

がそれぞれ約30%、C型が約10%で推移しています。D型急性肝炎は、その診断そのものが困難で正確な感染状況は把握されていませんが、HBVと共存したかたちでしかウイルスが存在しえないこと、感染者そのものが少ないことから、沖縄県の一部を除き、日本ではきわめてまれと考えられます。E型肝炎は従来、輸入感染症であり、日本には存在しないと考えられていましたが、2000年ごろから国内感染例が次々と報告され、ブタやイノシシの摂食との関連が指摘されています。非ABC型急性肝炎では、海外渡航歴がなくともE型肝炎を鑑別する必要があります。

感染経路

A、E型は経口感染であり、汚染された水、食物を介して感染します。B、C、D型は経血液感染であり、輸血や汚染血液が付着した針による刺入などにより感染が成立します。

覚醒剤、刺青、男性のピアスなどの行為は、B型、C型肝炎の感染のハイリスクとみなされます。わが国では1990年ごろまでは輸血によるB型、C型急性肝炎がみられましたが、それ以後は、日本赤十字社の血液スクリーニング体制が強化され、現在では輸血後急性肝炎は根絶状態に近くなっています。20~50歳台成人のB型急性肝炎の感染経路として、性交渉は重要な感染経路と考えられますが、C型ではHIVやほかの性行為感染性の重複感染例でないかぎり、夫婦間でも感染することはまずありません。

肝炎ウイルスが体内に侵入してから症状が出現するまでの潜伏期は、3~8週間の範囲であることが多いですが、B型、C型では6カ月間を有する場合があります。また肝炎ウイルスに感染しても自覚症状を有さず、不顕性で経過する例も少なくありません。

一般的臨床症状と所見

急性肝炎の前駆症状は、いわゆる感冒様症状（発熱、咽頭痛、頭痛）であり、病初期はしばしば感冒と診断され、感冒薬を処方される例が多いです。この時点での急性肝炎の診断は困難です。肝障害が生じていることを示す特異的の症状は黄疸ですが、通常、球結膜、皮膚の黄染が出現する数日前から褐色尿が観察されます。黄疸出現と同時期に、食欲不振、全身倦怠感、嘔気、嘔吐などの症状が出現します。

起因ウイルス別の診断、臨床的特徴、予防

● A型肝炎

おもな感染経路は経口で、肝臓で増殖したウイルスが胆汁、腸管より便中に排出され、これらの排泄物がなんらかの経路で口より侵入し、感染が成立します。したがって、おもな感染媒体は汚染された水および食べ物です。従来、二枚貝（カキ）の生食後の感染事例がしばしば取りざたされますが、最近では北米を中心にレタス、グリーンオニオンなど生鮮野菜や冷凍イチゴなど、輸入生食材が感染源となった集団発生例が報告されています。また家族内での感染事例が多いこともA型肝炎の特徴です。

典型的な臨床症状は、いわゆるかぜ症状、38°C以上の発熱を前駆症状として発症し、食欲不振、倦怠感などの非特異症状出現後、黄疸を呈します。若年成人A型肝炎感染者での劇症肝炎移行は、ほかの肝炎に比して頻度は少なく、軽症例が多いですが、50歳以上の高齢者では腎不全や心不全などの重篤な合併症を併発する例が少なくないことが最近、問題となっています。

またA型肝炎は、一度感染すると再度の感染はおこさない終生免疫が成立する疾患で

図1 A型急性肝炎の臨床経過

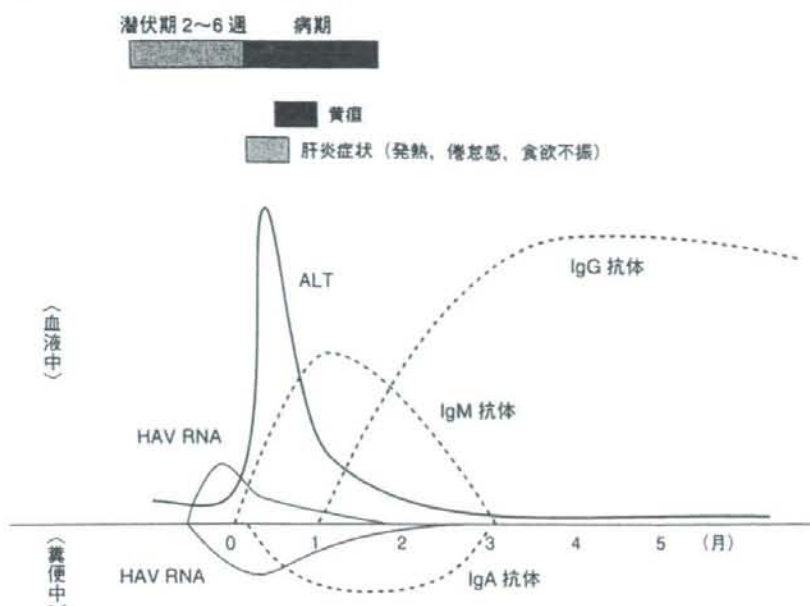
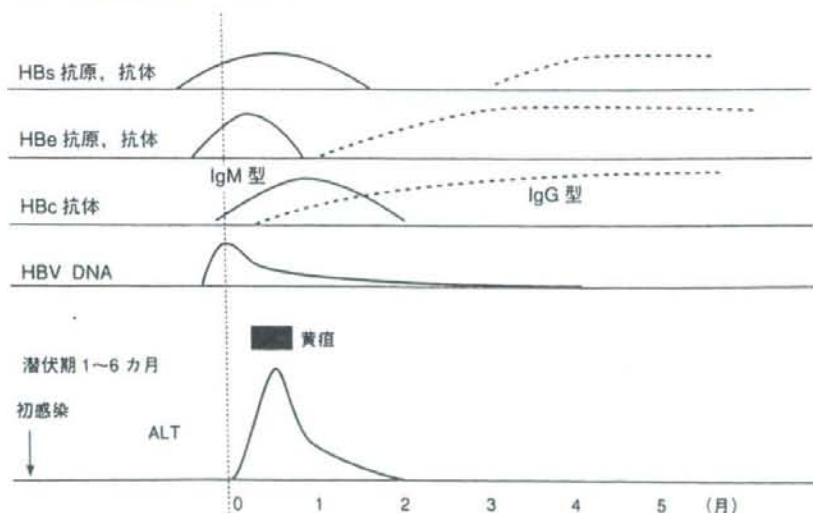


図2 B型急性肝炎の臨床経過



す。血液検査では、ALT、ASTの著明な上昇、ビリルビン値の上昇以外に、TTT（チモール混濁試験）値の上昇をみるのがA型肝炎の特徴であり、異型リンパ球の出現を認めることもあります。

A型肝炎の診断に関しては、HAVが経口

感染性であることから、貝類の生食などの病歴聴取が重要です。血清学的診断としては、IgM型HA抗体の測定が有用です。IgM型HA抗体は発症後、1週間目から出現し（60～70%）、3～4週間目に抗体価が最高値となり、以後しだいに低下します（図1）。

