

situation was found in the analysis of patients who had received liver transplantation. The significance of such minor terminal nodes (leaves) constructed with small numbers of patients should be further validated in patients enrolled in the nationwide survey since 2008.

Liver transplantation was performed in 221 (21.6%) of the 1,022 patients enrolled in the study. These patients were excluded from the subjects used for the formation and validation of the decision tree algorithms. However, we evaluated the possible outcomes of these patients using the established algorithms. To our surprise, as shown in Table 4, 33% of the transplanted patients were classified into the categories showing a predictive mortality rate of less than 50% both at the onset of hepatic encephalopathy and at 5 days later. We note particularly that there existed 53 of 211 transplanted patients (25.1%) belonging to category-1G, with predictive mortality rates of 25.0 and 29.0%, respectively, in patients used for the formation and those used for the validation of the algorithms. Thus, the clinical features of transplanted patients should, in the future, be evaluated retrospectively with reference to peripheral blood platelet counts and the etiology of liver injury, as well as serum bilirubin concentration, the items responsible for classification as category-1G. Also, it should be noted that 16 of 112 patients (14.3%) were classified as category-2C at 5 days after the onset of hepatic encephalopathy. The significance of category-2C, characterized by items such as cerebral edema, liver atrophy, and cardiac failure, should be investigated further.

In Europe and the United State, the indications for liver transplantation in patients with ALF have been evaluated based on the guidelines proposed by O'Grady et al. [28], in which the prognosis was estimated differently in patients with liver failure due to acetaminophen intoxication and those with liver failure caused by viral hepatitis and drug allergy-induced liver injury. In the former category of patients, the prognosis was estimated based on three parameters: arterial blood pH, peak prothrombin time, and the serum creatinine level. In contrast, in the latter category of patients, the prognosis was determined based on 5 parameters: etiology of the disease, age of the patient, the duration of jaundice before the onset of hepatic encephalopathy, peak prothrombin time, and the serum bilirubin level. Thus, the usefulness of our novel model based on the decision tree analysis should also be evaluated in ALF patients in Europe and the United States, especially in those with acute liver failure due to viral hepatitis and drug allergy-induced liver injury, in comparison with the guidelines proposed by O'Grady et al. [28]. However, it should be kept in mind that the purpose of our model is to predict the possible mortality rates of ALF patients, but not to determine the indication for liver transplantation automatically. In our model, cerebral edema and cardiac

failure, which may disallow the patients from receiving liver transplantation, are included as split items. Liver transplantation cannot be performed for patients showing high mortality rates due to complications caused by ALF that correspond to items that are contra-indications for surgical procedures.

In conclusion, we have developed a novel model consisting of two algorithms for predicting the outcome of ALF patients at the onset of hepatic encephalopathy and at 5 days later, through decision tree analysis. This system may be useful to determine the indication for liver transplantation, because the mortality rates can be estimated by the algorithms with high accuracy rates, which were similarly high both before and after validation.

Acknowledgments This study was supported by a Health Labor Sciences Research Grant, Research on Measures for Intractable Diseases, from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Conflict of interest Hirohito Tsubouchi received research grants and lecture fees from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., and MSD. Satoshi Mochida received research grants from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., MSD, and Toray Industries, Inc., and lecture fees from MSD.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res.* 2011;41:805–12.
2. Inuyama Symposium Kiroku Kanko-Kai. The proceedings of the 12th Inuyama symposium. Hepatitis type A and fulminant hepatitis. Chugai Igaku-sha, Tokyo. 1982 (in Japanese).
3. Mochida S, Fujiwara K. Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. 2. Recent advances in acute and fulminant hepatitis in Japan. *Intern Med.* 2001;40:175–7.
4. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed in annual nationwide survey. *Hepatol Res.* 2008;38:646–57.
5. Sugihara J, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Naiki T, Koshino Y, et al. A multicenter study on the prognosis and indication of liver transplantation for fulminant hepatitis in Japan: details of decision of the guideline for liver transplantation in Japanese Acute Hepatic Failure Study Group (1996). *Acta Hepatol Japonica.* 2001;42:543–57 (in Japanese).
6. Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res.* 2008;38:970–9.
7. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, et al. Novel classification of acute liver failure

- through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome. *J Gastroenterol.* 2011;46:1127–35.
8. Kohonen T. *Self-organizing maps.* Berlin: Springer; 2001.
 9. Talbi ML, Charef A. PVC discrimination using the QRS power spectrum and self-organizing maps. *Comput Methods Programs Biomed.* 2009;94:223–31.
 10. Basara HG, Yuan M. Community health assessment using self-organizing maps and geographic information systems. *Int J Health Geogr.* 2008;30(7):67.
 11. Tsunedomi R, Iizuka N, Hamamoto Y, Uchimura S, Miyamoto T, Tamesa T, et al. Patterns of expression of cytochrome P450 genes in progression of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* 2005;27:661–7.
 12. Haydon GH, Hiltunen Y, Lucey MR, Collett D, Gunson B, Murphy N, et al. Self-organizing maps can determine outcome and match recipients and donors at orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2005;79:213–8.
 13. Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, et al. Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. *FEBS Lett.* 2004;578:10–20.
 14. Gebbinck MS, Verhoeven JT, Thijssen JM, Schouten TE. Application of neural networks for the classification of diffuse liver disease by quantitative echography. *Ultrason Imaging.* 1993;15:205–17.
 15. Takasaki S, Kawamura Y, Konagaya A. Selecting effective siRNA sequences based on the self-organizing map and statistical techniques. *Comput Biol Chem.* 2006;30:169–78.
 16. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34:625–31.
 17. Bellazzi R, Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: current issues and guidelines. *Int J Med Inform.* 2008;77:81–97.
 18. Luk JM, Lam BY, Lee NP, Ho DW, Sham PC, Chen L, et al. Artificial neural networks and decision tree model analysis of liver cancer proteomes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361:68–73.
 19. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsuhashi H, Watanabe H, Saito H, Nakao K, et al. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepato Res.* 2011;41:564–71.
 20. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, et al. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011 (Epub ahead of print).
 21. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, et al. Pretreatment prediction of response to peg-interferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46:401–9.
 22. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, et al. Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis. *J Med Virol.* 2011;83:445–52.
 23. Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, Koh I. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs.* 1996;20:1169–72.
 24. Sekido H, Matsuo K, Takeda K, Ueda M, Morioka D, Kubota T, et al. Usefulness of artificial liver support for pretransplant patients with fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.* 2004;36:2355–6.
 25. Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshida M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:4109–12.
 26. Kubota T, Sekido H, Takeda K, Morioka D, Tanaka K, Endo I, et al. Acute hepatic failure with deep hepatic coma treated successfully by high-flow continuous hemodiafiltration and living-donor liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2003;35:394–6.
 27. Inoue K, Kourin A, Watanabe T, Yamada M, Yasuda H, Yoshida M. Plasma exchange in combination with online-hemodiafiltration as a promising method for purifying the blood of fulminant hepatitis patients. *Hepato Res.* 2008;38:S46–51.
 28. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439–45.

<症例報告>

A 型肝炎ウイルスの分子系統解析により感染時期・地域が推定された
輸入 A 型肝炎の 2 例

小畑 達郎^{1)*} 巽 亮二¹⁾²⁾ 竹本 隆博¹⁾ 田中 俊樹¹⁾ 平田 邦明¹⁾
 関岡 敏夫¹⁾ 竹田 彬一¹⁾ 石金 正裕³⁾ 横田 和久³⁾ 名取洋一郎³⁾
 池谷 敬⁴⁾ 古川 恵一³⁾ 川上 万里⁵⁾ 高橋 雅春⁶⁾ 岡本 宏明⁶⁾

要旨：症例 1 は 30 歳男性。2012 年冬，発熱，嘔吐，下痢を主訴として当院初診。AST/ALT：1141/1980(IU/L)，T-Bil：7.55 mg/dL，IgM-HAV 抗体陽性で A 型急性肝炎と診断した。インドネシアを含む東南アジア諸国への頻回の海外出張歴があり，輸入肝炎が疑われた。症例 2 は 38 歳男性。2012 年春（インドネシア滞在中）に 40℃ に至る発熱・悪寒を認め，現地の病院を受診するも原因不明とされて，帰国後当院初診。AST/ALT：835/1780(IU/L)，T-Bil. 2.2 mg/dL，IgM-HAV 抗体陽性で A 型急性肝炎と診断した。両症例の血清から HAV-RNA が検出され，分離された HAV の分子系統解析により，インドネシア滞在中に現地で感染したと推定され，両症例の HAV 株は 99.3% の塩基配列の一致を示した。HAV 侵淫度の高い国や地域への渡航前には HA ワクチンの接種が望まれる。

索引用語： A 型肝炎 輸入肝炎 分子系統解析 HAV 遺伝子型
インドネシア

緒 言

国立病院機構の臨床共同研究によるとわが国の A 型肝炎は 1990 年の大流行の後より減少傾向を示し，広域流行のあった 2010 年にやや増加したが基本的に 2004 年以降，発生数は低値横ばいの状態が続いている¹⁾。一方全世界では米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が住民の A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体保有率の cross-sectional study により各国の HAV 侵淫度を high, intermediate, low と very low の 4 段階に分けているが²⁾，我が国と社会的・経済的につながる深い東アジア・東南アジア諸国は 2012 年版ではインド・ネパール・チベットを除いて low risk グルー

プに入った。しかし韓国・日本を除く東アジア・東南アジア諸国は 2008 年以前には high risk と分類されていたのであり³⁾，我が国の A 型肝炎において，これらの国々や中国滞在中に感染を受けた，いわゆる輸入 A 型肝炎が近年増加している⁴⁾。

我々はインドネシア滞在中に感染したと考えられる 2 例の邦人輸入 A 型肝炎を経験した。2 症例から分離された HAV の塩基配列を分子系統学的に解析すると，互いの塩基配列は 99.3% の一致率を示し，インドネシア報告例と同一クラスターを形成していた。HAV の分子系統学的解析から，各々 2011 年 11 月から 12 月，2012 年 3 月から 4 月のインドネシア滞在中に当地の HAV に感染したと推定可能であったため，臨床経過とともに報告する。

