

**Table 3** Geographical distribution of HEV genotypes, showing a significant predominance of type-3 over type-4 in the areas other than Hokkaido.

Areas <sup>a</sup>	Total n = 228	HEV genotype			
		1	2	3	4
Hokkaido	123	—	—	58(47%)	65(53%) <sup>b</sup>
Tohoku	18	—	—	17(94%)	1(6%)
Kanto-Koshin'etsu	48	5(10%) <sup>c</sup>	—	31(65%)	12(25%)
Chuhbu-Hokuriku	8	1(9%) <sup>c</sup>	—	7(91%)	—
Kinki	10	1(10%) <sup>c</sup>	—	9(90%)	—
Chuh-Shikoku	10	1(10%) <sup>c</sup>	—	7(70%)	2(20%)
Kyushu-Okinawa	11	—	—	9(82%)	2(18%)

<sup>a</sup> Japan was divided, from northeast to southwest, into 7 areas, each of which includes the following prefectures. "Hokkaido" : Hokkaido alone. "Tohoku" : Aomori, Iwate, Miyagi, Akita, Yamagata, and Fukushima. "Kanto-Koshin'etsu" : Ibaraki, Tochigi, Gunma, Saitama, Chiba, Tokyo, Kanagawa, Shizuoka, Yamanashi, Nagano, and Niigata. "Chuhbu-Hokuriku" : Toyama, Ishikawa, Fukui, Gifu, Aichi, and Mie. "Kinki" : Shiga, Kyoto, Osaka, Hyogo, Nara, and Wakayama. "Chuh-Shikoku" : Tottori, Shimane, Okayama, Hiroshima, Yamaguchi, Kagawa, Ehime, Tokushima, and Kochi. "Kyushu-Okinawa" : Fukuoka, Saga, Nagasaki, Kumamoto, Oita, Miyazaki, Kagoshima, and Okinawa.

<sup>b</sup> P < 0.001 against other areas (Chi square test).

<sup>c</sup> All but one were from cases of imported infection.

**Table 4** HEV genotype and clinical manifestation : the severer the disease the higher the frequency of genotype 4.

HEV genotype		Disease categories		
		Subclinical	AH	ASH + FH
1	(n = 7)	—	6	1
2	(n = 0)	—	—	—
3	(n = 135)	52	76	7
4	(n = 78)	7	48	23
Rate of type-4 <sup>a</sup>		7/59(12%)	48/130(37%)	23/31(74%)

<sup>a</sup> P < 0.001 between "Subclinical" and "AH" as well as between "AH" and "ASH+FH" (Chi square test).

は 1979 年に発生したものであった<sup>13)</sup>.

#### HEV genome 塩基配列解析

ORF1 内の異なる 3 領域の, それぞれ 69 nt<sup>17)</sup>, 326 nt<sup>18)</sup>, 821 nt<sup>19)</sup>の全てあるいは少なくとも一つの断片を PCR で増幅し, direct sequencing することにより genotype を決定した.

#### 統計学的有意差検定

群間の比率の差や平均値の差の有意性検定の為に用いた統計学的方法は各々の Table の脚注の中に記す.

#### 結 果

##### HEV 感染者の居住地

居住地情報が得られた症例の地域別内訳 (括弧内は

例数) は, 北海道 (n = 130), 岩手 (15), 宮城 (1), 山形 (1), 福島 (1), 茨城 (4), 栃木 (3), 群馬 (1), 埼玉 (6), 千葉 (6), 東京 (23), 神奈川 (5), 静岡 (1), 山梨 (1), 長野 (1), 新潟 (2), 富山 (3), 石川 (1), 愛知 (3), 京都 (1), 大阪 (2), 奈良 (2), 兵庫 (5), 鳥取 (4), 岡山 (4), 広島 (2), 愛媛 (2), 福岡 (1), 長崎 (12), 熊本 (1), 大分 (2), 沖縄 (3), であった.

##### HEV 感染者の性と年齢

性別情報不明あるいは病型情報不明であった 11 名を除いた 243 名に基づく, 性差の成績を Table 1 に示す. 同様に, 年齢不詳あるいは病型情報不明の 12 名を除外

Table 5 Liver function test levels differed by HEV genotype.

Parameters <sup>a</sup>	Genotype 3			Genotype 4			P
	n	mean	SD	n	mean	SD	
peak ALT (IU/L)	101	1676	1390	75	3048	2501	< 0.001 <sup>b</sup>
peak T.B. (mg/dL)	80	7.1	8.6	71	11.8	8.9	0.01 <sup>c</sup>
nadir P.T. (%)	74	79.6	26.3	67	63.3	27.7	< 0.001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abbreviations : ALT, alanine amino transferase ; T.B., total bilirubin ; P.T., prothrombin time. <sup>b</sup> By Welch. <sup>c</sup> By *t* test.

Table 6 Month when the infection occurred, suggesting that there was no seasonality.

Month	Number of cases	Adjusted number
January	20	
February	16	
March	21	20 <sup>a</sup>
April	37	24 <sup>b</sup>
May	11	
June	17	
July	20	
August	22	
September	26	21 <sup>c</sup>
October	17	
November	23	
December	18	

<sup>a</sup> Of the 21 cases in March, 2 were infected simultaneously by eating the same *nama-gimo* (raw liver) of wild boar<sup>21)</sup> while the other 19 were exposed to respective infection-sources, and hence the number of independent infections should be 20, not 21 ; <sup>b</sup> Similarly, of the 37 cases in April, 11 were from a mini-outbreak that occurred after wild boar barbecue party<sup>20)</sup> and 4 were from deer-*sashimi* sharing<sup>22)</sup> ; <sup>c</sup> Of the 26 in September also included 6 individuals from a mini-outbreak<sup>10)</sup>.

した 242 名に基づく、年齢分布の成績を Table 2 に示す。

男性優位、中高年優位が一見して顕著であるのみならず、不顕性感染群と顕性感染群(特に劇症肝炎群)との間に、年齢分布の顕著な有意差が認められた。即ち、高齢になるほど重症化率が高かった。逆に言えば、不顕性感染群には若年者が多く存在した。

**Genotype 分布の地域差**

HEV genotype が判明した 228 例について、居住地

(全国を北海道、東北、関東甲信越、中部北陸、近畿、中国四国、九州沖縄の 7 ブロックに分割)ごとの genotype 分布を Table 3 に示す。

北海道以外の地域では genotype 3 が圧倒的多数を占めたが、北海道に於いては genotype 3 と 4 がほぼ同数存在した。Genotype 1 が検出された 8 名中 7 名はインド (n=4)、バングラデシュ (2)、ネパール (1) への渡航歴を有していた。

**HEV genotype と肝炎重症度との相関**

Genotype 情報及び病型診断情報の両方が得られた 220 例について、病型ごとの genotype 分布を Table 4 に示す。

Genotype 4 の頻度が、不顕性感染群から急性肝炎群へ、更には重症肝炎群(急性肝炎重症型+劇症肝炎)へと有意差を以て上昇 (12%→37%→74%) していた。同様に、Table 5 に見る如く、経過中最高 ALT 値、経過中最高総ビリルビン値、経過中最延長プロトロンビン時間値のいずれもが、genotype 4 の相対的高病原性を示唆する所見を示した。

**季節性**

発生月が判明した 247 例の集計結果を Table 6 に示す。

4 月が突出して高い発生例数 (n=37) を示したが、そのうちの 11 例(於長崎)<sup>20)</sup>及び 2 例(於鳥取)<sup>21)</sup>は夫々同一感染源による小規模集団感染に属するものであった故、11 cases→1 incidence, 2 cases→1 incidence とし、互いに独立する感染発生件数をカウントし直すと、4 月のそれは n=24 に減少した。同様に、3 月と 9 月にも夫々 1 件ずつの小規模集団感染事例<sup>10,22)</sup>が含まれていた。かくて、互いに独立する感染発生件数 (Table 6 に於ける "adjusted number") で比較する限り、顕著な月別変動は存在しなかった。

Table 7 Routes of transmission.