● B型肝炎

世界におけるHBVキャリアの分布は、欧米では人口の0.1%前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では3~10%と高率です。わが国の妊婦検診におけるHBVキャリア率は0.9%で、これらの国々の中間に位置します。わが国のHBVキャリアの総数は約100万人程度と推定されています。

B型急性肝炎固有の臨床症状はなく、ほかの急性肝炎と同じです。発熱を認めることはまれです。

B型急性肝炎では、潜伏期間中にHBs抗原、HBe抗原、HBV DNAなどが検出されます。肝炎発症前からIgM型HBc抗体は陽性化します。肝炎の発症、ALT、ASTの上昇とともにIgM型HBcは高力価陽性となり、(IgG型)HBc抗体も陽性化します(図2)。典型例ではALT、ASTの低下とともに、経過中にHBe抗原が陰性化し、HBe抗体陽性となります。HBs抗原の消失の確認は、B型急性肝炎のウイルス学的治癒を判定する重要な検査項目であり、臨床症状が安定した場合でもかならず確認を行ないます。HBs抗原が肝炎発症後6カ月間以上持続陽性の場合には、慢性化と判断します。

B型急性肝炎の早期診断には、HBs抗原、IgM型HBc抗体の検出が有用です。B型急性肝炎とHBVキャリアから発症する急性増悪はともにHBs抗原陽性で、臨床的に酷似しているものの、その後の経過、治療方針が異なるために、両者を区別することはきわめて重要です。通常、B型急性肝炎ではIgM型HBc抗体が高値、HBc抗体が低値を呈します。

● C型肝炎

わが国の一般血液供血者におけるHCV抗体陽性率は1~2%で、わが国には約150万~200万人のHCVキャリアが存在するといわれています。従来、主たる感染経路は輸血

であり、1989年以前は輸血後肝炎の大半をC型肝炎が占めていましたが、現在、わが国ではHCV汚染血液の混入を防ぐ方法が確立しており、輸血後C型肝炎はほぼ根絶しました。感染経路として重要なのは、薬物乱用、ピアス、刺青などにもなる注射針の使い回しと、医療機関における針刺し事故です。針刺し事故が発生した場合、感染が成立する可能性は0~7%(平均1.8%)とされています。

C型肝炎は、B型肝炎と異なり、生涯のどの時期に感染しても容易に遷延化、慢性化します。C型慢性肝炎では、長期間、極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後、しだいに急速に活動性が強くなり、肝硬変、さらには肝がんへと進展します。わが国の肝がんの約70%はC型肝炎ウイルス感染に関連すると考えられています。

C型急性肝炎の診断は、血液中のHCV抗体とHCV RNAの組み合わせで行ないます。C型急性肝炎では、HCV抗体の出現は発症後数カ月と遅れることがあり、抗体診断単独ではC型急性肝炎の診断を見落とす可能性があることから、HCV抗体陰性であってもHCV RNAをチェックすることが重要です。

一方、HCV抗体陽性例でトランスアミナーゼの上昇を認めた場合には、C型急性肝炎例とC型慢性肝炎の急性増悪例との鑑別、すなわち初感染か持続感染かの鑑別が問題となります。C型慢性肝炎の急性増悪の場合には、HCV抗体力価は高力価であるのに対し、C型急性肝炎例の場合には、HCV抗体は陰性か抗体力価が低く、経過とともにHCV抗体力価が上昇することから、抗体価の推移も加味してC型急性肝炎と診断します。他方、発症して6カ月以上経過したC型急性肝炎例では、HCV抗体力価が高値を示すこともあり、その時点での血液検査だけではC型急性肝炎とC型慢性肝炎の急性増悪との鑑別が困難であり、発症前のHCV抗体陰性を確認できない例ではC型急性肝炎と診断で

きないことがあります。急性期に採血された血液を用いて、HCV抗体とHCV RNAを同時に測定することで、C型急性肝炎か否かを明確にすることが可能です。

C型肝炎の予防法としては、ワクチン開発の研究が進行中ですが、実用化にはいたっていません。したがってB型肝炎ワクチンのような積極予防対策が存在しないため、感染源との接触を避けて感染を未然に防ぐことが重要です。

● E型肝炎

E型肝炎ウイルス(HEV)は経口感染し、潜伏期は2～9週間とされます。1990年、インド、ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ、E型肝炎と命名されました。

E型肝炎ウイルスはRNAウイルスで、アカゲザルなどの感染実験で感染成立することができ、胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされています。日本では2001年以後、北海道を中心とした東日本にE型肝炎感染例が多発し、注目されるようになりました。西日本でも少数ですが、散发例、集団感染が報告されています。

HEVは1～4型の遺伝子型に分類され、1型はおもに東南アジア、2型はメキシコ、ナイジェリアで分離されています。3型は日本、ヨーロッパ、米国などの先進国に広く分布しており、4型は中国や日本から報告されています。日本の国内感染例は例外なく3型ないし4型の感染によるものです。

E型肝炎の一般的臨床像はA型肝炎と近似し、一過性感染のみで慢性化することはありませんが、A型肝炎に比し重症化の頻度が高く、E型肝炎の死亡率は1～2%で、とくに妊婦の死亡率は10～20%に達するとされます。4型は3型に比し、重症化の傾向が強

いとされます。

従来、熱帯・亜熱帯地域でのE型肝炎は、ウイルスが混入した飲料水を摂取することにより感染すると考えられてきました。しかしわが国では、本ウイルスに汚染されたブタ、イノシシなどの食肉を、十分な加熱処理を行わずに経口摂取したことで感染が成立した事例が報告され、E型肝炎は人畜共通感染症として認識されています。

診断はHEV抗体(IgMとIgG)とHEV RNAの検出で行ないます。予防法としては、2007年にワクチンが発表されましたが、実用化にはいたっていません。今のところ、感染源との接触を避けて感染を未然に防ぐことが重要です。ことに、ブタ肉、イノシシ肉の生食は避けるべきです。

● その他の肝炎ウイルス

Epstein-Barr virus(EBV)感染にともなう伝染性単核球症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症でも急性肝炎様の病態を示します。さらにまれながら、単純ヘルペスウイルス(HSV)、麻疹ウイルス、アデノウイルス、パルボウイルスB19、HIVの感染でも急性肝炎を呈することがあります。

● 急性肝炎様の病態を示す疾患

トランスアミナーゼの上昇をきたすのは肝疾患だけではありません。心疾患(急性循環不全、うっ血性心不全、急性心筋梗塞など)、血液疾患(溶血性貧血、悪性リンパ腫、白血病など)、筋疾患(横紋筋融解症、筋ジストロフィーなど)、感染症(マラリアなど)は、初期診療においてしばしば急性肝炎とまちがわれることがあるので、注意が必要です。

[やの・こうじ/消化器肝臓内科]

[やつはし・ひろし/消化器肝臓内科]

