

物の流通システムの変化が考えられる(図1)。

Ⅲ. 疫学, 発生頻度

この項のポイント

- 1990 年以後, わが国での A 型肝炎の流行はみられていない。

国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告によると, 1980 年から 2008 年までの期間内のわが国の起因ウイルス別急性肝炎の発生頻度は, A 型 36.8%, B 型 27.8%, nonABC 型 27.0%, C 型 8.3% であった。とくに 1983 年と 1990 年には 2 回にわたって A 型肝炎の爆発的流行を認めたが, それ以後の流行は認められず, とくに 2002 年以後は顕著に減少している¹⁾²⁾(図2)。

A 型肝炎は一度感染すると再度の感染は起こさない, 終生免疫が成立する疾患である。わが国の A 型肝炎既感染者の年齢分布をみると, 高齢者で高率, 若年者では低い HA 抗体陽性率を示しており, 年齢依存性である³⁾(図3)。

1945 年以前の出生者は 100% に近い HA 抗体陽性率を示すも, それ以後に出生した者での HA 抗体陽性率は 10% に満たない。これは, 過去に HAV は日本に常在するも終戦を境に衛生環境の改善とともに感染の発生が激減したためと考えられる。1980 年代の A 型肝炎患者の年齢分布は 30 歳代をピークとしていたが, 各時代, 各世代での HA 抗体陽性率が時代とともに変化したことを反映し, 1900 年代は 40 歳代をピークとし, さらに 2000 年以後は幅広い世代において A 型肝炎患者が発生している(図4)。

Ⅳ. 病理と病態

この項のポイント

- HAV の潜伏期は 2~6 週間である。

A 型肝炎の肝病理像の所見は, 門脈域の拡大, 著明な円形細胞浸潤(リンパ球, プラズマ細胞)とともに肝細胞の変性, 壊死像が肝小葉周辺部に目立つことである。また胆汁うっ滞は特徴的で, 胆汁栓や胆汁色素の沈着が小葉中心部に認められる。

HAV の潜伏期は 2~6 週間で, この時期から感染患者の便中, 血液中に HAV-RNA が検出される。発症直前の時期がもっとも感染力が高く, 肝障害の出現とともにウイルスの減少, 排除が始まる(図5)。

HAV による肝細胞障害機序もほかの肝炎ウイルス同様, 宿主の免疫機構が関与し, 肝細胞障害性 T 細胞(CTL)とナチュラルキラー(NK)細胞が関与する。また A 型肝炎ではエンドトキシン血症を短期間ながら高頻度に認め, これは肝細胞網内系機能, とくに肝 Kupffer 細胞機能の低下が関与している。

Ⅴ. 症状と検査所見

この項のポイント

- 血清学的診断としては IgM 型 HA 抗体の測定が有用である。

A 型肝炎の臨床症状は, いわゆる風邪症状, 38℃ 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, 黄疸を呈する。発症初期の A 型肝炎での発熱の頻度は約 70% で, B 型, C 型の 20% に比して明らかに頻度が高く, 診断の手がかりとなる。発熱以外の症状ではほかのウイルス性急性肝炎と比して特異なものはない。

血液検査では, ほかの急性肝炎と同様, ALT (GPT) 値, AST (GOT) 値の著明な上昇, ビリル

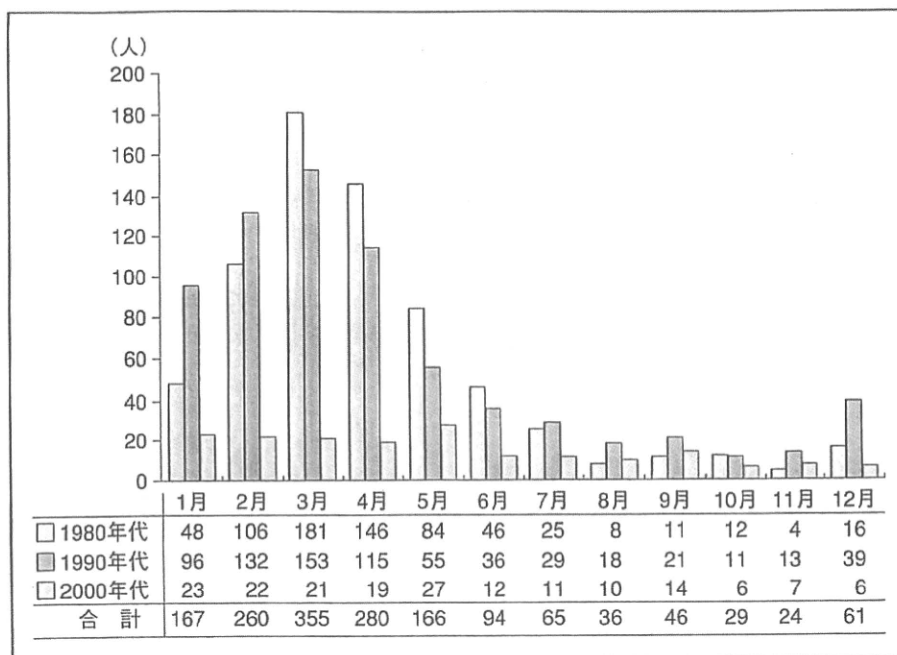


図1 A型肝炎の年代別発症月分布 (n=1,583)
〔国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告, 文献1)より引用〕

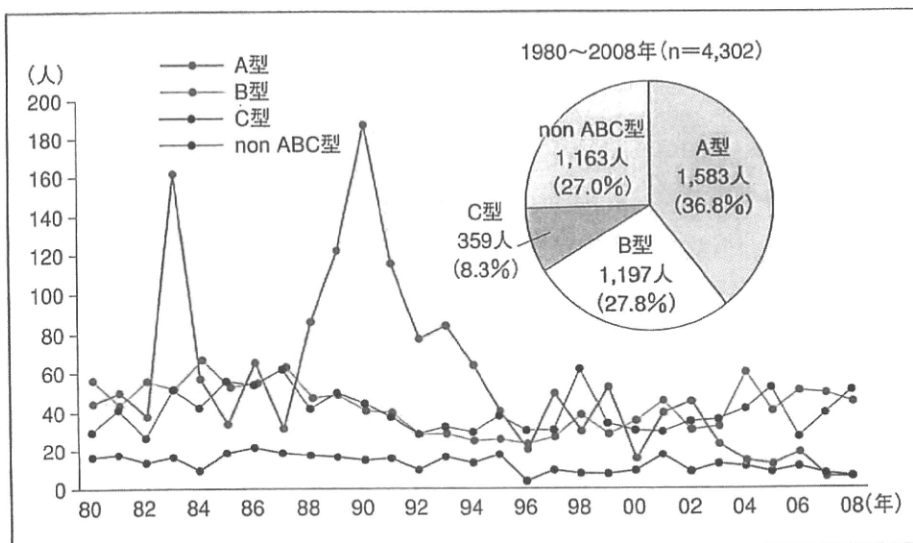


図2 肝炎ウイルス型別発生頻度の年次推移 (n=4,302)
〔国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告, 文献1)より引用〕

