

おわりに

HIEV 感染による肝炎はこれまで輸入感染症として等閑視されてきたが、国内にも散発的な発症を認める事が判明した。その後の研究から、本州、特に関東以西では HEV reservoir となりうる野生動物種（例えばイノシシ）の存在が想定され、人獣共通感染症として HIEV 感染経路が検討されている。しかし症例が多いとされている東北、北海道地域において、明瞭な証拠を伴う感染経路の究明は未だなされていない。

輸血に伴う感染事例の報告は数件存在する⁹¹⁰⁾が、これら輸血後 E 型肝炎の事例は、多数の HIEV 陽性献血者の存在を背景とした氷山の一角であるのかも知れない。だとしたら、これらの健常な献血ドナーにおける無症候性 HIEV 感染は、日常生活のなかに複層的な HEV 感染経路が存在する可能性を示唆している。人獣共通感染を key word とした、HIEV 感染経路に対する多方面からの究明が求められている。

文献

- 1) Khuroo MS (1980) : Study of an epidemic of non-A, non B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med*, 68: 818-824.
- 2) Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN (1992) : A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bullet World Health Organ*, 70: 597-604.
- 3) Arora NK, Nanda SK, Gulati S, Ansari III, Chawla MK, Gupta SD, Panda SK (1996) : Acute viral hepatitis type E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol*, 48:215-221.
- 4) Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, Murphy PJ, Rosenblatt JE, Dawson GJ, Mast EE, Krawczynski K, Balan V (1997) : Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc*, 72: 1133-1136.
- 5) Zanetti AR, Schlauder GG, Romano L, Tanzi E, Fabris P, Dawson GJ, Mushahwar IK (1999) : Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol*, 57:356-360.
- 6) Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miedouge M, et al (2004) : Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*, 74: 419-424.
- 7) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishiro S (2001) : Full-genome nucleotide sequence of hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virol*, 287: 9-12.

- 8) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S (2003) : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet, 362: 371-373.
- 9) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H (2004) : Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion, 44: 934-940.
- 10) 姜 貞憲, 安藤佐知子, 西森博幸, 辻邦彦, 宮本憲幸, 桜井康雄, 真口宏介, 吉田純一, 前久保博士, 進藤基博, 佐藤一也, 高後裕, 松林圭二, 加藤俊明, 坂田秀勝, 池田久實, 高橋和明, 三代俊治 (2005) : ウイルス血症出現前から消失時まで詳細に経過を観察し得た輸血後 E 型肝炎の 1 例. 肝臓, 46 : A221.

特集・肝炎診療の最前線

主要な肝炎の特徴と治療選択－最新知見
ウイルス性肝炎

A 型, B 型, C 型以外のウイルス性肝炎

矢野公士^{*1)}・八橋 弘^{*2)}

わが国の全国調査の結果では、非 A 非 B 非 C 型肝炎はなおも急性肝炎の約 4 分の 1 を占めている。このうち、E 型肝炎ウイルス (HEV) が先進国にも常在すること、動物を介してヒトに感染していることなどが明らかとなり、熱帯の発展途上国のみならず、先進工業国における HEV 感染の実態把握が急務となっている。D 型肝炎ウイルス (HDV) はわが国では稀であるが、B 型肝炎キャリアにおいてウイルス増殖との乖離が認められる場合などには念頭に入れておく必要がある。TTV, GBV-C/HGV, SENV は近年発見され、「肝炎ウイルス候補」として報告されたものの、これまでの諸家の報告を総合すると肝炎ウイルスとは考えにくい。本項では、発見当時の背景も含め、これらのウイルス性肝炎について概説を行う。

Key Words

非 ABC 型肝炎／HEV／GBV-C/HGV／TTV／SENV

はじめに

すでに確立している肝炎ウイルスは A 型肝炎ウイルス (HAV), B 型肝炎ウイルス (HBV), C 型肝炎ウイルス (HCV), D 型肝炎ウイルス (HDV), E 型肝炎ウイルス (HEV) の 5 種である。サイトメガロウイルス, エプスタイン・バー (EB) ウイルス, パルボウイルス B19 などのように、他疾患の一症状として肝炎を伴うものは肝炎ウイルスとしては取り扱わないのが一般的である。かつては、実に多くのウイルス性肝炎が非 A 非 B 型肝炎

炎として取り扱われていたが、1989 年、HCV の発見と抗体測定の普及に伴いその大半、特に輸血後非 A 非 B 型肝炎の多くが C 型肝炎であることが明らかになった。一方、散発性急性肝炎の約 4 分の 1 はなおも非 A 非 B 非 C 型肝炎で占められており、この割合は現在も変わっていない。HCV の発見以降、HEV の発見 (1990 年), G 型肝炎ウイルス (HGV) の報告 (1996 年)¹⁾, TT ウイルスの報告 (1997 年)²⁾, SEN ウイルスの報告 (1999 年) といった報告がなされているが、現時点では HEV 以外のウイルスに関しては、肝炎ウイルスとして確立されていない。

* 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 (やの こうじ), (やつはし ひろし)

1) 国際医療協力室長, 2) 治療研究部長

本項では HEV, HDV, その他の肝炎ウイルス候補について述べることにする。



E 型肝炎

E 型肝炎ウイルス (HEV) は約 7,200 塩基の一本鎖 RNA をゲノムとするウイルスである。E 型肝炎は熱帯の発展途上国で見られる主要な急性肝炎で、本邦においては長い間輸入感染症との位置づけであった。しかしながら近年、HEV は先進国においても常在する疾患であることが明らかとなり、特に本邦の北海道地区においてはこれまで原因不明とされてきた急性肝炎の約 3 割を占めると考えられている³⁾。

HEV は 4 つの遺伝子型に分類され、このことは疫学上、臨床上極めて重要である。古典的な、熱帯地方の E 型肝炎は I 型および II 型によるものであるが、近年、先進国で経験される国内株は III 型ないし IV 型に相当し、「熱帯型」と「先進国型」では、臨床像に少なからぬ違いがありそうだからである。教科書的な E 型肝炎の記載は主に発展途上国で見られる I 型によるものを念頭に置かれており、III 型ないし IV 型の E 型肝炎ウイルス株による急性肝炎像はいまだ不明な部分が多い。

両者に共通する急性 E 型肝炎の経過としては、潜伏期は 2～9 週間で、その後黄疸を伴った発熱、全身倦怠感、食欲不振などの症状を呈する。これが約 2 週間続いた後、通常発症から約 1 ヶ月を経て完治する。急性肝炎像のみ呈し、慢性化することはない。疫学的に、好発年齢が中年であること、男性に多く、重症化の頻度が A 型肝炎に比し高いことが特徴である。古典的 E 型肝炎の死亡率は 1～2% で、特に妊娠後期に罹患した場合の死亡率は 20% に達すると報告されているが、先進国での妊婦感染例は報告されておらず、こ