E 型肝炎の臨床

矢野 公士 玉田 陽子 八橋 弘¹⁾

要旨: E 型肝炎は世界中に遍在している疾患である。本邦では、遅くとも 1980 年ごろには散発的な E 型肝炎の発生がおこっており、近年増加傾向にある。E 型肝炎ウイルスには 4 つの遺伝子型があり、このうち本邦に土着しているのは 3 型および 4 型である。元来熱帯地方で報告されてきた 1 型ないし 2 型とは異なった疫学、臨床的特徴を示す。3 型と 4 型との間にも相当の地理的分布、臨床的差異が存在し、4 型 HEV は E 型急性肝炎の重症化と関連している。本稿では、近年明らかになってきた、本邦における E 型肝炎型肝炎の現状、ならびに疫学と遺伝子型を中心とした E 型肝炎の臨床的特徴について述べる。

索引用語: E 型急性肝炎、E 型慢性肝炎、急性肝炎、遺伝子型

はじめに

かつては、熱帯地方の疾患と位置づけられていた E 型肝炎が、近年になって、アメリカ、ヨーロッパ、日本などの先進国でも遍在していることが明らかになった¹⁾。本邦では、成人の約 5% が HEV 抗体陽性であり、相当数の既感染者が存在する²⁾。本邦の急性肝炎の原因としても、重要な意味を持つ疾患であり、海外渡航歴のない場合でも鑑別疾患として重要である。

1 ウイルスと遺伝子型

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 7200 塩基の線状プラス鎖の RNA である⁴⁾。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が、最近ウイルス shedding の際に必要な膜をコードしていると報

告された。

最近では、独立したウイルス科の Hepeviridae に分類されている。HEV の血清型 (serotype) は 1 種類とされているが、遺伝子型 (genotype) 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、アフリカなどの熱帯地域より分離された HEV 株はビルマ株と高い homology を有し、1 型と呼ばれる。一方、メキシコ、ナミビアなどから報告されている HEV 株は 2 型である。3 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おり、おそらく「先進国型 E 型肝炎」を represent するものであろう。4 型は、もともと 1 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 (特に北海道) を中心に分離されている⁵⁾。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

1) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
Epidemiology and management of hepatitis E in Japan
Koji YANO, Yoko TAMADA and Hiroshi YATSUHASHI¹⁾

1) NHO National Nagasaki Medical Center, Clinical Research Center
Corresponding author: 矢野 公士 (kyano-kkr@umin.ac.jp)



Figure 1. E型肝炎ウイルス遺伝子型の特徴

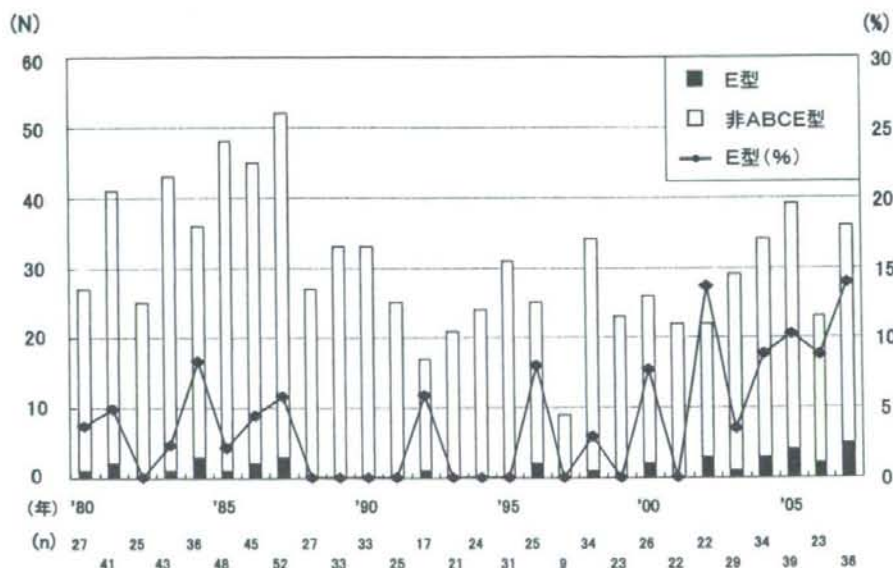


Figure 2. 非ABC型急性肝炎の年次推移 1980～2007年 (国立病院急性肝炎共同研究班 n = 850): 縦棒グラフは非ABC型肝炎の年別実数を、斜線部はE型肝炎の実数を示す。折れ線はE型肝炎の非ABC型肝炎に対する割合。80, 90年代は0～5%前後で推移し、2000年代はコンスタントに10%内外を推移している。

る。これまでに報告されている国内感染例はもっぱら3型と4型であり、4型の報告は北海道での感染例が多い。1型はインド、ネパールを中心とする東南アジアからの輸入例である (Figure 1 HEV 遺伝子型と特徴)。

II 疫学

1980年以降の国立病院急性肝炎共同研究班による解析では、850例の非ABC型肝炎とされた中の37例 (急性肝炎全体の1%、非ABC型

急性肝炎の4.4%) がE型肝炎であったことが示された。年次別に検討すると、E型肝炎は1980年代前半から散発的に発生しており、最近になって急速に広まっているわけではないことがわかった。つまり、長い間見過ごされてきた感がある。しかしながら、2000年以降はコンスタントに非ABC型肝炎の10%内外をE型肝炎が占めており、今後の動向を注視する必要がある (Figure 2 非ABC型肝炎の年次推移)。別の報告では、

北海道地区において、急性肝炎の11%がE型肝炎とされる。従来、薬物性肝炎、アルコール性肝炎とされてきた症例の中に、相当数のE型肝炎が潜んでいる。薬物性の診断にE型肝炎の除外を盛り込むべきとする意見もある⁶⁾。このような状況を鑑み、たとえ海外渡航歴のない症例であっても、原因不明急性肝炎の鑑別にE型急性肝炎を加えることが必要である。

III 診 断

このように、全国的には急性肝炎全体の1%、非ABC型肝炎の4.4%がE型肝炎⁷⁾であり、北海道地区では急性肝炎全体の約11%⁸⁾がHEVに関連していると考えられる。E型肝炎は改正感染症予防法において、4類感染症に指定されており、全数届け出の対象であるが、届出がなされたE型急性肝炎の数は2005年に43例、2006年に71例 (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>) となっており、相当数が診断に至っていないと考えられる。この一因として、診断系が十分に普及していないことがあげられる。単一血清で急性期のウイルス感染を診断する場合には、通常IgMクラスの抗ウイルス抗体が測定され、これまでもIgMクラス抗HEV抗体を測定する系が主として紹介されている⁹⁾¹⁰⁾が、IgMクラスの抗体測定系一般の問題点として、リウマチ因子を含む臨床検体などでの非特異反応による偽陽性が指摘されていた¹¹⁾。IgAクラスとIgMクラスの測定系で比較検討を行ったところ、E型急性肝炎の診断においては、IgAクラス抗HEV抗体が感度、特異度ともに優れていることが示されている¹¹⁾¹²⁾。この結果、IgAクラスの測定系が開発、キット化され、現在保険適応となるべく申請されている状況である。

IV ウイルス因子と重症度

1. 遺伝子型

先進国型(3, 4型)E型肝炎の重症化頻度や特徴についてはまだ不明な部分が多い。すなわち、熱帯や亜熱帯の地方において、しばしば洪水の後に大流行する1型E型肝炎と異なり、主として先進国で散発的急性肝炎の原因となる3, 4型E型肝炎は症例数が少なく、多数例を集積し、解析することは一般的に困難であり、報告は極め