Routes	Number of cases (%)	With direct evidence	With indirect evidence
Contact with animal	1 (0.5%)	—	1 <sup>a</sup>
Blood transfusion	5 (2.3%)	5 <sup>b</sup>	—
Travel and Import	17 (7.9%)	—	13 <sup>c</sup>
Zoonotic food-borne	68 (31%)	5 <sup>d</sup>	26 <sup>e</sup>
Unknown	125 (58%)	—	—

<sup>a</sup> Patient's pet cat was anti-HEV positive<sup>8)</sup>. <sup>b</sup> Complete matching of HEV sequences between donor and recipient was observed in each case<sup>11), 13)</sup>. <sup>c</sup> Nucleotide sequences of HEV from the patients were more homologous to those in the visited countries (India, Thailand, Nepal, Pakistan, Bangladesh, China) than those in Japan. <sup>d</sup> Complete matching of HEV sequences between patients and left-over animal meats<sup>16), 22)</sup>. <sup>e</sup> Shown in literature<sup>7), 10), 20), 21)</sup>.

### 感染経路

感染経路を確定あるいは推定し得た症例は、全体の約 40% でしかなかった (Table 7).

5 例の輸血感染 (1 例は愛知県, 1 例は東京, 3 例は北海道) は全て、ドナーと受血者の間で HEV RNA sequence の一致が確認された直接証明例である。一方、他の感染経路 (animal contact, travel and import, zoonotic food-borne) に於いては、感染源と感染者の HEV 塩基配列が一致するとの直接証拠が得られたのは、シカからの感染<sup>22)</sup>とイノシシからの感染<sup>16)</sup>の 2 事例 5 名のみであって、その他は全て間接証拠からの推定である。感染源であると確定あるいは推定された動物種は、ブタ (症例数 n=44), イノシシ (15), シカ (5), 動物種不明 (2) であった。

北海道と本州以南で感染経路を比較すると、輸入感染の頻度に顕著な差が認められた: 北海道 1/130 (0.8%) vs 本州以南 16/124 (13%).

### 考 察

本邦を含む先進工業地域諸国からは初出と思われる、この 200 例を越える HEV 感染例の解析から得られた成績の中には、幾つかの興味深い知見が含まれている。

まず、感染者のデモグラフィーに関しては、従来の教科書におしなべて "a disease of young adults" と記載されていたのに反し、本研究の成績は「中高年男性の病気」であることを強く示唆した。少数例ではあるが同様の成績が我国からも (A 型肝炎に比較して E 型肝炎患者は高齢で男性優位)<sup>23)</sup> フランスからも (男女比約 4 対 1, 平均年齢約 50 歳)<sup>24)</sup> も報告されているので、従来の教科書や常識が依拠していた流行地に於ける疫学と、これから明らかにされるであろう非流行地に於ける疫学の間、相当の差異があるものと考えられる。

肝炎重症化の因子についても然りである。流行地に於ける観察から、妊娠第三期に於ける感染が従来唯一の重症化因子として認識されて来たが、非流行地である日本に於ける本研究の集計例の中に妊婦例は一例だけに存在せず、寧ろ、加齢と HEV genotype 4 が、新たな重症化因子として浮き彫りになった。

特に、HEV genotype 4 と disease severity との間の有意な相関は、従前未報告の新知見であり、本研究の成果の中で最も特筆に値するものである。即ち、重症肝炎例に genotype 4 が多く見られるとの報告は従来から存在したが<sup>15), 21)</sup>、病原性の強弱に関する genotype 3 と 4 との間の差異を統計学的有意差を以て示したのは、本報告が初めてである。両 genotypes の間にはゲノム構造上も若干の差異がある (genotypes 1, 2, 3 では ORF1 と ORF3 が別フレーム上にあるが、genotype 4 に於いては同一フレーム) し、増殖速度の差異 (genotype 3 < genotype 4) を示唆する所見 (姜貞憲, 松林圭二他, unpublished results) も得られているから、本研究が示唆した genotype 4 の相対的高病原性について、今後その機序が次第に明らかにされて行くと思われる。

HEV 感染に於ける zoonotic transmission の重要性は、特に我国からの多数の報告<sup>7), 8), 10), 14), 16), 20) ~ 22), 25)</sup> により広く認識されることとなった。その所為もあり、今回の全国集計に任意登録された症例の多くに於いては、動物由来感染を疑うための問診が相当積極的に為されていたが、それでもなお、zoonotic transmission で説明し得る症例は全体の約 30% でしかなかった。輸入感染例の約 3 倍もの頻度で動物由来感染が存在するということが、新しく且つ刮目すべき知見ではあったものの、もっと重要な知見は、集計症例全体の約 60% もが感染経路不明のまま残されたという事実の方だったかもし

れない。何故なら、それにより、我々が未だ把握していない感染経路の存在をも念頭に置いた今後の研究の必要性が示されたからである。そして、その目的の為に、特に北海道に於いて一層積極的な調査を行うことが望まれる。北海道で経験される輸入感染の頻度(0.8%)は本州以南でのそれ(13%)の10分の1以下でしかないという事実が、道内の感染源の重要性を何よりも雄弁に物語っているからである。

謝辞：本研究必要経費の大半は厚生労働省科研費肝炎等克服緊急対策研究事業からの助成金によってカバーされた。著者リストに載せ得なかった多数の研究協力者諸兄姉に深謝する。

#### 文 献

- 1) 藤吉 誠, 莊司貞志, 近藤朝明, 他. 胆汁うっ滞像を認めた E 型肝炎に不顕性小型アメーバ感染を合併した 1 例. 日本消化器病学会雑誌 1992; 89: 2804—2807
- 2) 安藤文英, 小柳年正, 酒井好古. 国内で感染し発症した散発性 E 型急性肝炎と思われる 1 邦人例. 肝臓 1994; 35: 560—565
- 3) 三浦英明, 古橋修介, 山田春木, 腸チフスによる敗血症を併発した E 型急性肝炎重症型の 1 例. 肝臓 2001; 42: 133—137
- 4) 佐藤 慎, 井戸健一, 磯田憲夫, 他. 海外渡航歴のない E 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 2002; 43: 332—335
- 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) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. J Gen Virol 2002; 83: 1931—1940
- 7) 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. J Gen Virol 2003; 84: 2351—2357
- 8) Kuno A, Ido K, Isoda N, et al. Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. Hepatol Res 2003; 26: 237—242
- 9) 齊藤奈津子, 土山寿志, 大森俊明, 他. 北陸地方で確認された散発性 E 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 2004; 45: 268—273
- 10) 加藤 将, 種市幸二, 松林圭二. 焼肉店での会食後に発生した E 型肝炎ウイルス集団感染: うち 1 例は劇症肝炎で死亡. 肝臓 2004; 45: 688
- 11) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion 2004; 44: 934—940
- 12) Kumagai M, Nishii Y, Koizumi Y, et al. Domestic infection of hepatitis E in Japan. Intern Med 2004; 43: 807—810
- 13) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. J Med Virol 2004; 74: 563—572
- 14) Hijikata S, Satoh Y, Iwashita Y, et al. A case of hepatitis E who had a history of frequent ingestion of raw meat and viscera from wild deer and boars. J Jpn Soc Gastroenterol 2005; 102: 723—728
- 15) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. J Med Virol 2005; 76: 341—349
- 16) Li TC, Chijiwa K, Sera N, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. Emerging Infect Dis 2005; 11: 1258—1260
- 17) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al. Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. Intervirology 2003; 46: 308—318
- 18) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. J Infect Dis 2002; 185: 1342—1345
- 19) Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, et al. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. J Gen Virol 2006; 87: 949—954
- 20) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. J Hepatol 2004; 40: 869—870
- 21) 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
- 22) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371—373
- 23) 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: 702—703
- 24) Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004; 74: 419—424
- 25) 高橋和明, 岡田克夫, 姜 貞憲, 他. 重症肝炎との関連性濃厚な E 型肝炎ウイルス genotype IV 内の広域分布型一系統: 鳥取, 新潟, 札幌から得られた 3 本の完全長および 1 本の準完全長 HEV 塩基配列. *肝臓* 2005; 46: 389—390

## Demographic, epidemiological, and virological characteristics of hepatitis E virus infections in Japan based on 254 human cases collected nationwide