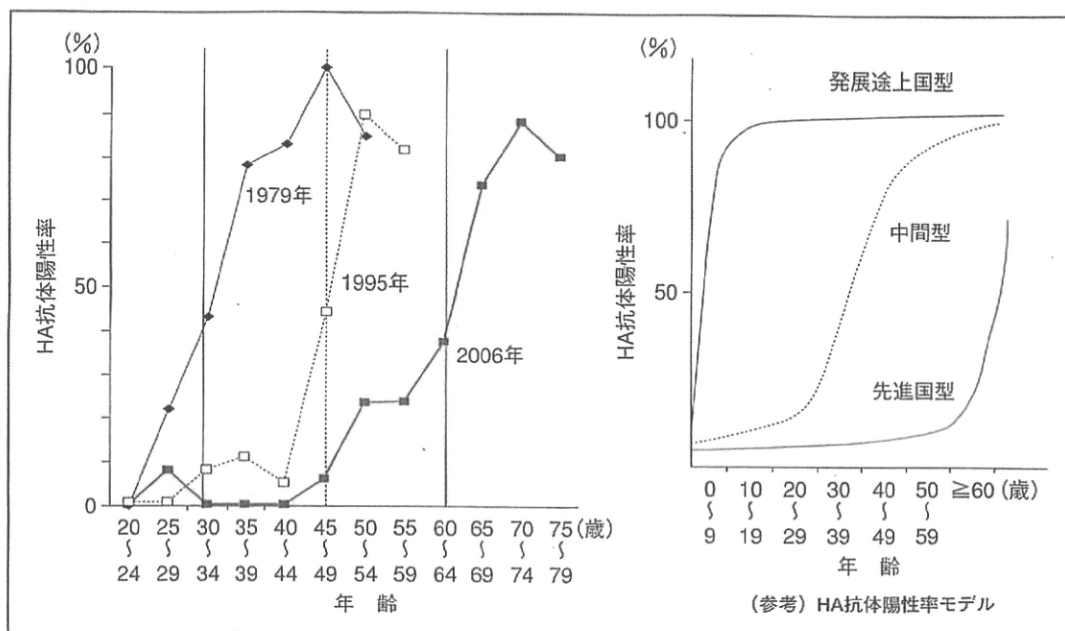


図3 長崎地方の一般人口におけるHA抗体陽性率の推移
〔国立病院機構長崎医療センターデータ，文献3〕より引用〕

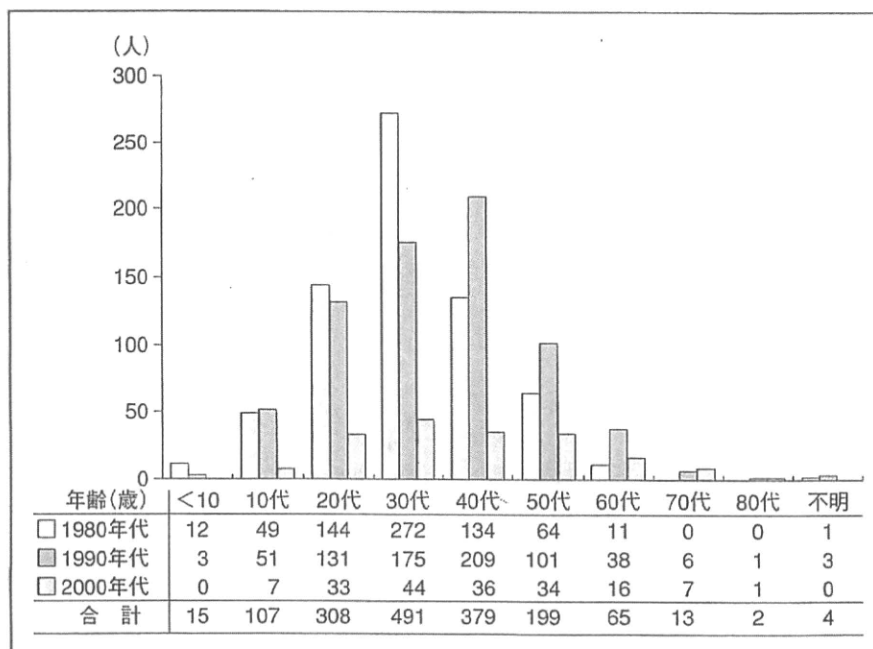


図4 A型肝炎の年代別年齢分布(n=1,583)
〔国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告，文献1〕より引用〕

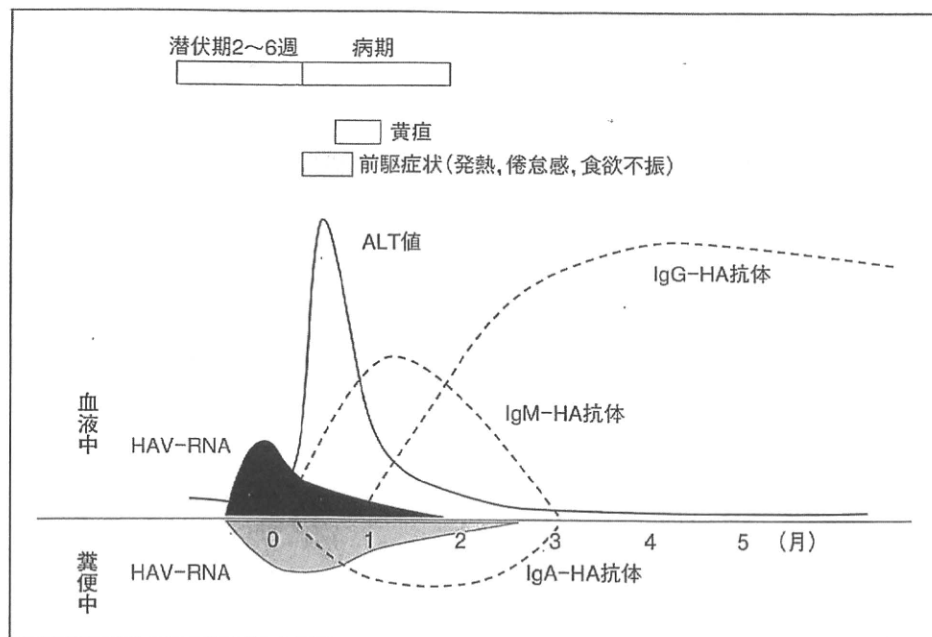


図5 A型肝炎の臨床経過

ビン値の上昇, ALP, γ -GTP などの胆道系酵素の軽度ないし中等度の上昇を認める。検査所見のなかでも急性期から回復期にかけての TTT 値の上昇は A 型肝炎の特徴であり, これは血液中の IgM の増加を反映する。

血清学的診断としては IgM 型 HA 抗体の測定が有用である。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, 以後次第に低下する (図 5)。

VI. 経過, 予後, 治療, 合併症

この項のポイント

- 一過性感染で経過し慢性化することはない。高齢者では重症化, 劇症例の頻度が若年例に比較して高く, 注意を要する。

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。とくに小児例は, しばしば無症状であるか, 胃腸炎のような症状を呈する場合が多い。A 型肝炎の予後は一般的に良好で, 安静入院治療で自然軽快する例がほとんどであり, また一

文献紹介

Wheeler, C., et al.: An outbreak of hepatitis A associated with green onions. N. Engl. J. Med. 353; 890-897, 2005

2003 年 11 月, ペンシルバニアの某レストランで発生した A 型肝炎の集団発生は, 汚染された野菜 (グリーンオニオン) が原因であった。

2003 年 10 月 3 日~6 日の期間, 客の全員にサービスでサラダとして提供されたが, 601 名が急性肝炎に罹患し 124 名が入院, 4 名が劇症肝炎となり 3 名が死亡, 1 名だけ肝移植を受けて救命された。

過性感染で経過し慢性化することはない。しかし、50歳以上の高齢者では重症化、劇症例の頻度が若年例に比較して高く、注意を要する。重症例では、ほかの急性肝炎重症化例と同様に、短期間の副腎ステロイドの投与やステロイドパルス療法などの治療を行う。

急性腎不全、ネフローゼ症候群の併発、また回復期の赤芽球癆や再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの血液疾患の合併や自己免疫性肝炎誘発例が報告されている。これらの肝外病変の出現は、時に生命に重大な影響を及ぼすことがあり、注意が必要である。

VII. 感染予防

この項のポイント

- 効果的感染予防法は、HA ワクチンである。

HAV 高侵淫地区における HAV 感染の一般予防対策は、経口感染の機会を未然に防ぐことであり、生水、生鮮食物の摂取をできるだけ避けることが重要である。しかし食物に対する注意だけでは予防対策として不完全である。

以前、特異的感染予防法としては免疫血清ヒトγグロブリンが用いられていたが、現在では HA ワクチンの投与で中和抗体を獲得する方法が主流である。HA ワクチン接種者の抗体陽転率は、ほぼ 100% であり、きわめて良好な成績が得られている。HA ワクチンの接種方法は、初回、2~4 週後、6 カ月後の 3 回接種で数年間持続する抗体価を得ることが可能だが、海外渡航前など緊急性がある場合には、初回、2 週後の 2 回接種で十分な予防効果が得られる。

文 献

- 1) 矢野公士(主任研究者)：国立病院機構共同研究：本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型 (genotype A) 肝炎と E 型肝炎の発生状況に関する研究。平成 21 (2009) 年 3 月
- 2) 矢野公士(研究代表者)：厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業：経口感染する肝炎ウイルス (A 型, E 型) の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究。平成 21 年度報告書。平成 22 (2010) 年 4 月
- 3) 矢野公士, 八橋 弘：A 型肝炎の疫学的変遷。肝胆膵 47 ; 611-616, 2003

Summary

Diagnosis and Tréatment of Hepatitis A

Hiroshi Yatsuhashi*, Koji Yano*
and Yoko Tamada*

Hepatitis A is an acute infectious disease of the liver caused by the hepatitis A virus (HAV). This virus is most commonly transmitted by the fecal-oral route via contaminated food or drinking water. The average incubation period is from two to six weeks. Hepatitis A infection causes no clinical signs or symptoms in most infected children. Since the infection confers lifelong immunity, hepatitis A does not have a chronic stage, is not progressive, and does not cause permanent liver damage. Following infection, the immune system produces antibodies against HAV which confer immunity to future infection. The disease can be prevented by vaccination, and hepatitis A vaccine has been proven effective in controlling outbreaks worldwide.