て限られている。そのような背景を鑑みると、厚労省肝炎等克服緊急対策 研究事業「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」を中心に行われた阿部らの254例の全国集計は、世界的にみても希少な集計である¹³⁾。詳細は原著を参照していただきたいが、要約すると、本邦のE型肝炎の特徴は、①HEV感染は全国(北海道～沖縄)に浸透している。②感染者の多くは中高年(平均50歳)で、男性優位(約3.5対1)である。③土着HEV3型と4型である。④年齢と肝炎重症度との間に相関あり。⑤genotype 4による感染の方が顕性化率も重症化率も高い。⑥発生時期に季節性はない。⑦約30%は動物由来食感染、8%は輸入感染、2%は輸血を介する感染である。⑧過半の症例(約60%)においては感染経路が不明である。

特に遺伝子型4型が3型よりも重症化の傾向が強いことは他の報告¹⁴⁾¹⁵⁾とも合致しており、現在では4型と重症化の関連については異論がないものと思われる。

さらに、4型の中でも特に重症肝炎との関連が濃厚なクラスターも報告されている¹⁶⁾。ORF1領域326塩基、ないしORF2領域412塩基の配列をもとに作成された系統樹上で、4型の特定のクラスターに属する株に感染した9名のうち、3名が劇症肝炎、1名が急性肝炎重症型、さらに残りの5名はオリジナルの報告では通常型急性肝炎と記載されていたが、うち2名はプロトロンビン時間が40%前後であり、比較的重症の急性肝炎であった。このことから、遺伝子型をさらに詳細に検討することにより、ある特定のクラスターが臨床像と関連する可能性が示唆された。

2. 北海道 HEV-NAT にみる遺伝子型

Endemic areasにおいては、以前より輸血による感染が取りざたされていたが、本邦では、2003年、Matsubayashiらによって輸血によってE型肝炎に感染した室蘭の症例が報告され、さらに分子レベルでドナーとレシビエントから分離した株が一致することが示され、本邦における輸血後E型肝炎の存在が明らかにされた¹⁷⁾。また、Mitsuiら¹⁸⁾は1979年の輸血感染を確認しており、本邦

においてはかなり長期間、輸血後のE型肝炎は存在していたと推察される。これまでに国内で6例、国外で2例（イギリスおよびフランスより1例ずつ）の輸血後E型肝炎が確認、報告（松林圭二 北海道血液センター）されている。

より安全な血液供給を目指し、2005年より、北海道血液センターにより、世界初、唯一のHEV-NAT (nucleic amplification test) が行われている¹⁹⁾。すなわち、ALT 60IU/L 以下、初期スクリーニング(HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV)陰性血液について、20検体プールでのHEVスクリーニングが行われている。この事業により3年間(2005~2007年)で100検体のHEV-RNA陽性検体が拾い上げられ、輸血後E型肝炎を未然に防ぐことに成功している。この事業の副産物として、E型肝炎の実態に関する多くの情報が得られている。ことに興味深いことに、北海道地区のE型急性肝炎の4~5割が4型によって引き起こされているのに対し、本スクリーニング事業で見つかった北海道地区の「不顕性」E型肝炎の実に94%が3型である。この事実は、上に述べた、4型と重症度との関連を支持するにとどまらず、3型での不顕性感染がいかに多いかを物語っており、以前より指摘されている、先進国での不可解な、抗体保有率の高さと関連しているのかもしれない。

3. 遺伝子置換と重症度

最近、Inoueら²⁰⁾は、HEVゲノムの全塩基配列のデータをもとに、5'末端から1816番目の塩基がC(シトシン)に、あるいは3148番目の塩基がU(ウラシル)に置換された4型HEVがE型肝炎の劇症化と関連していると報告した。さらに、U3148の変異を有するHEV株の分離された症例においては、3148にそれ以外の塩基を持つ株が分離された症例と比較し、プロトロンビン活性の最低値が優位に低く高病原性ウイルスと遺伝子置換との関連が示唆される。U3148はアミノ酸変異をとまなわない置換であり、この塩基置換が意味するところは不明であるが、HEV遺伝子配列そのものがE型肝炎の病態に影響を及ぼすことを示す貴重なデータである。現在のところ、E

型劇症肝炎症例から分離され、当該領域の情報が含まれているHEV株はわずか7株(上記報告では5株)のみであり、今後、症例の蓄積が必要と考えられる。

V 宿主因子と重症度

3型HEV感染は大部分が不顕性感染で収束し、4型HEV感染は症状をとまなう急性肝炎を発症する率が高く、重症化、劇症化の率が高いことが示された。しかし、ときに3型でも重症例、劇症例を経験することがあり、4型感染でも通常型急性肝炎や不顕性感染にとどまることは珍しくない。先の阿部ら¹³⁾の報告では、集計され遺伝子型が判明した症例のうち、135例が3型であり、うち7例(5.2%)が劇症肝炎であった。遺伝子型と臨床的重症度との関連は濃厚であるものの、それのみで完全には説明できない。

宿主側の因子として、年齢、背景肝疾患、基礎疾患の有無などの関与が示唆されている。

先の集計のうち年齢と臨床病型情報が得られた242例の検討において、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差が認められ、高齢であるほど重症化率が高い¹³⁾傾向にあった。

以前より慢性肝疾患にHEVが重複感染した場合には、肝不全に至る危険性が高いことが指摘されており、ワクチンが使用可能となった場合には慢性肝疾患の患者はワクチン対象とすべきとする主張がある²¹⁾²²⁾。これらの報告は1型HEV感染が主体となるインドやパキスタンからの報告であるが、先進国型について、まだ観察された数は少ないものの同様の傾向が示されている²³⁾。また、Mizuoら¹⁴⁾は基礎疾患とE型肝炎重症化の関連を指摘している。北海道内での感染と考えられる32例を検討したところ、劇症2例を含む9例の重症型肝炎は、非重症急性肝炎と比して糖尿病、脳梗塞の既往、薬物性肝障害などの基礎疾患の有病率が高いとした。これに加え、最近、坪内は重症、遷延化したE型急性肝炎の背景にNASH (non-alcoholic steatohepatitis)の関与していることを示唆する症例を報告している²⁴⁾。

また、従来よりインドやネパールといったHEV

浸淫地域では、妊婦、特に妊娠第3期にある妊婦がHEVに罹患した場合、20%強が劇症肝炎で死亡すると報告²⁵⁾されており、教科書的な定説となっているが、先進国株(3型ないし4型)による妊婦の感染事例の報告はまだ1例もない。このように、宿主因子も密接にE型急性肝炎の重症化に関わっていることは論を待たないが、3、4型のHEV感染による劇症肝不全に共通して、急性型の劇症肝炎をきたす群がある一方で、ウイルスは早期に消失するにもかかわらず、胆汁うっ滞を主徴とし、亜急性、LOHF型の経過をたどる一群があり、他のウイルス肝炎(B型や、遷延化傾向が強いとされるA型)よりも多いのではないかとの印象を持っている。症例数が少なく、検証や原因解明に至っていないが、このような一群が存在する(札幌、室蘭、京都、岩手などで発生、personal communication および²⁶⁾)のは確かであり、このような病態に対し、ウイルス側、宿主側双方からのアプローチが不可欠であり、治療方針も含めて今後の課題である。