症例 1

症例：30 歳男性。
 主訴：発熱，嘔吐，下痢。
 既往歴：特記事項なし。
 家族歴：特記事項なし。

1) 宇治徳洲会病院消化器内科
 2) 現：札幌東徳洲会病院消化器内科
 3) 聖路加国際病院内科・感染症科
 4) 聖路加国際病院消化器内科
 5) 岡山済生会総合病院肝臓病センター
 6) 自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門
 *Corresponding author: aaacr702@kcat.zaq.ne.jp
 <受付日2012年8月1日><採択日2012年9月20日>

Table 1 Laboratory data on admission (Case 1)

(Peripheral blood)		(Blood Chemistry)		(Serological test)	
WBC	2700 / μ l	TP	6.4 mg/dl	ESR (1 h)	24 mm
Stab	1.0 %	Alb	3.6 mg/dl	ANA	\times 160
Seg	63.0 %	T-Bil.	7.10 mg/dl	Homogeneous	\times 160
Lymph	30.0 %	D-Bil.	4.7 mg/dl	Speckled	\times 160
Eosino	0.4 %	AST	1047 IU/L	ASMA	(-)
Baso	0.6 %	ALT	1902 IU/L	AMA	(-)
Mono	5.0 %	LDH	453 IU/L	AMA-2	(-)
RBC	480×10^4 / μ l	ALP	593 IU/L	IgG	1355 mg/dl
Hb	13.6 g/dl	GGT	234 IU/L	IgA	271 mg/dl
Ht	39.3 %	ChE	177 IU/L	IgM	682 mg/dl
plt	13.0×10^4 / μ l	CK	18 IU/L		
		Amyl	31 IU/L	IgM-HAVAb	(+) (4.3)
(Coagulation)		Glucose	168 mg/dl	HBsAg	(-)
PT	97.9 %	BUN	6.5 mg/dl	IgM-HBcAb	(-)
INR	1.01	Cr	0.84 mg/dl	HBV-DNA (TaqMan PCR)	(-)
Fibrinogen	228 mg/dl	Na	140 mEq/dl	HCVAb	(-)
		K	3.8 mEq/dl	HCV-RNA (TaqMan PCR)	(-)
(Urinalysis)		Cl	104 mEq/dl	IgA-HEVAb	(-)
Bil.	(2+)	NH ₃	62 μ g/dl	HEV-RNA (RT-PCR)	(-)
Urobil.	(\pm)	CRP	0.78 mg/dl		
Glucose	(-)			IgM-EBV VCAAb	<10
protein	(-)			EBV-EBNA	\times 160
				IgM-CMVAb	(-)

生活歴：京都府在住の邦人会社員（海外営業）で、頻回の海外出張歴がある。出張先での生水・生ものの飲食は慎んでいたが、インドネシアでは週 1 回は生のマンゴーを摂食していたという。飲酒歴はウイスキーダブルポイント 1 杯およびビール 200 ml/日（純エタノール換算 30 g/日） \times 8 年。牡蠣やイノシシ・シカ肉摂取や加熱されていないブタ肉の摂食歴はない。また、海外出張を開始するにあたって、HA ワクチン・HB ワクチンの接種は受けていなかった。

現病歴：入院 7 日前より発熱、倦怠感が出現した。発熱、嘔吐、下痢を主訴として 2012 年 1 月中旬当院を初診した。初診時採血で AST/ALT : 1141/1980 (IU/L), ALP/GGT : 663/261 (IU/L), T-Bil. : 7.55 mg/dL と、顕性黄疸を伴う高度な肝障害を認めた。急性肝炎が疑われてそのまま入院となった。入院翌日の採血で IgM-HAV 抗体が陽性 (index : 4.3) で、急性肝炎の原因となりうる他の肝炎ウイルスおよび EB ウイルスやサイトメガロウイルスの血清マーカーは、HEV-RNA, IgA-HEV 抗体を含めて全て陰性であった (Table 1)。自己

免疫性肝疾患を示す指標に関しては血沈 1 時間値が 24 mm, 抗核抗体が 160 倍 (homogeneous, speckled) 陽性だったが、これらの指標は入院 25 病日には血沈 1 時間値が 9 mm, 抗核抗体が 80 倍に低下した。入院 2 病日と 25 病日の International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) による 1999 年の国際診断基準と 2008 年に同じく IAIHG から提唱された簡易版スコアリングでは各々 2 点 (肝生検所見を含まず) から 2 点 (ステロイド投与前, 肝生検所見を含まず), 3 点 (肝生検所見を含まず) から 3 点 (ステロイド投与前, 肝生検所見を含まず) と低い値で推移していた。したがって急性発症型の自己免疫性肝炎は否定的で、本症例を A 型急性肝炎と診断した。本症例の A 型肝炎疫学地域国への頻繁な渡航歴 (Table 2) から、輸入肝炎であることが強く推察されたため、入院翌日の凍結保存血清を用い、HAV の遺伝子解析を行った。VP1-2B 領域の primer を用いた RT-PCR 法⁵⁾で HAV-RNA が検出された。その増幅産物 (481 塩基長 : 両末端のプライマー配列を除く) の解析により、遺伝子型は IA 型に属し、データバ

Table 2 History of foreign travel in 2011 and 2012 (Case 1)

Date of foreign travel	Destination
2011 Jan. -Jul.	Indonesia (once a month)
2011 Apr. -Jul.	Uzbekistan (once a month)
2011 Aug. 1-Aug. 11	Indonesia, Jakarta and Bandung
2011 Sept. 11-Sept. 16	Indonesia, Jakarta and Bandung
2011 Sept. 18-Sept. 19	Turkey, Istanbul
2011 Sept. 19-Sept. 30	Spain, Barcelona
2011 Oct. 16-Oct. 25	Indonesia, Jakarta and Bandung
2011 Nov. 1-Nov. 4	Uzbekistan, Toshkent
2011 Nov. 28-Dec. 15	Indonesia, Jakarta and Bandung
2011 Dec. 25-Dec. 28	Vietnam, Hochiminh city
2012 Jan. 7-9	Korea, Seoul

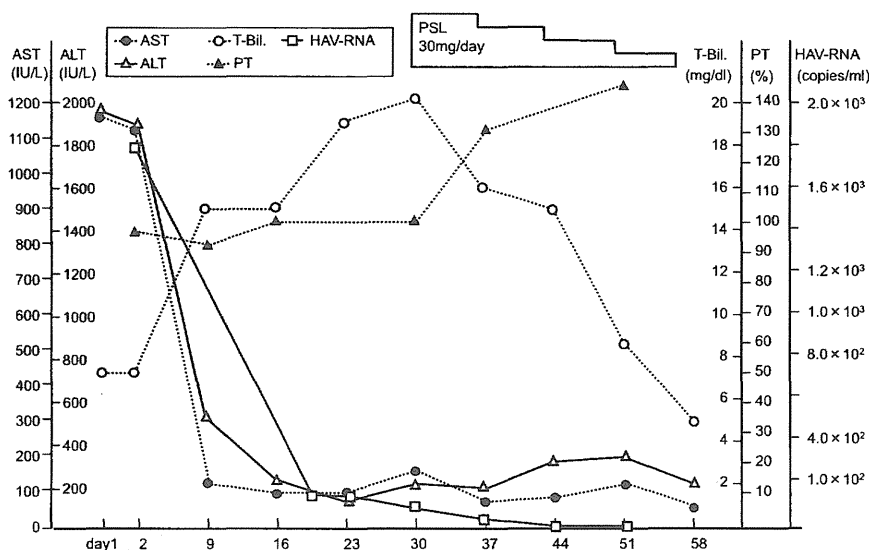


Fig. 1 Clinical course of case 1
The HAV-RNA level was measured with real-time PCR. (PSL: prednisolone)

ンクに登録されている遺伝子配列のなかでは、インドネシアのバリ島で分離された HAV 株 (BaliA04-49 strain [AB298158])⁶⁾ との類似性が 98.7% と最も高かった。

本例はその後肝内胆汁鬱滞型の経過を辿り、血清 HAV-RNA 値 (real time RT-PCR 法) を測定し、RNA 陰性化を確認しつつ、第 30 病日から PSL30 mg/日投与を開始・漸減し、第 62 病日に退院した (Fig. 1)。

症例 2

症例：38 歳男性。

主訴：発熱、皮疹。

既往歴：17 歳 急性虫垂炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：水産業 (魚の養殖など) に従事し、海外赴任を繰り返している。日本人住宅に居住し、仕事上ジャングルなどに入っている。飲酒歴はビール 500 mL および焼酎 1 合/日 (純エタノール換算 40 g/日)。魚介類、肉類 (ヤギ、ニワトリ、イノシシ) は火を通して食べるが、4 月下旬に 1 度だけ生焼けかもしれない牛肉を食べた。本例も海外赴任を開始するにあたって、HA ワクチン・HB ワクチンの接種は受けていなかった。

現病歴：水産業のためインドネシア、スマトラ島に発症 76 日前より発症 20 日前まで滞在していた。一旦帰国した後、発症 10 日前からインドネシア・ジャカル

Table 3 Laboratory data on admission (Case 2)