の点に関しては症例の集積を待たねばならない。



D 型肝炎

D 型肝炎ウイルス (HDV) は、HBV をヘルパーウイルスとして増殖する肝炎ウイルスである。HBV を外殻とし、core 部分に RNA genome とデルタ抗原を包含する二重構造を示す。HBV 感染と同時 (同時感染: co-infection)、あるいは、HBV キャリアに重感染 (重複感染: superinfection) する 2 つの感染経路があり、感染ルートは、HBV と同じく輸血、針汚染、性行為、母子間などが主体と考えられるが、HDV は HBV よりはるかに強い感染力を持つ。このため、欧米の麻薬常習者には注射器を介して広く浸淫しており、HBs 抗原陽性者の 50% 以上に及ぶとした報告もある。

一方、HBV キャリアの比率が高く、絶対数も多い東南アジアや日本では、D 型肝炎の頻度は比較的 low、特にわが国では HBs 抗原陽性者の 1% 未満の頻度と考えられているが、例外的に沖縄の宮古島では高い HDV 抗体陽性率 (HBs 抗原陽性者の 21%) が報告されている⁴⁾。

D 型肝炎の重症度は genotype の影響を受け、genotype III (主に南米に分布) が最も重症で、I 型 (全世界に分布) がこれに続き、II 型 (宮古島、台湾などに分布) が最も軽症とされる。



G 型肝炎, GB virus C (GBV-C) / Hepatitis G virus (HGV)

G 型肝炎ウイルス (GBV-C/HGV) は 1996 年 GB virus C として、1997 年 hepatitis G virus として報告された。後にこれらは同じウイルスの別々の分離株であったことが判明し、

GBV-C/HGV と併記されるようになった。

GBV-C/HGV は約 9,400 塩基からなる一本鎖 RNA で、遺伝子配列は同じフラビウイルス科に属する HCV に極めて似ている。全体のアミノ酸の比較では、約 30% の相同性があり、特に NS3 のヘリケース領域では約 60% の高い相同性を示すとされる。これまでに GBV-C/HGV 感染は輸血によって感染し、急性および慢性肝炎の原因になりうることが確認されているが、病原性は極めて弱く肝炎ウイルスとしても疑問視されている。最近の話題はもっぱらこのウイルスと抗ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の干渉作用であり、HIV/GBV-C 共感染者においては後天性免疫不全症候群 (AIDS) の進展が抑制されることが示されている⁵⁾。

TT virus (TTV), SEN virus (SENV)

1997 年に Nishizawa ら²⁾によって輸血後肝炎症例の血漿から発見された、一本鎖環状 DNA をゲノムとするウイルスである。TTV の発見の発端となった輸血後肝炎患者は肝炎を発症し、その臨床経過は TTV-DNA の消長に一致していた。しかしながら、その後 TTV にはたくさんの遺伝子型があり、健常人でも 90% 以上のヒトがこのウイルスを体内に持続感染させていることがわかった⁶⁾。さらにブタやウシにも見つかることも報告され、肝炎の病態と TTV の感染との間にきちんとした因果関係が見出されない。このため、TTV に関しても肝炎ウイルスであることは疑問視されている。

SENV は 1999 年にイタリア人研究者の発表により、ニューヨークタイムズ紙上にセンセーショナルに登場したが、正規の科学雑誌には発表されるに至らず、その後他の研究者によって研究および発表が行われた。TTV

と同様に一本鎖環状 DNA を遺伝子とするウイルスであり、TTV の類縁ウイルスと考えられる。これまでのさまざまな報告を総合すると、肝炎の病態に関連している可能性は低い。

治療選択

急性非 A 非 B 非 C 型肝炎に対する特異的治療は確立されておらず、安静、栄養補給などの対症療法が中心となる。しかしながら、統計的には A 型急性肝炎、B 型急性肝炎、C 型急性肝炎と比較すると、重症化ないし劇症化のリスクが高いということは念頭に置く必要がある。仮に、重症化、劇症化した場合には、血漿交換、持続濾過透析などの集中治療を行う。極期を越えて軽快すれば、予後は良好である。

まとめ

遺伝子工学的な手法の発展に伴い、いままでは見つからなかったウイルス遺伝子の断片が比較的容易に釣り上げられるようになった。GBV-C/HGV や TTV 発見の際には、世界中の研究者が未診断の肝炎患者血清を搜索したが、いまのところ SENV を含む「新興肝炎ウイルス候補」は肝炎ウイルスとは考えられていない。一方、前述のごとく、ウイルス性と目される急性肝炎の約 4 分の 1 がなおも原因不明である。病因究明のためには、臨床家とウイルス学者の連携のもと、この領域における研究のさらなる展開が必要である。

文 献

- 1) Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY *et al*: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 271: 505-508 (1996)
- 2) Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K *et al*: A

novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 241 : 92-97 (1997)

- 3) 大西幸代, 姜 貞憲, 前久保博士ほか: 本邦における E 型肝炎の実態. 札幌地域における E 型肝炎. *消化器科* 41 : 161-167 (2005)
- 4) Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T *et al* : Hepatitis delta virus genotype IIb predominates in an endemic area, Okinawa, Japan. *J*

Med Virol 58 : 366-372 (1999)

- 5) Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE *et al* : Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 350 : 981-990 (2004)
- 6) Takahashi K, Hoshino Y, Ohta N *et al* : Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. *Hepatol Res* 12 : 233-239 (1998)

夏目漱石 (1867~1916)

作家。胃潰瘍が持病で、43歳の時、療養先の修善寺で大吐血し、生死の境をさまった。その後も再発を繰り返し、1916年、長編小説「明暗」の執筆半ばで、胃潰瘍のために49歳の生涯を閉じた。

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む
使用上の注意、用法・用量に関連する
使用上の注意等につきましては
添付文書をご参照ください。

■資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

H₂受容体拮抗剤
指定医薬品

薬価基準収載

プロテカジン®錠5・10

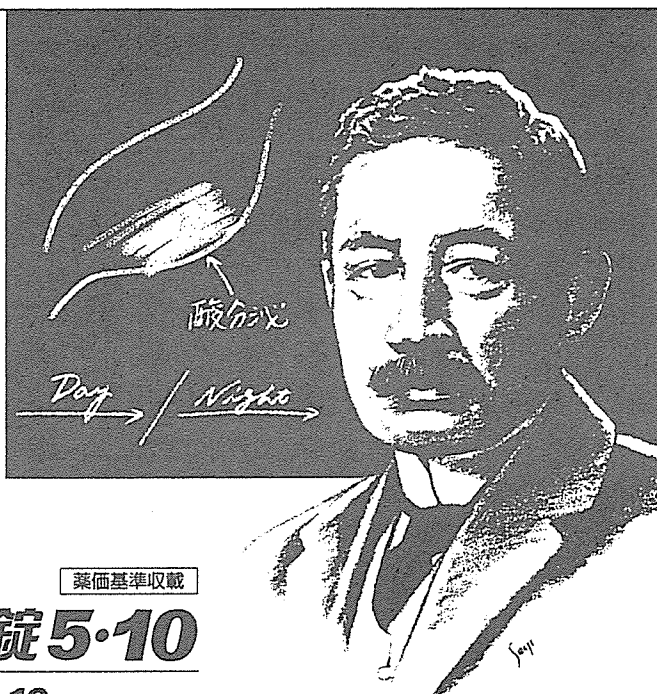
PROTECADIN® tablet 5・10 一般名：ラファチジン

製造販売元
資料請求先
(医薬品情報室)