Key words : hepatitis A, HAV, oral route

*Department of Therapeutic Research, Clinical Research Center, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center, 2-1001-1 Kubara, Omura-shi, Nagasaki 856-8562, Japan

ウイルス肝炎の疫学 1

A 型肝炎ウイルス感染

八橋 弘 矢野公士 玉田陽子

やつはし ひろし、やの こうじ、たまだ ようこ：国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター

● A 型肝炎ウイルスとは

A 型肝炎とは A 型肝炎ウイルス (HAV) 感染によって生じる急性の肝障害であり、一過性感染で経過し慢性化することはない。潜伏期は 2～6 週間である。HAV はピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類される一本鎖のプラス鎖 RNA ウィルスで、エンテロウイルス 72 型ともよばれている。

● 感染経路

主な感染経路は経口感染で、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する。よって、主な感染媒体は汚染された水および食べ物である。以前、わが国では貝類（生牡蠣）の生食後の感染事例が多く報告されていた。国外ではレタス、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

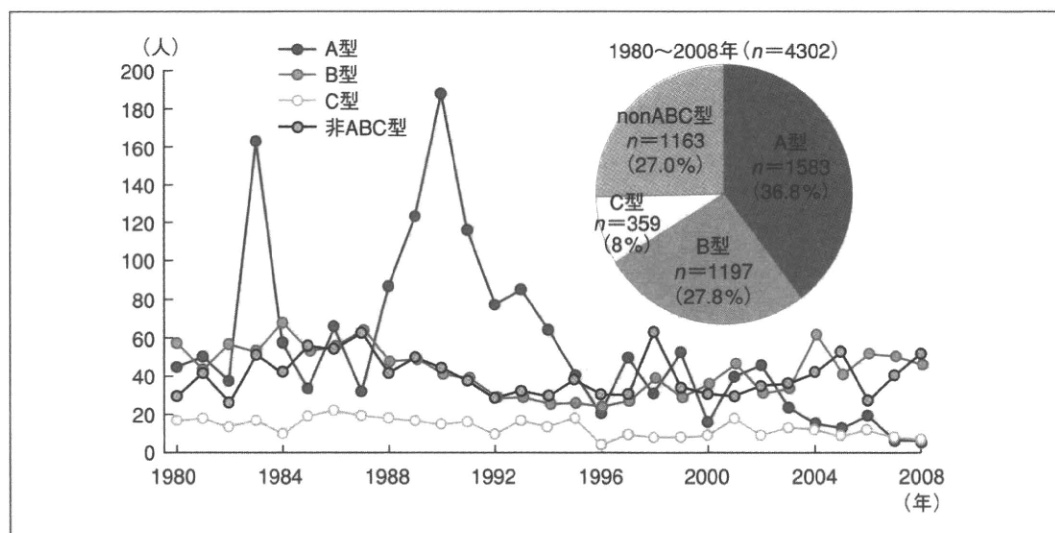


図 1 散発性急性肝炎ウイルス型別発生頻度の年次推移 (n=4302)
国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告 (文献 1 より引用)

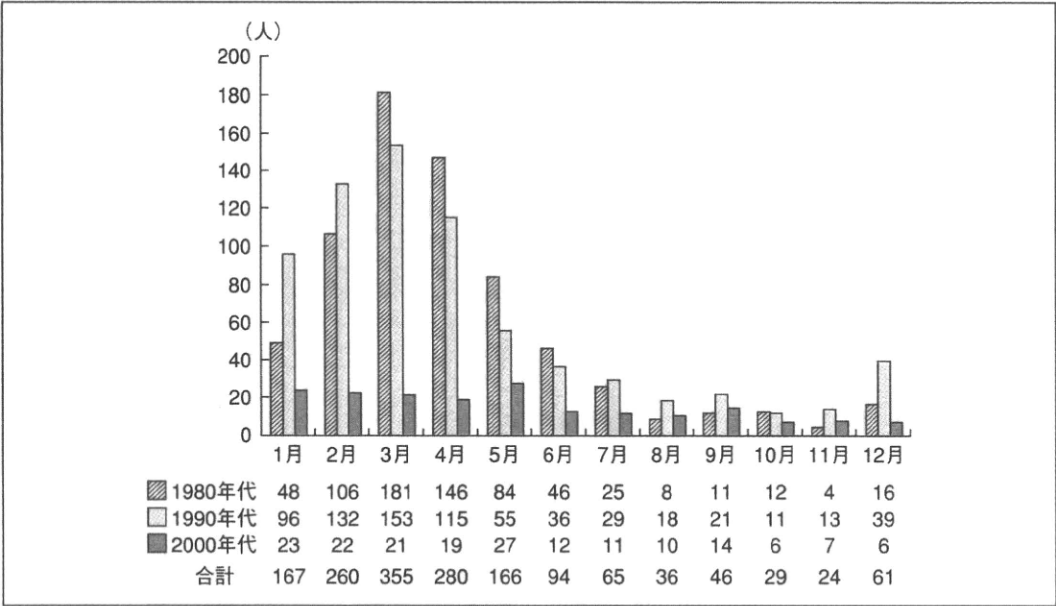


図 2 A 型肝炎の年代別発症月分布 (n=1583)
 国立病院機構肝疾患専門医療共同研究データ (文献 2 より引用)

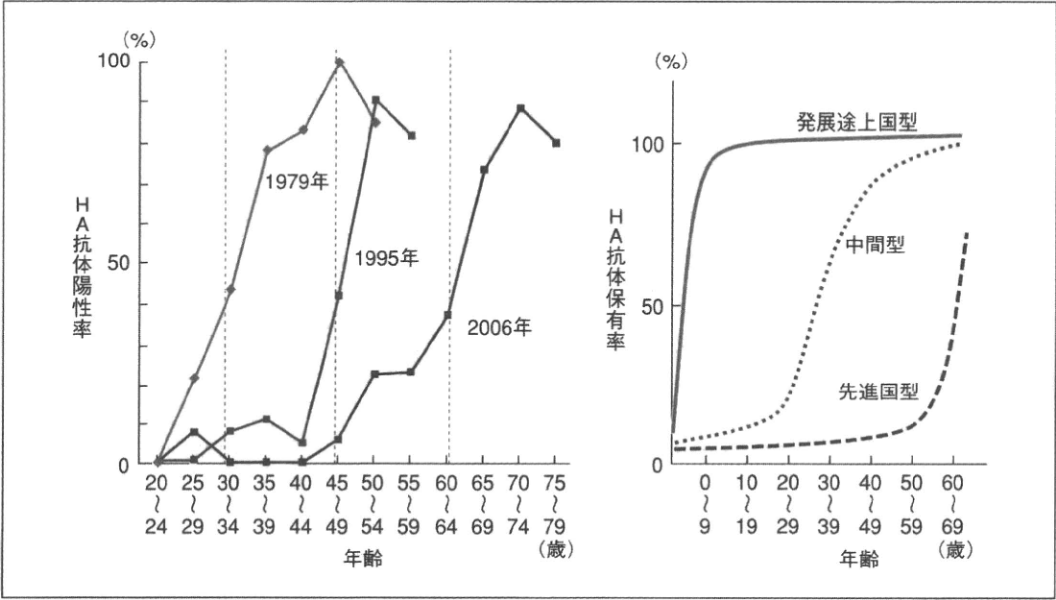


図 3 長崎地方における一般人口における HA 抗体陽性率の推移
 右図 (参考): HA 抗体陽性率モデル。国立病院機構長崎医療センターデータ (文献 3 より引用)

る。また、最近の特異な事例としては、男性同性愛者での oral-anal-contact による集団感染事例が国内外から報告されている。

● 発生頻度
 国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告によると、1980～2008 年の期間内のわが国の