(Peripheral blood)		(Blood Chemistry)		(Serological test)	
WBC	7600 / μ l	TP	7.0 mg/dl	ESR (1 h)	17 mm
Stab	1.5 %	Alb	3.9 mg/dl	IgM-HAV Ab	(+)(15.9)
Seg	16.5 %	T-Bil.	2.2 mg/dl	HBsAg	(-)
Lymph	37.0 %	AST	835 IU/L	HCV Ab	(-)
Eosino	7.0 %	ALT	1780 IU/L	IgM-Dengue virus	(-)
Baso	0.5 %	LDH	545 IU/L	IgG-Dengue virus	(-)
Mono	6.0 %	ALP	889 IU/L	Dengue virus RNA (RT-PCR)	(-)
Atyp.Lym.	31.5 %	GGT	556 IU/L	Chikungunya virus RNA (RT-PCR)	(-)
RBC	480 \times 10 ⁴ / μ l	CK	46 IU/L	Malaria rapid diagnostic test	(-)
Hb	15.1 g/dl	Amyl	58 IU/L	IgM-Orientia Tsutsugamusi	(-)
Ht	44.7 %	Glucose	103 mg/dl	IgG-Orientia Tsutsugamusi	(-)
Plt	15.8 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	7.2 mg/dl	IgM-Toxoplasma	(-)
		Cr	0.53 mg/dl	IgG-Toxoplasma	(-)
(Coagulation)		Na	142 mEq/dl	IgM-EBV VCAAb	< 10
PT	98.0 %	K	4.4 mEq/dl	EBV-EBNA	10
INR	1.01	Cl	106 mEq/dl	IgM-CMV Ab	(-)
		CRP	1.41 mg/dl	IgM-Parvovirus B19	(+ -)
(Urinalysis)				IgG-Parvovirus B19	(+)
Bil.	(-)			Entamoeba histolytica Ab	(-)
Urobil.	(\pm)				
Glucose	(-)				
protein	(-)				

Table 4 History of foreign travel in 2012 (Case 2)

Date of foreign travel	Destination
2012 Jan.	Taiwan
2012 Feb. 15-Apr. 13	Indonesia, Sumatera island
2012 Apr. 23-May 9	Indonesia, Jakarta

タに滞在していた。2012年5月初旬に40℃に至る発熱および悪寒があり、症状が改善しないため現地の病院を2日後に受診し原因不明とされた。3日後から前胸部を中心に上肢・下肢に点状・紅色の皮疹を認めるようになった。その後皮疹はやや消褪傾向であり、また悪寒も改善傾向であったが4日後にも現地の病院を受診し、1泊入院。補液のみ施行され、その際帰国して治療を勧められたため、発症7日目に帰国し、聖路加国際病院一般内科外来受診、そのまま入院となった。AST/ALT : 835/1780 (IU/L), ALP/GGT : 1443/1780 (IU/L), T-Bil. : 2.2 mg/dL と、肝障害を伴い、異型リンパ球が白血球の31.5%を占めていた。入院時の感染症スクリーニングでマラリア原虫やデング熱ウイルスの関

与は否定され、IgM-HAV抗体が陽性で (Table 3), A型急性肝炎と診断した。本例の推定感染時期はインドネシア在住期間に該当すると考えられたため (Table 4), 入院当日の凍結保存血清を用い、HAVの遺伝子解析を行った。VP1-2B領域の primer を用いた RT-PCR 法⁵⁾で HAV-RNA が検出され、その増幅産物 (481 塩基長) の解析により、遺伝子型は IA 型に属し、データバンクに登録されている遺伝子配列のなかでは、症例 1 と同様に、インドネシアのバリ島で分離された HAV 株 (BaliA04-49 strain [AB298158])⁶⁾ との類似性が 98.7% と最も高かった。本例のその後の経過は順調で、第 9 病日に軽快退院した (Fig. 2)。

症例 1 と症例 2 から分離された HAV 株がともに IA 型に属し、481 塩基長の配列において互いに 99.3% の一致率を示したことを踏まえ、可能な限り多くの既知の IA 型 HAV 株との比較ができるように、343 塩基長の範囲内で Neighbor-joining 法により分子系統樹 (Fig. 3) を作成した。症例 1 及び症例 2 から分離された HAV 株はともにインドネシアのバリ島の A 型肝炎患者から分離された 10 株すべてと同一クラスターに属した。

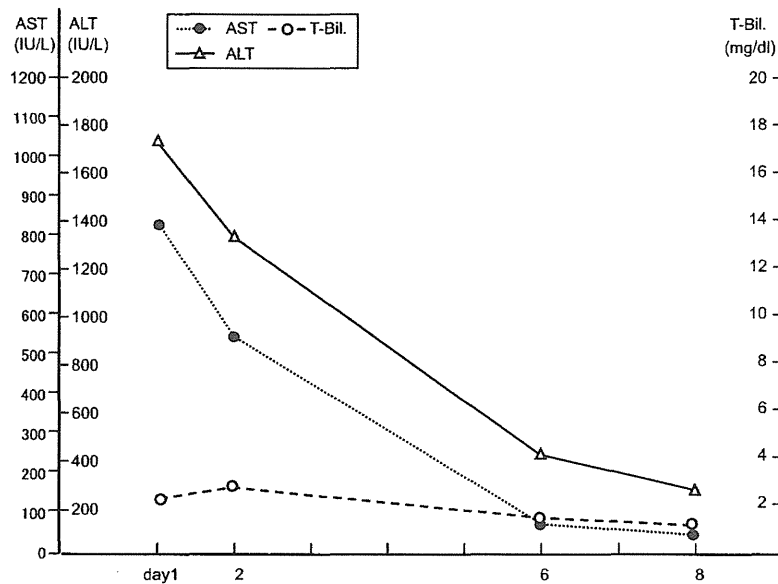


Fig. 2 Clinical course of case 2

考 案

近年, 我が国の A 型急性肝炎は減少傾向が続いていた¹⁾. 例外的に 2010 年は増加に転じているが, 同年発生例ではかつて国内発生例では稀であった遺伝子型 IB, IIIA の出現も認められている⁷⁾. このうち全体の約 30% を占めた遺伝子型 IIIA は 2008 年~2009 年に韓国で大流行した株と分子疫学的に同一クラスターに属したと報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾. 2007 年以前の本邦 HAV はほぼ遺伝子型 IA に限られていた⁹⁾¹¹⁾¹²⁾.

近年の我が国における A 型肝炎のもう一つの特徴は, 海外で感染を受けたと考えられる症例 (輸入肝炎) の増加である¹⁾. 今回の 2 症例の HAV は我が国を含め, 世界で最も広範な分布を示す遺伝子型 IA であった. 2010 年の国内 A 型肝炎の流行を踏まえ, 石井らが遺伝子型 IA の HAV を IA-1 と IA-2 に細分類することを提案している¹⁰⁾. 今回の 2 症例から得られた HAV 株は, 石井らの分類による IA-1 型の HAV11 株とは 218-368 塩基長の配列において 93.7-98.2% の一致率であり, IA-2 型の 28 株とは 223-421 塩基長の配列において 94.9-96.5% の一致率であった. VP1-2B 領域の 343 塩基長の塩基配列により分子系統樹を作成すると (Fig. 3), 症例 1, 症例 2 に由来する 2 つの HAV 株は, バリ島の由来の HAV 株 10 株すべてと同じクラスターを形成し, そのクラスターの外に, 国内で分離された最も高い類似性を示した IA-1 型の鹿児島株 (1004-11704-Kagsmc-19/100513 Kg1, AB644340)¹⁰⁾が存在していた. 以上の検討結果と

Table 2, 4 に示した発症前の海外渡航歴から, 症例 1, 症例 2 はともにインドネシアでの感染, すなわち輸入 A 型肝炎が強く疑われ, しかも症例 1 と 2 相互間の一致率は 99.3% に達していた. A 型肝炎の潜伏期間が 2 週から 6 週, 平均 4 週であることを考慮に入れると, 症例 1 は 2011 年 11 月 28 日から 12 月 15 日 (発症の 24~41 日前) にかけてのインドネシア・ジャワ島 (ジャカルタおよびバンドン近郊), あるいは 12 月 25 日から 28 日 (発症の 11~14 日前) にかけてのベトナム・ホーチミン市での感染が考えられる. しかし, 残念ながら, ジャカルタやバンドンを含むジャワ島に分布する HAV 株やホーチミン市を含むベトナムで分離された HAV 株の塩基配列データは公開されていない. 一方 1999 年にインドネシア・カリマンタン (ボルネオ) 島で感染したと推測されている輸入 A 型肝炎症例から分離された HAV 株 (HAJNS-BorSap99, AB618531)⁷⁾と症例 1 から得た HAV とは 95.2% の一致率に過ぎなかったことから, インドネシア国内での分布 HAV 株の地域差の存在が示唆された. したがって, 我々の今回の推察が正しいことを示すためには, 今後, インドネシアにおける HAV 株の地理的分布が明らかにされ, 本症例から分離された HAV 株とジャワ島やスマトラ島に分布する HAV 株との近縁性がさらに実証されなければならない. 昨今のグローバル化を受け, 感染経路の探索や感染病態の解析を行ううえで, 世界的な規模での HAV の遺伝子型判定や分子系統学的検討の必要性がより高まって

