。

## 診断

E型肝炎は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法によるHEV遺伝子検出と酵素標識免疫定量法(ELISA)によるIgM抗体検出によって診断が行われている。各遺伝子間によく保存される領域の塩基配列に基づいてプライマーを決定し、これを用いたRT-PCRによってHEV-RNAを増幅、検出する。ELISAについては数年前からAbott社、Genlabs社などがキットを市販しているが、特異性の面でやや問題があった。近年、国立感染症研究所のLiらが、N末端から111アミノ酸を欠失したORF2タンパクを昆虫細胞で発現させ、免疫原性を持つウイルス様中空粒子を産生することに成功し、さらにこの粒子を用いて優れたELISA系(IgG, IgM)を確立している<sup>13)</sup>。またMizuoらは、日本国内株由来のORF2タンパクをカイコの蛹で発現したORF2タンパクを用いたELISAを作成、市販している<sup>14)</sup>。いずれもE型急性肝炎においてはIgM, IgGが共に高力価陽性を示し、スクリーニングには有用である。しかしながら、特異性の面ではやはり完全でなく高感度のRT-PCRを用いたHEV-RNAの検出を併せて行う必要がある。また、急性肝炎発症ごく早期には、IgM陽性、RNA陰性のことがあり、経過観察を要する場合もある。

## 治療

E型肝炎は基本的には self-limiting な疾患であり、通常の急性肝炎と同様、対症療法が中心となる。重症化、劇症化した場合には、劇症肝炎として血漿交換、持続濾過透析などを行う。A型肝炎と同様に慢性化することはなく、極期を超えて軽快すれば、予後は良好である。

## おわりに

従来、本邦ではE型肝炎は輸入感染症と考えられていた。しかしながら、国内にも genotype IIIおよびIV型に属する固有の HEV が存在し、散発性の急性肝炎の原因になっていることが明らかとなった。たとえ海外渡航歴がなくとも、急性肝炎の原因として HEV の可能性を念頭に置き、鑑別することが重要である。これまでに、国内発症のE型肝炎は主として genotype IIIとIVに分類されること、北海道、東北を中心とした東日本に多く認められること、ブタを始めとする獣類にも高率に感染が認められ、「人獣共通感染症」であること、劇症肝炎の原因にもなりうることなどが明らかとなっている。HEV は最近、社会的にも大きな話題となっているが、我が国でのE型肝炎研究はいまだ緒に就いたばかりであり、必ずしもその全容は明らかにされていない。殊に感染経路、中間宿主、適切な診断システムの確立などは早急に解決すべき課題である

矢野 公士・八橋 弘

## 文献

- 1) Kwo P Y, et al: Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72: 1133-1136, 1997.
- 2) Takahashi K, et al: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287: 9-12, 2001.
- 3) Reyes GR, et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335-1339, 1990.
- 4) Huang F F, et al: Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol* 85: 1609-1618,

- 2004.
- 5) Tei S, et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371-373, 2003.
  - 6) Aggarwal R, et al: Intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J Hepatol* 21: 718-723, 1994.
  - 7) Ohnishi S, et al: A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* 25: 213-218, 2003.
  - 8) Okamoto H, et al: Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42: 1065-1071, 2003.
  - 9) Withers MR, et al: Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. *Am J Trop Med Hyg* 66: 384-388, 2002.
  - 10) Hsieh SY, et al: Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37: 3828-3834, 1999.
  - 11) Takahashi M, et al: Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 84: 851-862, 2003.
  - 12) Tamada Y, et al: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 40: 869-870, 2004.
  - 13) Li TC, et al: Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62: 327-333, 2000.
  - 14) Mizuo H, et al: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40: 3209-3218, 2002.

教育講演：

## E型肝炎の臨床

鈴木 一幸

日本農村医学会雑誌 第53巻第6号 別冊

2005年3月

教育講演：

## E 型肝炎の臨床

鈴木 一幸\*

### はじめに

E型肝炎ウイルス(HEV)による肝炎の発生は地域差があり赤道周囲の国や地域(東南アジア, 中南米など)で多く発生している。そのため, わが国では従来は輸入感染症の一つとして考えられ, 実際に流行地域で感染した人が帰国後に発症する 경우가ほとんどであった<sup>1)</sup>。しかし, 最近, 海外渡航歴のない国内居住者に発生した原因不明の急性肝炎例の中にE型肝炎が存在すること, さらにその遺伝子解析によりこれまで報告されたHEV株とは異なりわが国固有のHEV株であることが明らかにされ, にわかに注目された<sup>2,3)</sup>。また我々の検討から原因不明の劇症肝炎例の中にHEVが原因と考えられる例が存在することも判明した<sup>4)</sup>。その後, わが国ではE型急性肝炎の散发例の報告が相次いでいる<sup>5-8)</sup>。

一方, HEVの感染経路については, 患者の発生した同一地域で飼育されているブタのHEV株と塩基配列が類似していることより人畜共通感染症(Zoonosis)の可能性<sup>9)</sup>が指摘されていたが, 最近になりその直接証拠がわが国で初めて報告された<sup>10,11)</sup>。しかし, E型肝炎例の感染源については不明な例も多く, 今後の検討が待たれている。

本稿では, わが国におけるE型肝炎の実態, その臨床像を中心に解説する。

### E型肝炎の頻度

ウイルス性急性肝炎全体におけるE型の頻度はそれほど高いものではないと考えられるが, 血清学的診断法が普及していないこともあり詳細な検討はなされていない。我々の成績ではウイルス性急性肝炎の約3.2%がE型であったが, 経年的には年間1～2例の発生にとどまっている<sup>12)</sup>。さらに, 非A非B非C型急性肝炎におけるE型の頻度には施設間のバラツキがあり, 本州地域では約4.8～14%であるが, 北海道地域では約25～27%ときわめて高く, 地域差がみられている<sup>12,13)</sup>。また, 国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設による実態調査では, 過去13年間に診断した非A非B非C型急性肝炎の中からランダムに選択した311例について初診時血清中のHEV抗体(IgM型, IgG型抗体)を測定し, 9例(2.9%うち8例はHEV-RNA陽性)がE型肝炎と診断されているが, その陽性率は2000年以降に高いと報告している<sup>14)</sup>。現時点ではE型肝炎の確定診断にはHEV-RNAの測定が必須であり, またIgM型およびIgG型のHEV抗体の測定系も広く普及していないため, ウイルス性急性肝炎におけるE型肝炎の頻度については今後の実態調査が必要である。しかし, 非A非B非C型急性肝炎の中に少なからずE型が存在している可能性が高く, 原因肝炎不明の急性肝炎例に遭遇した場合には, 初期血清を保存しておくことが極めて重要と考えられる。