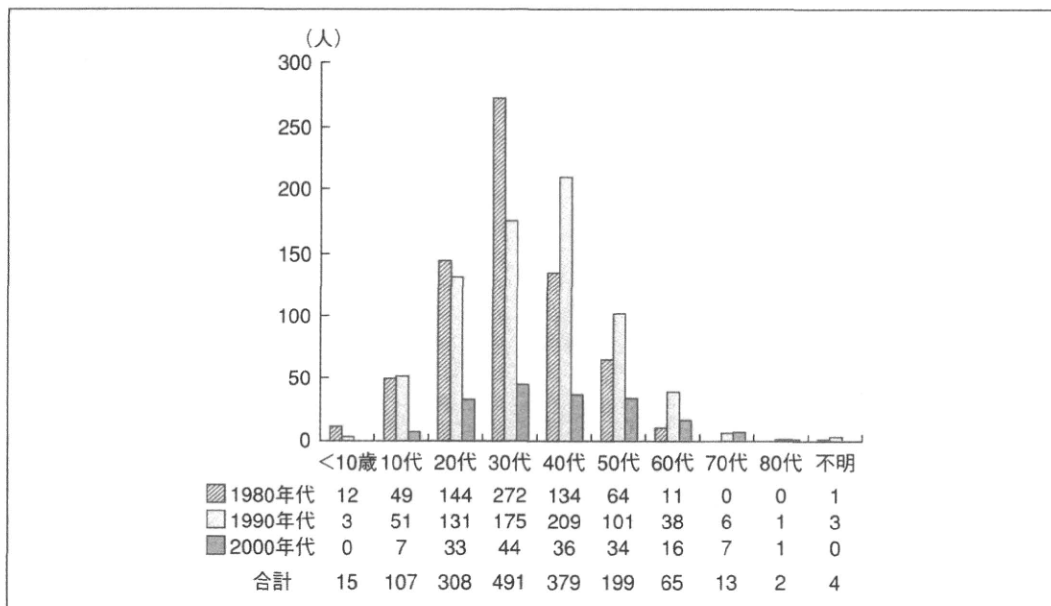


図 4 A 型肝炎の年代別年齢分布 (n=1583)
国立病院機構肝疾患専門医療共同研究データ (文献 2 より引用)

起因ウイルス別急性肝炎の発生頻度は、A 型 36.8%，B 型 27.8%，Non ABC 型 27.0%，C 型 8.0%であった。特に 1983 年と 1990 年には 2 回にわたって A 型肝炎の爆発的流行を認めたが、それ以後の流行は認められず、特に 2003 年以後は顕著に減少している^{1,2)}(図 1)¹⁾。

● 発生時期

A 型肝炎の発生時期に関しては、かつては冬から春にかけて多発するなど季節性がみられたが、2000 年以後は発生頻度の減少とともに、従来ほどの季節性がなくなっている。この理由としては、流行感染例の減少に加えて、冷凍食品の普及や輸入食材の増加など、最近の食物の流通システムの変化なども考えられる (図 2)²⁾。

● 年齢分布

A 型肝炎は一度感染すると再度の感染は起こさない終生免疫が成立する疾患である。わが国の A 型肝炎既感染者の年齢分布をみると、高齢者で高率、若年者では低い HA 抗体陽性率を示しており、年齢依存性である (図 3)³⁾。1945 年

以前 (第二次世界大戦前) の出生者は 100%に近い HA 抗体陽性率を示すも、それ以後に出生した者での HA 抗体陽性率は 10%に満たない。これは、過去に本ウイルスは日本に常在するも、衛生環境の改善とともに劇的に A 型肝炎ウイルス感染の発生が激減したためと考えられる。

A 型肝炎患者の年齢分布に関して検討すると、1980 年代の A 型肝炎患者の年齢分布は 30 代をピークとしていたが、1990 年代は 40 代をピークとし、さらに 2000 年以後は幅広い世代において A 型肝炎患者が発生している (図 4)²⁾。

文献

- 1) 矢野公士 (主任研究者)。国立病院機構共同研究：本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型 (genotype A) 肝炎と E 型肝炎の発生状況に関する研究。2009。
- 2) 矢野公士 (研究代表者)。厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業：経口感染する肝炎ウイルス (A 型、E 型) の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究。平成 21 年度報告書。2010。
- 3) 矢野公士、八橋弘。A 型肝炎の疫学的変遷。肝胆膵 2003；47 (5)：611-6。

急性肝障害

滝川康裕* 鈴木一幸**

岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科学分野 *准教授 **教授

はじめに

急性肝障害はしばしば無症状のため、肝酵素(AST, ALT)を測定しないと早期に発見できないことがある。また、障害の成因と重症度により、不顕性感染から劇症肝炎まで予後が大きく異なる。したがって、診療に当たっては、まず肝障害の可

能性に思い至ることが重要で、肝障害を確認したら次の段階として、速やかに成因を同定、重症度を判定し、専門施設に紹介するか否かを判断する必要がある。

I

肝障害と自覚症状

肝は大きな予備能を有するために、軽度の障害では自覚症状をきたさない。このため、慢性の肝障害では肝硬変に至るまでほとんど無自覚・無症状のこともまれではない。急性肝障害の場合、自覚症状はあったとしても感冒様症状、消化器症状などの非特異的な症状のことが多く、初期には感冒や急性胃腸炎などと診断されることが多い。肝障害に比較的特異的な症候である黄疸でも、「家族に指摘される徴候」とまでいわれる。このため、重篤な肝障害がしばしば見逃される。

一方、各種健康診断で無症状の「肝機能障害」が高頻度(受診者の4人に1人)に見つかり¹⁾、こういった患者に対して、一般病院・専門病院でそれぞれのレベルで二次検診が行われている。二次検診施設の選択は多くの場合、患者の任意であり、昨今の大病院指向の傾向から専門施設に集まりがちで、必要以上の精査が行われる傾向がうかがえる。

以上のことは、肝障害の診療に関して、各地域ごとに専門病院と一般病院がそれぞれの特性を生かした診療ができるよう、紹介・逆紹介の効率よい基準を作る必要性を示している。

教訓

- ・急性肝障害は特異的な症状・所見に乏しく、発見が遅れることがある。感冒様症状、消化器症状を見たら肝障害の可能性を考える必要がある。

Ⅱ 急性肝障害の定義、発見と経過

1 定義

一般に「肝機能検査」と呼ばれるのは、肝・胆道酵素(AST, ALT, LDH, ALP, GGT)、ビリルビンなどであるが、周知のごとく、肝胆道酵素は真の意味での肝機能検査ではなく、肝障害の指標である。真の肝機能検査とは、プロトロンビン時間、血清アルブミンなどの肝合成能やICG検査などの解毒・排泄能検査をいう。したがって、一般に行われる「肝機能異常」は肝障害を意味する。

肝障害が認められた場合は、急性肝障害か慢性肝障害かが問題となる。厳密には6ヵ月以上の肝障害の持続が確認された場合、あるいは肝組織検査で特徴的な所見が得られた場合に慢性の肝障害と診断でき、通常、ワンポイントの臨床検査所見のみで鑑別することは困難である。この点、アメリカの診療ガイドラインでは、AST200IU/L以上、ALT300IU/L以上を基準にすると、いずれも感度・特異度ともに90%以上の確率で急性肝障害を診断できることが示されている²⁾。

2 発見の契機

急性肝障害の患者が発見される契機は、無症状で偶然の臨床検査(定期健康診断、あるいはかかりつけ医の定期検査)で発見される場合と、何らかの症状があって医療機関を受診し、肝疾患が疑われたために検査を受けて判明する場合とがある。

後者の場合は、症状・病歴・身体所見から肝障害を疑うことが大切で、急性肝障害の非特異的症狀(感冒様症状、消化器症状)のなかから、黄疸の初期症状である皮膚掻痒感や尿の濃染を聞き出すことが重要である。

教訓

・急性肝障害を早期に発見するためには、皮膚掻痒感や尿の濃染を聞き出すことと、肝酵素を測定することが大切である。

3 経過

急性肝障害は、大きく肝細胞障害型と胆汁うっ滞型の2つの病型に分けられ、典型的な場合にはその後の成因鑑別に有力な情報となるが、多くの場合、混合した形で認められる。

急性肝障害は、成因が判明してそれが排除されれば、多くの場合、自己終息する。たとえば、A型急性肝炎では、ほとんどが不顕性あるいは自己終息的経過で、致命的な経過をとるのは0.5%以下といわれている。また、血清ビリルビンが15mg/dLを超えるのは10~20%、20mg/dLを超えるのは4%に過ぎない。