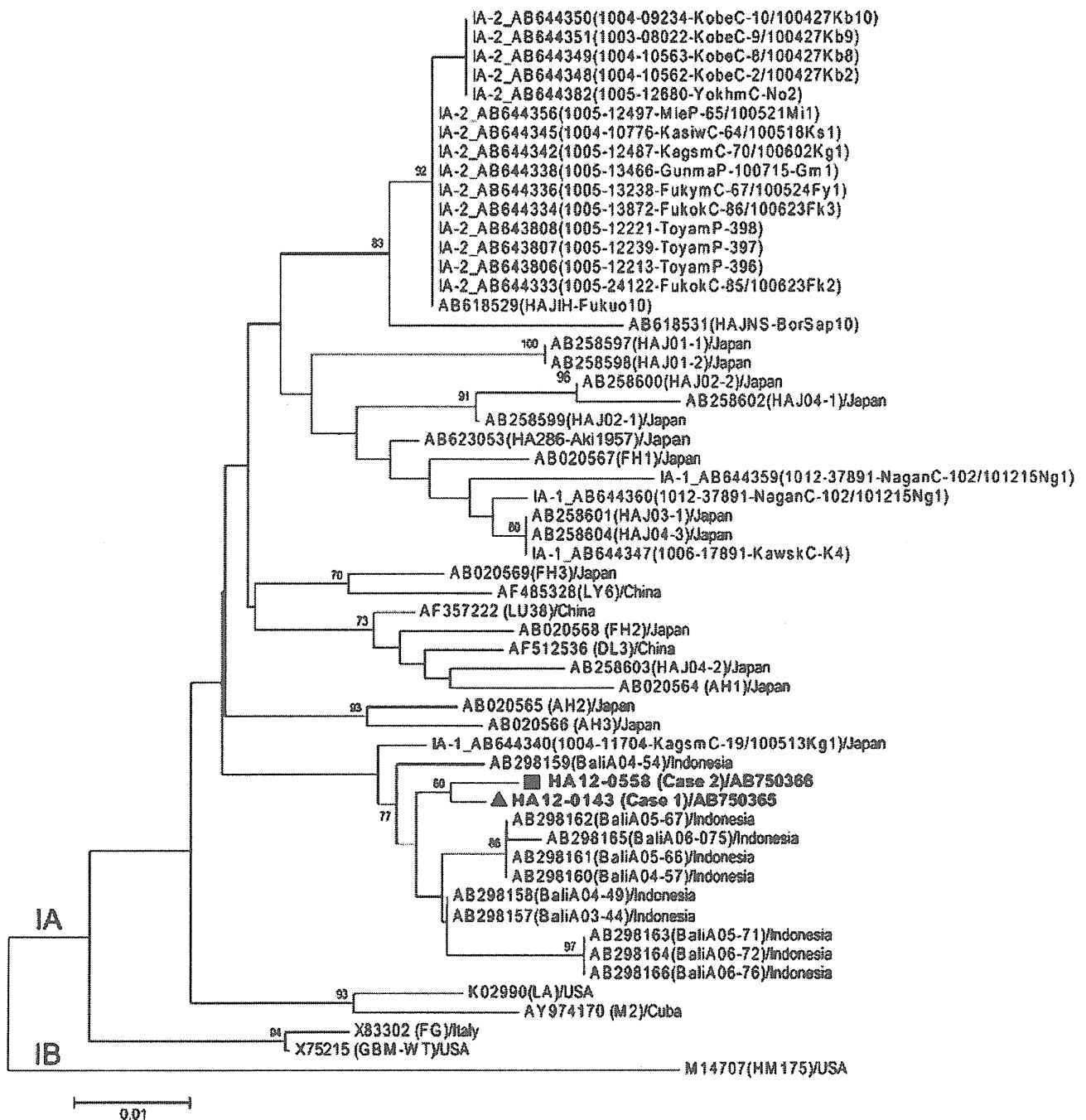


Fig. 3 Phylogenetic tree constructed by the Neighbor-joining method based on the 343-nt VP1-2B region sequence of HAV isolates. The HAV isolates (HA12-0143, HA12-0558) derived from case 1 (▲) and case 2 (■) respectively, segregated into genotype IA, forming a cluster with the Indonesian strains supported by a high bootstrap value of 97%. The HA12-0143 isolate shared the highest nucleotide sequence identity of 98.7% with the BaliA04-49 strain (AB298158).

くるものと思われる。

症例 1 は、肝内胆汁鬱滞型の臨床経過を辿った。肝内胆汁鬱滞型急性肝炎とは、一般に T-Bil.>5 mg/dL が 4 週間以上続くものを指し、2006 年夏から 2008 年夏

に見られた韓国の流行では A 型急性肝炎の 4.7% に出現したと報告されている¹³⁾。症例 1 は入院後 ALT は順調に低下したが、各種画像診断上脾腫は存在するものの閉塞性黄疸の所見がないにもかかわらず (Fig. 4, 5)

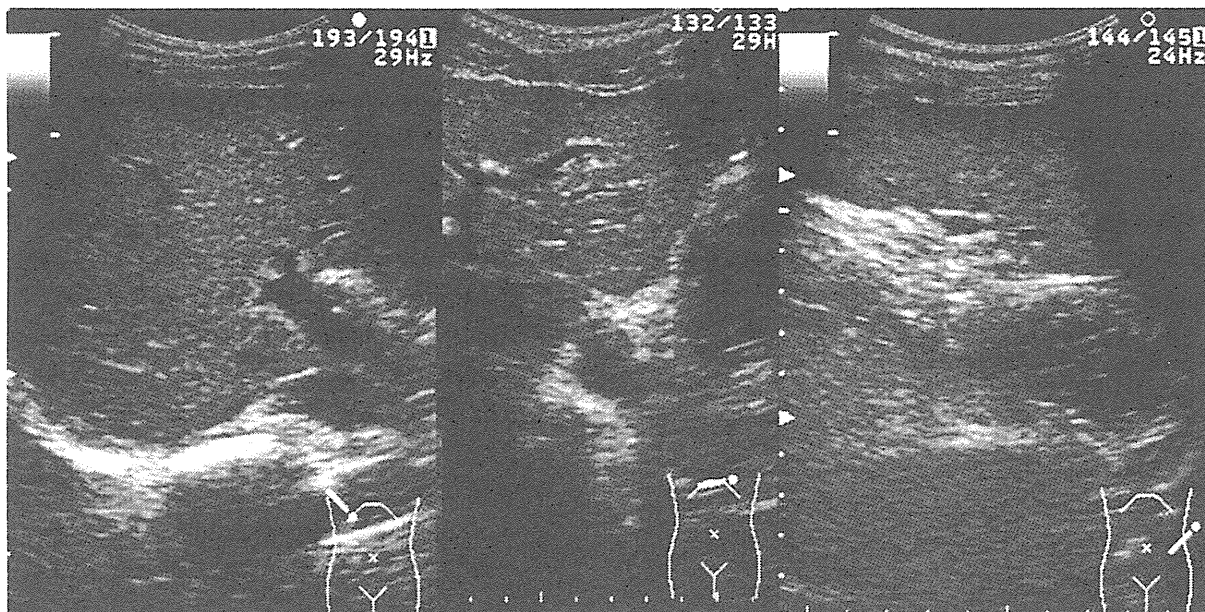


Fig. 4 Abdominal ultrasound image obtained on his 2nd hospital day of case 1. The image showed no dilation of the intrahepatic/extrahepatic bile duct and moderate degree of enlarged spleen; thus suggesting that obstructive jaundice was unlikely.

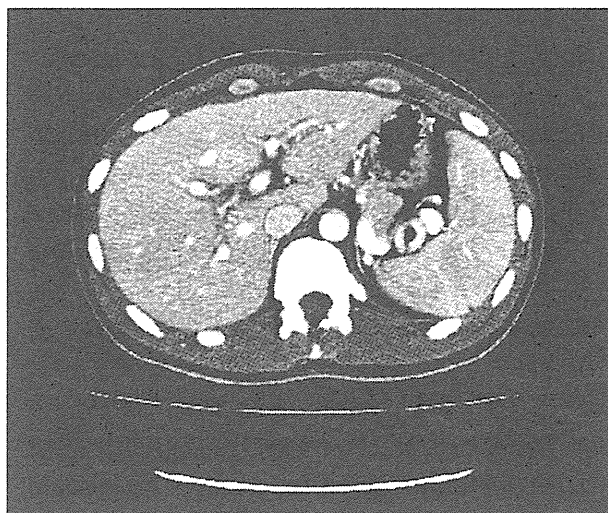


Fig. 5 Abdominal computed tomography (CT) performed on his 2nd hospital day of case 1. The image showed no dilation of the intra/extrahepatic bile duct and moderate degree of enlarged spleen. Obstructive jaundice was denied, and no tendency of hepatic atrophy with the hepatic volume of approximately 1450 mL by CT volumetry.

ビリルビン値は上昇した。なお、症例 1 は脾腫は存在したが、Table 1 に示し、また IAIHG の両スコアで示したように肝炎ウイルス持続感染は否定され、自己免疫性肝炎の存在は否定的である。第 60 病日施行した肝

生検ではステロイド投与後ではあるが門脈域には炎症細胞浸潤や fibrous な拡大を認めず、小葉内では apoptosis を示唆する肝細胞や膨化した肝細胞を含んで大小不同を示す肝細胞、一部に cholestasis の所見が、強い炎症細胞浸潤とともに見られた。Bridging necrosis や confluent necrosis は見られず、組織学的に原発性胆汁性肝硬変を含む慢性肝疾患の存在は否定的であった。さらに、超音波検査の経時的追跡でも脾腫は退院まで持続的に軽快傾向を示していた。第 22 病日 T-Bil 16.58 mg/dL の段階から減黄を目指して開始したウルソデオキシコール酸と茵蔯蒿蕩により、皮疹の出現を伴う薬物性肝障害が重疊したが、血中 HAV-RNA を monitor しながら第 30 病日より PSL 30 mg/日を開始・漸減することにより、患者は第 62 病日に軽快退院することができた。PSL 開始当日の T-Bil 値は 20.21 mg/dL であった。平均 2-4 週の入院で済むことの多い A 型急性肝炎としては長期の加療を要し、社会的損失も大きかったと言えるが、橋本らは、彼らが経験した胆汁鬱滞が遷延した A 型急性肝炎はいずれも海外での感染例で、インド・ネパールあるいは東南アジアでの感染が疑われたと報告している¹⁴⁾¹⁵⁾。経済・社会的情勢からは今後、ますますインド亜大陸を含む東南アジア諸国との経済交流が盛んになることが予想され、邦人の出張・旅行機会が増えると考えられる。

献血者から見たわが国の HAV 抗体保有者は 50 歳未満ではほとんど存在せず, 50 歳代でも 10%, 60 歳代でも 40% 台になっており¹⁶⁾, 東京在住日本人 (平均年齢 45 歳) の HAV 抗体保有率は 9.0% と報告されている¹⁷⁾ など, 現在の日本人は HAV に対して免疫がない状況にある。HAV 侵淫度の高い国や地域を訪れる際は, 予防可能な感染症として, HA ワクチンの接種が強く推奨される³⁾⁴⁾¹⁵⁾。