### HEVの感染源

最近報告されている国内例のほとんどは海外

\* 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1  
岩手医科大学医学部・第一内科

渡航歴がなく国内で感染している症例であるが、わが国においては糞口感染、水系感染はほとんど考え難く、感染経路を確認できた例は極めて少ない。当初、HEV 遺伝子の分子系統樹の解析よりブタが感染源として注目されたが、実際の市場に出回っている生肉からの感染は考え難い状況にあった。しかし、最近、市販されているブタレバーには HEV が存在していることが明らかとなり、生で飲食する習慣を有する人では HEV の感染の機会が多い可能性が指摘された<sup>15)</sup>。さらに、鹿生肉あるいはイノシシ肉の摂取により発症した症例が確認され、これら獣肉と肝炎発症例の HEV 遺伝子型が完全に一致していたことより、Zoonosis が証明された<sup>10, 11)</sup>。しかし、我々の経験した症例を含め多くの症例では感染源が不明であり、今後も詳細な病歴聴取（職業、獣肉接触機会の有無、生肉摂取の有無、ペット飼育の有無、飲料水の状況など）を行ない感染源あるいは感染経路の同定に向けた努力を続ける必要がある。

昨年、わが国でも初めて輸血後の E 型急性肝炎例の報告<sup>16)</sup>があり、これまで 2 例の報告がなされた。いずれも北海道地区での報告例であり、血液ドナーはウイルスのウィンドウ期にある感染者であったという極めて稀なケースであるが、一般住民の HEV 抗体価の陽性率が近年上昇していることを考慮すると、輸血による感染もありうることを認識する必要がある。現時点では、献血時にすべての検体について HEV-RNA の測定を行なうことは経済的あるいは効率的にみても現実的でないが、北海道地区では輸血時に感染機会の有無などについての聴取を献血者より具体的に行なわれようとしている。

#### E 型急性肝炎の臨床像

HEV 感染の多くは不顕性に経過するが、感染者の一部が 2～9 週（平均 6 週）の潜伏期を経て急性肝炎を発症する<sup>17)</sup>。多くの症例は経過が良好であるが、稀に重症化し、とくに妊娠後期の妊婦が罹患すると高率に劇症化すると報告されている<sup>18)</sup>。しかし、わが国の劇症肝炎例ではこれまでのところ妊婦からの発症例はない。

E 型急性肝炎例の臨床像が他の肝炎ウイルスによる急性肝炎例と異なるか否かについては各施設での経験症例数が少なく十分検討されていない。最近、我々は E 型肝炎と同様に経口感染による肝炎である A 型急性肝炎と比較検討した<sup>19)</sup>。その結果、E 型急性肝炎は A 型急性肝炎に比し発症時の年齢が有意に高く、性差では男性が有意に多いことが明確となった。また、発症時の臨床症状では発熱の頻度が低く、全身倦怠感は有意に多い。肝機能ではピーク時の血清 ZTT, IgM 値が A 型急性肝炎で有意に高いが、他の肝機能検査値には差を認めていない。肝機能の推移を検討すると、E 型急性肝炎では黄疸のピーク値が有意に短い、重症化例を除くと黄疸や肝機能異常は速やかに改善し正常化する例が多い。さらに、発症月を検討したが、A 型急性肝炎と異なり季節的な変動は認めない（表 1, 2, 3, 図 1）。

このように、一般的には臨床症状および血液生化学検査から E 型急性肝炎を予想あるいは診断することは難しいものと考えられる。したがって、E 型急性肝炎の確定診断のためには、急性期の血清を保存し、原因が不明であった場合には HEV-RNA, IgM 型および IgG 型 HEV 抗体を測定し E 型肝炎の有無を確認することが極めて重要である。

E 型急性肝炎の重症化または劇症化例の報告もみられるが、その頻度は少ない<sup>4, 13, 20)</sup>。我々の施設ではこれまで 2 例の劇症肝炎と 3 例の重症肝炎（1 例は急性肝炎重症型、1 例は亜急性肝炎、1 例は遅発性肝不全）を経験しているが、後者の 2 例は中年の女性でいずれも薬剤性肝障害の合併がみられ、重症化には薬剤の関与も考えられた例である<sup>12, 13)</sup>。E 型急性肝炎の予後は良好で慢性化することなく治癒すると考えられるが、重症化または劇症化例が稀にみられることを念頭に置き、重症化または劇症化の要因については他の原因も考慮する必要があると思われる。表 4 に当科の重症肝炎および劇症肝炎例のまとめを示した。

一方、HEV の遺伝子型と臨床病型については、国内発生例（急性肝炎および劇症肝炎）で

表1. A型急性肝炎とE型急性肝炎の背景因子と臨床所見の比較

項目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
背景因子			
年齢 (歳) Mean±SD	45.9±10.8	56.1±10.6	0.0017
性 Male/Female	16/25	16/1	0.0001
発症より3か月以内の輸血歴	4(9.8)	0(0)	0.3100
飲酒歴(1日エタノール60g以上)	12(29.3)	5(29.4)	0.8562
薬剤服用歴	15(36.6)	4(23.5)	0.3349
合併症	17(41.5)	7(41.2)	0.9839
自覚症状			
発熱(>38℃)	30(73.2)	7(41.2)	0.0210
倦怠感	27(65.9)	17(100)	0.0055
インフルエンザ様症状	17(41.4)	10(58.8)	0.2276
嘔気・嘔吐	17(41.5)	7(41.2)	0.9839
腹痛	9(22.0)	2(11.8)	0.4796
掻痒感	6(14.6)	2(11.8)	0.9999<
下痢	1(2.4)	0(0)	0.9999<
他覚所見			
黄疸	34(82.9)	15(88.2)	0.9999<
肝腫大	10(24.4)	4(23.5)	0.9999<
脾腫大	8(19.5)	3(17.6)	0.9999<
リンパ節腫大	8(19.5)	0(0)	0.0900
発疹	1(2.4)	2(10.5)	0.9999<
浮腫	0(0)	0(0)	0.9999<

No. (%)