一方、まれではあるが、急性肝炎が劇症化する

表1 急性肝炎の劇症化率

成 立	急性肝炎(%) [*]	PT<80%以下の急性肝炎(%) ^{**}
A型肝炎	0.1~0.4	4.1
B型肝炎急性感染	0.24~4.0	17.9
慢性B型肝炎の急性増悪	—	39.1
急性C型肝炎	まれ	14.3
E型肝炎	—	0.0
非肝炎ウイルス急性肝炎(EBVなど)	—	6.3
薬物性肝炎	—	10.9
急性発症自己免疫性肝炎	—	30.8
成因不明(いわゆる非A非B肝炎)	2.3~4.7	29.3
計	—	20.5

*: McNeil: Med J Aust, 141: 637, 1984, Pavaevangelou Hepatology, 4: 369, 1984, Kim WR: Hepatology, 36: 227, 2002 より

** : 文献4) より

表2 劇症肝炎の内科的救命率

成 因	症例数	救命率(%)
A型肝炎	11	54.5
B型肝炎	171	35.7
その他のウイルス	149	24.8
薬物性肝炎	51	35.3
成因不明	5	40.0
計	124	32.0

(厚生労働省: 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究報告, 2003~2007年)

と内科的な救命率は30%程度ときわめて予後不良であることから、急性肝障害の診療に当たっては常に最悪の事態である劇症化を念頭に置いて診療する必要がある。急性肝障害の劇症化率、劇症化後の救命率は成因によりかなり異なる(表1, 2)。また、薬物性肝障害の場合、重篤化するとやはり予後はきわめて不良で、ALTが正常上限の3倍以上に上昇し、血清総ビリルビンが2.0mg/dLを超えた例の10%が死亡する(Hy's rule)といわれて

いる。

以上のように、急性肝障害では成因・重症度により予後が大きく異なることから、まず、成因の同定と重症度の判定が何よりも重要である。

教訓

- 急性肝障害の診療に当たっては、最悪の事態である急性肝不全(劇症肝炎)を念頭に置くことが大切で、そのためには成因の検索と重症度判定が重要である。

Ⅲ 成因の同定と重症度判定

1 成因の同定

急性肝障害の約半分はウイルス性肝炎であり、ついで薬物性肝障害、アルコール性肝障害、自己免疫性肝障害(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎)などがある。アルコール性肝障害は通常、急性肝障害に入れないことが多いが、無症状の肝障害や初診時の肝障害ではアルコールによるものが多く、日常の臨床では急性肝障害として扱われる。また、ALTが300IU/Lを超えることはほとんどないが、過栄養性脂肪肝(NAFLD)も近年著明に増加しており、無症状の肝障害の原因として第一に鑑別すべき疾患である³⁾。

ウイルス性肝炎の原因と診断に必要な検査を表

3に示す。発症年齢、既往歴、家族歴、身体所見を参考に、可能な限り鑑別する必要がある。

薬物性肝障害では病歴が最も大切である。薬品のみではなく、健康食品やサプリメントなども含めて、最近服用した薬物の検討が必要である。DDW-J 2004の診断基準案を参考に診断する。

自己免疫性肝疾患は基本的には慢性肝障害であるが、急性に発症するものや、慢性の経過中に偶然肝障害を指摘されて受診することも少なくない。とくに自己免疫性肝炎は、急性発症型のものは抗核抗体やIgGが典型的でない場合があり、注意が必要である。原発性胆汁性肝硬変は、急性の肝障害をきたすことはまれであるが、自己免疫性

表3 ウイルス性劇症肝炎の成因判定に必要な所見・検査

ウイルス	必須検査	補助的検査	参 考
HAV	IgM HAV抗体		家族内感染の有無
HBV	IgM HBc抗体	HBV DNA	抗体価、病歴、家族歴を参考に判断
HCV	HCV RNA	HCV抗体	発症前のHCV関連情報が必要
HEV	HEV RNA		海外渡航、(ブタ、イノシシなどの)生肉・肝摂取の有無
TTV	TTV DNA		発症前、発症後の経過から判断
EBV	IgM EBV-VCA抗体	IgG EBV-VCA抗体、EBNA抗体、EBEA、EBV DNA	慢性感染の再活性化も考慮(発熱、咽頭発赤、リンパ節腫脹、莓舌、眼瞼浮腫)
CMV	IgM CMV抗体、CMV antigenemia (HRP-C7)	IgG CMV抗体	慢性感染の再活性化も考慮(発熱、リンパ節腫脹、眼瞼結膜充血)
HSV	IgM HSV抗体	IgG HSV抗体	
HHV-6	IgM HHV-6抗体	IgG HHV-6抗体	
ParvovirusB19	IgM Parvovirus B19抗体	Parvovirus B19 DNA	伝染性紅斑小児との接触

表4 「その他の成因」に含まれる鑑別疾患

疾 患	スクリーニング検査	参 考
ヘモクロマトーシス	血清鉄、TIBC (鉄飽和度)、フェリチン	家族歴、皮膚色素沈着、血糖など
ウイルソン病	セルロプラスミン、血清銅、尿中銅	家族歴、精神神経症状、眼所見など
α 1-アンチトリプシン欠損症	α 1-アンチトリプシン	家族歴、呼吸困難など
アジソン病	血清電解質、副腎ホルモンなど	脱力、低体温、色素沈着、助脈など
甲状腺機能異常症	甲状腺ホルモン関連検査	甲状腺機能亢進・低下症状
横紋筋融解症	CK、尿検査	薬物などの誘因、乏尿など
循環障害 (うっ血肝、パッドキアリ症候群など)	心機能検査、画像検査	心不全症状、腹痛、腹水など
自己免疫疾患 (SLE、ステイル病など)	尿蛋白、赤沈、自己抗体、フェリチンなど	発熱、皮疹など
妊娠に伴う肝障害 (急性妊娠性脂肪肝、HELLP症候群)	アンモニア、血小板など	妊娠経過

肝疾患のなかでは最頻であり、中年以降の女性の無症状の肝障害では重要な鑑別疾患である。原発性硬化性胆管炎では、合併する胆管炎のためにALTが300IU/Lを超えることがあり、胆道酵素の値や潰瘍性大腸炎の合併などを参考に鑑別を進める。

「その他」の成因のなかには、希少だが見逃してはならない重要な疾患が多数ある(表4)。

教訓

- 急性肝障害の成因の推定には、病歴が何よりも大切である。
- ウイルスの感染経路と潜伏期や薬物アレルギーなどを念頭に置き、食べ物、旅行、嗜好品、生活歴、薬物、健康食品などについて聞く。

2 重症度判定

血清ビリルビンとらんで、急性肝障害の最も優れた重症度指標はプロトロンビン時間(PT)である。その理由は、凝固因子が肝のタンパク合成能力をリアルタイムで鋭敏に反映するからである。PT 80%以下を示した急性肝障害は、将来劇症化する可能性が否定できないため、厳重に経過観察する必要がある、入院設備をもった各地域の中核病院に紹介するべきである。

PT 80%以下の患者を対象に、予測劇症化確率を計算する劇症化予知式が岩手医科大学消化器・

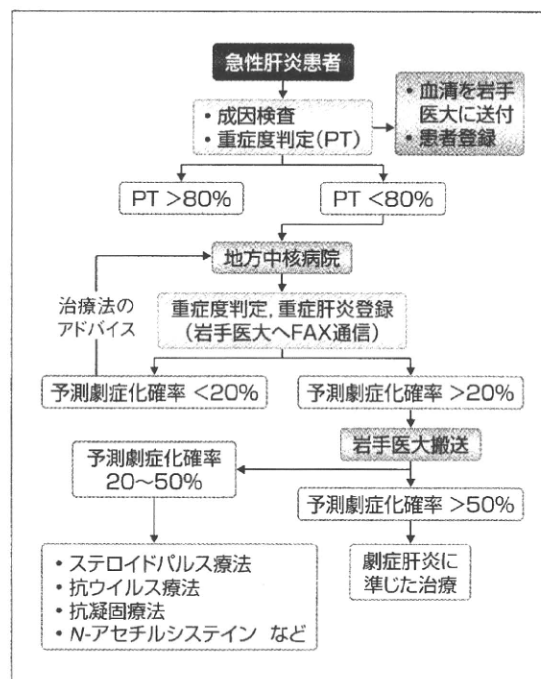


図1 急性肝障害の患者管理システム
岩手医科大学を中心とする多施設共同管理システム。

肝臓内科のホームページ(<http://intmed1.iwate-med.ac.jp/>)で提供されている。

劇症化の可能性が高い場合は、人工肝補助などの対処が迅速に行える専門施設で管理すべきである。筆者らの地域では、予測劇症化確率20%以上は専門施設(岩手医科大学消化器・肝臓内科)に搬送することとしている⁴⁾が、各地域の実情に合わせて、このような共同管理体制を構築することが望まれる(図1)。