大鵬薬品工業株式会社

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.03-3294-4527 (代表)



2003年8月作成

高齢者急性肝炎・劇症肝炎の実態と対策

矢野 公士* 八橋 弘*

索引用語: acute hepatitis, fulminant hepatic failure, age, elderly, epidemiology

1 はじめに

わが国の総人口は2004年、約1億2,700万人となり、2003～2004年の増加数、増加率とも戦後最低となっている。これに伴い、65歳以上の高齢者人口は、過去最高の2,488万人となり、総人口に占める割合(高齢化率)も19.5%に上昇している。今後も、高齢化率は上昇を続け2015年には26.0%、2050年には35.7%に達すると見込まれている¹⁾。

高齢者による急性肝炎が重症化と関連があることは古くから指摘されていた。1965年、Fenster²⁾によって高齢者急性肝炎が重症化しやすいことが報告され、本邦においても1968年に奥田ら³⁾によって同様の指摘がなされている。また、高橋ら⁴⁾の劇症肝炎の全国集計においても、年齢と劇症肝炎予後不良の関連が指摘されている。日本では高齢化が進み、高齢者の比率が高まりつつあり、今後、一層の高齢化が進むことを考えれば、急性肝不全に占める高齢者が多くなることが予想され、その臨床的特徴を理解することは重要で

ある。

本稿では全国調査における集計結果をもとに得られた、成因、重症度についての解析結果を紹介する。また、長年にわたり継続されている本調査の結果から、実際に急性肝炎罹患患者層が高齢化しているのか、明らかにする。

2 全国調査からみた高齢者急性肝炎の実態

1. 対象と方法

1980～2004年に「急性ウイルス性肝炎」として国立病院急性肝炎共同研究班に登録された症例は3,839例であった。そのうち転帰が不詳であった47例、年齢記載漏れ8例、性別記載漏れ4例を除外した3,780例を解析対象とした。1980～84年を第1期、以下2期、3期、2000～2004年を第5期として検討した。プロトロンビン時間40%以下に至った症例を重症、2度以上の脳症を伴った症例を劇症として扱い、統計学的検討には、Student's t検定、およびカイ二乗検定を用い、 $p < 0.05$

Koji YANO *et al*: Acute hepatitis and fulminant hepatic failure in the elderly

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

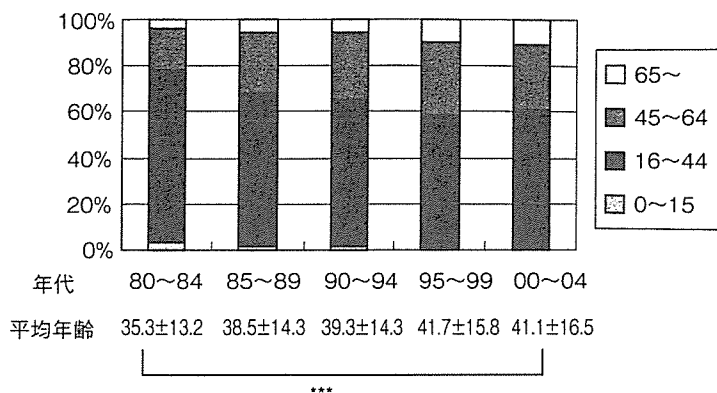


図1 急性肝炎罹患患者の年齢構成

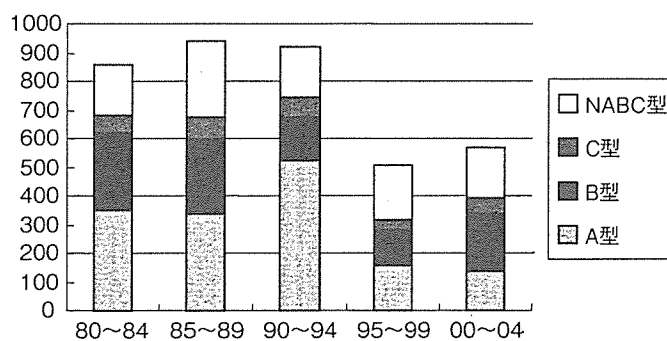


図2 成因別急性肝炎発生数(1980～2004年)

を統計学的に有意とした。

2. 年齢構成の変化

図1に年齢構成別急性肝炎発生状況を示す。本調査が開始された当時、1980年から1985年まででは79%が44歳以下の年齢層で構成されており、平均年齢も 35.3 ± 13.2 歳であった。その後、構成年齢層は徐々に上昇し、1995年以降は4割内外を45歳以上が占め、平均年齢も 41.1 ± 16.5 歳まで上昇してきており、第1期と比較すると、5.8歳高齢化している。また、65歳以上の高齢者層の全体に占める割合も着実に増加してきている。第1期で3.4%であったものが、第3期では5.1%、第5期では10.7%といった具合に、現在、急性ウイルス性肝炎の1割以上は65歳以上の高齢者によって構成されている。

3. 成因別の変化, 集計

本調査の対象となっている急性肝炎の成因について検討する。成因の診断方法として、過去6カ月以内の輸血歴、薬剤の関与、自己免疫の関与が疑われる症例を除外し、原則として、IgM HA抗体陽性例をA型肝炎、IgM HBc抗体陽性例をB型肝炎、HCV抗体陰性かつHCV-RNA陽性例をC型肝炎とした(いずれも保存血清による後日解析を含む)。上記のいずれも陰性の場合に非ABC型肝炎と診断した。

図2は、対象症例を各時期に従って、成因別に示したものである。第1から第3期までは時々国内でもA型肝炎の流行が認められていたが、第4期以降はその影響がなくなり、総数が半減している。一方、B型、非ABC

表1 高齢者急性肝炎における重症化と予後

	65歳未満	65歳以上	全体
症例数	3,548	232	3,780
重症数	112	15	127
劇症数***	52	11	63
重症ないし劇症数***	164	26	190
重症ないし劇症化率***	4.3	11.2	5.0
死亡ないし移植数***	29	14	43
死亡ないし移植率***	0.8	6.0	1.1
劇症化率	1.38	4.74	1.67
peak ALT	1,680.9	1,157.2	1,648.8
peak TB	6.5	8.2	6.6