Toshinori Abe<sup>1</sup>, Tatsuya Aikawa<sup>2</sup>, Yoshihiro Akahane<sup>3</sup>, Masahiro Arai<sup>4</sup>, Yasuhiro Asahina<sup>5</sup>, Yoshinari Atarashi<sup>6</sup>, Kazuaki Chayama<sup>7</sup>, Hideharu Harada<sup>8</sup>, Naoaki Hashimoto<sup>9</sup>, Akiko Hori<sup>10</sup>, Takafumi Ichida<sup>11</sup>, Hiroki Ikeda<sup>12</sup>, Akihisa Ishikawa<sup>13</sup>, Takayoshi Ito<sup>14</sup>, Jong-Hon Kang<sup>15</sup>, Yoshiyasu Karino<sup>16</sup>, Hideaki Kato<sup>17</sup>, Masaru Kato<sup>18</sup>, Mari Kawakami<sup>19</sup>, Naoto Kitajima<sup>20</sup>, Tsuneo Kitamura<sup>21</sup>, Naohiko Masaki<sup>22</sup>, Keiji Matsubayashi<sup>23</sup>, Hiroyuki Matsuda<sup>24</sup>, Atsushi Matsui<sup>25</sup>, Kojiro Michitaka<sup>26</sup>, Hiroshi Mihara<sup>27</sup>, Katsuhiko Miyaji<sup>28</sup>, Hiroshi Miyakawa<sup>29</sup>, Hitoshi Mizuo<sup>30</sup>, Satoshi Mochida<sup>31</sup>, Mitsuhiko Moriyama<sup>32</sup>, Shuhei Nishiguchi<sup>33</sup>, Katsuo Okada<sup>34</sup>, Hidetsugu Saito<sup>35</sup>, Hiroshi Sakugawa<sup>36</sup>, Minoru Shibata<sup>37</sup>, Kazuyuki Suzuki<sup>38</sup>, Kazuaki Takahashi<sup>40</sup>, Gotaro Yamada<sup>39</sup>, Kazuhide Yamamoto<sup>40</sup>, Taro Yamanaka<sup>41</sup>, Hiroaki Yamato<sup>42</sup>, Koji Yano<sup>43</sup>, Shunji Mishiro<sup>44</sup>

To know the reality of hepatitis E virus (HEV) infections in Japan, quite obscure until a few years ago, we have collected a total of 254 human cases of HEV infection, and analyzed for demographic, epidemiological, and virological characteristics. As a result, we now know [i] HEV has penetrated nationwide from Hokkaido to Okinawa; [ii] hepatitis E is a disease of middle-aged people (approx. 50 years old in average) with a predominance of male over female (approx. 3.5 vs 1); [iii] HEV strains of genotype 3 and 4 are autochthonous in Japan, but the latter is present almost exclusively in Hokkaido; [iv] the older the age the severer the disease; [v] HEV genotype 4 is associated with more obvious and severer clinical manifestations than genotype 3; [vi] no seasonality in its incidence; and [vii] transmission routes remain obscure in most cases (approx. 60%), whereas about 30%, 8%, and 2% are ascribable to zoonotic food-borne transmission, imported infection, and via blood transfusion, respectively.

*Kanzo* 2006; 47: 384—391

1) Isshin Hospital, 2) Aikawa Naika Hospital, 3) Kofu Municipal Hospital, 4) Toshiba General Hospital, 5) Musashino Red Cross Hospital, 6) Toyama Medical University, 7) Hiroshima University School of Medicine, 8) NHO Tokyo Hospital, 9) Tokyo Teishin Hospital, 10) Kokuho Central Hospital, 11) Juntendo University Shizuoka Hospital, 12) Kansai Medical University, 13) Hitachi General Hospital, 14) Showa University School of Medicine, 15) Teine Keijinkai Hospital, 16) Sapporo Kosei Hospital, 17) Toyokawa Municipal Hospital, 18) Hokkaido University School of Medicine, 19) Tottori University School of Medicine, 20) Kasai City Hospital, 21) Juntendo University Urayasu Hospital, 22) International Medical Center of Japan, 23) JRC Hokkaido Blood Center, 24) Matsuda Naika Clinic, 25) Shisei Hospital, 26) Ehime University School of Medicine, 27) Takaoka Municipal Hospital, 28) Osaka Medical College, 29) Teikyo University School of Medicine at Mizonokuchi, 30) Kin-ikyo Chuo Hospital, 31) Saitama Medical University, 32) Nihon University School of Medicine, 33) Hyogo Medical University, 34) Tottori Prefectural Central Hospital, 35) Keio University School of Medicine, 36) Heart-life Hospital, 37) NTT East Japan Kanto Hospital, 38) Iwate Medical University, 39) Kawasaki Medical University, 40) Okayama Saiseikai General Hospital, 41) Itabashi Chuo Hospital, 42) Kitami Red Cross Hospital, 43) NHO Nagasaki Medical Center

肝炎治療の最前線－その実際

肝炎劇症化時の対応

滝川康裕\*<sup>1)</sup>・八角有紀\*・渡辺雄輝\*・  
佐藤彰宏\*・遠藤龍人\*・鈴木一幸\*<sup>2)</sup>

Summary

急性肝炎は本来、特別な治療を要さない予後良好の疾患であるが、1～2%が昏睡を発現し劇症肝炎となる。劇症化した場合の内科的救命率は急性型で約50%、亜急性型で約20%と極めて予後不良である。劇症化の予知・予防は困難だが、強い倦怠感、進行性の黄疸、肝濁音界の消失、プロトロンビン時間の延長、尿素窒素の低下などに注意し、劇症化が疑われた場合は専門施設への速やかな搬送を考慮する。劇症化した場合は、直ちに人工肝補助を中心とした集中治療を行いつつ、肝移植の準備も並行して進める。治療法、救命率、肝移植の必要性などを家族に説明する。

Key Words

劇症肝炎／急性肝不全／劇症化予知／人工肝補助／肝移植

劇症肝炎の定義と診断

急性肝炎のうち、重篤な肝機能障害により肝性脳症をはじめとする肝不全症状を呈する場合を劇症肝炎と言い、わが国では表1に示すような診断基準が定められている。この基準の特徴は、肝性脳症を客観的に判断が可能なⅡ度以上と定め、また、重篤な肝障害の客観的な指標としてプロトロンビン時間40%以下と定めていることである。

急性肝炎劇症化の頻度と予後

発生頻度は、日本では急性肝炎全体の約2%と言われている<sup>1)</sup>が、成因によって異なり、A型肝炎では0.14～0.35%、B型肝炎では1～4%、いわゆる非A非B型肝炎では2.3～4.7%が劇症化すると報告されている<sup>2-4)</sup>。

劇症肝炎の予後は発症から肝性昏睡発現までの期間により大きく異なることが知られており、この期間が10日以内の比較的予後良好な急性型と、11日以上の極めて予後不良

\*岩手医科大学第一内科 (たきかわ やすひろ), (やすみ ゆうき), (わたなべ ゆうき), (さとう あきひろ), (えんどう りゅうじん), (すずき かずゆき) 1) 助教授, 2) 教授

表 1 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状発現後 8 週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間 40%以下を示すものとする。そのうちには発病後 10 日以内に脳症が発現する急性型と、それ以後に発現する亜急性型がある。

- (注 1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。ただし、B 型肝炎の無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注 2) 薬物中毒、循環不全、妊娠性脂肪肝、Reye 症候群など、肝炎を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- (注 3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類 (1972 年) に基づく。
- (注 4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針 (2002 年) に基づく。
- (注 5) プロトロンビン時間が 40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められないか、昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(第 12 回犬山シンポジウム, 1981 年 8 月, 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003 年 4 月改訂より)

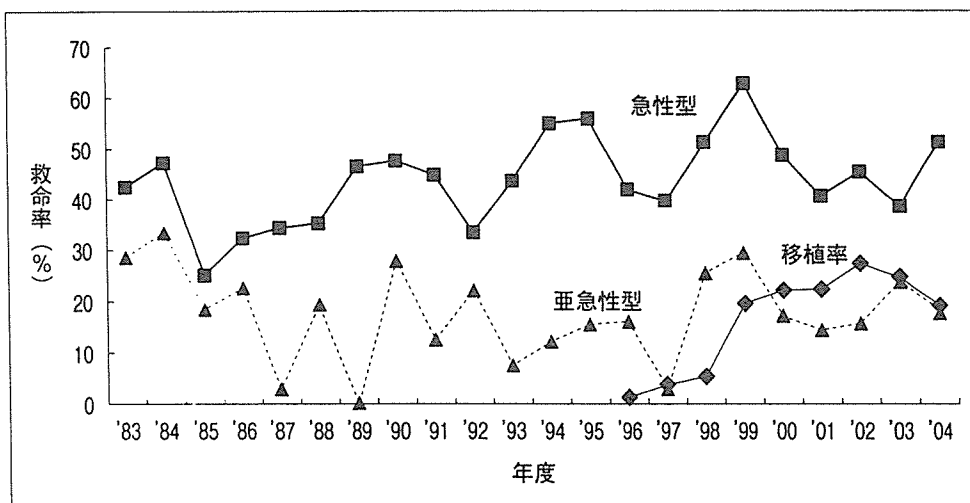


図 1 劇症肝炎の病型別内科的救命率の変遷

な亜急性型に分類している。

急性肝炎は自己終息的な疾患であり、通常特殊な治療をせずに回復する予後良好な疾患であるが、劇症肝炎に至ると内科的救命率は全体として 30 ~ 40%程度と極めて予後不良である。図 1 にわが国における劇症肝炎の内科的救命率の変遷を示す。急性型の予後はやや改善傾向を示すが、亜急性型は依然として予後不良であり、肝移植の適応である。



