

特 集

感染症の動向『ウイルス性肝炎』

獨協医大越谷病院 消化器内科

鈴木 尙知

はじめに

わが国における癌死の原因として肝癌が第三位にランクされるようになり、また血液製剤によるC型肝炎ウイルス感染が新聞紙上を賑わしていることからウイルス性肝疾患が改めて注目されている。

2002年より基本健康診査（住民検診）にB型肝炎とC型肝炎のスクリーニングが実施されるようになり今後さらに肝炎ウイルス感染者に対する対策が重要である。現在までに認識されている肝炎ウイルスとしてはA型、B型、C型、D型、E型があるが、A型肝炎とE型肝炎は伝染性肝炎、B型、C型、D型肝炎は血清肝炎と感染経路から大きく2つに分類されている（図1）。本稿においてはそれらの肝炎ウイルスの疫学的事項と最近の知見について述べるとともにB型肝炎とC型肝炎に関しては最近の治療の考え方について述べる。

A型肝炎ウイルス

A型肝炎ウイルスは1973年にFeinstoneら¹⁾により急性期の患者糞便からウイルス粒子を発見したことに端を発し、Provostら²⁾はコスタリカに流行した肝炎患者の糞便処理材料をマーモセット接種しAST、ALT上昇などの肝炎が起こることを報告した。その結果、A型肝炎は経口感染であることが明らかにされ伝染性肝炎（infectious hepatitis）と呼称されるようになった。A型肝炎ウイルスは直径27 nmの球形をしたRNAウイルスであり、ウイルス核酸として一重鎖のRNAをもち、その周囲をウイルスカプシド蛋白に囲まれており、ピコルナ（picorna）ウイルスの一員とされている。

疫学的事項

A型肝炎は主に食品を介して感染が起こるが、最もハイリスクとされる食品としては生牡蠣とされている。これは貝の体内でA型肝炎ウイルスが濃縮されるためとさ

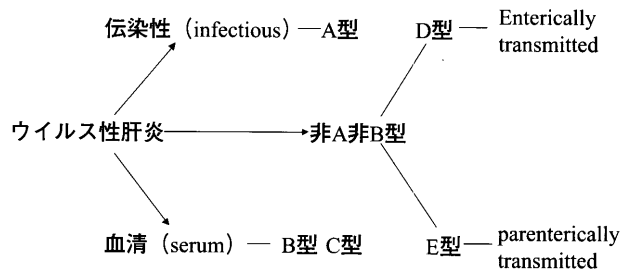


図1 ウイルス性肝炎の歴史的な変遷

れている。

A型肝炎ウイルスの感染は全て一過性感染であり、感染後ウイルスが排除された後には終生免疫を獲得するため、再度感染することやキャリア化することはない。

A型肝炎の疫学的世界的な特徴としては衛生環境が万全とはいえない低緯度の熱帯、亜熱帯が高浸淫地域である（詳細はCDCのホームページ³⁾を参照）。しかし、わが国においては衛生環境が整備されたことから爆発的な発生はみられず、1～5月にかけて少数の散発的な発生をみるに過ぎない。その結果、わが国におけるA型肝炎抗体保有率は1979年の調査では30～39歳でほぼ50%の抗体保有率であったが、1995年の調査では45～49歳の抗体保有率が50%であり、45歳未満の抗体保有率は10%以下である。したがって高齢者の抗体保有率の低下により今後は若年者はもとより高齢者のA型肝炎の発生が予想される。国立病院急性肝炎共同研究班による1980年以降の急性肝炎の調査では3643例中A型肝炎は1504例（41.3%）であり、A型肝炎の頻度が最も多く、1983年と1990年に流行がみられた。A型肝炎は経口感染であることから集団感染が周期的に認められることが特徴である。

しかし最近では米国でメキシコ料理店でのgreen onion（葱、シャロット）による集団感染や男性の同性愛者の間でのA型肝炎の流行も報告されていることは、A型肝炎の今後の感染経路として注意しておくべき事項であると考えられる。いずれにせよA型肝炎ウイルスの性状、疫学、病態のほとんどは解明され、ワクチンも開発されている。