表2. A型急性肝炎とE型急性肝炎の血液生化学検査成績(ピーク値)の比較

検査項目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
白血球数(per mm <sup>3</sup> )	8620±4088(41)	9013±8368(17)	0.8104
異型リンパ球数(%)	7.81±9.56(41)	3.28±3.60(17)	0.0643
T-Bil(mg/dl)	8.88±4.50(41)	10.89±8.31(17)	0.2377
TTT(KU)	15.79±3.93(40)	17.54±14.83(15)	0.4917
ZTT(KU)	26.17±8.50(41)	14.24±7.26(16)	<0.0001
AST(IU/L)	3384±4117(41)	1842±1575(17)	0.1410
ALT(IU/L)	3775±2682(41)	2407±1247(17)	0.0496
γ-GTP(IU/L)	400±236(41)	380±294(17)	0.7819
ALP(IU/L)	730±223(41)	262±194(17)	0.5415
IgM(mg/dl)	509.7±204.1(41)	237.6±129.3(13)	<0.0001

平均値±標準偏差

は遺伝子型ⅢおよびⅣ型が中心であるが、本州地区ではⅢ型が、北海道地区ではⅣ型が多い傾向にある<sup>13)</sup>。なお、肝炎の劇症化に關する遺伝子型や遺伝子構造の特徴などについては現時点では不明であり、今後の検討が待たれるところである<sup>21,22)</sup>。

## おわりに

わが国におけるE型肝炎の実態とその臨床像を中心に解説した。今後、E型肝炎は増加することも予想されることから、血清学的な診断法の確立とともに感染経路の解明、ウイルス学的な解析もさらに進めることが必要と考えられ



表 3. A 型急性肝炎と E 型急性肝炎の予後の比較

項 目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
生存/死亡	0/41	1/16	0.2931
発症から回復までの期間			
T-Bil<20mg/dl (日)			
No.	34	15	
Median (range)	24.5(12-55)	30(11-95)	0.4036
ALT<40IU/L (日)			
No.	41	16	
Median (range)	42(16-66)	36(18-95)	0.3421
T-Bil がピークに達するまでの期間 (日)			
≤ 7	4	8	0.0076
8-14	20	5	
15-	10	2	

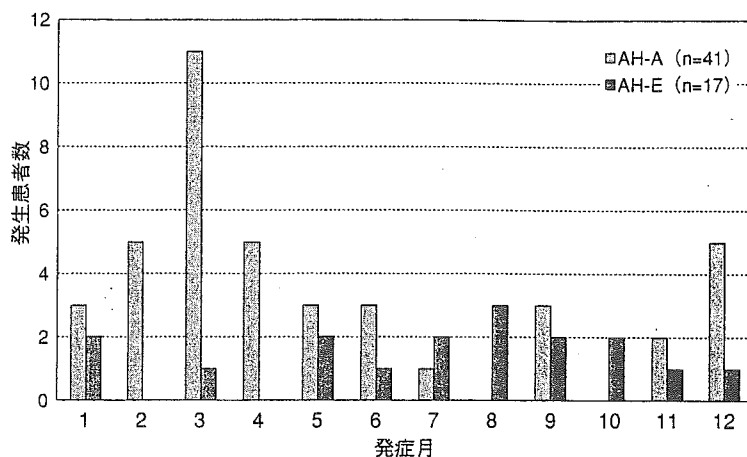


図 1. A 型急性肝炎と E 型急性肝炎の発症月の比較

表 4. E 型急性重症肝炎例 (岩手医科大学第一内科)

症例	年齢 (才)	性	年度 臨床病型	T-Bil (mg/dl)	AST/ALT (IU/L)	PT (%)	遺伝 子型	転帰	関連事項
1	61	男	1993 劇症肝炎	23.5	184/572	6	IV	死亡	
2	60	男	1995 劇症肝炎	35.0	2276/2256	13	III	死亡	
3	65	女	2001 遅発性肝炎	36.0	1965/2153	9	III	死亡	薬剤関与
4	59	女	2002 亜急性肝炎	28.1	1458/819	24	III	生存	薬剤関与
5	54	女	2004 急性重症肝炎	6.4	2380/692	38	III	生存	
6	65	男	2004 急性肝炎(HEV+薬剤)	30.4	1548/1483	79	III	死亡	薬剤過敏性症候 群, DIC

1993~2004.9まで

る。

#### 共同研究者

阿部弘一, 熊谷一郎, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 滝川康裕 (岩手医科大学第一内科), 妻神俊彦 (水沢総合病院内科, 岩手医科大学第一内科), 岡本宏明, 真弓 真 (自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門)

#### 文 献

- 1) 田中英司, 清澤研道. E型肝炎. 肝臓 2001; 42: 114—119.
- 2) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, et al. Full-genome nucleotide sequence of hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001; 287: 9—12.
- 3) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. Identification of two distinct genotype of hepatitis E virus in a Japanese patients with acute hepatitis who had not traveled abroad. *JGV* 2002; 83: 1931—1940.
- 4) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *NEJM* 2002; 347: 1455—1456.
- 5) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 3209—3218.
- 6) 矢島義昭, 高橋信孝, 山岸初志, 他. 日本の国内産ブタから得られたE型肝炎ウイルスと高い一致率を示す塩基配列のウイルス株に感染していた急性肝炎国内発症の1例. *日消誌* 2003; 100: 454—458.
- 7) 大西幸代, 姜 貞憲, 前久保博士. E型急性肝炎の臨床像. *肝胆膵* 2003; 47: 657—664.
- 8) Yamamoto T, Suzuki H, Toyota T, et al. Three male patients with sporadic acute hepatitis E in Sendai, Japan, who were domestically infected with hepatitis E virus of genotype III or IV. *J Gastro-enterol* 2004; 39: 292—298.
- 9) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 289: 929—936.
- 10) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371—373.
- 11) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis.* 2003; 188: 944.
- 12) 鈴木一幸, 妻神重彦, 遠藤龍人, 他. わが国におけるE型肝炎の実態とその対策. *Vita* 2004; 87: 50—53.
- 13) 鈴木一幸, 阿部弘一, 熊谷一郎, 他. E型劇症肝炎. *肝胆膵* 2003; 47: 665—670.
- 14) 八橋 弘. 本邦の急性肝炎およびE型急性肝炎の発生頻度と感染状況に関する研究. 厚生労働科学研究費肝炎等克服緊急対策研究 平成14年度研究報告, 2003, 56—62.
- 15) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *JGV* 2003; 84: 2351—2357.
- 16) 長岡康裕, 藤井重之, 長嶋裕之, 他. 輸血後E型肝炎の検討. *肝臓* 2003; (Supple 2): A452.
- 17) 高橋雅春, 岡本宏明. E型肝炎のウイルス学的診断. *肝胆膵* 2003; 47: 647—656.
- 18) Khurro MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* 1981; 70: 252—255.
- 19) Sainokami S, Abe K, Kumagai I, et al. Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A. *J Gastroenterol* 2004; 39: 640—648.
- 20) Ohnishi A, Kang JH, Maekubo H, et al. A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol. Res.* 2003; 25: 213—218.
- 21) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Int Med.* 2003; 42: 1065—1071.
- 22) 三代俊治. E型肝炎研究これからの課題. *肝臓* 2004; 45: 177—185.