### 劇症化の機序

ウイルス肝炎における肝細胞障害機構として、感染細胞に表出されるウイルス抗原を、これに特異的な細胞障害性 T 細胞が攻撃することが想定されている。通常のウイルス性急性肝炎では、このような機構で巣状の壊死が形成されると考えられるが、劇症肝炎においてこの機構が広汎肝細胞死にまで至る機序



として、被感染者（宿主）の過剰な炎症・免疫反応やこれに伴う循環障害が想定されている。一方、性交渉や院内感染などにおいて、同じ感染源から複数の劇症肝炎患者が発生した事例がいくつか報告されたことから、宿主側の要因である免疫過剰反応のみならず特殊なウイルス株が肝炎の劇症化を引き起こす可能性が唆された。このようなウイルス側の要因として、ウイルス遺伝子の変異による抗原性あるいは増殖力、蛋白転写活性の変化が想定され、B型肝炎ウイルスを中心に研究されている。

### 劇症化予知の試み

急性肝炎の予後が良好なのに反し、劇症化した場合の予後が極めて不良なことから、急性肝炎の段階で劇症化を早期に予知し、集中治療を行うことにより劇症化を阻止あるいは予後を改善しようとする試みが行われている。

急性肝炎の劇症化の徴候として古くから進行性の黄疸、強い全身倦怠感と食欲不振、悪心・嘔吐、肝性口臭、発熱、頻脈、出血傾向、浮腫、腹水、乏尿、肝濁音界の縮小（肝の萎縮）、羽ばたき振戦などが挙げられており、注意して観察すべき症候である。

臨床検査としては、総ビリルビン高値や、総蛋白、アルブミン、プロトロンビン時間、尿素窒素、コリンエステラーゼ、総コレステロール、HDLコレステロールなどの低値に注意すべきである。

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患調査研究班」では、プロトロンビン時間80%以下を示した段階での多変量解析（多重ロジスティックモデル）による予知式（表2）を提唱し、プロスペクティブな検証を進めている。この式では、予測劇症化確率20%を専門施設への搬送基準、50%を人工肝補助などの特

表2 プロトロンビン時間(PT)80%以下を示した急性肝炎の劇症化予知式

選択変数	回帰係数	有意確率	オッズ比
ln(1+TB)	0.692	0.016	1.997
PT (%)	-0.065	0.000	0.937
年齢	1.388	0.001	4.009
成因	0.868	0.031	2.382
定数	-1.156		

年齢：0：50歳以下，1：51歳以上

成因：0：HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤

1：HBV carrier, 成因不明

殊治療開始基準としている<sup>5)</sup>。

### 劇症化時の対応

#### 1. 家族への説明と特定疾患申請

劇症肝炎は若年者にも発症し急激かつ重篤な経過をたどるため、家族の動揺は大きく、家族への説明は極めて重要である。しかも現状の説明に終わることなく、近い将来予測される事態に対する対策をあらかじめ説明しておく必要がある。そのためには客観的な資料が必要であり、わが国でこれまで行われてきた全国集計のデータ<sup>6)</sup>が有用である。これらの客観的な資料を基に、頻回にきめ細かく説明しておくことが患者およびその家族との信頼関係の確立に繋がり、人工肝補助や移植準備などに円滑に進むことができる。

具体的には、急性肝炎の段階では先に述べた予測劇症化確率と仮に劇症化した場合の特殊治療や肝移植の必要性などを簡単に説明し、劇症化が懸念される場合は専門の施設への搬送が必要な旨をあらかじめ説明する。劇症化した場合は、人工肝補助療法の必要性を説明し速やかに開始する。これと同時に、先に述べたわが国の内科的救命率および移植による

表3 劇症肝炎に対する主な内科的治療法

●全身管理
1. 安静度：絶対安静
2. 栄養管理：原則として絶飲絶食，中心静脈栄養管理（ブドウ糖を中心に水分，電解質，ビタミン，微量元素を調節する。分岐鎖アミノ酸を多く含有する特殊組成アミノ酸溶液は肝予備能が高度に低下している時期は原則として使用しない。）
3. 呼吸管理：必要に応じて気管内挿管，人工呼吸器装着
4. 循環管理：心・肺・腎機能維持（中心静脈圧測定，アルブミン，時に塩酸ドパミン，塩酸ドブタミン持続点滴）
●特殊療法
1. 人工肝補助：血漿交換＋血液濾過透析，生物学的人工肝補助療法
2. 肝細胞保護：糖質コルチコイド プロスタグランジン（E <sub>1</sub> ，E <sub>2</sub> ，I <sub>2</sub> ，肝動脈持続注入療法？） インターフェロン サイクロスポリンA
3. 肝再生促進：グルカゴン－インスリン療法 サイクロスポリンA
●合併症対策
1. 肝性脳症：ラクツロース，フルマゼニル
2. 脳浮腫：頭蓋内圧モニタリング，頭部挙上，D-マンニトール，チオペンタールナトリウム，低体温療法
3. 腎不全：血液透析，塩酸ドパミン
4. 消化管出血：ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬
5. 血液凝固線溶異常：アンチトロンビン製剤ほかの蛋白分解酵素阻害薬（メシル酸ガベキサートなど）
6. 低血糖：血糖値モニタリング，ブドウ糖注射
7. 感染症：血液・尿・喀痰の頻回培養，抗生剤・抗菌薬，抗真菌薬の投与

救命率の現状から，特に亜急性型においては移植による救命に頼らざるをえないことを説明する。また，劇症肝炎においては移植可能な期間も極めて短く，内科的特殊治療開始と同時に移植準備を進める必要性を説明する。

劇症肝炎に対する特殊治療の医療費は極めて高額なため，国の医療費補助を受けるための特定疾患の申請を速やかに行う必要がある。

## 2. 治療法

劇症肝炎の基本的な病態は，強い壊死炎症反応による広範肝細胞壊死と肝再生不全のため，肝機能低下による代謝負荷が全身の臓器に及んだ状態である。肝再生を促進する有効な治療法がないことから，厳重なモニタリングと一般的治療の上に，肝炎の沈静化，肝補助と合併症予防・治療を行い，肝の充分な再

生を待つのが内科治療の基本的な方針である（表3）。特に，わが国で開発された人工肝補助療法は，先に述べた急性型の救命率向上傾向に寄与した可能性があり，劇症化後は速やかに開始すべきである。基本的には1日に40単位程度の凍結新鮮血漿を用いた血漿交換と高流量血液濾過透析を併用し，さらに持続血液濾過透析で維持する。しかし，比較試験が困難なこともあり，単独で救命率の向上を証明しえた治療法はなく，肝移植が生命予後を改善する唯一の治療法であると考えられている。

わが国では脳死肝移植が行われることは極めて少ないため，親族をドナーとした生体肝移植が普及し，2003年の集計では劇症肝炎の24%に行われ，その75%が救命されている<sup>7)</sup>。劇症肝炎は基本的には可逆的（回復可

表 4 劇症肝炎の肝移植判定基準

<p>I) 脳症発症時に次の5項目のうち、2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齢 &gt; 45 歳</li> <li>2. 亜急性型</li> <li>3. プロトロンビン時間 &lt; 10%</li> <li>4. 血清総ビリルビン濃度 <math>\geq</math> 18mg/dL</li> <li>5. 直接/総ビリルビン比 <math>\leq</math> 0.67</li> </ol> <p>II) 治療開始（脳症発現）から5日後における予後の再予測</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳症がI度以内に覚醒、あるいは昏睡度でII度以上の改善</li> <li>2. プロトロンビン時間が50%以上に改善</li> </ol> <p>以上の項目のうちで、認められる項目数が</p> <p>2項目以上の場合： 生存と予測して肝移植の登録を取り消す</p> <p>0または1項目の場合： 死亡と再予測して肝移植の登録を継続する</p>
---