VI E型慢性肝炎、肝硬変の存在

2008年初頭に、これまでの常識を覆す報告がN Engl J Med誌に掲載された²⁷⁾。従来、一過性感染に収束し慢性化はしないと考えられたE型肝炎が、臓器移植後のレシピエントにおいて慢性化し、リンパ球数、特にCD2、CD3、CD4陽性Tリンパ球の減少と慢性化との関連が示された。この報告は、フランスの移植施設における後ろ向きコホート調査で、217人の腎臓もしくは肝移植後患者の14人にE型肝炎感染が起こり、うち8人が慢性化していた、というものである。また、その後も、フランス、オランダから少数例の報告が続いている^{28)~30)}。E型肝炎が、臓器移植後という特殊な状態ではあるものの、一部で慢性化し、さらには急速に肝硬変に至らしめるケースもあることが示された²⁸⁾³⁰⁾。本邦で、このようなケースが存在するか否か、臓器移植や各種免疫抑制状態におけるHEVの感染状況について早急に調査を行い、対策をとる必要がある。また、慢性化はきたしていないものの、矢崎ら³¹⁾は、高齢(78歳)ではあるが、それまで健康であった女性が、4型

HEVに感染し、亜急性肝炎様の経過をたどり急速に肝硬変に進展した例を報告している。本例においては、発症2カ月前後でウイルスは排除されたが、組織学的に肝硬変が確認された。HEVの慢性化、あるいは真に肝硬変の原因となりうるか、についてはさらに症例を蓄積して検討する必要がある。

VII 治療

大多数において特別な治療を必要とせず、予後良好であり、対症療法が中心となる。通常、黄疸がピークに達するころには全身状態は改善し、ALTの値も改善する。肝細胞の再生が起こり、肝予備能は急速に改善に向かうと考えられる。したがって、E型急性肝炎の治療は、いわゆる通常型急性肝炎と同じく、保存的治療(急性期にブドウ糖、ビタミンの補液を行う程度)を行う。可能であれば初期にウイルスの遺伝子型を検索し、4型HEV感染、高齢、基礎肝病変のある患者であれば一層厳重な経過観察を行うことが望ましい。黄疸出現後も全身状態が改善してこない場合は、肝不全の合併、すなわち重症化ないし劇症化を考えなければならない。インターフェロン療法、副腎皮質ステロイド、その他抗ウイルス療法の位置づけは確立していない。重症化、劇症化した場合には、血漿交換、持続ろ過透析などの肝補助療法を行う。肝移植³²⁾も念頭におくことが必要である。極期を超えて軽快すれば、予後は良好である。

まとめ

2001年以降、精力的に研究が進んでさまざまな成果が上がっているにもかかわらず、抗体や遺伝子診断の保険収載が長い間認可待ちの状態であり、臨床現場ではE型肝炎の診断に苦慮している。本稿が世に出るころには、HEV-IgAの測定が認可されていることを期待したい。重症例や遷延化例に対する特異的治療法が存在しないため、一般の急性肝炎と同様のsupportive careが中心であるが、将来的には抗ウイルス療法などの開発が望まれる。安全で効果的なワクチンの開発は高浸淫地域で暮らす住民や、そのような地域への旅行者にとって福音となろう。注意しておかなくてはいけないうこととして、新たに人獣共通感染症と

しての感染ルートがつかめたにもかかわらず、そのみでは多くの感染原因が説明できないことがあげられる。阿部ら¹³⁾の調査でも8%が輸入感染、2%が輸血を介した感染であり、「動物由来感染を疑うための問診が相当積極的になされた」にもかかわらず、動物由来感染と判断された症例は30%にとどまり、なおも60%の感染経路が不明であった、のである。HEV対策の最大の目的である感染の制御という意味では大きな課題といえよう。

文 献

- Emerson SU, Purcell RH: Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 351: 2367–2368: 2004
- Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al: Polyphylectic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40: 3209–3218: 2002
- Tanaka E, Takeda N, Tian-Chen L, et al: Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36: 317–321: 2001
- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335–1339: 1990
- Okamoto H: Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 127: 216–228: 2007
- Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al: The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 1429–1435: 2007
- 矢野公士: 本邦における非ABC型肝炎、特にE型肝炎の動向と特徴。厚労省肝炎等克服緊急対策 研究事業「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」(主任研究者 三代俊治)平成19年度報告書 43–45: 2008
- 大西幸代: 日本土着型HEVによる札幌地域E型肝炎の臨床像。ウイルス性肝炎(下)。日本臨床社, 62 (Suppl 8): 532–535: 2004
- Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, et al: Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods* 38: 175–186: 1992
- Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, et al: Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 172: 927–933: 1995
- 飯野四郎, 狩野吉康, 前久保博士, 他: E型急性肝炎の血清診断におけるIgAクラス抗HEV抗体測定用試薬「イムニスIgA anti-HEV EIA」の有用性の検討。医学と薬学 53: 461–469: 2005
- Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al: Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 43: 49–56: 2005
- 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他: 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 全国集計254例に基づく解析。肝臓 47: 384–391: 2006
- 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
- Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al: Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res* 36: 301–307: 2006
- 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 46: 389–390: 2005
- Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al: Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 44: 934–940: 2004
- 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* 74: 563–572: 2004
- 日野 学: 北海道地区献血者集団に於けるHEV感染の実態解明。厚労省肝炎等克服緊急対策研究事業「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」(主任研究者 三代俊治)平成19年度報告書 39–42: 2008
- Inoue J, Nishizawa T, Takahashi M, et al: Analysis of the full-length genome of genotype 4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol* 78: 476–484: 2006
- Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al: Hepatitis E superinfection produces severe decompensation.

- sation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 19; 134-138: 2004
- 22) Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, et al: Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 36; 474-478: 2002
- 23) Lockwood GL, Fernandez-Barredo S, Bendall R, et al: Hepatitis E autochthonous infection in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20; 800-803: 2008
- 24) 坪内博仁: 北海道地区献血者集団に於ける HEV 感染の実態解明. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策 研究事業 「E 型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」平成 19 年度報告書 49-50: 2008
- 25) Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al: Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 70; 252-255: 1981
- 26) 厚労省肝炎等克服緊急対策 研究事業 「E 型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」(主任研究者 三代俊治)平成 19 年度報告書: 2008
- 27) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358; 811-817: 2008
- 28) Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al: Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 8; 1744-1748: 2008
- 29) Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al: Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 14; 547-553: 2008
- 30) Gerolami R, Moal V, Colson P: Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 358; 859-860: 2008
- 31) 矢崎康幸, 平野 浩, 岡本宏明: 亜急性肝炎様の経過をたどり短時間で肝硬変に進展した E 型肝炎重症化例. *肝臓* 47; A541: 2006
- 32) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al: A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* 25; 213-218: 2003