文 献

- 1) 「国立病院機構共同臨床研究. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究 22 年度研究報告書」, p113—120. 主任研究者 八橋弘
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Related To Travel Chapter 3. (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a.htm>) Accessed September 10, 2012
- 3) Bradley AC, Douglas JP. Use of an accelerated Immunization schedule for combined hepatitis A and B protection in corporate traveler. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 945—950
- 4) 飯野四郎. A 型肝炎の予防概論. *日本臨床* 2004 ; 62 (Suppl 8) : 483—489
- 5) Endo K, Inoue J, Takahashi M, et al. Analysis of the full length genome of a subgenotype IIIB hepatitis A virus isolate: Primers for broadly reactive PCR and genotypic analysis. *J Med Virol* 2007; 79: 8—17
- 6) Wibawa DN, Suryadarma IGA, Mulyanto, et al. Identification of genotype 4 hepatitis E virus strains from a patient with acute hepatitis E and farm pigs in Bali, Indonesia. *J Med Virol* 2007; 79: 1138—1146
- 7) 道免和文, 小野原伸也, 田中博文, 他. 2010 年 A 型肝炎ウイルス福岡株に対する分子疫学的検討—1999 年ボルネオ (カリマンタン) 島由来株との近縁性. *肝臓* 2011 ; 52 : 497—502
- 8) Yoon YK, Chun BC, Lee HK, et al. Epidemiological and genetic analysis of a sustained community-wide outbreak hepatitis A in the Republic of Korea, 2008: A hospital-based case-control study. *J Clin Virol* 2009; 46: 184—188
- 9) Miyamura T, Ishii K, Kanda T, et al. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: Recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatol Res* 2012; 42: 248—253
- 10) Ishii K, Kiyohara T, Yoshizaki S, et al. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan. *J Clin Virol* 2012; 53: 219—224
- 11) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006; 41: 981—986
- 12) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, et al. Clinical and molecular characteristics of hepatitis A virus infections during the years 1992-2003 in Ogaki, a centrally located city of Japan. *J Clin Virol* 2009; 44: 145—148
- 13) Jung YM, Park SJ, Kim JS, et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: A prospective, multicenter study in Korea. *J Med Virol* 2010; 82: 1318—1326
- 14) 高倉祐一, 橋本直明, 松浦 広, 他. 海外で感染し, 胆汁うっ滞の遷延した A 型急性肝炎の 3 例. *医学と薬学* 2005 ; 53 : 56—63
- 15) 橋本直明, 光井 洋. A 型肝炎の最近の動向. 「症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略」工藤正俊, 泉並木編, 診断と治療社, 東京, 2010, p2—6
- 16) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業 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 23 年度総括・分担研究報告書」, p1—16. 研究代表者 岡本宏明
- 17) Yan J, Kanda T, Shuang W, et al. Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan. *Hepatol Res* 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]

Two cases with imported hepatitis A who were presumed to have contracted the disease while visiting Indonesia based on molecular analysis of hepatitis A virus strains

Tatsuro Kobata^{1)*}, Ryoji Tatsumi¹⁾²⁾, Takahiro Takemoto¹⁾, Toshiki Tanaka¹⁾, Kuniaki Hirata¹⁾, Toshio Sekioka¹⁾, Soro Takeda¹⁾, Masahiro Ishikane³⁾, Kazuhisa Yokota³⁾, Yoichirou Natori³⁾, Takashi Ikeya⁴⁾, Keiichi Furukawa³⁾, Manri Kawakami⁵⁾, Masaharu Takahashi⁶⁾, Hiroaki Okamoto⁶⁾

Patient 1 (30-year-old man) first visited our facility in January 2012 with chief complaints of fever, vomiting, and diarrhea, and was diagnosed with acute hepatitis A (aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT] levels, 1141/1980 IU/L; total bilirubin [T-Bil] level, 7.55 mg/dL; and IgM hepatitis A virus [IgM-HAV] antibody-positive). He had a history of visiting Southeast Asian countries including Indonesia. Patient 2 (38-year-old man) had high fever and chills in May 2012 while traveling in Indonesia. He visited a local hospital where the symptoms remained unidentified. After returning to Japan, he was diagnosed with acute hepatitis A (AST/ALT levels, 835/1780 IU/L; T-Bil level, 2.2 mg/dL; and IgM-HAV antibody-positive). HAV RNA was detectable in the serum samples of both patients, and the implicated HAV strains shared 99.3% identities within the 481-nucleotide VP1-2B sequence. Phylogenetic analysis of HAV suggested infection during stay in Indonesia. Thus, HAV vaccination is highly recommended before visiting HAV-endemic countries/districts.

Key words: hepatitis A imported hepatitis phylogenetic analysis HAV genotype
Indonesia

Kanzo 2012; 53: 754—762

-
- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Uji Tokushukai Hospital
 - 2) Present address: Department of Gastroenterology, Sapporo-higashi Tokushukai Hospital
 - 3) Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, St Luke's International Hospital
 - 4) Department of Gastroenterology, St Luke's International Hospital
 - 5) Hepatology Center, Okayama Saiseikai General Hospital
 - 6) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine

*Corresponding author: aaacr702@kcat.zaq.ne.jp

症例報告

薬物性肝障害との鑑別を要した E 型肝炎の 1 例

石 綿 翔 高 木 均 星 野 崇
長 沼 篤 坂 本 直 美 小 板 橋 絵 里
相 馬 宏 光 乾 正 幸 工 藤 智 洋¹⁾
小 川 晃²⁾ 田 原 博 貴³⁾ 金 古 美 恵 子⁴⁾
岡 本 宏 明⁵⁾

要旨：症例は 70 歳代女性。全身倦怠感、肝機能障害 (ALT 2565IU/l) を主訴に入院。A, B, C 型肝炎, EBV, CMV, 自己免疫性肝炎は否定。2 カ月ほど前から摂取し始めた菊芋による DLST で陽性を示し、薬物性肝障害 (診断スコア 8 点) と診断された。その後保存血清で HEV-RNA 陽性と判明し、E 型肝炎と診断された。DLST には偽陽性があり薬物性肝障害診断に HEV screening の導入が必須と考えられた。

索引用語：E 型肝炎, 急性肝障害, 薬物性肝障害, 診断基準, DLST

はじめに

薬物性肝障害は診断基準が設けられ¹⁾、その診断的中率が検証されほぼ満足できるものとされている²⁾。それにはウイルス肝炎の除外が必須項目であるが、E 型肝炎は除外必須項目とはされていない。今回、診断基準のスコアでは薬剤感受性試験 (DLST) 陽性も含め 8 点と、薬物性肝障害の可能性が高いとされながら、後に HEV 陽性と判明した症例を経験した。その経過と、今後の HEV 診断の重要性を含め報告する。

1 症 例

症例：70 歳代、女性。

主訴：肝機能障害。

既往歴：2004 年右下顎歯肉癌 (T4N1M0, SCC) で手術し以後再発なし。

輸血、飲酒、喫煙なし。

現病歴：糖尿病、高脂血症にて近医にてインスリン治療を受けていた。2011 年 2 月上旬軽度の倦怠感を訴え、それまで正常であった肝機能が AST 970IU/l, ALT 1838IU/l と急に悪化し、同月中旬当院に紹介され、即日入院となった。

身体所見：身長 147.2cm, 体重 66.4kg, BMI = 30.6。

意識清明、黄疸、貧血なし、腹部平坦軟、肝を右季肋部に 2 横指弾性軟に触知するも、脾臓触れず、腹水徴候なし。浮腫なく、はばたき振戦を含む神経学的異常所見なし。他、特記すべき異常所見はみられなかった。腹部エコー、CT でも肝右葉に血管腫を認める他、特に異常を認めなかった。

1) 高崎総合医療センター消化器科
2) 高崎総合医療センター病理
3) 群馬大学大学院医学系研究科肝臓代謝内科
4) 公立七日市病院内科
5) 自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
Corresponding author: 高木 均 (htakagi@takasaki-hosp.jp)

Table 1. 入院時検査データ

<u>Hematology</u>		TTT	14.7 U	<u>Tumor marker</u>	
WBC	4200 / μ l	ZTT	15.4 U	AFP	7.4 ng/ml
neu.	59.6 %	T-Bil	1.22 mg/dl	<u>Serological test</u>	
lym.	30.2 %	D-Bil	0.51 mg/dl	γ glob.	1.31 g/dl (20.2 %)
mon.	8.3 %	AST	1234 IU/l	IgG	1289 mg/dl
eos.	1.4 %	ALT	2565 IU/l	IgA	199 mg/dl
a-lym.	0 %	LDH	573 IU/l	IgM	132 mg/dl
RBC	432×10^4 / μ l	ALP	1106 IU/l	ANA	40 \times (-)
Hct	43.4 %	γ -GTP	469 IU/l	AMA (M2)	5 (-)
Hb	14.1 g/dl	CHE	335 IU/l	IgM-HA-Ab	(-)
Plt	26.9×10^4 / μ l	BUN	14.2 mg/dl	HBs-Ag	(-)
<u>Coagulation</u>		Cr	0.72 mg/dl	HBV-DNA	(-)
PT-SEC	12.7 sec.	NH ₃	11 μ g/dl	HCV-Ab	(-)
PT%	105 %	Na	138.5 mEq/l	HCV-RNA 定性	(-)
<u>Blood chemistry</u>		K	4.99 mEq/l	CMV IgM	0.44 (-)
TP	7.5 g/dl	Cl	101.2 mEq/l	CMV IgG	38.8 (+)
ALB	4.2 g/dl	T-cho	151 mg/dl	EBV CA IgM	<10 (-)
		TG	100 mg/dl	EBV CA IgG	160 (+)
				DLST	
				Kikuimo : SI	4.0 (+)