(杉原潤一ほか：肝臓 543-557 (2001) より)

能) な状態であり、内科的治療は第一に救命を目指すのはもちろんであるが、移植の普及によりこれを念頭に入れた内科的管理も重要性を増している。特に消化管出血、感染、腎不全、播種性血管内血液凝固異常症 (DIC) などの重篤な合併症を併発した場合は、救命率が著しく低下するばかりでなく肝移植の適応外になることも多いため、合併症予防を含めた内科的管理に努めるべきである。

したがって、劇症肝炎の治療は、内科的集中治療により救命を目指すと同時に、タイミングを逸することなく肝移植ができるよう並行して準備を進めるとというのが基本的な方針となる。

### 3. 肝移植移植のタイミング

わが国における劇症肝炎の肝移植適応ガイドラインを表4に示す。このガイドラインは、脳症発現時の予後予測因子5項目の最も有効な判別点を採用したものである。さらにこのガイドラインでは、5日間の内科的集中治療

後の再評価の基準も示している。これは5日間の内科的治療が必須という意味ではなく、5日以内に移植ができなかった場合の再判定により、脳症発現時の判断の精度を高めようとするものである。

一方、肝移植の禁忌は、一般的には心肺機能低下患者、コントロール不能な全身性感染症、その他の重篤な病態、肝外の悪性腫瘍（皮膚扁平上皮癌を除く）、明らかな精神・神経疾患、アルコールあるいは薬物中毒などが挙げられている。さらに劇症肝炎の場合、脳浮腫の有無は脳障害の可逆性に深く関わるため、生命予後はもちろんのこと移植適応判定にも極めて重要であり、移植のタイミング決定に最も大きな要素の一つである。

### 文献

- 1) 武藤泰敏：[肝移植適応基準] 各肝疾患の適応基準、劇症肝炎における肝移植の適応。肝移植適応基準、日本肝移植適応研究会記録（市田文弘、谷川久一編）、国際医書出版、東京（1991）p4-12.
- 2) McNeil M, Hoy JF, Richards MJ *et al* : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne. A retrospective study. *Med J Aust* 141 : 637-640 (1984)
- 3) Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayannis A *et al* : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 4 : 369-372 (1984)
- 4) Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA *et al* : Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. *Hepatology* 36 : 227-242 (2002)
- 5) 鈴木一幸：急性肝炎の劇症化予知の関する研究。厚生労働科学研究費補助金（難治性の肝疾患克服研究事業）、平成15年度報告書 p123-130 (2004)
- 6) 滝川康裕, 佐藤彰宏, 鈴木一幸ほか：劇症肝不全の全国統計。肝・胆・膵 51 : 7-15 (2005)
- 7) 藤原研司：劇症肝炎。遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計(2003)、厚生労働科学研究費補助金(難治性の肝疾患克服研究事業)、平成16年度報告書, p93-107 (2005)

## 特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

# 1. まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために

阿部弘一<sup>\*1)</sup>・鈴木一幸<sup>\*2)</sup>

\*岩手医科大学医学部第一内科 <sup>1)</sup>講師, <sup>2)</sup>教授

### View Points !

- ▶肝炎から肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要。
- ▶潜在している肝炎ウイルスキャリアの発見には肝炎検診が必要。
- ▶C型慢性肝炎においてはインターフェロン治療は肝がん発生率の低下に有効。
- ▶B型慢性肝炎においてはHBV-DNA量を $10^5$ コピー/mL未満を目標に抗ウイルス療法で治療。
- ▶B、C型慢性肝炎の治療ガイドラインを参考に積極的な治療が実行できる体制が必要。

### 肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての治療が効果的

- わが国における肝がんによる死亡者数は3万人を超えて毎年増加していたが、2003年には死亡者数が2002年の3万4,615人から3万4,089人と年齢死亡率と共に減少に転じた。
- 減少の理由は肝がんの約95%がB型あるいはC型肝炎ウイルスのキャリアであり、特にC型肝炎ウイルスがそのほとんどを占めている(約80%)ため、HCV抗体スクリーニングによる輸血後の新規HCV感染者の減少や肝がん治療の進歩と共に1992年にC型慢性肝炎(以下CH-C)の治療に保険認可されたインターフェロン(以下IFN)治療による発癌の抑制効果が貢献しているものと考えられる。
- 肝炎ウイルスが原因となっている肝がんは肝硬変などのハイリスクグループを集中的に定期検査を行い、2cm以下の微小肝が

んに完全な治療をしても非がん部からの他部位再発の問題があり、肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要かつ効果的治療と思われる。

### 肝炎検診によるキャリアの発見で治療対象を把握

- HCVキャリアは150万人から200万人存在するといわれている。CH-Cはほとんど自覚症状を認めないことが多いために自分の感染に気づいていないHCVキャリアが潜在的に存在する。
- 一方、HCVキャリアの中には慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと病態が進行し、肝がん死に至る自然歴が明らかにされている。
- 平成13年3月に作成、公表された厚生労働省「肝炎対策に関する有識者会議」報告書<sup>1)</sup>によると正しい知識の普及と感染者については自身が感染の状況を認識し、必要な指導や医療を受けることが重要であり、健康診断において実施されるスクリーニング検

査が、その重要なきっかけになることが指摘されている。

- 平成14年度より老健法に基づくHCVの住民検診がはじまり、平成15年度に当科にてI県の850の医療機関にアンケート調査を実施したところ、HCVキャリアと診断された58.9%が、検診受診が最初の診断機会であったことが判明し、肝炎検診が潜在している新たなHCVキャリアの拾い上げに有効と考えられた。
- 一方、医療機関に定期受診しているものは66%で、IFN治療を受けたものは3.9%に過ぎないことも明らかになった。いずれもアンケート結果からは自覚症状もなくAST、ALT値が正常であることが、その理由の上位を占めていたが、I県でのHCV高感染のX町での平成14年度の検討では、平成5年度の血清ALT値正常のHCVキャリア68例(平均67.3±8.6歳、男：女=21：47)について血清ALT値の経過を10年間毎年検討したところ、41%に血清ALT値の上昇を認めた<sup>2)</sup>。
- 血清ALT値が正常でも経過を追って定期検査を行い、その炎症に応じた治療適応を検討することが必要であり、2～3ヵ月毎の医療機関の定期検査を行えばさらにHCVキャリアの治療適応を詳細に検討して肝炎の病態が慢性肝炎、肝硬変そして肝がんと進展するのを抑止することが重要である。
- HBVキャリアに対しても肝炎検診が実施されており、HCVキャリア同様に2～3ヵ月毎の医療機関の定期検査による病態把握と適切な治療が必要である。

### **C型肝炎における肝がん抑止のための治療**

- IFN治療が施行されたCH-C例ではウイ

ルス排除の有無に拘らず、肝がん発生の確率が低下することを笠原ら<sup>3)</sup>は報告している。IFN未治療群に比してIFN治療群では肝がん発生率が38%低下しており、累積の肝がん発生率はIFN治療群ではIFN未治療群に比して5年後で各々3.3%、5.2%、10年後に各々12.4%、19.1%、13年後に各々16.9%、25.8%と有意に低率であることを示している。

- 文献的検討でもCH-Cに対してのIFN治療効果と肝がん発生率のコホート研究<sup>4-6)</sup>において肝がん発生率はウイルス排除が認められた例で未治療例の1/5～1/16に低下し、ウイルス排除が認められなくても再燃例や生化学的著効例で未治療例、無効例に比して1/4～1/2に有意に抑制されることを示している。
- このようにIFN治療は肝がん発生率の低下に有効であり、積極的にCH-Cに対してのIFN治療を進めることがC型肝炎における肝がんの抑止のために必要である。
- 最近では毎年C型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン(表1, 2)が提示されており、また新たな治療の保険認可も進んでいる。第一選択薬が分かり易くなっているが、治療対象の病態によっては以下に述べるガイドラインの補足を参考にする必要がある。
  - ①初回投与の高ウイルス量症例、再投与例の治療目的の治療はIFNとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
  - ②初回投与でgenotype 1b、HCV量が中等度(100～500KIU/mL, 300～2,400fmol/L)症例、genotype 2の高ウイルス量症例はPeg-IFNα2a(48週間投与)も考慮する。
  - ③初回投与例でPeg-IFNα2b+リバビリン非適用症例の治療目的の治療は、geno-