## 特集II 原因不明の肝炎, 肝硬変, 肝癌の病態

# 原因不明の急性肝炎および 劇症肝炎の実態と病態\*

遠藤龍人\*\* 八角有紀\*\*  
片岡晃二郎\*\* 葛西幸穂\*\*  
熊谷一郎\*\* 宮坂昭夫\*\*  
佐藤彰宏\*\* 林 世徳\*\*  
阿部弘一\*\* 滝川康裕\*\*  
鈴木一幸\*\*

**Key Words :** acute hepatitis, acute hepatic failure, non-A-E hepatitis

表1 原因不明の肝炎の定義

- |   |
|---|
| I. ウイルス性  |
| 1) A型: IgM-HA陽性   |
| 2) B型: HBs抗原, IgM-HBcまたはHBV-DNA陽性                         |
| 3) C型: HCV抗体またはHCV-RNA陽性化                                 |
| 4) E型: IgM-HEVまたはHEV-RNA陽性                                |
| 5) その他: CMV, EBV, HSV, HHV-6, ParvoB19                    |
| II. 自己免疫性   |
| 自己免疫性肝炎診断指針(1996)を満たす<br>またはAIH scoring system(1999) 確診症例 |
| III. 薬剤性  |
| 臨床経過またはDLSTより薬剤が特定  |
| IV. 原因不明: I~IIIのいずれにも属さない                                 |

### はじめに

わが国における急性肝炎の成因はウイルスと薬剤が多くを占めるが、ウイルスが関与すると推定されながらも原因ウイルスが同定されない症例も多い。一方、劇症肝炎はきわめて予後不良な疾患であり、ことに亜急性の内科的救命率はいまだに約20%と低迷している。その理由として非A非B型、成因不明例が約半数を占めていることが考えられているが、最近では自己免疫性肝炎の関与も指摘されている<sup>1)</sup>。われわれは、原因不明の肝炎の実態とその臨床像を明らかにすることを目的として自験例をもとにretrospectiveに検討した。

### 対象と方法

#### 1. 原因不明の肝炎の定義(表1)

本検討では、「難治性の肝疾患に関する研究班」による劇症肝炎の成因分類<sup>2)</sup>を基本として成因を分類した。全例でHAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, HSV, HHV-6, Parvo B19のウイルスマーカーの検索を行い、一部の症例でペア血清での検討やTTV, HGVの検索を行った。また、本邦の自己

免疫性肝炎診断基準<sup>3)</sup>(1996年)を満たす症例やAIH scoring system<sup>3)</sup>(1999年) 確診症例を自己免疫性肝炎とした。薬剤性は、臨床経過またはリンパ球刺激試験(DLST)で原因薬剤が特定される症例とし、これらいずれにも属さない症例を「原因不明」とした。

#### 2. 対象と方法

1998年から2002年までに当科に入院した急性肝障害237例のうち、自己免疫、アルコール、循環障害、敗血症の関与が否定された213例を対象とした(表2)。これらを急性肝炎(AH; 急性肝炎重症型47例を含む)190例(89.2%)と急性肝不全(AHF)23例(10.8%)に分け、原因不明例の頻度、背景因子、初発症状、肝機能検査、自己抗体陽

\* Clinical epidemiology and pathophysiology of acute and fulminant non-A-E hepatitis.

\*\* Ryujin ENDO, M.D., Yuki YASUMI, M.D., Kojiro KATAOKA, M.D., Yukiho KASAI, M.D., Ichiro KUMAGAI, M.D., Akio MIYASAKA, M.D., Akihiro SATO, M.D., Shi De LIN, M.D., Koichi ABE, M.D., Yasuhiro TAKIKAWA, M.D. & Kazuyuki SUZUKI, M.D.: 岩手医科大学第一内科[〒020-8505 盛岡市内丸19-1]; First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, JAPAN

表2 対 象

HAV	52例 (24.4)
HBV(急性感染)	25例 (11.7)
HBV(キャリア発症)	18例 (8.5)
HCV	8例 (3.5)
HEV	7例 (3.3)
EBV	8例 (3.8)
CMV	7例 (3.3)
ParvoB19	2例 (0.9)
Drug	43例 (20.2)
原因不明	43例 (20.2)
計	213例 (100.0)

( ) : %

性例の特徴、予後について検討した。HBV-DNAはTMA法またはTaq-Man PCR法で測定し、自己抗体は抗核抗体(ANA; 蛍光抗体法)、抗平滑筋抗体(ASMA; 蛍光抗体法)、抗肝腎マイクロソーム抗体(抗LKM抗体; ELISA)の3種類を測定した。

## 成 績

### 1. 原因不明例の頻度

原因不明例は全体の21%(43例)を占め、そのうち昏睡発現例は23.3%(10例)であった。発症一昏睡期間は17(12-41)日であり、他の成因に比して劇症肝炎亜急性型や遅発性肝不全の頻度が高かった(表3)。病型別の原因不明例の頻度は、AHの16.3%(31例)、AHFの52.2%(12例)であった(A型: おのおの27.4%, 0%, B型: 11.6%, 13.0%, E型: 4.2%, 0%, 薬剤: 22.1%, 4.3%)(図1)。

### 2. 背景因子(表4)

原因不明例の年齢[median(25-75 percentile)]はAH 43(29-58)歳, AHF 64(26-68)歳であり, AHFで高い傾向を示したが男女差は認めなかつた。

た。基礎疾患に自己免疫疾患を有する症例は、AHの22.6%(7例)、AHFの8.3%(1例)に認めた。さらに、B型既感染例はおのおの19.4%(6例)、33.3%(3例)、輸血歴は12.9%(4例)、8.3%(1例)あり、多剤薬剤内服例は両者とも半数以上存在した。また、SLE合併AHの1例が慢性化し、B型既感染の2例がおのおの3年後と4年後に原因不明の肝炎として再燃した。AHの背景因子について成因別にみると、原因不明例はB型[27(23-47)歳]に比して高齢であり、自己免疫疾患の合併率が多い傾向にあった(A型: 2.0%, B型: 0%, 薬剤: 0%)。