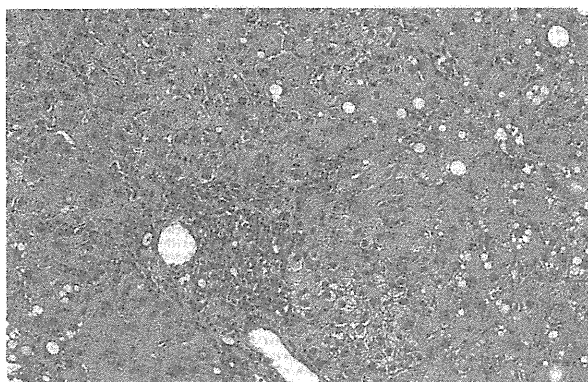


Figure 1. 肝生検所見：HE染色200倍。門脈域の軽度の拡大と線維化，リンパ球浸潤，消耗性色素沈着およびzone 2の軽度の脂肪化がみられた。

血液検査 (Table 1) では血算，凝固能は保たれ，ビリルビンは正常，膠質反応の軽度上昇，著明肝逸脱酵素および胆道系酵素の上昇，免疫グロブリン正常，自己抗体陰性，A, B, C型, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) などの急性ウイルス性肝炎は否定された。

薬歴として，2型糖尿病に対して数年来ヒュー

マログ[®]10-8-9単位各食前，ランタス[®]18単位夕食前，アトルバスタチン10mg 1 \times ，一硝酸イソソルビド40mg，ニフェジピンCR[®]20mg 1 \times ，酸化マグネシウム1g 3 \times ，これらを6年来注射，服薬してきて，最近新たな薬剤を処方されていない。その他ビール酵母を20年来服薬，糖尿病に良いといわれて自己判断で購入した菊芋を2カ月ほど前から食し始めた他には，最近服薬開始したものはないため，地元の菊芋を成分としてDLSTを試行したところ，SI：4.0と陽性を示し，薬物性肝障害の診断基準では8点（発症までの期間5～90日：2点，薬物中止で8日以内にALT 50%以下の減少：2点，薬物以外の原因はカテゴリー1, 2すべて除外：2点，DLST陽性：2点，合計8点）となり，可能性が高いと診断された。肝生検所見 (Figure 1) は，肝細胞壊死，門脈の軽度の拡大と単核細胞浸潤，消耗性色素沈着など薬物性肝障害に矛盾しない所見とされた。

この時点で薬物性肝障害と診断し，患者は経過良好で肝機能は順調に改善したため第14病日に退院となった。

Table 2. E型肝炎関連検査結果

a: E型肝炎ウイルスの詳細				
HEV-IgG: 2.67 (cut off index 0.175 (文献4))				
HEV-IgM: 2.434 (cut off index 0.440 (文献4))				
HEV-IgA: 2.434 (cut off index 0.642 (文献4))				
HEV-RNA: 陽性 genotype 3				
b: E型肝炎ウイルスの従来種との比較				
			HE-JA11-0262	
			比較した遺伝子領域	Identity
JRC-HE9	AB434152	群馬県内献血者	ORF2 (412 nt)	99.2%
wbJNN.09	AB605197	長野県内で捕獲された野生イノシシ	ORF1 (412 nt)	98.1%
〃	AB605227	〃	ORF2 (412 nt)	96.8%
PG05-01	AB362371	群馬県内ブタ	ORF1 (326 nt)	92.3%
PG05-02	AB362372	群馬県内ブタ	ORF1 (326 nt)	91.4%
PG05-03	AB362373	群馬県内ブタ	ORF1 (326 nt)	88.6%
WBG06-01	AB362374	群馬県内で捕獲された野生イノシシ	ORF1 (326 nt)	88.6%

しかし菊芋の肝障害の報告を文献検索してみると、医学中央雑誌では抽出されず、PubMedでは菊芋の含有多糖類であるイヌリンが、むしろ動物実験で肝障害を改善させるという文献³⁾がみられる程度で、菊芋、イヌリンでの肝障害は文献上抽出されなかった。

そこで念のため発症当時の保存血清のHEVを調べたところ⁴⁾、HEV-IgG、IgA、IgMすべて陽性、かつHEV-RNAも陽性でgenotype 3と判明した(Table 2a)。遺伝子配列を精査したところ、2004年3月に群馬県内の献血者から分離されたJRC-HE9株(AB434152)と99.2%配列の一致が確認され(Figure 2)、群馬県内のブタやイノシシから分離されたHEVとも相同性が高いことも判明した(Table 2b)。退院後の外来で改めて病歴を聴取したところ、1年前にイノブタを食べたことはあるが最近はなく、豚肉なども十分調理してから食していて、獣肉の生食などの経験はないということであった。

II 考 察

薬物性肝障害の診断基準は、2004年のDDW-Japan—第8回日本肝臓学会ワークショップにおいて診断基準が設けられ¹⁾、スコアによって2点以下、3、4点、5点以上で、それぞれ、可能性が

低い、可能性あり、可能性が高い、と分類され、その妥当性についても検証がなされ高い評価を得ている²⁾。しかしながら、薬物性肝障害にはウイルスに対する抗体のような特異的検査法が存在せず、いまだにDLST陽性に2点の重みづけをして診断基準に入れている。今回の症例では、このDLST陽性を含めトータルスコア8点となり薬物性肝障害との診断がなされて何ら問題はなく、患者には二度と菊芋は食べないようにとの指導がなされて退院となった。ところが、菊芋自体は日本全国至る所で摂食されており、菊芋で肝障害がおきるとは考え難く、実際に文献検索しても抽出されず、むしろ菊芋に含有されるイヌリンが肝障害を改善するという報告が抽出された³⁾。ただし菊芋自体の成分以外の肥料などの付着物が関与した可能性は否定しきれないし、原因が絶対に菊芋でない、という断定は困難である。

薬物性肝障害の診断上DLSTは、従来長期間にわたって保険適応でないにもかかわらず診断基準に導入されて広く行われていたが、ようやく2011年保険収載された。ウイルス肝炎の診断法は特異抗体反応であり、非特異反応の多いDLSTに比べはるかに診断的意義が高い。DLSTに関しての非特異反応については報告があり⁵⁾、結果の

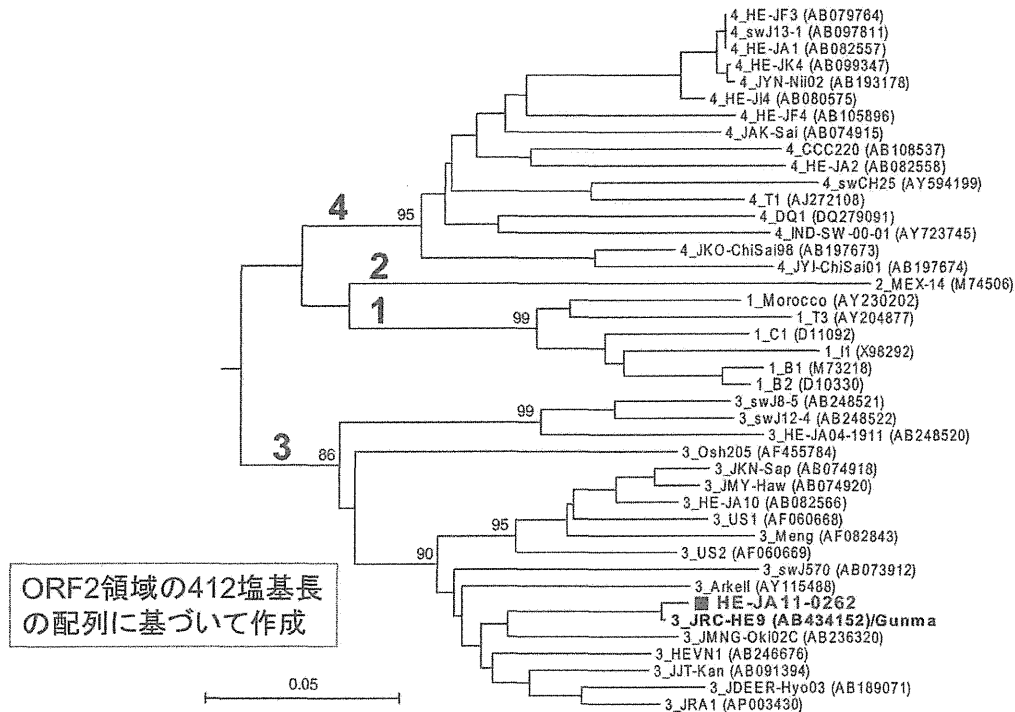


Figure 2. HEV 分子系統樹：本患者で検出された HEV (HE-JA11-0262) はかつて群馬で検出された株と高い相同性を有していた。

解釈には注意を要し、特に漢方薬などでの非特異的陽性率の高さが指摘されている⁵⁾。薬物性肝障害の診断基準使用マニュアルにも偽陽性になる薬物があるとして注意を喚起されているにもかかわらず、陽性的場合 2 点のスコア加算として含まれている。DLST に偽陰性があるのは仕方ないとしても、偽陽性も一定の頻度であるとするれば、evidence based medicine の時代に診断根拠は極めて不確かといわざるを得ず、そもそも DLST は細胞性免疫反応の検査であり、薬物がリンパ球の増殖作用を有すると判断するには negative control, すなわち感作されていないと考えられる人のリンパ球の反応が陰性であることを確認する必要があるが、通常はなされない。

一方、薬物性肝障害の診断に際し、否定されるべき疾患として、A, B, C 型肝炎の他、EBV, CMV に起因する肝炎の診断薬は以前より保険適応化され導入されているが、E 型肝炎は、近年増加しているというものの⁶⁾⁷⁾、診断方法が今まで保険適応でなかったため、診断基準としては除外

すべき疾患から省かれていたが、最新の情報では E 型肝炎ウイルス抗体測定は HEV-IgA が 2011 年 10 月より保険適応となった。特異性、感受性からいっても、その除外診断はわが国の薬物性肝障害診断には必須と考えられる。今回のような症例は、おそらく他にもあることは十分に考えられ⁸⁾、誤診を招かないためにも再検討が必要であると考えられた。費用として保険点数を比較すれば、DLST は 1 薬剤あたり 350 点、E 型肝炎に関しては最も正診率の高い HEV-IgA が 210 点の保険点数で保険収載となった(保医発 0930 第 5 号, 平成 23 年 9 月 30 日)。