*** p<.001

型の発生件数は横ばいで、相対的に比率が増加している傾向にある。

4. 年齢別重症度、劇症化、予後

これまでも、急性肝炎の重症度と年齢が関与しているという報告が散見され、急性肝炎の劇症化予測⁵⁾や劇症肝炎の死亡予測⁶⁾などでも年齢は重要な因子として位置づけられている。急性肝炎全体では、平均罹患年齢 38.8 ± 14.8 歳、劇症化率は1.67%、重症ないし劇症に至った症例の割合(重症ないし劇症化率)は5.0%であった。このデータを65歳未満(3,548例：93.9%)、65歳以上(232例：6.1%)の2群にわけ、各群の重症、劇症数とその比率、その他のパラメータを比較した結果を表1に示す。劇症化率は1.38% (65歳未満)に対し65歳以上群で4.74%と高率であったが、有意ではない。重症ないし劇症化率は65歳以上で有意に高率(11.2%, $p < 0.001$)であった。さらに、死亡率についても0.8% (65歳未満)に対し6.0% (65歳以上, $p < 0.001$)と有意に高率である。

このように罹患年齢は重症化と明らかに関

与しており、一方で高齢者層の急性肝炎が近年増加傾向にあることを考えあわせると、高齢者層における急性肝炎の実態把握、対策は急務である。

5. 成因と年齢からみた重症度

さらに、成因と年齢分布から65歳未満(3a)と65歳以上(3b)群を比較した円グラフを図3に示す。図3aではA型肝炎が40.0%、B型26.5%、C型8.0%、非ABC型25.5%であり、図3bでは非ABC型が50.4%を占め、C型が15%、A、B型の占める割合は合計でも30%前後にとどまる。さらに各年齢層ごとに分けて検討すると、C型では45～64歳の年齢層が多くを占め、非ABC型では65歳以上の年齢層が多いことが特徴的である(図4)このことから、高齢者の急性肝炎では若年層に比し、非ABC型およびC型の占める割合が多いことが特徴であり、特に非ABC型が半数を占めることに留意したい。C型肝炎については、中年以降の世代が医療機関や針治療などに関与する機会が多いことからこのような行為と、感染の期間が無縁でないと推察され

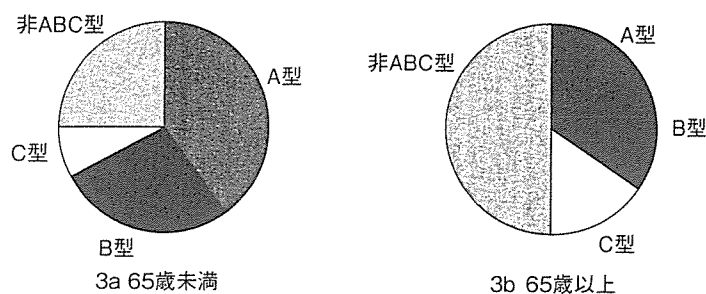


図3 急性肝炎の成因構成

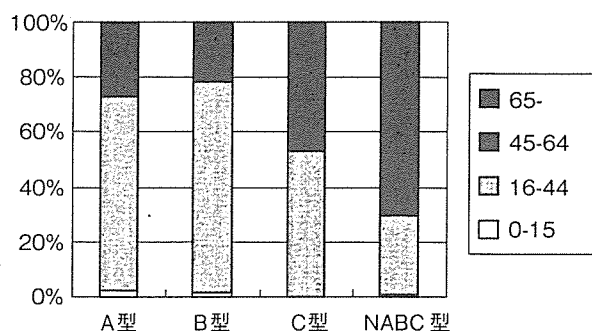


図4 成因別の年齢構成

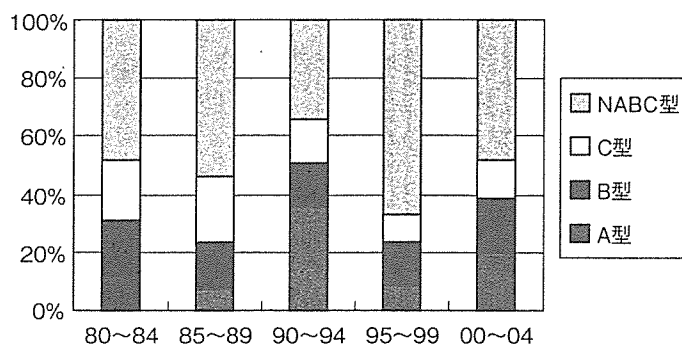


図5 時代経過と高齢者層における急性肝炎の成因

る。非ABC型が高齢者、特に65歳以上に多い理由は不明であるが、問診で把握できない嗜好品、薬剤の影響や基礎疾患の与える影響なども否定はできない。

6. 成因別に見た高齢者急性肝炎の変遷

これまでに、わが国の急性肝炎罹患層は徐々に高齢化しつつあり、65歳以上の群では有意に重症度が高い傾向にあること、その主たる構成要素は非ABC型およびC型急性

肝炎であることを示した。しかしながら65歳以上の成因を時期ごとに追ってみる(図5)と、非ABC型は一貫して高いものの、80年代前半には皆無であったA型急性肝炎が10~30%で認められるようになってきていることがわかる。抗体保有率の低下(すなわち、抗体保有年齢層の高齢化)に伴い、今後もこの傾向は続くと考えられ、「ワクチン予防可能疾患」であるA型肝炎についてはワク

表2 成因別に見た高齢者層の重症化、劇症化の頻度

	A型		B型		C型		非ABC型	
	65未満	65以上	65未満	65以上	65未満	65以上	65未満	65以上
症例数	1,473	37	959	42	268	36	848	117
重症数	42	4	41	2	4	0	23	9
劇症数	7	0	20	2	0	1	24	8
死亡ないし移植	2	0	11	3	2	1	17	10
重症ないし劇症化率	3.33	10.81*	6.36	9.52	1.49	2.78	5.54	14.53***
劇症化率	0.48	0.00	2.09	4.76	0.00	2.78	2.83	6.84
peak ALT	1,945.1	2,063.3*	1,994.5	1,557.0	1,229.4	1,002.6	1,009.8	751.3
peak TB	6.5	8.6**	7.9	7.6	6.1	7.5	5.2	7.8***

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

チンの適応をめぐるさらなる検討、議論が必要である。

7. 各成因別に見た高齢者急性肝炎の重症度

対象3,780例について、その成因(A型、B型、C型、非ABC型)および年齢層(65歳未満、65歳以上)別に登録症例数、重症例数、劇症例数、死亡(ないし移植)数、重症ないし劇症化率、劇症化率、peak ALT、peak TBを検討した(表2)。65歳以上の症例数が限定されているために十分な解析は困難であるが、65歳以上群において、いずれの成因においても重症ないし劇症に至った率が高い(下線)。特にA型(65歳未満：3.33% vs 65歳以上：10.81%)、非ABC型(65歳未満：5.54% vs 65歳以上：14.53%)については有意に高齢者での重症ないし劇症化率が高いことは注目値する。また、A型では65歳以上群において65歳未満群に比しALTおよび総ビリルビン値のピーク値が有意に高く(ALT:2,063.3 vs 1,945.1 IU/mL, TB:8.6 vs 6.5 mg/dL)、非ABC型では総ビリルビン値が有意に高い(7.8 vs 5.2 mg/dL)ことも、これらの群において、より高齢者層における重症化の傾向が