### 3. 初発症状の頻度および月別発生数

AHの初発症状を成因別にみると、発熱はA型では77%で認めたのに対し、原因不明例では48%であった。嘔気や嘔吐などの他の症状を有する頻度に明らかな差はなかった。月別の発生数では、A型は2~4月、薬剤は4~6月に多発したのに対し、原因不明例は通年ほぼ同数であった。

### 4. 初診時の肝機能検査[median(25-75 percentile)]

AHでは、T.Bil. 2.6(1.5-9.6)mg/dl, ALT 1,060(348-1,608)IU/l, PT 65(32-96)%であり、ALTは他の成因に比して低値傾向を示した(表5)。AHFでは、T.Bil. 14.2(4.0-21.3)mg/dl, ALT 1,458(577-4,909)IU/l, PT 23.0(18.2-32.3)%であり、他の成因に比してT.Bil.は高値、ALTは低値傾向を示した。

### 5. 自己抗体陽性例の頻度と臨床的特徴(表6)

原因不明例でいずれかの自己抗体が陽性であった症例は、AHでは31例中8例(26%)、AHFでは12例中4例(33%)であった。ASMA陽性であった

表3 成因と臨床病型

	急性肝炎	急性肝炎 重症型	劇症肝炎 急性型	劇症肝炎 亜急性型	遅発性 肝不全	亜急性 肝炎	その他の 肝不全	計
HAV	39	13						52
HBV(急性感染)	15	7	3					25
HCV	7	1						8
HEV	5				1	1		5
Drug	37	5					1	43
原因不明	20	11	1	7	2		2	43
計	123	37	4	7	3	1	3	178

(例数)

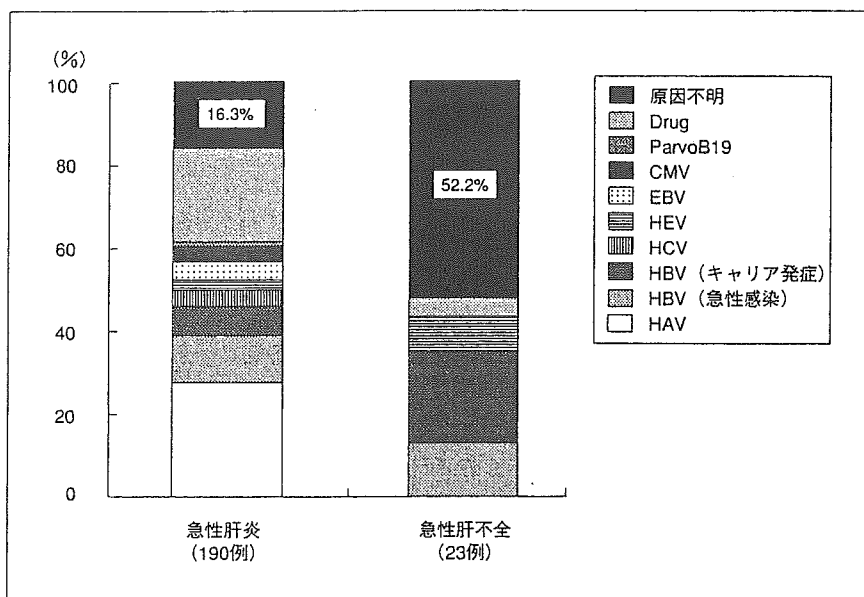


図1 急性肝炎および急性肝不全の成因

1例を除く全例がANA単独陽性例であり、抗LKM抗体の陽性例はなかった。

AHでは、入院時にANAが一過性陽性であった症例もあり、IgG値は全例で2,000/mg/dl以下であった。多くは女性、ANA単独陽性であり、発症前に薬剤内服歴を有する症例が7例あった。また、AIH scoring systemに当てはめると疑診例が4例あり、自己免疫疾患合併例は3例存在した。一方、AHF自己抗体陽性例のANA抗体価はいずれも80倍以下と低力価であった。AHと同様に女性が多く、多剤薬剤内服歴を有する症例が3例、AIH疑診例が2例、自己免疫疾患合併例が1例であった。これらの症例で、組織学的検討が可能であった8例では、いずれも自己免疫性肝炎に特異的な組織所見は認めなかった。

## 6. 予 後

AHF昏睡発現例10例のうち内科的治療により救命可能であった症例は2例のみであり、予後不良であった。自己抗体陽性例4例中3例は劇症肝炎亜急性型であり、いずれの症例も内科的治療による救命は得られなかった。

## 考 察

### 1. 原因不明例の頻度と臨床像

今回の検討では、原因不明例は急性肝炎の16.3

表4 原因不明例の背景因子

	急性肝炎(31)	急性肝不全(12)
年 齢	43(29-58)	64(26-68)
男/女 比	17/14	7/5
家族歴(肝疾患)	5(16.1%)	2(16.6%)
自己免疫疾患	7(22.6%)	1( 8.3%)
アレルギー疾患	3( 9.7%)	1( 8.3%)
B型 既感染	6(19.4%)	3(33.3%)
輸血歴	4(12.9%)	1( 8.3%)
歯科治療	1( 3.2%)	0( 0.0%)
多剤薬剤内服例	21(67.7%)	6(50.0%)

%, 急性肝不全の52.2%(急性肝障害全体の21%)を占めることが明らかとなった。急性肝炎における原因不明例の頻度に関する報告はあるが<sup>54)5)</sup>、急性肝不全における頻度は、欧米では30~40%<sup>6)</sup>、本邦では30.1%<sup>7)</sup>と報告されており、やや高率であった。成因頻度が報告により差がある理由として地域差が無視できない要因であるが、ウイルスマーカーの測定法や成因分類基準が統一されていないことも大きな要因と考えられる。

一方、成因別に臨床像を比較すると、原因不明例は重症例が少なくなく、なかでも劇症肝炎亜急性型や遅発性肝不全の症例が多かった。Rochlingらは、非A-E型急性肝炎は黄疸が遷延し、重症例が多いと報告している<sup>4)</sup>。また、本邦の急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective

表5 初診時検査所見の比較(急性肝炎)