血清ビリルビンやPT以外に、急性肝障害の重症度判定に有効な一般検査を表5に示す。

教訓

- 急性肝障害の治療法は重症度により大きな幅があり、重症度により紹介先医療機関を選択すべきである。
- プロトロンビン時間などを参考に重症度を判定し、しかるべき医療機関に紹介することが望ましい。

表5 急性肝障害の重症度判定に有効な一般検査

- プロトロンビン時間、ヘパラスチンテスト
- 血清総ビリルビン、直接・間接ビリルビン比
- ヒト肝細胞増殖因子
- HDL-コレステロール
- 血清アンモニア
- 血漿遊離アミノ酸(Fischer比)
- 尿素窒素、血糖、総コレステロール
- 白血球、血小板

IV

紹介までにすべきこと・避けるべきこと

急性肝障害の診療に当たっては、先にも述べたように、速やかな成因判定と重症度判定が重要である。成因の判定にはこれまで述べたように、家族歴・旅行歴・服薬歴も含めた詳細な病歴の聴取が不可欠である。

次に、ウイルス血清学的検査をはじめとした各種検査が重要で、しかも初期の血清がきわめて重要であることから、必要性を説明したうえで患者の承諾を得て、血清を凍結保存しておくことが望ましい。こうすることによって、保険適応上、一般病院では不可能な検査でも、研究機関で検査することが可能になり、稀少な感染症が発見されることもあり得る。

また、健康食品なども含めた服用薬物は、後に

薬物リンパ球刺激試験に用いる可能性もあり、保存を指導すると同時に服用期間の詳細な記録をとることが重要である。

また、急性肝障害では原則として一切の薬物を中止することが望ましいことと、急性肝障害発症後の薬物投与が劇症化に関与しているとの報告もある。さらに、ヘルペス属の感染症では薬物過敏になっていることもある。肝障害を呈した患者の感冒様症状や消化器症状に対し、安易な対症療法は極力避けるべきである⁵⁾。

教訓

- 急性肝障害の初期診療では、詳細な病歴聴取、血清保存、被疑薬物の保存が大切であると同時に、安易な薬物投与は慎む必要がある。



参考文献

- 1) 笹森典雄：2008年人間ドック全国集計成績。人間ドック，24：71-118，2009。
- 2) Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al：Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Recommendations for use laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem, 46：2050-2068, 2000.
- 3) Ishikawa K, Nitatori T, Nakakarumai C, et al：Frequency of fatty liver in the medical screening and clinical significance in residents in Iwate Prefecture：etiological relationship with metabolic syndrome. 岩手県立大学看護学部紀要，11：23-31，2009。
- 4) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H：Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. J Hepatol, 51：1021-1029, 2009。
- 5) Bernuau J：Acute liver failure：avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. J Hepatol, 41：152-155, 2004。

プロトロンビン時間による肝障害の評価

Prothrombin Time as a Liver Function Test

滝川康裕¹⁾ 鈴木一幸¹⁾ 持田 智²⁾

■はじめに

プロトロンビン時間(PT)をはじめとする凝固検査は、肝障害の優れた指標として古くから用いられており、PTを採用した数多くの肝疾患予後評価基準が、世界中で使用されている。しかし、その表記法は(延長)秒数、活性%, INRなど様々であり、しかも測定法の標準化もなされていないのが現状である。本稿では、肝疾患における凝固検査の意義、検査法の現状、今後の展望などについて述べる。

■肝障害指標としての凝固検査の意義

PTが肝機能の指標として用いられる理由は、肝の蛋白合成能を的確に表すからである。すなわち、血液凝固因子のほとんどが肝細胞で特異的に生成・分泌される糖

タンパクであることから、その血漿濃度を反映する凝固時間は肝の蛋白合成能を表わすことになる。しかも、凝固因子の血中半減期は数時間から数日と極めて短いため、PTはリアルタイムの肝の蛋白合成能を表わす。Fig. 1は劇症肝炎に対する血漿交換前後のPTの推移を示したものである。血漿交換前に30%程度であったPTは血漿交換直後には70%程度にまで上昇するが、その後速やかに減少し、24時間でほぼ前値に戻る。この推移からも明らかに、補充した血漿中の凝固因子は極めて短時間に血中から消失するため、24時間後のPTは肝の本来の蛋白合成能を的確に反映することがわかる。したがって、連日血漿交換で凝固因子を補充するような場合でも、血漿交換直前のPTは、患者の病態を正確に反映する(Fig. 2)。

半減期が短いことに加えて、肝細胞での凝固因子の合成が栄養状態の影響を受けにくいことも、肝機能指標と

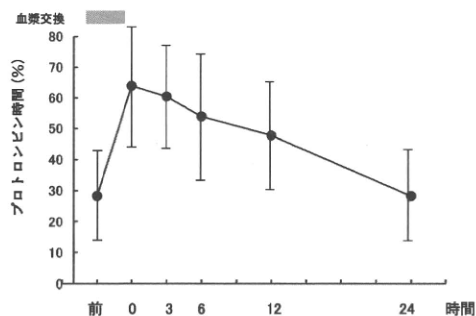


Fig. 1 血漿交換前後のPTの推移：岩手医大消化器・肝臓内科

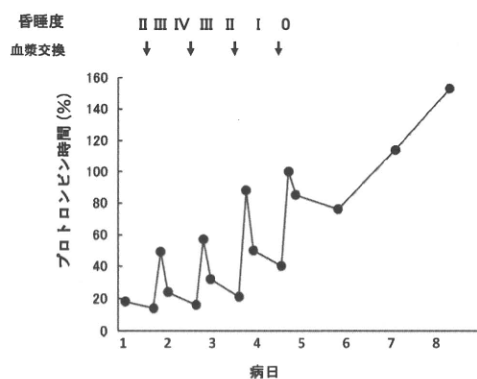


Fig. 2 血漿交換治療中のPTの推移：岩手医大消化器・肝臓内科

¹⁾岩手医科大学 消化器・肝臓内科

²⁾埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

Table 1 劇症肝炎の診断基準（第89回日本消化器病学会総会，2003年），抜粋

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

して有利な点である。これは、アルブミンやコリンエステラーゼが栄養状態の影響を受け易く、半減期の比較的長い蛋白であることと対照的である。

以上の点から、PTは肝の蛋白合成能、ことに急性肝障害時の合成能の指標として優れており、日本の劇症肝炎の診断基準¹⁾（Table 1）に採用されている。劇症肝炎は、基本的には肝性脳症を来した急性肝炎であるが、発現した意識障害が確かに“高度の肝機能障害に基づいて”いることの客観的証拠として、PT40%以下が採用されたといえる。40%という値は、急性肝炎の予後を判別するカットオフポイントとして定められた。

■凝固検査による肝障害指標の現状

Table 2に、現在、普及している肝障害の基準と採用されている指標を示す^{1)~9)}。すべての基準にPTが採用されていることから、肝障害の重症度評価法としてPTの重要性は国際的にも認められているといえる。しかし、その表記法をみると、(延長)秒数、%表記、INRなど様々で未だに統一されておらず、米国はINRをそのまま肝障害にも採用し、ヨーロッパでは英国が秒数表記、フランスは%表記を採用している。わが国では、%表記が基準として採用されているが、これまで施設間較差の大規模な検討はなされていない。

わが国の重症肝炎に関する多施設集計から、PT表記

法の妥当性を検討した結果を以下に示す。1983年から1997年に毎年集計された劇症肝炎全国集計例1309例の昏睡発現時のPTの値を見ると（Fig. 3）、10%代にピークを持つやや右裾広がりの分布を示し、40%以下の症例が94.1%を占めた。この傾向は年代によっても変化なく、1983～1987年91.5%、1988～1993年95.8%、1994～1997年99.0%であった。したがって、劇症肝炎にみられる意識障害が“高度の肝機能障害”による結果であることを裏付ける指標として、PT40%はほぼ適切な基準であり、多施設集計でも機能しうると考えられた。

また、PTが80%以下を示した急性肝炎の劇症化率（昏睡発現率）を全国主要施設を対象に調査した結果（Fig. 4）では、PT40%を境に劇症化率が大きく上昇しており、劇症化予知の判定基準にPTが採用された¹⁰⁾。さらに、これを基準にプロスペクティブに行なった検討でも劇症化予知式が有効に機能することが示されている。以上の結果から、急性肝障害の重症度の指標として、PTの%表記は、少なくとも日本国内では有効に機能していると考えられる。