表1 平成17年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン ー初回投与ー

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (48週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (24週間)
低ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a (24~48週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

表2 平成17年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン ー再投与ー

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (48週間)	
低ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満		Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (24週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

type 1でIFN長期(2年), genotype 2でIFN(24~48週)とする。

- ④再投与症例でPeg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン非適応症例は, Peg-IFN $\alpha$ 2a(48週間)またはIFN長期(2年間)とする。
- ⑤IFN治療中にHCV-RNAの陰性化が得られない症例では, 肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。
- IFN不適応例や無効例に対してはウルソデオキシコール酸(UDCA), 強力ネオミノファーゲンシー(SNMC), 漢方薬などの肝底護剤の多剤併用療法の有用性も多良尾ら<sup>9)</sup>による報告がある。慢性肝炎から肝硬変症への移行が遅延し, 肝がん発生率が0.7%と低いと報告している。

### B型肝炎における肝がんの抑止のための治療

- 60歳代で最も発癌の危険度が高いと報告されているHCVキャリアに比べれば, HBVキャリアの発癌の危険度は特定の年代に限らないが遺伝子型によって自然経過を異にしており, genotype Bはgenotype Cより高齢での発癌が多い<sup>10)</sup>など発癌年齢も異なっている。
- 遺伝子亜型でも異なり, 日本では稀で台湾等日本以外のアジアに分布するgenotype Baは若年での発癌を認める<sup>11)</sup>が, 日本に分布するgenotype Bjは発癌頻度が低い<sup>12,13)</sup>。日本にはgenotype B,Cが多く分布しており, 遺伝子型の異なる諸外国での検討より

表3 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン  
—35歳未満—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	IFN 長期間歇	IFN 長期間歇
e 抗原陰性	経過観察*	経過観察*

\*進行例はラミブジン, エンテカビル  
(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

本邦における成績を参考にすべきである。

- 病態には HBV-DNA 量も重要であり, HBV-DNA が $10^5$ コピー/mL 以上で肝機能異常が起きやすいことが報告<sup>14)</sup>されている。
- 加藤ら<sup>15)</sup>は肝機能異常を示す HBe 抗原陽性例や HBV-DNA 陰性例で HBV-DNA が $10^5$ コピー/mL 以上の症例群で発癌の危険度が高いことも報告しており, HBV-DNA に対する抗ウイルス療法は肝がんの抑止に有用である。
- B 型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン (表 3, 4) は自然経過で HBV-DNA の減少をもたらす HBe 抗原の消失と HBe 抗体の出現 (seroconversion) が期待できる 35 歳未満とほとんど期待できない 35 歳以上にわけて治療適応を示している。
- 以下に述べるガイドラインの補足を参考に治療適応を考慮する必要がある。
  - ①抗ウイルス療法は, ALT 値が正常値の 1.5 倍以上を持続する場合に考慮する。ALT 値が正常値の 1.5 倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例, 抗ウイルス剤の投与が難しい例では, 肝底護療法 (UDCA, SNMC 等) で経過をみることも可能である。
  - ②若年 (35 歳未満) 症例では, 抗ウイルス療法の IFN 長期間歇, またはステロイド, IFN, ラミブジンの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然

表4 平成17年 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン  
—35歳以上—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	①ラミブジン (エンテカビル) ②IFN 長期間歇	ラミブジン (エンテカビル)
e 抗原陰性	ラミブジン (エンテカビル)	ラミブジン (エンテカビル)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow up することもある。また組織像の進行例に関してはラミブジン長期投与も選択肢に加える。

- ③抗ウイルス療法の中老年 (35 歳以上) 症例では, ラミブジン (またはエンテカビル) の投与が原則。
- ④ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては, アデフォビル (またはエンテカビル) の投与が有効である。また慢性肝炎で HBe 抗原陽性例では ALT 値が 100 以上での投与が効果的である。
- ⑤肝病変進行例 (組織所見が F3 以上) では, ラミブジン (またはエンテカビル) の投与を考慮する。

### 積極的な治療が可能な体制整備が必要

- 日本の肝がんは約 95% が B, C 型肝炎ウイルスによるものであり, 原因療法が可能である。肝がんに至る以前に抗ウイルス療法による治療が不可欠であるが, B, C 型ウイルスキャリアのほとんどは無症候や肝機能異常が軽微であり, 抗ウイルス療法, 特に C 型慢性肝炎に対しての IFN 治療が十分行われていないことが問題である。
- この現状に対して肝炎治療の拠点病院の必要性などが指摘されており, 積極的な治療体制の整備が望まれている。

文 献

- 1) 杉村 隆ほか:「肝炎対策に関する有識者会議」報告書. 厚生労働省 (2001)
- 2) 阿部弘一ほか: HCV の住民検診と HCV キャリアの取り扱い. *Prog Med* 23 : 1059-1064 (2003)
- 3) 笠原彰紀ほか: C 型慢性肝炎におけるインターフェロン療法による肝発癌予防. *臨床消化器内科* 21 : 1063-1069 (2006)
- 4) Kasahara A et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402 (1998)
- 5) Imai Y et al : Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129 : 94-99 (1998)
- 6) Ikeda K et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observational study of 1, 643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130 (1999)
- 7) Yoshida H et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181 (1999)
- 8) Tanaka H et al: Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 87 : 741-749 (2000)
- 9) 大川伸一ほか: C 型慢性肝炎における肝庇護療法による肝発癌予防. *臨床消化器内科* 21 : 1076-1081 (2006)
- 10) 住 一ほか: 遺伝子型と肝発癌. *肝胆膵* 47 : 453-459 (2004)
- 11) Kao JH et al: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118 : 554-559 (2000)
- 12) Sugauchi F et al: Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76 : 5985-5992 (2002)
- 13) Sugauchi F et al: Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124 : 925-939 (2003)
- 14) 八橋 弘ほか: IFN 治療の適応と問題点. *肝胆膵* 49 : 471-477 (2004)
- 15) 加藤道夫ら: HBV マーカーと発癌リスクからみた HBV キャリアのステージ分類-適切なウイルス治療の選択に向けて. *肝臓* 45 : 581-588 (2005)



## &lt; Editorial &gt;

## C型肝炎の最近の感染経路の動向

阿部 弘一 鈴木 一幸

## はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は、輸血後の非A非B型肝炎の主な原因ウイルスとして1989年にChiron社の研究グループにより発見された<sup>1,2)</sup>、約9600塩基長のプラス鎖RNAをもつヘパチウイルス属のフラビウイルス科に分類されているウイルスである。

HCVは遺伝子変異の速いウイルスであり、感染すると高率に持続感染となり、慢性肝炎、肝硬変の病態をもたらす、肝癌の原因ともなっている。現在、世界のHCV感染者はWHOによると世界人口の3%、約1億7千万人と推定されている<sup>3)</sup>。国や年代別にHCV陽性率は異なっており、エジプト、タンザニア、モンゴル等は10%を超えており、中国、ブラジル等は2~10%、日本や欧米諸国は約1~2%である。年代別のHCV陽性率は、第二次世界大戦後の戦後復興期における薬物濫用とその後の医療行為等によりHCV感染が拡散したと考えられる日本やイタリアでは、高齢になるほど高い陽性率を示しており、ベトナム戦争後に拡散したと考えられる米国、オーストラリアは、年齢とともにHCV陽性率は30~40歳代まで増加してピークとなり、50歳代以上で低下している。また、1990年代後半まで実施されていた住血吸虫症に対する静脈注射による医療行為が、不適切な注射器管理のために拡散したと考えられるエジプトではHCV陽性率は若い年代から高く、加齢とともにさらに上昇している<sup>4,5)</sup>。HCV感染が社会的に広く拡散するには、医療行為や薬物濫用が関連していると考えられる。

本邦のHCV感染者は厚生労働省が実施している患者調査<sup>6)</sup>と日赤血液センターにおける献血者からの推計からも、それぞれ医療施設を受診している61.5万と社会に潜在している88.5万人<sup>7)</sup>と推定され、最低でも150万人のHCV感染者の存在が見込まれる。さらに調査対象以外の集団や全ての年齢を含めると、一般に言われている約150~200万と考えられる。年代別のHCV抗体陽性率は厚生労働省のC型肝炎に関する疫学研究班と日本赤十字社によると、1995年1月から2000年12