論文受領, 平成 20 年 10 月 22 日
 受理, 平成 20 年 10 月 23 日

—症例報告—

著明な血小板減少を呈した E 型急性肝炎の 1 例

上 平 幸 史¹⁾ 矢 野 公 士¹⁾²⁾ 玉 田 陽 子
松 本 武 浩²⁾ 宮 里 賢 長 岡 進 矢
大 畑 一 幸¹⁾ 阿 比 留 正 剛¹⁾²⁾ 小 森 敦 正²⁾
大 黒 学¹⁾²⁾ 八 橋 弘 石 橋 大 海²⁾

要旨：症例は 52 歳男性、生来健康、日本酒 2 合/日 30 年間の飲酒歴がある。2004 年 10 月に 2 回、イノシシの焼肉を摂取した。2005 年 1 月 13 日に 38.5℃ の発熱、倦怠感を認め、1 月 14 日近医を受診し、肝機能障害を認め、同日当院入院となった。入院時の血液検査成績では、T-Bil 3.7mg/dl, AST 2377IU/L, ALT 2756IU/L と肝機能障害を認めた他、白血球 2800/ μ l (好中球分画 21.8%)、血小板 2.0×10^4 / μ l と血球減少を認めた。IgM HEV-Ab (+)、HEV RNA (+) より E 型急性肝炎と診断した。血球減少についてはウイルス感染後の急激な低下、発熱、フェリチン値の著明高値などから血球貪食症候群の合併と考えられた。これまでに E 型肝炎ウイルスによる血球貪食症候群の報告はなく、まれな症例と考えられ、文献的考察を加え報告する。

索引用語：E 型肝炎、血球貪食症候群

はじめに

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) は、種々の原因により T 細胞・マクロファージが活性化、その結果生じる高サイトカイン血症が本態であり、骨髄・リンパ節・脾などに血球貪食細胞を認める疾患群の総称である。骨髄抑制・凝固異常・発熱・皮疹・肝脾腫などを生じるが、軽症から重症までさまざま、重症例では中枢神経症状や腎不全をとめない、多臓器不全で死亡する。この一因としてウイルス感染が挙げられるが、肝炎ウイルスについては A 型肝炎ウイルスによる報告が数例あるのみで、E 型肝炎ウイルスを含め他の肝炎ウイルスでの報告はない。一方、E 型肝炎は従来輸入感染症と考えられてきたが、近年先進国に常在する genotype 3 型、ないし 4 型株が日本からも数多く報告されている。しかしながら、症例数はいまだ少なく、日本株による E 型肝炎の病像に関してはいまだ不明な点が

多く残されている¹⁾。今回われわれは、血球貪食症候群の合併が疑われた E 型急性肝炎の 1 例を経験したので若干の考察を加え報告する。

1 症 例

症例：52 歳、男性。

主訴：倦怠感、発熱。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒；日本酒 2 合×32 年、喫煙；なし。

現病歴：生来健康で、肝障害を指摘されたことはなかった。2004 年 10 月に 2 回、イノシシの焼肉を摂取した。2005 年 1 月 2 日に生カキを摂取した。2005 年 1 月 13 日 38.5℃ の発熱、倦怠感を認め、1 月 14 日近医を受診し、肝機能障害 (T-Bil 3.5mg/dl, AST・ALT > 1000IU/L) を認め、同日当院紹介入院となった。

入院時現症：身長 168.0cm、体重 71.0kg、体温 37.5℃、脈拍 72/分・整、血圧 134/84mmHg、意

1) 国立病院機構長崎医療センター消化器内科

2) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

Table 1. 入院時検査所見

Peripheral blood		Biochemistry			
WBC	2800 / μ l	TP	6.7 g/dl	IgM-HA	(-)
Neu	21.8 %	Alb	3.4 g/dl	IgG-HA	(+)
Lym	41.1 %	T-Bil	3.7 mg/dl	HBs-Ag/Ab	(-)/(-)
Mo	29.8 %	D-Bil	2.4 mg/dl	HBe-Ag/Ab	(-)/(-)
Eo	7.1 %	AST	2377 IU/l	HBc-Ab	(+) 6.57 S/CO
Ba	0.2 %	ALT	2756 IU/l	IgM-HBcAb	(-)
RBC	443 $\times 10^4$ / μ l	LDH	1477 IU/l	HBV DNA	(-)
Hb	14.3 g/dl	ALP	709 IU/l	HCV-Ab	(-)
Plt	2.0 $\times 10^4$ / μ l	γ -GTP	421 IU/l	HCV-RNA	(-)
		NH ₃	85 μ g/dl	HEV RNA	(+)
Coagulation tests		BUN	18.4 mg/dl	IgM HEV-Ab	(+)
%PT	94.5 %	Cr	0.7 mg/dl	IgG HEV-Ab	(+)
Fib	450.3 mg/dl	T-Chol	133 mg/dl	EBV-VCA IgM	(-)
		TG	65 mg/dl	EBV-VCA IgG	$\times 10$
Tumor markers and others				EBV-EBNA IgG	$\times 10$
AFP	6 ng/ml	Immunology		EBV-EA IgG	(-)
HGF	< 0.3 ng/ml	IgG	1280 mg/dl	CMV-IgM	(-)
ferritin	23200 ng/ml	IgA	282 mg/dl	HSV-IgM	(-)
sIL-2R	2030 U/ml	IgM	166 mg/dl	parvoB19-IgM	(-)
		ANA	(-)		

識清明、眼球結膜黄疸あり、肝脾触知せず、手掌紅斑あり、皮疹なし、リンパ節触知せず。

入院時検査成績 (Table 1) : 生化学検査にて、総ビリルビン 3.7mg/dl, AST 2377IU/L, ALT 2756IU/L と上昇し、PT は 94.5% と低下は認めなかった。フェリチン値は 23200ng/ml と著明に高値を呈した。血算では、貧血は認めなかったが、白血球 2800/ μ l, 好中球分画 21.8% と低下、単球分画 29.8% と上昇、血小板 2.0×10^4 / μ l と著明に低下していた。腹部超音波で有意な肝脾腫、リンパ節腫大は認めなかった。

肝炎関連ウイルスマーカーは IgM HEV-Ab, IgG HEV-Ab いずれも陽性。HEV RNA も陽性であった。HBs 抗原陰性、HAV, HCV については未感染。EBV, CMV, HSV については既感染パターンであった。

臨床経過 (Figure 1) : 入院後、無治療で経過観察したところ、発熱、倦怠感の症状は第3病日には消失し、総ビリルビン、ALT は第3病日をピークに低下、約3週で正常化した。白血球、血小板は入院後、速やかに改善した。経過中 PT の