しかし、PTの施設間較差の問題はこれまで数多く指摘されており、PTを真に国際的な肝障害指標にするためには、表記法の統一も含めた標準化が望まれる^{11)~12)}。

Table 2 主な肝重症度の基準と用いられている項目

	PT	総ビリルビン	アルブミン	他	PT 表記法	文献
急性肝不全の診断						
日本	○			昏睡	%	1)
フランス	○			V因子、昏睡	%	2), 3)
USA	○			昏睡	INR	4)
肝硬変の重症度						
Child-Pugh スコア	○	○	○	腹水、昏睡度	秒	5)
肝移植適応						
日本	○	○		昏睡、臨床病型	%	6)
King' s College	○	○		成因、年齢、臨床病型	秒	7)
USA (MELD)	○	○		クレアチニン	INR	8)
重症アルコール性肝炎						
Discrimination F.	○	○			秒	9)

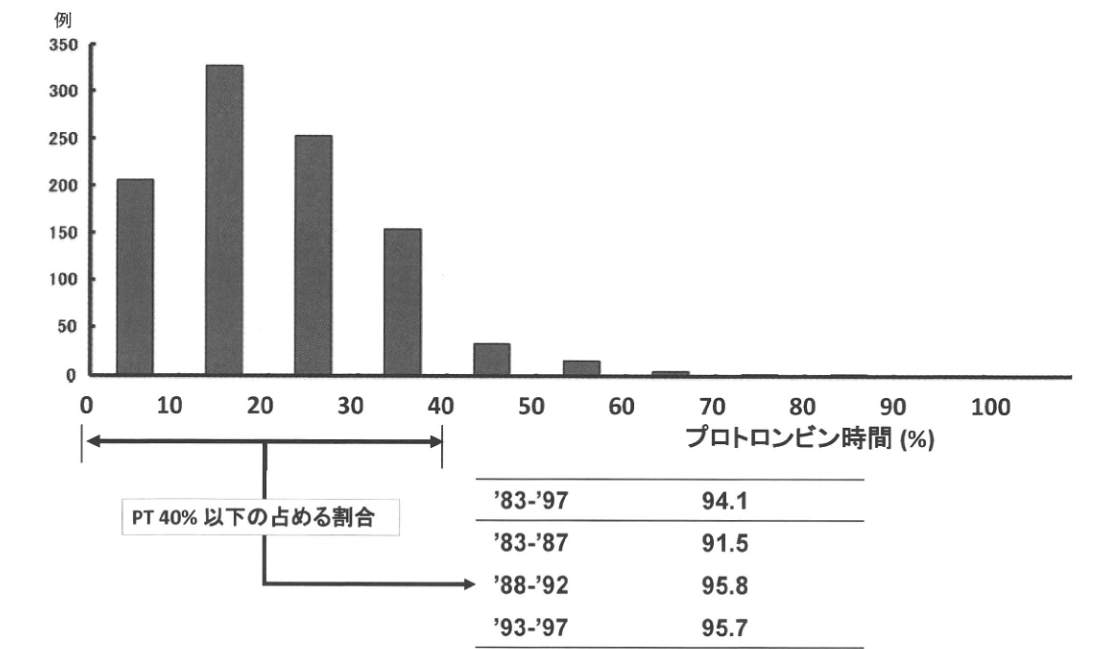


Fig. 3 昏睡発現時のPT(%)の分布；'83-'97劇症肝炎全国集計1309例

■肝障害指標としてのPT標準化の試み

肝疾患以外では、経口抗凝固療法薬による治療のモニタリング指標としてINRが開発された。INRは国際的に普及しているため、肝疾患の指標としてのPT表記にもINRをそのまま用いる傾向が見られる。特に米国が急性肝不全の基準、肝移植の優先順位の基準（Model for end-stage liver disease: MELD score）にINRを採用している⁸⁾。

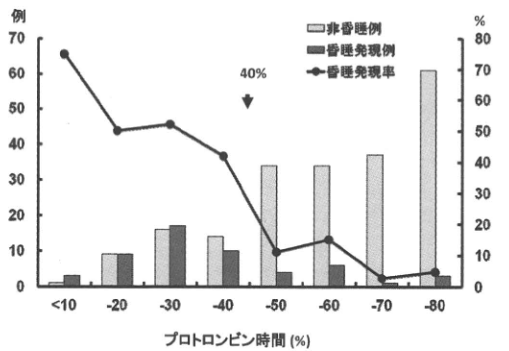


Fig. 4 プロトロンビン時間と昏睡発現との関連：PT80%以下急性肝炎全国集計 厚生省班会議

INRの算出に用いるInternational sensitivity index (ISI)は、あくまでワーファリン治療患者の凝固時間延長に対する試薬の感度であり、この値が、肝疾患患者のPT凝固時間延長にもそのまま当てはまるとは限らない。その理由は、ワーファリン治療患者の血漿では、ビタミンK依存性凝固因子（II，VII，IX，X）のみが低下しているのに対し、肝疾患患者ではVIII因子以外のほぼすべての凝固因子が低下していると考えられるからである。

事実、急性肝不全の肝障害の評価には%表記の方が試薬間較差が少なく標準化に適しているという報告が見られる¹³⁾。これは、%表記の求め方が、標準血漿の単純倍数希釈系を検量線に用いており、肝疾患にみられる一様な因子活性低下に類似しているためかも知れない。また、INRに関しては、肝疾患患者特有のISIを求め、独自のINRを定めるべきだという主張も見られる¹⁴⁻¹⁵⁾。しかし、一方では、INRが“標準化”された唯一のPT表記法であり、目的とする肝疾患の予後推定効率が優れている（C係数=0.8）ことを考慮すれば、現行のINRをそのまま肝疾患に適用すべきだという現実的な意見も見られる¹⁶⁾。

このような国際的な状況を踏まえて、わが国では、厚生労働省「難治性の肝疾患に関する調査研究」班（研究班、班長：鹿児島大学 坪内博仁教授）の劇症肝炎分科会、

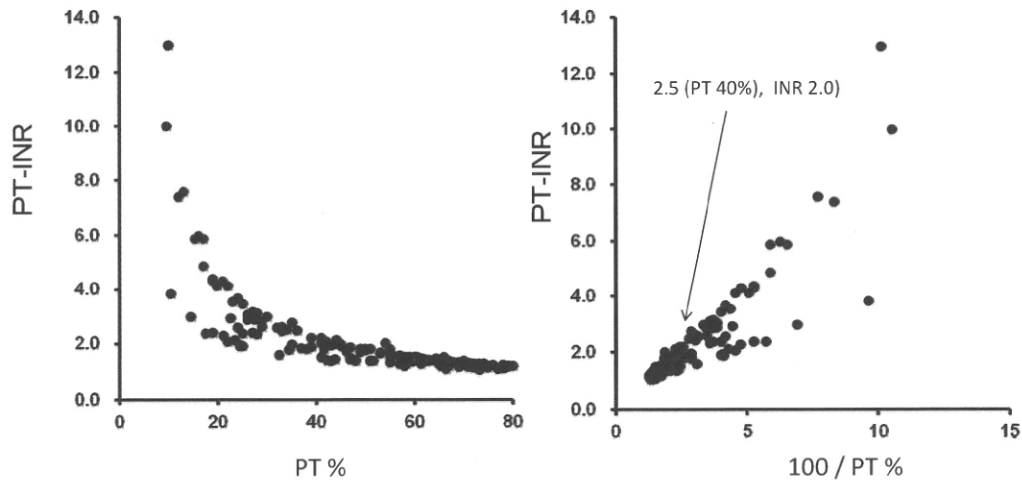


Fig. 5 急性肝炎におけるPT%表示とINRとの関連：PT80%以下の急性肝炎の全国調査

ワーキンググループI（委員長：埼玉医科大学 持田智教授）で、PT測定標準化に向けた検討が進められている。

班会議の研究の一環として、急性肝障害の%表記とINRとを多施設で比較した成績を示す。2006年にPT80%以下を示した急性肝障害に関する全国調査を行った際、257例中179例が両表記法を併記していた。PT%の逆数とINRは直線相関を示し、 $100/PT(\%) = 0.789 \times INR + 0.028$ ($r = 0.892$, $p < 0.001$)の回帰直線が得られた¹⁷⁾ (Fig. 5)。この式から得られるPT40%相当のINRは2.0であったが、この付近のINRは施設間の較差が大きく、1.5～2.5程度の分布を示した。この較差がINR、%表記のいずれのパラッキに由来するのかは明らかではない。また、2007年に行なった、研究班内の主要施設のアンケート調査では、同一施設内あるいは同一試薬、同一機器を用いた施設間では、INRと%表記との安定した相関が見られ、施設間較差も認められないが、使用試薬の異なる施設間では、特にPT40%以下の領域での施設間較差が大きいたことが明らかとなっている。すなわち、施設間較差の主たる要因は、当然ながら使用する試薬、機器にあると考えられる。現在、調査対象施設を広げてPT試薬・機器とPT%、INRとの関連について実態調査とともに、診断基準への両表記法併記が検討されている。