	HAV(52)	HBV(22)	Drug(42)	原因不明(31)
WBC( $10^3/\text{mm}^3$ )	5.30(4.08-6.96)	6.07(5.28-6.85)	5.44(3.92-8.12)	7.11(4.57-10.85)
PLT( $10^3/\text{mm}^3$ )	167(134-234)	159(126-238)	194(147-290)	216(105-268)
T.Bil.(mg/dl)	4.1(2.7-5.1)	3.0(1.5-8.1)	4.2(1.1-13.0)	2.6(1.5-9.6)
AST(IU/L)	1,754(334-4,290)	1,295(449-2,231)	282(115-845)	532(217-1,278)
ALT(IU/L)	2,915(1,092-4,511)	2,182(841-3,231)	630(193-1,228)	1,060(348-1,608)*
LDH(IU/L)	795(318-2,479)	636(314-860)	384(264-566)	490(292-819)
ALP(IU/L)	608(477-715)	450(367-528)	554(358-1026)	235(102-489)
PT(%)	60(46-96)	68(42-77)	89(62-109)	65(32-96)

\*  $P < 0.05$  (v.s. HAV)

表6 原因不明例の自己抗体陽性例

	性	ANA	ASMA	LKM-1	IgG	$\gamma$ -glob	AIH score	薬剤	その他
AH									
1	女	40→(-)	-	-	1,018	1.02	3	有	
2	女	40→80	-	-	1,085	1.12	(8)	有	HGV(+)
3	女	40→80	-	-	1,035	1.05	(8)	有	間質性肺炎
4	女	80→160	-	-	1,631	1.81	11	有	HLA DR2,9
5	女	320	-	-	1,371	1.52	(13)	有	RA, HLA DR2,4
6	女	1,280→160	-	-	1,132	1.25	12	有	SLE
7	男	40	-	-	827	0.96	9	有	
8	男	-	40	-	1,560	1.69	13	なし	バセドウ病
AHF									
1	女	80	-	-	1,137	0.83	6	有	死亡
2	女	80	-	-	1,496	1.1	10	なし	肝移植
3	女	40	-	-	2,399	2.8	13	有	RA, 死亡
4	男	80→80	-	-	2,786	1.48	(6)	有	

(): 肝生検なし

studyにおいても約30%が劇症化することが明らかにされているが<sup>2)</sup>, なかでも原因不明例の劇症化率は44%と最も高率であること, 劇症肝炎全国集計においても成因不明例の約75%が亜急性型もしくは遅発性肝不全であるという報告<sup>1)</sup>と同様の結果であった。

## 2. HBVの関与

従来よりHBV感染に関しては主に血清学的検査により診断がなされてきたが, 血清学的に捉えられない非定型なB型肝炎(いわゆる“occult HBV infection”)の存在が認識されてきている。また, HBs抗原が陰性化したB型肝炎後の血清においてHBV-DNAが長期にわたり存在すること<sup>8)</sup>, HBs抗原陰性のドナーから肝移植されたレシピエントのHBV感染例の報告<sup>9)</sup>があることから, HBVが一部の原因不明肝炎の発症に関与している可能性が示唆されている。本検討での原因不明例は全例HBV-DNA陰性を確認しているが,

HBV既感染例が21%(9例), 輸血歴を有するものが22%(5例)存在した。注目すべきことに, 原因不明の急性肝炎2例で肝炎の再燃を認め, いずれもB型既感染例であったことから, 肝組織中HBVの関与や未知の肝炎ウイルスの解明にむけた研究の必要性を改めて認識した。

## 3. 自己免疫の関与

最近, 原因不明例の中に自己免疫性肝炎が含まれている可能性あることが指摘されている。原因不明例における自己抗体陽性例の頻度は, Rochlingらの報告では40%<sup>4)</sup>, 本検討では全体で5.6%であり, 自己免疫性疾患の合併率が18.6%であった。本邦の非A非B型劇症肝炎の中に抗核抗体陽性ないし血清IgG高値を根拠に自己免疫性肝炎を疑っている症例が22%あり<sup>1)</sup>, 非B非C慢性肝疾患では63.4%存在するとする報告もある<sup>10)</sup>。一般に, 急性肝炎様の病態で発症する症例は自己免疫性肝炎の20~30%を占め, 抗核抗

体陰性、低力価例が多く、IgG値も2,500mg/dl以上を呈する症例が少ないなど、本邦の診断基準あるいは国際診断基準いずれも満たさない症例も多いとされている<sup>11)</sup>。さらに、肝炎ウイルス感染に伴って自己抗体が出現する例<sup>12)</sup>や自己免疫性肝炎が発症する症例が存在し<sup>13)</sup>、膠原病の50%で肝障害が認められる<sup>14)</sup>ことも相俟って、成因診断を一層困難にしている。

#### 4. 薬剤の関与

今回の検討では、原因不明例の中に多剤薬剤内服例が27例(62.8%)存在し、なかでも自己抗体陽性例における頻度が12例中10例と高率であった。これらは、臨床経過またはDLSTからは原因薬剤が特定されなかったために原因不明に分類したが、新たな診断基準に向けた論議なされているものの<sup>15)</sup>いまだにコンセンサスが得られていないことや、薬剤の相互作用、薬物代謝酵素(CYP)との関連が未解明なこともあることから、薬剤の関与が完全に否定されているとは言い難い。さらに、肝炎ウイルスの増殖や免疫系に対する影響も考慮すると、診断基準の見直しをしていくことが大きな課題と思われる。

#### 5. 未知のウイルスが存在する可能性

上述のように、原因不明例の中にはHBV感染、自己免疫や薬剤の関与が否定できない症例が含まれている可能性があるが、これらの関与が完全に否定され、未知のウイルスが関与している可能性のある症例は、急性肝炎の4例(12.9%)、急性肝不全では3例(25%)、計7例(16.3%)存在した。この中には肝疾患の家族歴や輸血歴、手術歴、糖尿病合併例、肥満例(BMI>25)はなく、慢性化した症例も認めなかったが、歯科治療歴を有する急性肝炎が1例、複数のパートナーとの性交渉の経験をもつ亜急性型劇症肝炎が1例存在した。Paranaらは、原因不明例はC型に比して慢性化率は低く、明らかな感染危険因子は認められないとしているが<sup>16)</sup>、今回の検討からは、医療行為や性行為が感染経路として否定できないものと思われる。

#### 6. 今後の課題

近年、亜急性型劇症肝炎をはじめとする肝移植施行例が増加しているが、原因不明例を高率に含むこれらの症例では移植後の再発予防が確

立されていないことから肝炎の再燃が危惧される。Ben-Ariらは、原因不明の劇症肝炎の肝移植例7例中2例で術後に肝炎の再発を認めたことを報告し<sup>16)</sup>、これを受けてGowらは原因不明例の詳細な検討の必要性を推奨している<sup>17)</sup>。原因不明例を検討する際には、HBVの関与や自己免疫性肝炎、薬剤性肝炎を的確に除外することが前提となる。各成因の診断基準は時代とともに見直されているが、さらに質の高い検討をするためには、「原因不明例の定義」を明示し、統一した土台で検討することが重要と考える。