急性肝炎患者の病歴では、肝炎の侵淫地域などへの旅行や、生魚、生肉の摂食なども重要であるが、本例は病歴からはイノブタの摂食歴はあるものの、1 年以上前であり、それ以外は獣肉の生食歴はなく、感染源不明である。E 型肝炎は獣肉、家畜の生食が最も病歴として重要であるが、かかる病歴が陰性の患者も多く存在し、未調理の肉以外の食品からも感染することは十分に考えられ

る。本例で検出されたHEVが群馬県でのかつての感染者と高度の類似性があった点からも、何らかの食物から経口感染したものと推察される。臨床症状としては軽度の倦怠感のみで黄疸もなく、E型肝炎としては症状が軽いかに見えるが、統計的にもE型肝炎は不顕性感染が多く、顕性感染はその1%にも満たないと推測されており、一旦黄疸など有症状で発症した症例では、重症化(13.0%)や劇症化(4.3%)が多いことが特徴とされている⁸⁾。経口感染する同類のウイルス肝炎としてはA型肝炎の感染源として凍結保存されたイチゴからの感染が報告されているように⁹⁾、糞便などに排泄されたウイルスが他の食物に感染して2次的に人に感染をおこす可能性は十分に考えられる。また人血清中のHEV抗体陽性率が60歳代男性では10%に及ぶことも報告され⁴⁾、わが国では年間約12~18万人が毎年新規感染していると推定されており⁵⁾、重症例も一定頻度で発生することからも、既に確立されている抗HEV-IgA抗体による診断⁴⁾をルーチン化すべきものと考えられる。米国から、薬物性肝障害と診断された患者の内でretrospectiveに3%が急性E型肝炎であるとの報告がなされたが¹⁰⁾、その診断法としてHEV-IgM抗体を用いていることから、実際の頻度は2%程度と推測される。いずれにしてもE型肝炎をチェックしないための誤診がわが国だけの問題ではないことも示されたといえる。薬物性肝障害診断の国際ワーキンググループのまとめでも¹¹⁾、E型肝炎除外の必要性は述べられているものの、HEV-RNA測定の時期による陽性率の違い、HEV-IgM抗体の偽陽性の問題など、まだ克服されるべき問題も指摘されており、診断基準への導入に際しても慎重な対応が必要と思われる。

結 語

急性肝障害で当初DLST陽性をはじめ薬物性肝障害と診断され、結果的にE型肝炎であった症例を報告した。薬物性肝障害診断においては他疾患の否定が必要であるが、A、B、C型肝炎および、EBV、CMVなどが否定された肝障害でも、診断基準上薬物性肝障害の可能性あり(3, 4点)ないしは可能性が高い(5点以上)に分類されて

しまうことがあり得る。さらに本例のようにDLST陽性の場合には点数はさらに2点上昇し、薬物性肝障害診断確定とされる。本例は最終的にE型肝炎と判明したが、感染経路は不明である。今後薬物性肝障害の診断や否定のために、診断基準のマニュアルにも示されているようにDLSTの偽陽性があり得ることの認識とHEV screeningの診断基準への導入が必須と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他: DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46: 85-90: 2005
- 2) 門田洋一, 福島慎太郎, 関 寿人, 他: 薬物性肝障害の診断におけるスコアリングの有用性の検討. 薬物性肝障害の実態, 恩地森一監修, 滝川 一, 福井 博, 堀池典生編, 中外医学社, 東京, 16-20: 2008
- 3) Sugatani J, Wada T, Osabe M, et al: Dietary inulin alleviates hepatic steatosis and xenobiotics-induced liver injury in rats fed a high-fat and high-sucrose diet: association with the suppression of hepatic cytochrome P450 and hepatocyte nuclear factor 4alpha expression. Drug Metab Dispos 34: 1677-1687: 2006
- 4) 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
- 5) 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, 他: 漢方薬による肝障害に対する薬物性肝障害診断基準の感度と特異度. 肝臓 45: 345-349: 2004
- 6) Takahashi M, Tamura K, Hoshino Y, et al: A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. J Med Virol 82: 271-281: 2010
- 7) 岡本宏明: E型肝炎の現況. 総合臨床 60: 95-101: 2011
- 8) 池上 正, 屋良昭一郎, 伊藤真典, 他: 当施設における薬物性肝障害診断の問題点~特にDDW-J 2004スコアリングにおけるカテゴリ1.2の設定について~. 肝臓 52: A96: 2011
- 9) Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, et al: A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepa-

- titis A Investigation Team. *N Engl J Med* 340 : 595-602 : 1999
- 10) Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al : Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 141 ; 1665-1672.e1-e9 : 2011
- 11) Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al : Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 89 ; 806-815 : 2011

(論文受領, 2011年 9月 20日)
 (受理, 2011年 11月 9日)

A case of hepatitis E differentially diagnosed from drug-induced liver injury

Sho ISHIWATA, Hitoshi TAKAGI, Takashi HOSHINO, Atsushi NAGANUMA, Naomi SAKAMOTO, Eri KOITABASHI, Hiromitsu SOUMA, Masayuki INUI, Tomohiro KUDO¹⁾, Akira OGAWA²⁾, Hiroki TAHARA³⁾, Mieko KANEKO⁴⁾ and Hiroaki OKAMOTO⁵⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Takasaki General Center Hospital*

²⁾ *Department of Pathology, National Hospital Organization, Takasaki General Center Hospital*

³⁾ *Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine*

⁴⁾ *Department of Internal Medicine, Public Nanokaichi Hospital*

⁵⁾ *Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine*

A woman in her seventies was admitted because of general fatigue and liver dysfunction (ALT 2565IU/l). She was diabetic and, 2 months ago, began eating kikuimo (Jerusalem artichoke) containing inulin, which is thought to decrease blood sugar level. Although tests showed no evidence of acute infection of HAV, HBV, HCV, EBV and CMV, a drug-induced lymphocyte stimulation test using kikuimo extract was positive. She was first diagnosed with drug-induced liver injury according to the Japanese diagnostic criteria for the disease. After a non-eventful recovery, her serum was found to be positive for hepatitis E-antibody and RNA (genotype 3), indicating recent, autochthonous infection of HEV. The patient might have been misdiagnosed with drug-induced liver injury unless the serum test for HEV had been performed. We believe that HEV screening is mandatory for accurate diagnosis of hepatitis E and drug-induced liver injury.

<症例報告>

2010 年函館地区で発症し、09 年秋札幌小流行起因 “new Sapporo strain” が分離された E 型劇症肝炎の 2 例

小川 浩司^{1)*} 山本 義也¹⁾ 梅村真知子²⁾ 姜 貞憲³⁾ 坂田 秀勝⁴⁾
 松林 圭二⁴⁾ 高橋 和明⁵⁾ 新井 雅裕⁵⁾ 三代 俊治⁵⁾

要旨：2010 年春函館地区では E 型劇症肝炎 2 例が同時期に発生したが、分離同定された E 型肝炎ウイルス (HEV) 株 (JFI-Hak10, JFS-Hak10) は何れも Genotype 4 に属し、遺伝子系統解析により 2009 年秋に発生した E 型急性肝炎札幌圏小流行で分離された “new Sapporo strain” と近縁な同一系統株であることが判明した。症例は 63 歳と 73 歳のいずれも女性で 2010 年 3 月下旬に発症し 4 月上旬に函館市内の 2 病院に入院となった。症例 1 は劇症肝炎急性型を呈するも速やかに改善し第 22 病日退院となった。しかし症例 2 は肝炎が遷延し劇症肝炎亜急性型を呈し第 50 病日死亡した。血中 HEV RNA を retrospective に定量したところ生存例ではウイルス量が順調に減衰したが、死亡例では血中 HEV RNA 量の減衰を認めず、肝炎の遷延化に関連し不幸な転帰につながった可能性が考えられた。

索引用語： E 型急性肝炎 E 型肝炎ウイルス 劇症肝炎 New Sapporo Strain

緒 言

北海道は E 型肝炎ウイルス (HEV) 高侵淫地域とみなされている。自然軽快する E 型急性肝炎孤発例¹⁾²⁾のみならず、劇症例の報告も散見し^{3)~5)}、函館地区においても近年 HEV genotype 4 北見網走株による E 型急性肝炎劇症化例の発生が確認された⁶⁾。しかしながら、重症化した E 型急性肝炎の臨床像とその機序に対する知見は未だに少ない。

2009 年秋に札幌圏において HEV genotype 4 単独系統株 “new Sapporo strain” による E 型急性肝炎小流行が観察された⁷⁾⁸⁾。さらに、2009 年 12 月に苫小牧市への旅行歴を有する茨城県在住の E 型肝炎孤発例からも同系統 HEV 株が分離され報告された⁹⁾。しかし、これら HEV “new Sapporo strain” 感染症例では、重症型急性肝炎を呈した症例が 1 例存在したものの劇症化例の報

告はない^{7)~9)}。

著者らは函館地区において 2010 年春、ほぼ同時期に 2 例の E 型劇症肝炎を経験した。これら 2 症例では、その初期血清から PCR により HEV genotype 4 が分離され、分子疫学的検討により HEV “new Sapporo strain” 近縁の同一系統株に感染し発症したことが判明した。劇症肝炎 2 症例は異なった転帰を辿ったが、血中 HEV 動態を retrospective に解析することにより、それぞれの臨床経過を理解する上で興味深い知見を得たのでここに報告する。

症 例

症例 1：63 歳，女性。

主訴：黄疸，発熱，異常言動。

既往歴：43 歳，胃潰瘍。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：函館市内在住の主婦で、飲酒、輸血、薬物服用歴なし。2010 年に入り函館から他地方への旅行歴なし。豚内臓肉摂取習慣および 2010 年に入り豚内臓肉摂取歴なし。鹿、猪など野生動物肉の摂取歴なし。二枚貝など生の貝の摂取歴なし。