月までの6年間の全献血者の中から抽出した初回献血者総計3,485,648例の検討で、10~20歳代では0.2%以下の低い値を示すが、年齢が高くなるにつれて陽性率は上昇して60歳以上の年齢では3%を超えており、さらに1歳刻みでみると70歳では10%を超えている<sup>8)</sup>。これは第二次世界大戦後の復興混乱期に、特定の集団の中で静脈注射による覚醒剤が横行し、不適切な注射器の使用が繰り返されたためにHCV感染が拡散して、さらに1960年代まで行われていた売血制度により、「黄色い血」と呼ばれて問題となった輸血後肝炎が多発し、特定の集団から一般の社会へHCV感染が拡散したと考えられる。この拡散が60歳以上のHCV抗体陽性率の高値を反映しており、その後、1968年に日赤血液センターによる献血制度の確立により、多くの感染症スクリーニング検査とともにHCV抗体スクリーニング、さらにHCV-RNAの核酸増幅検査が導入されて輸血後C型肝炎が減少、使い捨ての医療器具の普及などによる新たなHCV感染の減少もあり、若年になるにつれてのHCV抗体陽性率の低下がもたらされていると考えられる。事実、本邦の一般健康者集団ではHCV感染がほとんど起こっていないとする報告がある<sup>9)</sup>。しかし、本号にとりあげられている加藤らの論文<sup>10)</sup>のように薬物の濫用者間の感染は未だ認められる。非合法的行為によるHCV感染の実態の全貌把握は困難であることが多く、たまたま医療機関を受診した症例を集めて検討するなど方法は限定されている。加藤らの論文の症例では病歴から遺伝子配列と分子系統樹にてHCVの伝播が正確に証明されており、科学的にも明解で貴重な論文である。この論文の症例のような薬物濫用者の集団のHCV抗体陽性率は78.9%と高い値を示している<sup>11)</sup>と言われており、今後の対策が必要である。そこでHCV感染様式の動向を再検討してC型肝炎の現況を確認し、今後のHCV持続感染者への取り組みを考えたい。

## HCV感染様式の動向

## A) 輸血におけるHCV感染の動向

1964年のライシャワー米大使の刺傷事件を契機に売血から献血への転換の方針が閣議決定され、1968年に日赤血液センターを中心とする献血制度が確立された。

しかし輸血用血液のスクリーニング検査に肝機能検査やB型肝炎ウイルス(HBV)が採用されてからも全輸血例の10~20%、約20万人の輸血後肝炎が発生し、その後高率に慢性化することが認められていた<sup>12)</sup>。1989年にChiron社の研究グループがHCVをウイルス遺伝子の断片として発見して<sup>1)</sup>HCV抗体の測定が可能となり<sup>2)</sup>、1989年12月に輸血用血液のスクリーニング検査にHCV抗体スクリーニング検査(C100-3:第1世代)が導入<sup>13)</sup>された。導入前後の輸血後肝炎の発生率を1~10単位輸血群と11~20単位輸血群に分けて検討すると、各々導入前は4.9%、16.3%であったが、導入後は1.9%と3.3%に減少する効果が認められた。1992年2月にコア蛋白を追加し、感度と特異性を向上させた第2世代のHCV抗体スクリーニング検査が導入<sup>14)</sup>され、さらに輸血後肝炎の発生率は0.48%まで減少した。しかしHCV-RNA陽性、HCV抗体陰性のウィンドウ期の献血血液によるC型肝炎として科学的に証明された我が国初の症例が報告されるに至り<sup>15)</sup>、1999年10月より500人分の検体をプールし、核酸増幅検査を導入(NAT:肝機能検査や梅毒検査などの血清学的検査に合格した血液のみに対して実施)した。2000年2月にはさらにプールサイズを50人分に縮小(検出感度310copies/ml)して、ウィンドウ期のHCV-RNAの検出感度を改善し、35万回の献血に1件の頻度まで検出して輸血後肝炎を防止している。

NATの導入により輸血後肝炎の発生率についての安全性は飛躍的に向上したが、リスクがゼロではなく数十万~数百万回の献血に1件のウィンドウ献血が発生すると推測されるのが現状である。

#### B) 母子感染におけるHCV感染の動向

HCV母子感染は我が国の出生児の0.025~0.07%で、300~800例発生すると推定<sup>16)</sup>される。母子感染の頻度は報告によって異なるが、母親からの移行抗体で判定されないようにHCV-RNAでの母子感染率を検討した報告は9.7%<sup>17)</sup>である。そしてこれらの母子感染でHCV-RNA陽性となった児において、約30%は3歳頃までに血中よりHCV-RNAが自然消失する<sup>18)</sup>。従って、成人までHCVの持続感染が継続するのはさらに低い確率となる。

これまでの報告によると、HCVの母子感染を高める要因はHIV感染合併、高HCV-RNA量、経膈分娩児といわれている。HIV感染合併例においては免疫防御能の抑制により、母体はHCV-RNA量が多くなり出生児も感染し易くなっているためと考えられている<sup>19, 20)</sup>。

高HCV-RNA量が感染し易いかどうかの有意差の有無については必ずしも一定の見解は得られていないようだが、おおよそ $10^5$ copies/ml以上のHCV-RNA量で感染が成立するとの報告が多い<sup>21~23)</sup>。分娩方式においては母体の高HCV-RNA量と条件を揃えると、経膈分娩児で有意に帝王切開分娩児より感染率が高い<sup>24)</sup>。これは母体血と胎児血の混合が、予定帝王切開と比較して緊急帝王切開や経膈分娩では有意に多量である<sup>25)</sup>が、血液とともに混入するHCV-RNA量も多いためと考えられる。

こうして母子感染によりHCV感染したC型慢性肝炎は、小児期の進行は緩徐であり、肝硬変、肝癌の報告はほとんど見られない。IFN単独療法は、成人に比べて効果が高く副作用が少ないと言われているが、特に最新のPEG-IFNとリバビリンの併用療法等は、成長期の子供に対する未知の副作用の可能性を考えると現時点では成人期まで経過をみることも可能かもしれない。

#### C) 家族内感染におけるHCV感染の動向

同じ地域、環境におかれている家族内でのHCV感染の評価は、塩基やアミノ酸の相同性だけでは家族外の同一の感染源から感染している可能性もあり、家族内感染と断定することは難しく、分子系統樹による解析が不可欠である<sup>26)</sup>。

夫婦間感染は婚姻期間が長いほどHCV感染の頻度が増すとの報告が多い<sup>27~29)</sup>。一方、結婚期間とHCV感染率には関係がないとの報告もある<sup>30)</sup>。最近、分子系統樹による解析により結婚40~50年目で感染したHCV夫婦感染例が相次ぎ報告<sup>31, 32)</sup>されている。高齢での感染の原因として、免疫力の低下や性器粘膜の萎縮による易出血性などが考察されている。

これらのことからHCV持続感染者の配偶者も定期的なHCV検査が必要である。

#### D) 医療機関におけるHCV感染の動向

HCV感染多発地域の調査を行うと、かつての民間療法や医療行為が関与していると考えられる場合がある。現在は使い捨ての医療器具を使用することにより、このような可能性はなくなっている。しかし、稀には散発的にHCV抗体が陽性化する患者が認められる。C型肝炎ウイルス抗体陽性患者に対する内視鏡洗浄法について荒川ら<sup>33)</sup>の報告があり、従来の洗浄法ではHCV-RNAで汚染されている場合に洗浄後にHCV-RNAが検出されるため、新たな洗浄方法を考案している。また静注麻酔アンプルを使用して、HCVが患者間伝播し

た症例の報告も2例以上ある<sup>34)</sup>。これらの報告は医療機関内での診療中のHCV伝播を示すものであるが、今後対策を施せば十分防げるものである。

医療機関内においては医療従事者はHCVの感染に曝露され易く、HCV感染率が高い集団の可能性がある。清澤らの報告<sup>35)</sup>によると、医療従事者の急性肝炎の検討で血液によって感染するB、C型肝炎の比率が一般の人々より高いと指摘している。これらの医療従事者の血液汚染事故によるHCV伝播は、感染予防対策の監視と指導によって減少させることが可能と考えられる。