### 結 論

- 1) 原因不明の急性肝炎は、AHの16.3%、AHFの52.2%を占め、その病態はA型、B型とは異なる。
- 2) 薬剤や自己免疫の関与の関与が否定的な症例は急性肝障害全体の少なくとも16.3%存在する。

### 文 献

- 1) 持田 智, 藤原研司. 我が国における劇症肝炎, LOHFの実態. 日消誌 2002; 99: 895-904.
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針1996. 肝臓 1996; 37: 298-300.
- 3) Alvarez F, Breg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-38.
- 4) Rochling FA, Jones WF, Chau K, et al. Acute sporadic non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis. Hepatology 1997; 25: 478-3.
- 5) Parana R, Vitvitski L, Andrade Z, et al. Acute sporadic non-A, non-B in northeastern Brazil: etiology and natural history. Hepatology 1999; 30: 289-93.
- 6) Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology 1995; 21: 240-52.
- 7) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人. 急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective study. 厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班, 平成13年度総括・分担研究報告書. 2002. p. 104-9.
- 8) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepa-

- titis B. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1377-82.
- 9) Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000 ; 31 : 488-95.
- 10) 金子 晃, 加藤道夫, 藤本研治, ほか. 非 B 非 C 慢性肝疾患に含まれる自己免疫性肝炎潜在例の検討. *肝臓* 1996 ; 37 : 688-94.
- 11) 石橋大海, 大黒 学. 自己免疫性肝炎の急性発症と II 型 AIH. *肝臓* 2003 ; 44 : 431-4.
- 12) Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995 ; 21 : 613-9.
- 13) Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 106-8.
- 14) 大平弘正, 高木 徹, 粕川禮司. 全身疾患における肝病変—膠原病—. *肝胆臓* 1994 ; 28 : 487-92.
- 15) 滝川 一, 高森頼雪, 久持顕子, ほか. 新しい薬物性肝障害診断基準の提案—国際コンセンサス会議による診断基準の改定をもとに—. *肝臓* 2003 ; 44 : 176-9.
- 16) Ben-Ari Z, Samuel D, Zemel R, Baruch Y, et al. Fulminant non-A-G viral hepatitis leading to liver transplantation. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 388-92.
- 17) Gow PJ, Mutimer D. Non-A, non-B fulminant hepatic failure. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 1013-4.

\* \* \*



綜合臨牀 第54巻第3号  
(平成17年3月1日発行 別刷)

## 新興感染症としてのE型肝炎

*Hepatitis E as an emerging infectious disease*

矢野 公士 八橋 弘 石橋 大海  
*YANO Koji YATSUHASHI Hiroshi ISHIBASHI Hiromi*

永 井 書 店

特集

## 新興感染症としてのE型肝炎

*Hepatitis E as an emerging infectious disease*矢野 公士\* 八橋 弘 石橋 大海\*\*  
YANO Koji YATSUHASHI Hiroshi ISHIBASHI Hiromi

## 肝臓の臨床最前線

Key words HEV / Hepatitis E / emerging infection / zoonosis

19世紀における細菌、ウイルスの発見から20世紀の微生物学の目覚ましい進展により、多くの細菌感染症は抗生物質により治療可能となり、またワクチンにより多くの感染症が予防できるようになった。そしてついに、1980年、WHOが「天然痘根絶宣言」を発表するにいたり、人類は感染症に勝利したかに見えた。

しかし、天然痘根絶宣言の翌年にはエイズが出現し、その後急速な拡大を認めている。その後も大腸菌O-157、ニパウイルス、ハンタウイルス、C型肝炎ウイルスなど世界中で新たな微生物が明らかになり、このような状況下に、1993年、世界保健機関(WHO)と米国科学者協会は「最近になって社会的に問題となってきた感染症」に対し緊急声明を発表するに至る。その中で、新興感染症とは「かつて知られていなかった新しく認識された感染症で局地的、あるいは国際的に公衆衛生上問題となる感染症」、再興感染症とは「既知の感染症ですでに公衆衛生上問題とならない程度にまで患者数が減少していた感染症のうち、再び流行しはじめ患者数が増加したもの」と定義された。新興感染症としては70年以降だけで30種以上出現しており、E型肝炎ウイルス(HEV)もその中に含まれる。

HEVはアジアにおける流行性肝炎の最も重要な病因ウイルスと位置づけられ、主に糞便に汚染された水を介して流行する。一方、日本、欧米等衛生環境の整った先進国においては、HEVは常在せず、まれに認められる輸入感染症としての位置づけであった。ところが、1997年に米国で、ウイルス常在国への渡航歴のない急性肝炎患者から新種のHEV株(US1株)が分離され<sup>1)</sup>、2001年には日本でも海外渡航歴のない症例から日本固有と考えられる株(JRA-1株)が報告された<sup>2)</sup>。その後、この日本株は次々と発見され、これまで原因不明とされてきた急性肝炎の一部はHEVによって引き起こされていることが明らか

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター  
\*国際医療協力室長 \*\*センター長

になってきている。新興感染症感染症の75%が人獣共通感染症(zoonosis)といわれているが、HEVは肝炎ウイルスとしては唯一、人獣共通感染症であり、これは疾病対策上きわめて重要な事項である。ブタ、シカ、イノシシ等が重要な reservoirs と目されている。

## I. E型肝炎ウイルス

HEVは直径約30nmの外殻を持たない小型の球形粒子で、遺伝子は約7,200塩基の線状プラス鎖のRNAである<sup>3)</sup>。5'末端にはキャップ構造があり、3'末端にはポリA配列が付加され、翻訳領域には3個のopen reading frame(ORF)が存在する。ORF1は非構造蛋白、ORF2はキャプシド蛋白をコードしている。ORF3の機能は不明である。

形態的にノロウイルスに類似していることから、かつては暫定的にカリシウイルス科に分類されていたが、最近、独立したウイルス科のHepadnaviridaeに分類されている<sup>4)</sup>。HEVの血清型は1種類とされているが、遺伝子型はこれまでのところ4型に分類されている。HEVゲノムの全塩基配列は、1991年にビルマ株について最初に決定された。その後、インド、ネパール、アフリカ等の熱帯地域より分離されたHEV株はビルマ株と90%以上のhomologyを有し、I型と呼ばれる。一方、メキシコ、ナイジェリアから報告されているHEV株はII型である。III型は1996年、最初に米国で報告されその後世界各地の先進国から分離されている。IV型は、もともとI型が主と考えられていた中国において散発性E型急性肝炎患者から新たに同定されたもので、その後台湾、そして日本を中心に分離されている。4種類の遺伝子型のHEV株は相互に全塩基配列が約25%異なっている。