延長はなく、フェリチン値は低下傾向を示した。

ORF1 領域を RT-PCR を用いて増幅し、ダイレクトシーケンスにより配列を決定後、塩基配列のアラインメントを作成し、同領域の 326 塩基を用いて近隣結合法により系統樹を作成した (Figure 2)。HEV の genotype は 3 型であり、佐賀県で捕獲された野生イノシシから同定された株 (wbJSG1)²⁾ と最も高い相同性を示し、系統樹上も近縁であった。また、これまでに報告されている長崎地方の症例 (ETM-NGS04)³⁾ と高い相同性 (92.3%) を示した。2003 年にわれわれが報告したイノシシによる長崎地方の HEV 集団感染の事例から同定された株 (ENK-NGS03 および EMN-NGS03)⁴⁾ とは 92.3% の相同性を示したものの系統樹上は遠縁に位置していた。

II 考 察

本症例の肝障害は IgM HEV-Ab (+), IgG HEV-Ab (+), および HEV RNA (+) から、E 型急性肝炎と診断された。血球減少については、2 系統の血球減少があり、フェリチンが高値であること、末梢血の単核球分画の増加も認め、臨床

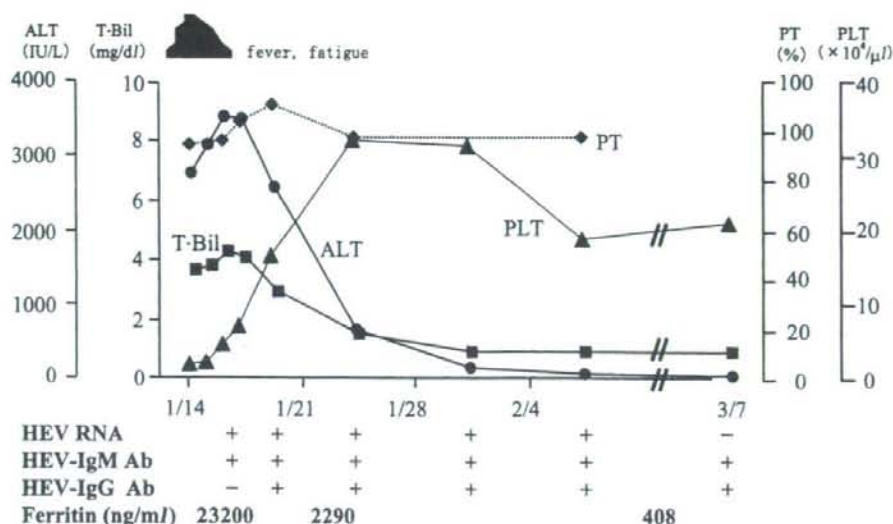


Figure 1. 入院後経過

的に血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome; HPS) の合併が極めて疑わしいと考えられた。また血球減少は、E型急性肝炎の軽快とともに回復していること、他に明らかな原因を認めないことから、E型肝炎ウイルス感染により引き起こされたと考えられた。

HPSは、種々の原因によりマクロファージ・組織球が活性化し、自己の赤血球、赤芽球、白血球、血小板などを貪食し、さらにリンパ球やマクロファージなどから産生される種々のサイトカインの作用とも相まって、高熱、肝脾腫、血球減少、皮疹、肝機能障害、高フェリチン血症、凝固異常などが特徴的な症候である。骨髄・リンパ節・脾などに血球貪食細胞を認める。成人では原因として悪性リンパ腫によるものが約半数、ウイルス感染症が1/3、細菌・真菌感染症が10%、SLEなど膠原病が数%とされる⁵⁾。さらに、Histiocyte Societyによる診断基準では発熱、左季肋下に3cm以上触知する脾腫、2系統の血球減少(Hb<9.0g/dL, PLT<10万/ μ L, 好中球1000/ μ L)、高トリグリセリド血症、または低フィブリノゲン血症などが含まれるが、本症例においては脾腫、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症は認められなかったものの、その他の項目は満たしてい

た。Tsudaらによれば、成人では脾腫、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症は認めにくいとされ、成人の診断基準からは除外すべきとされており⁶⁾、症候と入手可能な検査所見からはHPSとして矛盾しないと考えられる。これまでに成人での明確な診断基準はないが、一般に発熱と2系統以上の血球減少、造血組織での組織球の増殖と貪食像、その他フェリチン高値などの所見より診断されている。本症例では、特に治療を施すことなく急速に血小板減少が回復したために骨髄の検索を行う機会を逸したが、経過中に血球2系統の著明な低下が見られたこと、ウイルス肝炎単独にしては説明しがたいフェリチンの著明な高値をきたしたことから、E型肝炎の回復とともに改善を認めたことよりウイルス感染症に合併するHPS、すなわちウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS) の病態にあることが強く示唆された。

VAHSの原因ウイルスとしてはEBVが多く、その他CMV、HSV、VZV、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ヒトパルボウイルス、エンテロウイルスなどが報告されている。肝炎ウイルス感染によるVAHSについては、検索上HAVでの報告が3文