強いことを支持している。

3 高齢者急性肝炎、劇症肝炎の対策

高齢者の急性肝炎がより重症化、劇症化の傾向が強いことの背景には、高齢者における肝再生能力や予備能力の低下、免疫力の低下、栄養状態の不良などが挙げられる。また、高齢者においては、心肺機能および腎機能の低下や糖尿病の合併などの基礎疾患を有する人が多いことが病態を複雑にしていると考えられる。

治療上の対策としては一般成人と特に変わる方策はいまだないものの、上記の点を念頭に置き、一層の厳重な管理を行う。特に合併症の対策および発症予防には十分に気をつける必要がある。岩井ら⁷⁾は、高齢者劇症肝炎においては感染症の合併を46.6%に認め、若年者に比し有意に高率であったと報告している。その他、劇症化の兆候を認めたら、脳浮腫、腎不全、消化管出血、DICなどについても一層の注意が必要である。

4 まとめ

国立病院急性肝炎共同研究班の調査結果に

みる，高齢者の急性肝炎について主に重症化，劇症化の側面から検討した．本調査結果から，急性肝炎罹患年齢の上昇，65歳以上の年齢層の相対的増加が観察され，高齢群でより重症化の傾向が顕著であることが示された．

協力施設

長年に渡り，急性肝炎共同研究班に御参画いただいている下記の機関，および担当の先生方に深謝申し上げます．

国立病院機構

西札幌病院，仙台医療センター，中信松本病院，西埼玉中央病院，東京病院

災害医療センター，横浜医療センター，相模原病院，金沢医療センター，名古屋医療センター，京都医療センター，大阪南医療センター，大阪医療センター，岡山医療センター，呉医療センター，善通寺病院，小倉病院，九州医療センター，大分医療センター

国立国際医療センター（2004年時点での登録症例施設）

文 献

- 1) 内閣府：平成17年度版高齢化白書 <http://www8.cao.go.jp/kourei/>
- 2) Fenster LF：Viral hepatitis in the elderly. An analysis of 23 patients over 65 years of age. *Gastroenterology* 49：262-271, 1965
- 3) 奥田邦雄，谷川久一，安部弘彦，他：流行性肝炎の予後と年齢との関係250例についての統計的観察．*日消誌* 66：711-717, 1969
- 4) 高橋善彌太，武藤泰敏，清水 勝，他：劇症肝炎の全国集計 第12回犬山シンポジウム記録，中外医学社，東京，1982, p116
- 5) 佐藤俊一，鈴木一幸，滝川康裕，他：劇症肝炎および急性肝炎重症型の予後に関するprospective study．厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班平成10年度研究報告，1999, pp67-68
- 6) 武藤泰敏，石木佳英，杉原潤一，他：平成4年度劇症肝炎全国調査．厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班．平成5年度報告書，1994, pp44-50
- 7) 岩井正勝，鈴木一幸，佐藤俊一，他：高齢者劇症肝炎の現況．*Geriatr Med* 36：1602-1604, 1998

*

*

*

特集 非 B 非 C 型肝炎

1

急性肝炎における非 B 非 C 型肝炎

矢野 公士* 八橋 弘*

Key words : 急性肝炎, E 型肝炎, 非 A 非 B 非 C 型肝炎

要 旨

わが国の全国調査の結果では、非 A 非 B 非 C 型肝炎は急性肝炎の約 1/4 を占めている。近年、E 型肝炎ウイルス (HEV) が先進国にも常在すること、動物を介してヒトに感染していることなどが明らかとなった。最近 2~3 年のこの分野の発展は目ざましく、先進国における E 型肝炎に関する多くの知見がわが国から発信されている。D 型肝炎ウイルス (HDV) はわが国ではまれであるが、B 型肝炎キャリアにおいてウイルス増殖と肝の炎症とに乖離が認められる場合などには念頭に入れておく必要がある。TT ウイルス (TTV), G 型肝炎ウイルス (GBV-C/HGV), SEN ウイルス (SENV) は近年発見され、「肝炎ウイルス候補」として報告されたものの、これまでの諸家の報告を総合すると肝炎ウイルスとは考えにくい。本稿では、発見当時の背景も含め、これらのウイルス性肝炎について概説する。

はじめに

これまでに確立している肝炎ウイルスには A 型肝炎ウイルス (HAV), B 型肝炎ウイルス (HBV), C 型肝炎ウイルス (HCV), D 型肝炎ウイルス (HDV), E 型肝炎ウイルス (HEV) の 5 種がある。サイトメガロウイルス, Epstein-

Barr (EB) ウイルス, パルボウイルス B 19 などのように他疾患の一症状として肝炎を伴うものは、肝炎ウイルスとしては取り扱わないのが一般的である。

かつては、実に多くのウイルス性肝炎が非 A 非 B 型肝炎として取り扱われていたが、1989 年、HCV の発見と抗体測定の普及に伴いその大半、とくに輸血後非 A 非 B 型肝炎の多くが C 型肝炎であることが明らかになった。

一方、散発性急性肝炎の約 1/4 はなおも非 A 非 B 非 C 型肝炎で占められており、この割合は現在も変わっていない。HCV の発見以降、HEV の発見 (1990), G 型肝炎ウイルス (HGV) の報告 (1996), TT ウイルスの報告 (1997), SEN ウイルスの報告 (1999) といった報告がなされているが、現時点では HEV 以外のウイルスに関しては、肝炎ウイルスとして確立されていないのが現状である。

上記 A-E 型肝炎ウイルスのいずれによっても急性肝炎は発生しうるが、A, B, C 型については日常の診療において診断がつく場合が多く、自動的に急性肝炎における「非 B 非 C 型」は「非 A 非 B 非 C 型」を指すこととなる。本稿では一般的に非 A 非 B 非 C 型肝炎として取り扱われる疾患群の疫学的、症候的特徴を記述

*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)

し、次に各論的に HEV, HDV, その他の肝炎ウイルス候補について述べる。

I. 非 A 非 B 非 C 型肝炎の発生頻度

この項のポイント

- 非 A 非 B 非 C 型肝炎は急性肝炎の約 1/4 を占める。
- 非 A 非 B 非 C 型肝炎の発生件数は横ばいだが、相対的に比率が増加している。

1976 年以降、国立病院急性肝炎共同研究班において継続的に急性肝炎入院例の登録が続いている。成因の診断方法として、過去 6 カ月以内の輸血歴、薬剤の関与、自己免疫の関与が疑われる症例を除外し、原則として、IgM HA 抗体陽性例を A 型肝炎、IgM HBc 抗体陽性例を B 型肝炎、HCV 抗体陰性かつ HCV-RNA 陽性例を C 型肝炎とした(いずれも保存血清による後日解析を含む)。上記のいずれも陰性の場合に非 A 非 B 非 C 型肝炎と診断している。