現病歴：2010 年 3 月下旬より発熱、不眠が出現し、家族に黄疸および異常言動を指摘された。近医にて肝

1) 市立函館病院消化器内科

2) 函館中央病院内科

3) 手稲溪仁会病院消化器病センター

4) 北海道赤十字血液センター検査部

5) 東芝病院研究部

*Corresponding author:

k-ogawa@hospital.hakodate.hokkaido.jp

<受付日2012年1月6日><採択日2012年3月3日>

Table 1 Laboratory data on admission (Patient 1)

Complete Blood Count		Biochemistry		FBS	85 mg/dl
WBC	14300 / μ l	T-Bilirubin	9.7 mg/dl	HbA1c	5.3 %
Neut	63 %	D-Bilirubin	8.0 mg/dl	NH3	108 μ g/dl
Lym	24 %	TP	6.1 g/dl	CRP	0.7 mg/dl
Mon	12 %	Albumin	3.6 g/dl	Viral marker	
RBC	451 \times 10 ⁴ / μ l	AST	1196 IU/l	HA Ab	(-)
Hb	14.3 g/dl	ALT	2997 IU/l	IgM-HA Ab	(-)
Plt	12.5 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	593 IU/l	HBs Ag	(-)
Coagulation		ALP	1063 IU/l	HBs Ab	(-)
PT	23.1 sec	γ GTP	1322 IU/l	IgM-HBc Ab	(-)
%	36.4 %	CHE	181 IU/l	HBV DNA	(-)
INR	1.96	AMY	64 IU/l	HCV Ab	(-)
APTT	38.7 sec	BUN	19 mg/dl	HCV RNA	(-)
D-dimer	3.6 μ g/ml	Creatinine	0.7 mg/dl	Immunochemistry	
		Na	134 mEq/l	ANA	< \times 40
		K	4.6 mEq/l	AMA	(-)
		Cl	75 mEq/l		

機能障害を指摘され第 1 病日函館中央病院に紹介され入院した。

現症：身長 153 cm, 体重 48 kg, 体温 36.4°C, 血圧 115/72 mmHg, 脈拍 98 /分整, 皮膚に黄疸を認めた。腹部平坦軟。幻視や幻聴, 認識力の低下, 傾眠傾向, 羽ばたき振戦, 易怒性を認めた。

血液検査所見 (Table 1) : AST 1196 IU/l, ALT 2997 IU/l, T-Bilirubin (Bil) 9.7 mg/dl, D-Bil 8.0 mg/dl, PT% 36.4%, NH3 108 μ g/dl を示し A, B, C 型肝炎ウイルスの急性感染指標はいずれも陰性であった。

入院後経過：症状発現から 1 週間の経過で肝性昏睡 II 度の脳症を認めたため, 劇症肝炎急性型と診断し, 抗炎症目的で methylprednisolone パルス療法を開始した。その後は速やかに ALT, PT 値の改善を認め, ステロイド投与中止後も肝炎の増悪を認めなかった。第 6 病日には肝性昏睡は消失し第 22 病日退院となった (Fig. 1)。なお, 本例は後述する症例 2 とは個人的な接点や, 共通の食事摂取機会をもたないことが確認された。

症例 2 : 73 歳女性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：未治療の高血圧, 糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：函館市内在住の主婦であり飲酒, 輸血, 薬物服用歴なし。2010 年に入り函館から他地方への旅行

歴なし。豚内臓肉摂取習慣および 2010 年に入り豚内臓肉摂取歴なし。鹿, 猪など野生動物肉の摂取歴なし。二枚貝など生の貝の摂取歴なし。

現病歴：2010 年 3 月下旬より全身倦怠感, 食欲不振を自覚した。近医にて肝機能障害を指摘され第 1 病日市立函館病院に紹介され入院した。

入院時現症：身長 147 cm, 体重 51 kg, 体温 37.0°C, 血圧 162/84 mmHg, 脈拍 101 /分整, 皮膚に黄疸を認めた。腹部膨満し軟。神経学的異常所見を認めなかった。

血液検査所見 (Table 2) : AST 588 IU/l, ALT 1254 IU/l, T-Bil 11.9 mg/dl, D-Bil 9.5 mg/dl, PT% 55.4%, NH3 37 μ g/dl を示し A, B, C 型肝炎ウイルスの急性感染指標はいずれも陰性であった。FBS 279 mg/dl, HbA1c 11.9% と著明な耐糖能障害を認めた。

入院後経過：血糖コントロールに留意しつつ methylprednisolone パルス療法を開始, その後漸減した。ステロイドの早期離脱をはかるため第 12 病日よりシクロスポリン (Cyclosporine A ; CyA) を併用した。その後 AST, ALT は低下傾向となったが, 第 17 病日ステロイド中止後上昇傾向を示したため第 27 病日よりステロイド療法を再開した。PT 活性値は徐々に低下し第 30 病日より合計 3 回血漿交換を施行した。しかしその後 T.Bil は上昇し続け (D/T 比は 0.7~0.8 で推移), 標準肝容積¹⁰⁾は 1003 ml であったが CT 検査にて肝萎縮は進

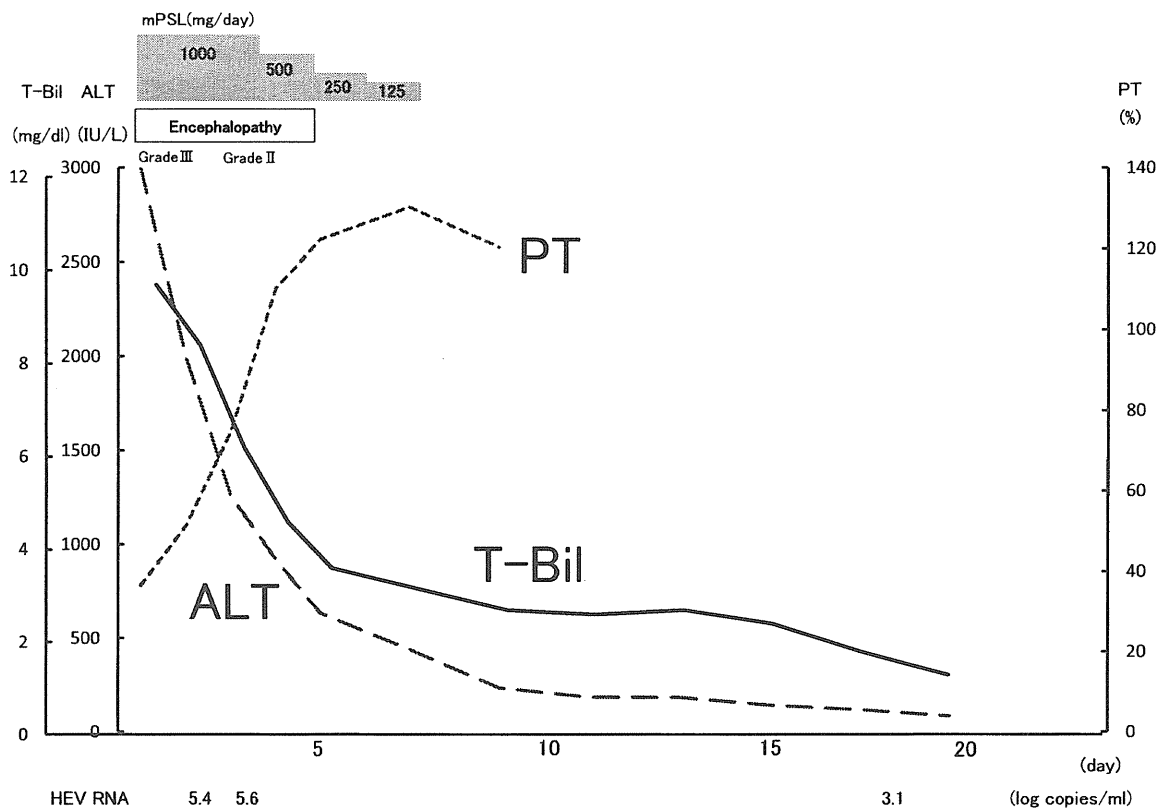


Fig. 1 Clinical course of the patient 1 (mPSL: methylprednisolone)

Table 2 Laboratory data on admission (Patient 2)

Complete Blood Count		Biochemistry		FBS	279 mg/dl
WBC	10800 / μ l	T-Bilirubin	11.9 mg/dl	HbA1c	11.9 %
Neut	83 %	D-Bilirubin	9.5 mg/dl	NH3	37 μ g/dl
Lym	10 %	TP	7.2 g/dl	CRP	4.8 mg/dl
Mon	6 %	Albumin	3.2 g/dl	Viral marker	
RBC	555 $\times 10^4$ / μ l	AST	588 IU/l	HA Ab	(-)
Hb	16.3 g/dl	ALT	1254 IU/l	IgM-HA Ab	(-)
Plt	16.7 $\times 10^4$ / μ l	LDH	370 IU/l	HBs Ag	(-)
Coagulation		ALP	945 IU/l	HBs Ab	(-)
PT	18.6 sec	γ GTP	398 IU/l	IgM-HBc Ab	(-)
%	55.4 %	CHE	167 IU/l	HBV DNA	(-)
INR	1.68	AMY	58 IU/l	HCV Ab	(-)
APTT	30.8 sec	BUN	20 mg/dl	HCV RNA	(-)
D-dimer	12.3 μ g/ml	Creatinine	0.8 mg/dl	HIV Ab	(-)
		Na	136 mEq/l	Immunochemistry	
		K	3.3 mEq/l	ANA	< $\times 40$
		Cl	98 mEq/l	AMA	(-)

行した(Fig. 2). 第 48 病日 II 度の肝性昏睡が出現し、劇症肝炎亜急性型と診断した. 患者は第 50 病日に死亡

し(Fig. 3) 病理解剖を施行した. 肝表面は顆粒状の褐色調を呈し, その重量は 625 g と著明に萎縮していた.