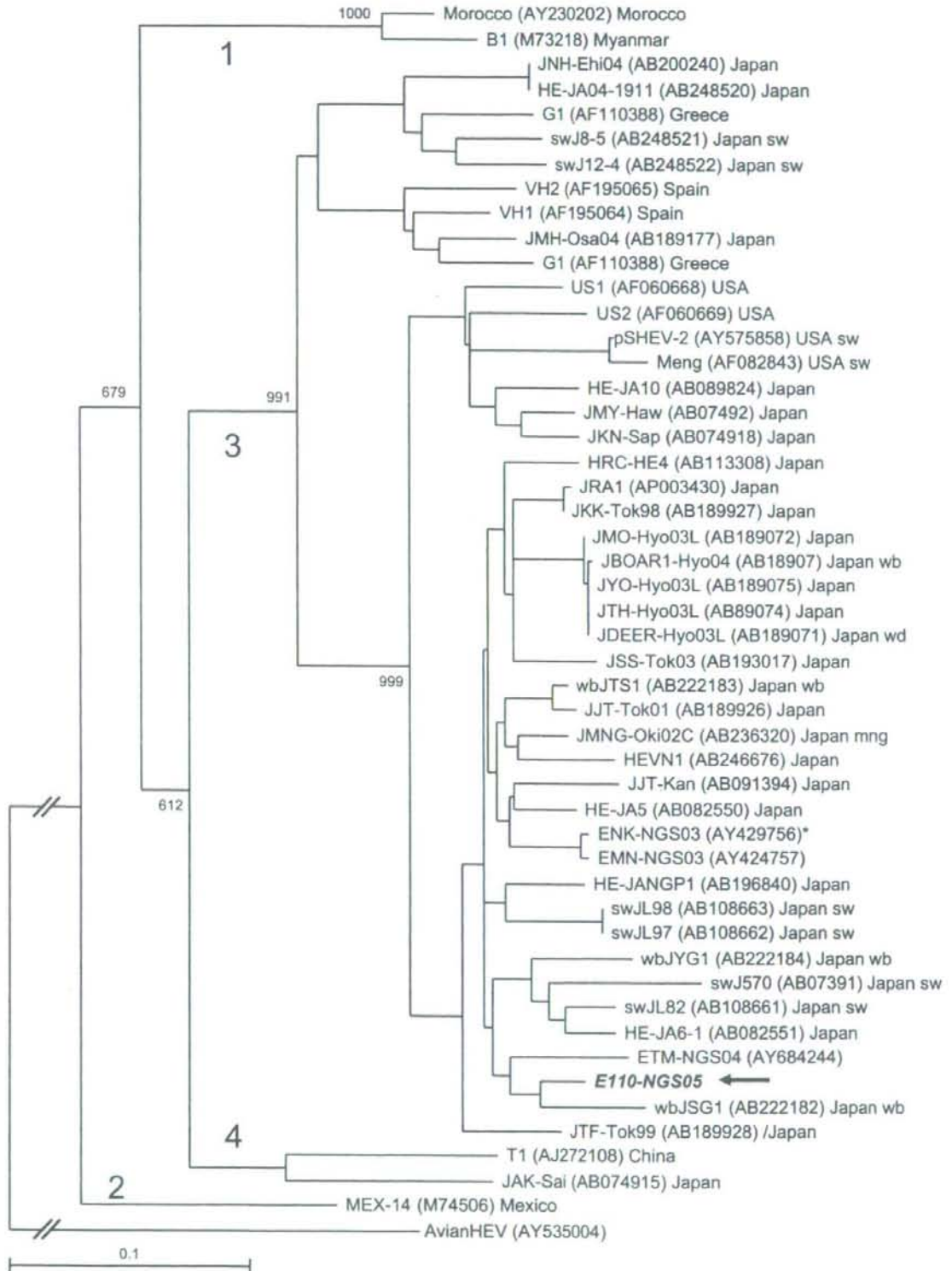


Figure 2. ORF1 326 塩基をもちいて近隣結合法により作成した HEV の分子系統樹. (←) 本症例

Table 2. A型肝炎に合併したHPSの報告

year	author	age	sex	underlying illness	nadir PT (%)	nadir PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	therapy	prognosis
2000	Onaga M	18	Male	(-)	74	9.7	steroid	alive
2002	Watanabe M	45	Male	(-)	38	5.4	no Tx	alive
2002	Watanabe M	41	Male	HCV carrier	45.6	7.0	no Tx	alive
2003	Ishii H	37	Male	(-)	21	< 1.0	steroid, COP	dead

献4例^{7)~9)}(Table 2)あるのみで、HEVを含める他の肝炎ウイルスでの報告は認めなかった。しかし、ごく軽症のHPSの場合、臨床上あまり問題とならず、診断に至らない例も多い可能性も考えられる。HAVでの報告例は、3例はHPSは軽症で無治療もしくはステロイド投与で軽快し、1例は劇症肝炎例でHPSは中等症から重症であり、化学療法にてHPSは改善傾向となったが、脳出血を合併し死亡している。

本症例では、速やかに血球の改善が見られたこともあり、骨髓検査がなされておらず確定診断にはいたらなかったものの、強い血球減少、著明な高フェリチン血症から、ウイルス感染にともなう単なる白血球減少や血小板減少でなく、臨床的にHPSの合併と考えられた。E型急性肝炎はA型急性肝炎と比し、経口感染という感染様式や急性肝炎像のみ呈する臨床病態に共通点も多く、まれではあるがHPSを合併する可能性があると考えられた。

これまでに先進国、ことに日本のHEV感染においてはgenotype 4が重症化と関連することが示されており¹¹⁰⁾、本症例においてもウイルス因子が血小板減少に寄与した可能性も否定できない。しかしながら、いずれもgenotype 3である本症例、および高い相同性を示した長崎地方の症例(ETM-NGS04)やHEV集団感染の事例から同定された株(ENK-NGS03およびEMN-NGS03)⁹⁾において、本症例を除いてこのような経過をたどった例はなく、現時点ではウイルス因子との関連は明らかでなく、さらなる症例の集積が必要と考えられた。なお、感染経路については、イノシシ肉の経口摂取からの感染が疑われたが、一緒に摂食した7人中5人から後日、血液検査を行っ

たもののIgG HEV-Ab、IgM HEV-Ab、HEV RNAいずれも陰性であった。イノシシ肉は保存がなく、直接の感染源か否かの検査には至らなかった。

結 語

血球貪食症候群(HPS)の合併が疑われたE型急性肝炎の症例を経験した。急性肝炎時の血球減少時は、まれながらHPS合併の可能性を考慮する必要があると考えられた。

なお、本論文の趣旨は第85回日本消化器病学会九州支部例会にて報告した。

文 献

- 1) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他: 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 全国集計254例に基づく解析. 肝臓 47: 384-391: 2006
- 2) Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, et al: Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. J Clin Microbiol 42: 5371-5374: 2004
- 3) Masuda J, Yano K, Tamada Y, et al: Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. Hepatol Res 31: 178-183: 2005
- 4) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, et al: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. J Hepatol 40: 869-870: 2004
- 5) 押味和夫: 血球貪食症候群. 日本内科学会雑誌 92: 124-127: 2003
- 6) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. Int J Hematol 65: 215-226: 1997
- 7) Ishii H, Yamagishi Y, Okamoto S, et al: Hemophagocytic syndrome associated with fulminant hepatitis A: a case report. Keio J Med 52: 38-51: 2003

- 8) Onaga M, Hayashi K, Nishimagi T, et al: A case of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow. *Hepatol Res* 17; 205-211: 2000
- 9) Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, et al: Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 41; 1188-1192: 2002
- 10) 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

〔論文受領, 平成 19 年 6 月 6 日〕
〔受理, 平成 20 年 1 月 28 日〕

A case of domestically infected hepatitis E with marked thrombocytopenia

Takashi KAMIHIRA¹⁾, Koji YANO¹⁾²⁾, Yoko TAMADA, Takehiro MATSUMOTO²⁾, Masaru MIYAZATO, Sinya NAGAOKA, Kazuyuki OHATA¹⁾, Seigo ABIRU¹⁾²⁾, Atsumasa KOMORI²⁾, Manabu DAIKOKU¹⁾²⁾, Hiroshi YATSUHASHI and Hiromi ISHIBASHI²⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, NHO National Nagasaki Medical Center, Omura, Nagasaki

²⁾ Clinical Research Center, NHO National Nagasaki Medical Center, Omura, Nagasaki

A 52-year-old man was admitted to our hospital for fever, jaundice, and general malaise. Laboratory data revealed elevated serum liver enzyme levels (AST 2377IU/L, ALT 2756IU/L) and bilirubin (T-Bil 3.7mg/dl). Blood count showed a marked decrease of platelets ($2.0 \times 10^4/\mu l$). Serological and virological analysis showed positive results for HEV IgM and HEV RNA, indicating a diagnosis of acute hepatitis E. The serum ferritin level was also markedly elevated (23200ng/ml). A diagnosis of virus associated hemophagocytic syndrome (VAHS) was strongly suggested. This is the first report of hepatitis E most likely accompanied by VAHS.

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「E 型肝炎の感染経路・宿主城・遺伝的多様性・感染防止・
診断・治療に関する研究」統括研究報告書

発行日：2009 年 3 月 31 日

発行者：主任研究者 矢野公士（独立行政法人国立病院機構長崎医療センター）

発行所：〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1 0 0 1 - 1

印刷：(株)第一印刷

本報告書に掲載されました論文及び図表には著作権が発生しております。ご利用にあたりご留意ください。