■おわりに

肝障害の指標として、PTが最も有用であることは国際的に認められているにもかかわらず、測定法はおろか

表記法さえも標準化されていないのが現状である。近年、種々の重症度指標が国を超えて用いられる傾向が顕著になっていることから、PT標準化の議論も活発化しており、近い将来、これが達成されることが期待される。

文 献

- 1) 犬山シンポジウム記録刊行会. A型肝炎・劇症肝炎. 第12回犬山シンポジウム, 中外医学社; 東京 1982;110-230.
- 2) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
- 3) Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Bernuau Lancet* 1993;342:252-253. Rossaro L, Lee W an the acute liver failure study group. Acute liver failure: early referral is the Key. *Prac Gastroenterol* 2004;28:15-42.
- 4) Rossaro L, Lee W and the acute liver failure study group. Acute liver failure: early referral is the Key. *Prac Gastroenterol* 2004;28:15-42.
- 5) Pugh RNH, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;69:646-669.
- 6) 杉原潤一, 内藤智雄, 石木佳英ほか. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究：日本急性肝不全研究会1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯. *肝臓* 2001;42:543-557.
- 7) O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
- 8) Kamath, P, et al. A model to predict survival in

- patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- 9) Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199.
- 10) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, et al. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatol* 2009;51:1021-1029.
- 11) Palareti G, Coccheri S, Poggi M. Et al. Oral anticoagulant therapy control: Evidence that INR expression improves the inter-laboratory comparability of results^the Bologna oral anticoagulant control exercise. *Thromb Haemostas* 1987;58:905-910.
- 12) 福武勝幸. プロトロンビン時間測定法とInternational Normalized Ratio (INR)～血液凝固検査における標準化と制度管理における役割と問題点. *JJCLA* 1995;20:105-111.
- 13) Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996;24:1392-1394.
- 14) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignari M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46: 520-527.
- 15) Bellest L, Eschwege V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46: 528-534.
- 16) Kamath PS, Kim WR. The International normalized ratio of prothrombin time in the Model for end-stage liver disease: a reliable measure. *Clin Liver Dis* 2009;13:55-61
- 17) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Fujiwara K, Omata M, The fulminant hepatitis study group of Japan. Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:359-364.

乾燥A型肝炎ワクチン

神田 達郎* 横須賀 収*

索引用語：A型肝炎，ユニバーサルワクチンプログラム，GL37，KRM003

1 はじめに

A型肝炎ウイルス(HAV)は全世界各地に分布している(表1)。急性肝炎の主要な原因の一つであり、その約0.5～1%に劇症肝炎を引き起こし¹⁾、時に致命的となることがある。感染のルートは主に経口感染であり、汚染された水、食物の摂取および、患者の家族内などで感染が認められる。感染の既往のない者、A型肝炎ワクチン接種を受けていない者にその感受性が認められる。ここ数年隣国の韓国ではA型肝炎が大流行しており Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC)の報告²⁾によると2009年の患者数は15,231名であったとのことである。一方、本邦では公衆衛生環境改善に伴い、近年急性A型肝炎患者数は激減している³⁾。それに伴い本邦ではA型肝炎に対するユニバーサルワクチンプログラムが行われていないことも加わりA型肝炎の抗体保有者の平均年齢は高齢にシフトしており、いつ流行が起きても不思議でない状況下にある。

そこで本稿では本邦で開発され、現在使用可能な乾燥A型肝炎ワクチンについて述べさせていただく。

2 A型肝炎ウイルスの構造

ピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類される約7,500 baseの(+)鎖一本鎖RNAウイルスであり、全世界での年間患者数は1,000万人程度と推測されている。そのウイルスゲノムは5'非翻訳領域と3'非翻訳領域に挟まれた一つの翻訳領域(Open Reading Frame)をコードしている。5'非翻訳領域はInternal ribosomal entry site (IRES)を形成しCap非依存性の翻訳を担う(図1)⁴⁾。翻訳されたタンパク質(P0)はウイルスプロテアーゼ3Cにより下記に述べるウイルスタンパクにそれぞれプロセッシングされる⁵⁾。N末端側はウイルス構造タンパク質(P1)でVP4, VP2, VP3, VP1をコードし、C末端側は非構造タンパク質2A, 2B, 2C (以上P2), 3A, 3B, 3C, 3D (以上P3)をコードする。また、HAVのジェノタイプは少なくとも7種類知ら

Tatsuo KANDA et al : HAV vaccine in Japan

*千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 [〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1]

表1 世界各地における2005年におけるA型肝炎の流行頻度の推定(文献8より改変引用)

地区名	国名	流行頻度 ^A	エビデンス ^B
アジア・太平洋(高収入)	日本, 韓国, シンガポール	極低	高
中央アジア	ウズベキスタン, カザフスタン アゼルバイジャン	中間	極低
東アジア	中国	低	高
南アジア	インド, パキスタン, バングラデシュ	高	高
東南アジア	インドネシア, フィリピン, ベトナム	低	低
オーストラリア	オーストラリア, ニュージーランド	極低	中間
カリビアン	キューバ, ドミニカ共和国, ハイチ	低	極低
中央ヨーロッパ	ポーランド, ルーマニア	低	低
東ヨーロッパ	ロシアなど	低	低
西ヨーロッパ	ドイツ, フランス, 英国	極低	高
ラテンアメリカ (Andean)	ペルー, エクアドル, ボリビア	中間	低
ラテンアメリカ (Central)	メキシコ, コロンビア, ベネズエラ	中間	低
ラテンアメリカ (Southern)	アルゼンチン, チリ, ウルグアイ	中間	中間
ラテンアメリカ (Tropical)	ブラジル, パラグアイ	中間	高
北アフリカ, 中近東	エジプト, イラン, トルコ	中間	中間
北アメリカ(高収入)	アメリカ合衆国, カナダ	極低	高
オセアニア	パプアニューギニア, フィジー, ソロモン	中間	極低
中央アフリカ	コンゴ, アンゴラ	高	極低
東中央アフリカ	エチオピア, タンザニア, スーダン	高	極低
南アフリカ	南アフリカ, ジンバブエ, ナミビア	高	低
西中央アフリカ	ナイジェリア, ガーナなど	高	極低

A: 高, 90%以上が10歳までに免疫を獲得; 中間, 50%以上が15歳までに免疫を獲得; 低, 50%以上が30歳までに免疫を獲得, 極低, 30歳までに免疫の獲得が50%未満.

B: 高, 1980年以降この地区の各国に関する5文献以上の報告がある; 中間, 3文献-5文献未満の報告; 低, 1文献-3文献未満の報告; 極低, 1文献未満の報告.

れているが血清型は1種類である.

3

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン (エイムゲン, 化学及血清療法研 究所, 以下化血研)

本邦におけるA型肝炎ワクチンの開発と歴史は表2に示した. 1995年から希望者に対する任意接種が可能である. 現在の製造元は化血研一社のみとなっている.

エイムゲンは感染研の森次らにより樹立されたアフリカミドリザル腎臓由来細胞GL37でHAVジェノタイプIIIB株KRM003を培養

し, 酵素学的処理, 有機溶媒そしてゲルろ過などにより高度精製し, 不活化後安定剤を加え, 凍結乾燥した不活化ワクチンである(表2)⁶⁾. 本邦でみられるジェノタイプは主にIAおよびIIIAであるが血清型は1種類であり効果的には問題はない.

エイムゲンは製造工程でウシの血液由来成分(血清), ウシの脾臓由来成分(デオキシリボヌクレアーゼI, リボヌクレアーゼA), ブタの脾臓由来成分(トリプシン)を使用しているが安全性に問題はなく, 保存状態が凍結乾燥で安定性に優れている. 温度10℃