1980～2004 年に「急性ウイルス性肝炎」として国立病院急性肝炎共同研究班に登録された症例 3,780 例を対象とし、急性肝炎の成因について検討した(図 1)。A 型肝炎が全体の 40% を占め、非 A 非 B 非 C 型肝炎は B 型肝炎と並んで 2 番目であり、全体の約 1/4 を占める。図 2 でこれを経時的にかつ成因別に眺めてみる。第 1 期(1980～84 年)から第 3 期(1990～94 年)までは時々国内でも A 型肝炎の流行が認められていたが、第 4 期以降(1995 年～)はその影響がなくなり、総数が半減している。一方、B 型、非 A 非 B 非 C 型肝炎の発生件数は横ばいで、相対的に比率が増加している傾向にある。

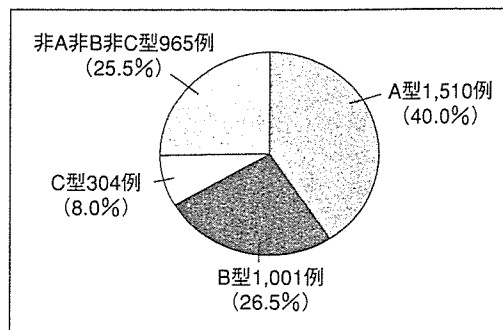


図 1 急性肝炎の成因構成

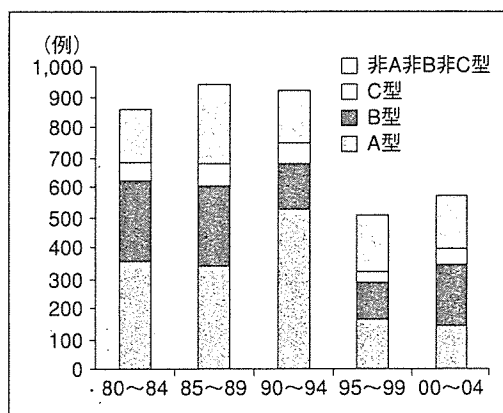


図 2 成因別急性肝炎発生数(1980～2004 年)

II. 非 A 非 B 非 C 型肝炎の臨床的特徴

この項のポイント

- 非 A 非 B 非 C 型肝炎は A 型、B 型、C 型肝炎に比し、女性に多く、死亡率が高い。

上記の症例について、成因別の臨床的特徴を検討した(表)。非 A 非 B 非 C 型肝炎の特徴は、A 型、B 型ないし C 型肝炎に比し際立って女性に多く、死亡例の目立つことである。これらの点に関しては、いずれの型と比しても有為($p < 0.05$)であった。一方、ALT や総ビリルビン(TB)の最高値はむしろ他の肝炎に比し

表 急性肝炎の成因別特徴

	A	B	C	非A非B非C
症例数	1,510	1,001	304	965
年齢	37.3	34.6	43.1	44.6
性(F/M)	0.87	0.56	0.91	1.32*
peak ALT	1,949.5	1,976.0	1,203.0	978.6
peak TB	6.6	7.9	6.3	5.5
死亡数	2	13	3	27
死亡率	0.13	1.30	1.0	2.8*

*: $p < 0.05$

低い傾向にある。つまり、大多数の軽症例の中に、際立った重症例が少数、存在するということである。この範疇が原因不明の、heterogeneousな病因によって構成されるために呈される様相と考えている。また、A型、B型に比し罹患年齢が約10歳高いことも非A非B非C型肝炎の特徴である。

・この検体を用いて可能な限り検討した中ではGBV-C/HGV, TTVの関与は少なく、非A非B非C型肝炎の大部分は未知の病原体に起因する可能性が高いと考えられる。

Ⅲ. E型肝炎

この項のポイント

- HEVは、Ⅰ～Ⅳ型の四つの遺伝子型に分類される。
- 国内感染E型肝炎症例は、Ⅲ型ないしⅣ型HEVによって発生しており、Ⅳ型の方が重症である傾向が強い。

E型肝炎ウイルス(HEV)は約7,200塩基の1本鎖RNAをゲノムとするウイルスである。E型肝炎は熱帯の発展途上国でみられる主要な急性肝炎で、本邦においては長い間、輸入感染症との位置づけであった。しかしながら近年、HEVは先進国においても常在する疾患であることが明らかとなり、また、ブタ、イノシシ肉を介した zoonosis としての感染経路も明らか

になってきた。

上記急性肝炎共同研究班調査のうち、1990～2004年に非A非B非C型肝炎とされた374例の初診時血清を検討した結果、HEV-IgM抗体陽性13例(3.5%)であった。13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。13例中8例が関東地区、4例が九州地区居住者であった。なお、定点が西日本に偏っているために高浸淫地区とされる北海道地区の発生数は1例のみである。海外渡航歴のない6例では全例でgenotypeⅢのHEVが分離された。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13例のうち9例までが2000年以降に発生しており、近年の増加傾向が示唆される。

これとは別に、北海道地域での1998～2002年の急性肝炎の解析にて、E型肝炎は原因不明急性肝炎の27.1%(16/59)との報告もあり¹⁾、地域(とくに北海道、東北地方)によっては看過できない臨床的、社会的重要性をもっている。HEVは四つの遺伝子型に分類される。古典的な、熱帯地方のE型肝炎はⅠ型およびⅡ型によるものであり、近年、先進国で経験される国内株はⅢ型ないしⅣ型に相当する。教科書的なE型肝炎の記載はおもに発展途上国でみられるⅠ型によるものを念頭に置かれており、Ⅲ型ないしⅣ型のHEV株による急性肝炎像は未だ不明な部分が多い。

両者に共通する急性E型肝炎の経過としては、潜伏期は2～9週間で、その後、黄疸を伴った発熱、全身倦怠感、食欲不振などの症状を呈する。これが約2週間続いた後、通常、発症から約1カ月を経て完治する。急性肝炎像のみ呈し、慢性化することはない。疫学的に、好発年齢が中年であること、男性に多く、重症化の頻度がA型肝炎に比し高いことが特徴であ

る。古典的(「熱帯型」)E型肝炎の死亡率は1~2%で、とくに妊娠後期に罹患した場合の死亡率は20%に達すると報告されているが、先進国株による妊婦感染例は報告されておらず、この点に関してはさらなる症例の集積を待たねばならない。

本邦におけるE型肝炎症例は圧倒的に高齢男性に多く、北海道地域に集積しているのが特徴である。大部分は通常型の急性肝炎で短期間に軽快するが、なかには重症化、劇症化した例も少なからず報告されている。最近の研究により、本邦のE型肝炎重症度は高齢、および遺伝子型IV型と関連していることが明らかとなっている^{2),3)}。また、III型HEVでは不顕性感染が多いということも示唆されている。北海道ではしばしば遺伝子型IV型が分離されるのに対し、本州や九州で時おり認められるE型急性肝炎からは遺伝子型III型が分離される場合が多く、本州や九州では、ほかにも多くの症例が不顕性感染に終息している可能性がある。