#### E) 麻薬や覚醒剤濫用者におけるHCV感染の動向

注射針や注射器を共有する麻薬や覚醒剤濫用者(IDUs)はHCV感染の主な感染経路であり、戦争などの社会の混乱期にこの感染経路でHCV感染が社会に拡大してきた事実があり、とても重要な感染経路である。しかし、この感染の経路の全貌把握は非合法的行為であることからとても困難であり、医療機関を受診して判明したIDUsや特定地域での調査によるボランティアなどの調査から実態を評価するしかない。

医療機関受診のIDUsのHCV感染率は59~78%<sup>36~40)</sup>で、地域からの募集では26~69%のHCV感染率<sup>41, 42)</sup>であり、医療機関受診者での調査のほうがHCV感染率が高い傾向があるが、それぞれの論文で調査内容が同一ではないために断定はできない。同じ論文<sup>42)</sup>の中で注射歴4年以内と4年を超える集団でHCV感染率を検討しているが、前者が26%、後者が69%であり、注射歴が長い方がHCV感染率が高いことを示している。最近のHutchinson<sup>43)</sup>らの報告でも注射の期間や連日投与がHCV抗体陽性化の危険因子としている。

これらのHCV伝播は注射針や注射器の共有が原因であり、従って注射針交換プログラム(needle exchange program)が行われている。このプログラムはHIV感染の対策としてヨーロッパを中心に始まり、HCV感染対策としても認識され、オーストラリアではこの活動によりHCV感染率が2年間で63%から50%まで低下したとの報告がある<sup>44)</sup>。しかし、WHOはneedle exchange programの長期効果を判定するにはデータが不十分と指摘しており、また古くからこの活動が行われていたチューリッヒの公園では、あらゆる犯罪の温床と化し中止に至っている<sup>45)</sup>。

和田の報告<sup>46)</sup>によると本邦においては覚醒剤使用方法に変化があり、覚醒剤を火であぶり、その水蒸気を吸引する“あぶり”という使用方法が増え、注射針の

共有は1999年以降30%台まで減少していると報告している。また違法薬物使用の経験も欧米の12~46%に比べて本邦においては3%と低く、needle exchange programなどの対策は今のところ緊急の課題ではないが、全貌を把握するのが困難である以上、HIV感染ともども爆発的な感染拡大が起こらないよう監視を怠らないようにする必要がある。

IDUsのHCV持続感染者の中では一般のHCV持続感染者のgenotype分布と異なる。フランスからの報告<sup>47)</sup>ではgenotype 1a, 3aが多く、本邦ではSatochらが、麻薬常習者のHCV持続感染者ではgenotype 2a, 2bが広がっていると報告<sup>48)</sup>している。権藤らは、若年者(16~20歳)に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられるC型肝炎10例を報告<sup>49)</sup>しており、genotypeは2aか2bであり、5例にIFNを投与して著効を得ている。このようにIDUsのHCV持続感染者のgenotypeはIFNの感受性の高いものが多く、積極的にIFNを適用すべきと考えられる。しかし再感染の問題もあり、啓蒙活動も併せて必要である。

#### F) 血液透析患者におけるHCV感染の動向

血液透析(HD)患者はHCV感染率の高い集団であり、HCV抗体陽性率12.0%、HCV-RNA陽性率7%<sup>50)</sup>で、日本人の平均1~2%より明らかに高い感染率を示している。HD患者のHCV抗体、HCV-RNA陽性率は、輸血歴の有無に拘わらず透析期間の長さ按比例して増加する傾向が見られる<sup>51)</sup>。しかし、今後はエリスロポエチンの開発による輸血頻度の減少や透析施設内での水平感染対策の進歩により、血液透析におけるHCV感染率の減少が期待される。

#### G) 刺青や鍼におけるHCV感染の動向

かつて刺青は一部の限られた集団のみに見られたが、現在若者の中ではお洒落の表現の一つと認識され、増加している。刺青後にC型急性肝炎を認めた受刑者の報告<sup>52)</sup>や、脊椎外科受診者のうち刺青をした者のHCV陽性率は22.1%、刺青のない者では3.5%と、刺青をしている受診者が明らかにHCV陽性率が高かったと報告<sup>53)</sup>している。しかし、刺青以外の感染経路を全て否定した上での刺青とHCV陽性率を検討することは難しい。薬物濫用や不特定多数との性交渉、男性の同性愛などは事実が隠されてしまうことが多いためである。また、静脈注射群とシンナー常用者群の刺青者についてHCV抗体陽性率を比較した結果、前者では30%陽性、後者では0%であり、刺青はあまり関与していないとの報告もある<sup>54)</sup>。

感染経路不詳のHCV陽性者では最も鍼の治療歴が高く(29.7%)、不衛生な民間医療を受けていた可能性が高い。

#### H) STDとしてのHCV感染の動向

性交渉に関連したHCV感染の危険因子は初交年齢が低い、性交渉相手の数が多い、麻薬常用者やHCV陽性者との性交渉を有する、同性愛である等があげられている<sup>55-57)</sup>。

売春婦のHCV陽性率は報告により異なるが、1~10.1%<sup>58-61)</sup>であり、一般人よりも高い傾向を示す。しかし、売春婦の間では静脈注射による覚醒剤濫用や刺青が横行していることもあり、性交渉のみによるHCV陽性率ではないと考えられる。Nakashimaら<sup>60)</sup>は売春婦を2年間追跡調査し、HCV陽性化率は性行為以外の危険因子(麻薬常用、輸血、刺青)のないものは年率0.5%と報告している。HCVはHBVやHIVに比べ性行為では感染しにくいと考えられる。しかし、性病に罹患しているとHCV感染が成立しやすいとの報告がある<sup>62)</sup>。

#### C型肝炎の病態の動向

感染経路の動向の変化によりC型肝炎の各種病態の頻度も変化してきている。本邦におけるC型急性肝炎の動向は、輸血後C型肝炎がHCV抗体でのスクリーニングが始まってから減少し、さらに第2世代の抗体スクリーニングの始まった1992年以後は顕著に減少しているのに対して、散発性のC型急性肝炎は全急性肝炎の10%に見られ、横ばいの発生状況である<sup>5)</sup>。また、難治性の肝疾患に関する研究班の2000年の全国集計ではC型の劇症肝炎、遅発性肝不全ともに認められていない。C型の肝癌の死亡数は増加しており、もうしばらく増加するものと思われる。慢性肝炎、肝硬変の正確な実数のデータは十分把握できていないが、HCV抗体陽性率は年齢が若いほど低くなっており<sup>8)</sup>、今後は減少してくるものと思われる。

#### まとめ

本邦においては輸血後肝炎がほぼ撲滅されるなど医療機関が関わっている感染経路の分野では新たなHCV感染拡大の危険性はほとんどなくなり、家族内感染、母子感染、STDにおいても社会的にHCV感染拡大にはつながらないと思われる。C型慢性肝炎に対してもPEG-IFN、リバビリン併用療法等の治療法の向上により、持続感染者の減少が期待される。しかし、全貌の把握が困難な覚醒剤濫用者集団では未だに高率のHCV陽性率を示していると考えられ、社会的な対策と感染

に対しての正しい知識の啓蒙、積極的なHCV陽性者へのIFN治療が必要であろう。

#### 文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-64
- 3) 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
- 4) Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis.* 2000; 20: 1-16
- 5) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人. 我が国におけるC型ウイルス肝炎の疫学動向一諸外国との比較一. *日本臨床* 62増刊号 2004; 7: 241-7
- 6) 厚生労働省統計表データベース: H14年患者調査 (<http://www.dbtk.go.jp/toukei/index.html>)
- 7) 田中純子, 山中烈次, 片山恵子. わが国の健康者集団におけるHCVキャリア, HBVキャリアの推計数. 厚生労働省新興再興感染症研究事業C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究, 平成14年度報告書
- 8) 田中純子, 熊谷純子, 小宮 裕, 他. 我が国における地域別HCV罹患状況とその疫学的特徴. *日本臨床* 2004; 62(増刊号)7: 253-7
- 9) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: 198-203
- 10) 加藤秀章, 折戸悦朗, 西 祐二, 他. C型慢性肝炎にて通院中の患者からの感染が証明されたC型急性肝炎の1例. *肝臓* 2006; 47: 105-112
- 11) 田辺泰登, 佐々木富美子, 守屋 尚, 他. 覚醒剤常用者におけるB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの感染状況についての検討. *肝臓* 1993; 34: 349