## II. 疫学

### 1. 世界のE型肝炎

HEVはアジアにおける流行性肝炎の最も重要な病因ウイルスである。これまでに、インド、ネパール、ミャンマーなどでの大流行が記録されており、熱帯、亜熱帯地域の大きな保健衛生上の問題となっている(図1)。ことに、戦争や難民発生に伴う社会混乱下に大流行をきたす傾向にあり、現在、最も問題になっているのは、スーダンやイラクであると言われている。米国NIHのEmersonとPurcellは<sup>5)</sup>は最近のN Engl J Med誌上で、E型肝炎の現状について述べ、疾患の偏在と社会混乱の密接な結びつきを指摘し、社会の“breakdown”に伴って発生する「社会の日和見感染」であり、衛生状態のいい先進工業国においても社会の混乱が生じれば大流行しかねないと警告を発している。

特異性と感度がある程度満足できるHEV抗体測定系を用いた疫学調査では、E型肝炎の流行地で20~40%、非流行地で3~20%のHEV抗体陽性率であると報告されている<sup>6)</sup>。これまでほとんど内在しないと言われていた本邦でも5~10%の抗体陽性率が確認されており、過去に蔓延していた可能性は否定できない。興味深いことに、HEVが流行しやすい多くの国が同じく経口感染をきたすA型肝炎の高浸淫地であるにもかかわらず、後者はさほど社会的に重要視されていない。これは、熱帯の不衛生地域においては幼児期にほとんどの個体がHAVの不顕性感染を受けて終生免疫を獲得するために流行をきたし難いのに対し、HEVはしばしば大流行をきたすためである。しかも罹患するのは中年時期の働き盛りが多いた

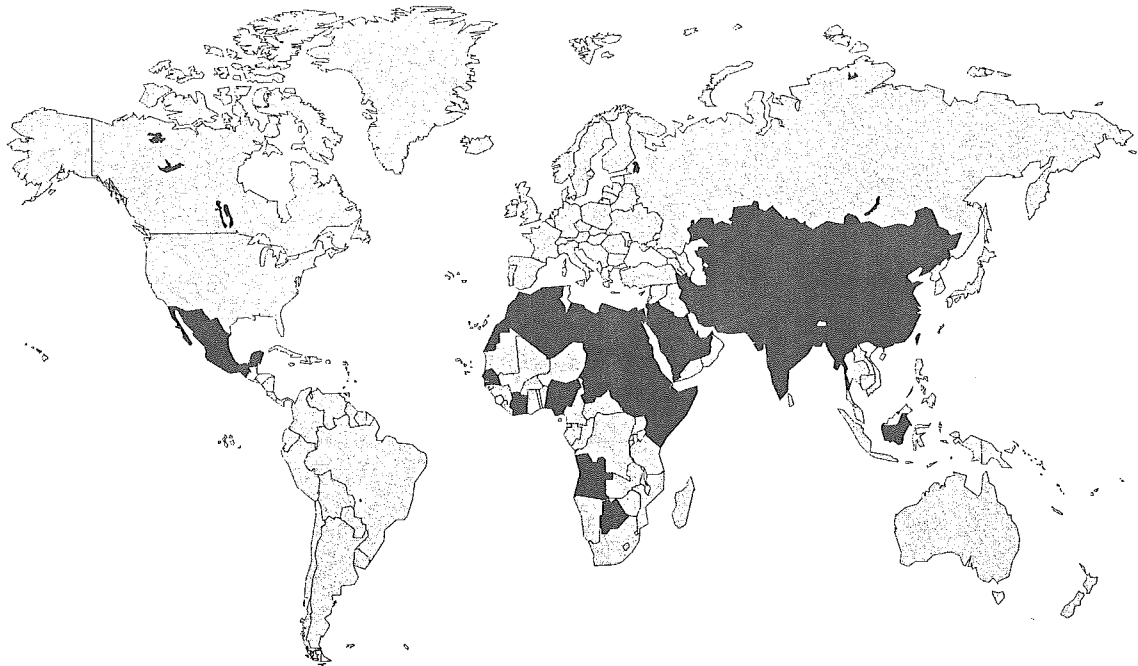


図1 E型肝炎の流行地

(出展: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/>)

めに社会的なダメージが大きく、また A 型肝炎よりも重症化の割合が高く、妊婦では死亡率が 20%に達するという背景があるために、これらの地域では非常に恐れられている。ヒトの HAV と HEV に対する抗体の防御能力および持続期間の差などがこの違いを生み出していると考えられる。余談ではあるが、これとは反対に、2003年の米国ペンシルバニアでの大流行事例が示すごとく<sup>7)</sup>、現代社会において A 型肝炎が問題となるのはむしろ先進工業国である。

## 2. 日本の E 型肝炎

### 1) 健常者における抗体陽性率

Tanaka ら<sup>8)</sup>は健常者 1,253 人の HEV, HAV 抗体陽性率を解析し報告している。それによると、抗体陽性率は 5.43% (68/1253) であり、男性の感染率が女性に比較して有意に高く、また高齢者の陽性率がやや高い傾向を認めており、A 型肝炎の抗体陽性率とは明らかに異なるパターンを呈していた。このことより HEV と HAV はともに経口感染するウイルスであるものの、感染力や主な感

染経路が異なることが示唆された。また、HEV 抗体保有者の多くに海外渡航歴は認められず、HEV は国内感染したと考えられた。

### 2) 非 ABC 型急性肝炎に占める E 型急性肝炎の割合

国立病院急性肝炎共同研究班においては全国 20 施設におけるウイルス性急性肝炎例を 20 年以上にわたり調査している。このうち、1990~1999 年に非 ABC 型肝炎とされた 342 例の初診時血清を検討した結果、HEV-IgM 抗体陽性 10 例 (2.9%)、HEV-IgG 抗体陽性は 64 例 (18.7%) であった。IgM 抗体陽性の 10 例は IgM, IgG 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、E 型急性肝炎と診断された。

10 例の中には劇症化例や、死亡した例はなく、全例一過性感染で回復した。10 例中 7 例が関東地区、3 例が九州地区居住者であり (表 1)、海外渡航歴のない症例では genotype III の HEV が分離された (図 2)。日本の急性肝炎の原因として E 型肝炎の占める割合は決して高くはないが、この 10 例のうち 6 例までが 2000 年以降に発生しており、