IV. D型肝炎

この項のポイント

- HDVは、HBVをヘルパーウイルスとして増殖する肝炎ウイルスである。

D型肝炎ウイルス(HDV)は、HBVをヘルパーウイルスとして増殖する肝炎ウイルスである。HBVを外殻とし、core部分にRNA genomeとデルタ抗原を包含する二重構造を示す。HBV感染と同時(同時感染; co-infection)、あるいはHBVキャリアに重感染(重複感染; super infection)する二つの感染経路があり、感染ルートは、HBVと同じく輸血、針汚染、性行為、母子間などが主体と考えられるが、HDVはHBVよりはるかに強い感染力をもつ。このため、欧米の麻薬常習者には注射器

を介して広く浸淫しており、HBs抗原陽性者の50%以上に及ぶとした報告もある。

一方、HBVキャリアの比率が高く、絶対数も多い東南アジアや日本では、D型肝炎の頻度は比較的low、とくにわが国ではHBs抗原陽性者の1%未満の頻度と考えられているが、例外的に沖縄の宮古島では高いHDV抗体陽性率(HBs抗原陽性者の21%)が報告されている⁴⁾。D型肝炎の重症度はgenotypeの影響を受け、genotype III(おもに南米に分布)がもっとも重症で、I型(全世界に分布)がこれに続き、II型(宮古島、台湾などに分布)がもっとも軽症とされる。

V. G型肝炎 [Hepatitis G virus (HGV)/GB virus C(GBV-C)]

この項のポイント

- GBV-C/HGVは病原性はきわめて弱く、肝炎ウイルスとしては疑問視されている。

G型肝炎ウイルス(GBV-C/HGV)は1996年GB virus Cとして、1997年hepatitis G virusとして報告された。後にこれらは同じウイルスの別々の分離株であったことが判明し、GBV-C/HGVと併記されるようになった。GBV-C/HGVは約9,400塩基からなる1本鎖RNAで、遺伝子配列は同じフラビウイルス科に属するHCVにきわめて似ている。全体のアミノ酸の比較では、約30%の相同性があり、とくにNS3のヘリケース領域では約60%の高い相同性を示すとされる。

これまでにGBV-C/HGVは輸血によって感染し、急性および慢性肝炎の原因になりうることが確認されているが、病原性はきわめて弱く、肝炎ウイルスとしても疑問視されている。最近ではhepatitis Gという呼称は不適当とし単にGBV-Cと記載される場合も見かけるよ

うになった。近年の話題はもっぱらこのウイルスと HIV ウイルスの干渉作用であり、HIV/GBV-C 共感染者においては AIDS の進展が抑制されることが示されている⁵⁾。

VI. TT ウイルス(TTV), SEN ウィルス(SENV)

この項のポイント

- TTV, SENV とも、肝炎ウイルスである可能性は低い。

TTV は、1997 年に Nishizawa ら⁶⁾によって輸血後肝炎症例の血漿から発見された、1 本鎖環状 DNA をゲノムとするウイルスである。TTV の発見の発端となった輸血後肝炎患者は肝炎を発症し、その臨床経過は TTV-DNA の消長に一致していた。しかしながら、その後 TTV にはたくさんの遺伝子型があり、健常人でも 90%以上のヒトがこのウイルスを体内に持続感染させていることがわかった⁷⁾。さらにブタやウシにも見つかることも報告され、肝炎の病態と TTV の感染との間にきちんとした因果関係が見出されていない。このため、TTV に関しても肝炎ウイルスであることは疑問視されている。

SENV は 1999 年にイタリア人研究者の発表により、ニューヨークタイムズ紙上にセンセーショナルに登場したが、正規の科学雑誌には発表されるに至らず、その後、他の研究者によって研究および発表が行われた。TTV と同様に 1 本鎖環状 DNA を遺伝子とするウイルスであり、TTV の類縁ウイルスと考えられる。これまでのさまざまな報告を総合すると、肝炎の病態に関連している可能性は低い。

VII. 治療選択

この項のポイント

- 特異的治療は確立されておらず、対症療法が中心となる。

急性非 A 非 B 非 C 型肝炎に対する特異的治療は確立されておらず、安静、栄養補給などの対症療法が中心となる。しかしながら、統計的には A 型急性肝炎、B 型急性肝炎、C 型急性肝炎と比較すると、重症化ないし劇症化のリスクは高いということは念頭に置く必要がある。仮に、重症化、劇症化した場合には、血漿交換、持続濾過透析などの集中治療を行う。極期を越えて軽快すれば、予後は良好である。

ま と め

遺伝子工学的な手法の発展に伴い、今までは見つからなかったウイルス遺伝子の断片が比較的容易に釣り上げられるようになった。GBV-C/HGV や TTV 発見の際には、世界中の研究者が未診断の肝炎患者血清を搜索したが、今のところ SENV を含む「新興肝炎ウイルス候補」は肝炎ウイルスとは考えられていない。一方、前述のごとく、ウイルス性と目される急性肝炎の約 1/4 がなおも原因不明である。病因究明のためには、臨床家とウイルス学者の連携のもと、この領域における研究のさらなる展開が必要である。

文 献

- 1) 大西幸代, 姜 貞憲, 前久保博士, 他: 札幌地域における E 型肝炎. 消化器科 41; 161-167, 2005
- 2) 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. 76 ; 341-349, 2005

- 3) 三代俊治：本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究。厚生労働科学研究費補助金平成 15-16-17 年度総括研究報告書。平成 18 年
- 4) Sakugawa, H., Nakasone, H., Nakayoshi, T., et al. : Hepatitis delta virus genotype II b predominates in an endemic area, Okinawa, Japan. J. Med. Virol. 58 ; 366-372, 1999
- 5) Williams, C. F., Klinzman, D., Yamashita, T. E., et al. : Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. N. Engl. J. Med. 350 ; 981-990, 2004
- 6) Nishizawa, T., Okamoto, H., Konishi, K., et al. : A novel DNA virus(TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem. Biophys. Res. Commun. 241 ; 92-97, 1997
- 7) Takahashi, K., Hoshino, Y., Ohta, N., et al. : Very high prevalence of TT virus(TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. Hepatol. Res. 12 ; 233-239, 1998

Summary

Non-A, Non-B, Non-C Acute Hepatitis

Koji Yano* and Hiroshi Yatsushashi*

Non-A, non-B, non-C hepatitis includes hepatitis E virus (HEV), hepatitis D virus (HDV, a.k.a hepatitis delta virus) as well as others. This category of hepatitis accounts for one quarter of all acute viral hepatitis in Japan. It has recently been revealed that HEV is indigenous to industrialized countries, including Japan, as well as in unindustrialized countries, where high HEV endemicity has been well documented. Another new insight in HEV research is that this pathogen is responsible for zoonotic transmission. In the past few years, remarkable progresses have been made in HEV research, especially in Japan. Although HDV is rare in Japan, it must be taken into account if a discrepancy between HBV DNA proliferation and inflammation of the liver is experienced in HBV carriers. TTV, GBV-C/HGV, and SENV are the ones which were reported as "candidates for hepatitis viruses" when they were discovered, but many lines of evidence are not supportive for this scenario.

Key words : acute hepatitis, hepatitis E, non-A non-B non-C hepatitis

**National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, 2-1001-1 Kubara, Omura-city, Nagasaki 856-8562, Japan*

特集 E型肝炎—最新の知見

3

E型肝炎ウイルスの基礎

(2) E型肝炎ウイルス・ゲノムデータベース

新井 理* 溝上 雅史*

Key words : バイオインフォマティクス, 系統進化的解析, 核酸配列データベース

要 旨

E型肝炎ウイルスの核酸配列の解析が近年進行し、多くのデータが公開されているので、それらを収集・整理しデータベース化し、インターネット経由で公開した。登録されたデータは、ゲノム上の位置、およびウイルス株の系統関係の視点から参照でき、目的のデータを抽出できるほか、利用者が独自のデータ解析を実行することも可能である。本データベースは、系統進化学などの学術的な用途のみならず、診断やワクチン開発などの臨床分野においても示唆を得るのに有用であると期待される。

データベースへ登録され公開されているが、このデータ量は実験研究者が気軽に解析を試みるには手に余り、したがって全 HEV データの体系的な収集・解析が必要な段階に至りつつあると考えられる。

われわれはすでに C 型/B 型肝炎ウイルス (HCV/HBV) に関して、利用可能な全データ

はじめに

E型肝炎ウイルス(以下、HEV)は、単鎖、+鎖の RNA ウィルスで、7.2 Kb からなるゲノムをもつが、その系統分類的な位置は現在のところ不明である。遺伝子領域は 7,194 b の長さを持ち、ここに互いに一部重なり合う三つの ORF(open reading frame)が存在する。また、3'末端には poly-A 配列が付随している。1990 年の初報¹⁾に始まり、現在までに 1,129 件の HEV 由来核酸配列が国際塩基配列

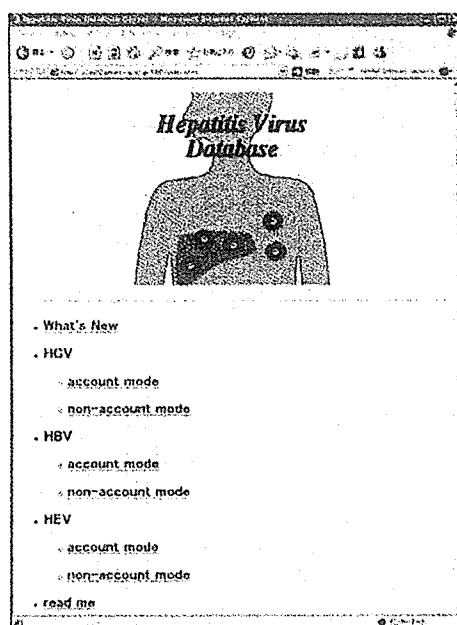


図1 Hepatitis Virus Database
ホームページ
(<http://s2as02.genes.nig.ac.jp>)

*名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学分野
(〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1)

を収集し系統進化学的に分類・整理することで肝炎ウイルスデータベース(以下, HVDB)を構築し, 一般に公開してきた(図1)。今回 HEV に関しても同様にデータベース化し公開したので報告する。

I. データベースの構築

この項のポイント

- HEV 塩基配列データはすでに相当数が公開され, 一般に利用可能である。
- データを有効活用するためには, これらを遺伝子座および系統関係の両面から整理する必要がある。

前述のとおり, すでに 1,000 件超の HEV 塩基配列が公開されており, それらは国際塩基配列データベースより取得可能であるので, われわれは書誌情報付きで全 HEV データを取得した。しかしながら, それらの由来するウイルス株や, ゲノムのどの領域の配列かという点についてはさまざまであり, かつ必ずしも付属の書誌情報に明確な記述があるわけではない。そこで, 取得した全データを以下の二つの視点により改めて整理しなおした。

最初の視点はゲノム上の位置で, すなわち各データがゲノム上のどの領域由来なのか明確化することで整理した。具体的には, まず, 最初期に報告された HEV ゲノム全長データから書誌情報が詳細に記述されているもの²⁾を選択し, それを参照配列とした。次に, 残りの HEV 塩基配列について, 参照配列との相対位置をアラインメントにより決定した。その結果はマップ情報と呼ばれ, 図2のように表示される。画面上方のボックスは三つの ORF を, 塩基位置の目盛りの下にある多数の横線は各配列データの位置を示している。これにより, 領域ごとのデータの多寡が一目瞭然である。この画面はデータ抽出機能も有しており, 画面上の任

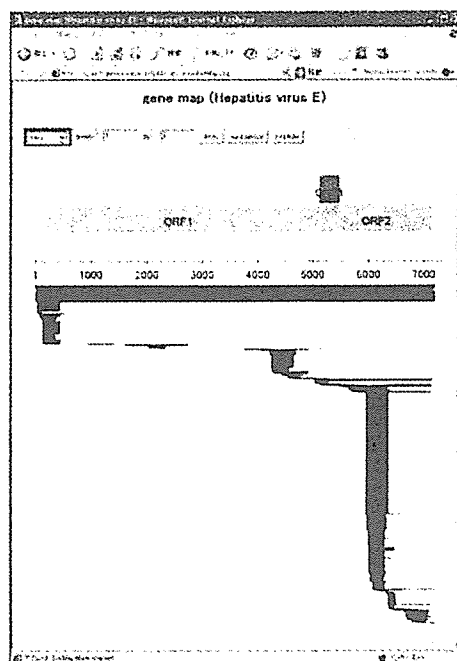


図2 遺伝子マップ表示画面

意の範囲をマウスにより選択することで, その領域に存在する全データを容易に取得することができる。

二番目の視点は, データ相互の系統関係である。ここでは定められた領域を相互に比較する必要があるため, まず前述のマップ情報(図2)を参照して, 各 ORF についてその全体を含む核酸配列データをすべて抽出した。その各データセットをマルチプルアラインメントし, それを基に分子進化学的距離を推定し, さらに進化系統樹を構築した。また, これらの核酸配列を翻訳したアミノ酸配列による解析結果, および, ゲノム全長のデータのみを収集したセットの解析結果も同様に準備した。したがって利用者は改めて複雑な解析を実行する必要はなく, マルチプルアラインメントは図3のように, 進化系統樹は図4のように参照することができる。マルチプルアラインメントの表示(図3)では, 各ブロックの先頭行がコンセンサス(多数