別刷請求先：鈴木尙知

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医大越谷病院 消化器内科

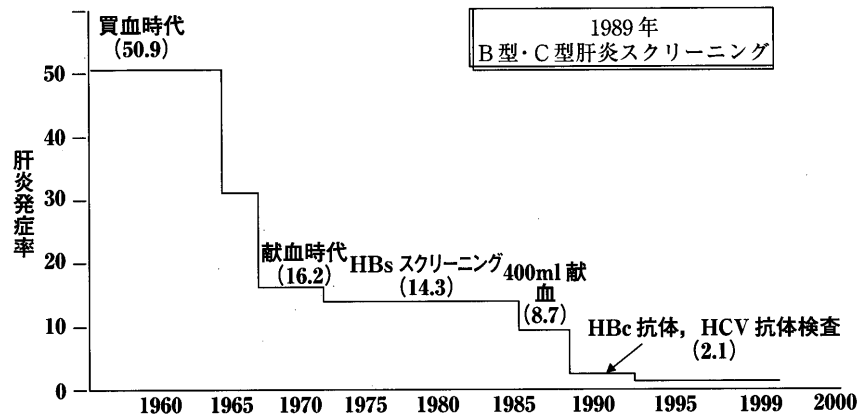


図2 輸血後肝炎対策発症率と対策

B型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルスは1965年にBlumbergらによりAustraliaの原住民の血液中に発見されて以来、ウイルス抗原および宿主の免疫応答により産生される抗体について数多くの研究がなされてきたが、いまだ十分に明らかにされたとはいいがたい。B型肝炎ウイルスは直径42 nmの二重構造をもつ球形のウイルスでありヘパドナ(Hepadna)ウイルスに分類され自己の遺伝情報を担っている核酸としてDNAを保有するDNAウイルスである。ウイルス粒子は直径約27 nmの芯(コア, core)とこれを被う外殻(HBs抗原, オーストラリア抗原)より成り立っている。

疫学的事項

B型肝炎は血清肝炎ともいわれるように輸血が盛んになるにつれて増加し、わが国では輸血を受けた者の半数以上が輸血後肝炎を発症していた。そのためわが国において昭和39年(1964年)に売血制度から献血制度への大転換が行われた。その結果、輸血後肝炎の発症率は50.9%から16.2%へと著しく減少した。さらにB型肝炎の予防手段として昭和48年(1973年)に献血にHBs抗原のスクリーニング検査が行なわれるとほぼ時期を同じくして昭和49年(1974年)に献血制度が確立され、輸血後のB型肝炎は減少したが未だ輸血後肝炎の発症率は14.3%であった。その後、200 ml献血から400 ml献血が行われるようになり輸血後肝炎の発症率も8.7%へと減少した(図2)。その後1999年10月より全献血血液に対して高感度の核酸増幅検査NAT(nuclei acid amplification testing)が導入された。NAT導入前後の輸血によるHBV感染ないし「感染疑い」の症例数を表1に示す。NAT導入により明らかに輸血によるHBV感染は減少したが未だ皆無ではない。これはNATでも検出できない感染しているが検査で感知できない期間であるwindow

表1 輸血血液が感染源となったHBV感染発症数と「感染疑い」報告数

年	感染発症数	「感染疑い」
1998	22	69
1999 (NAT導入前)	18	39
1999 (NAT導入後)	3	14
2000	5	41
2001	7	49
2002	8	65

日本赤十字社資料

periodが34日であることが原因である。今後、新しい検査法の確率や献血液体制が確立されない限り輸血後のHBV感染は皆無にはならないことが予想される。また一方、輸血以外の経路による水平感染も衛生環境、医療環境の整備、衛生知識の普及などが行なわれた結果、今日では極めてまれになってきた。しかし、最近では輸血以外の感染が社会的な問題であり、特に刺青、ピアスの装着時の穴あけの際に繰り返し使用する器具を介した感染や不特定多数の人との密接な接触(性行為)などによる感染がB型肝炎の感染源として重要である。わが国とは異なるが米国におけるB型肝炎の感染経路を示す(図3)。いずれにせよ輸血後B型肝炎がほぼ制圧された現在では輸血以外の感染対策が急がれるところである。

B型肝炎は世界で約3億5千万人のキャリアが存在するとされ、B型肝炎ウイルスキャリア率には大きな地域差がみられるが、欧米ではB型肝炎ウイルスキャリアは人口の0.1%程度であるが、アフリカやアジアでは8%以上と高率である³⁾。わが国においては1986年より開始された母子間感染対策により若年者のHBs抗原陽性率は激減し、1%以下とされている。

B型肝炎ウイルスの血清型(serotype)

B型肝炎ウイルスはその血清学的反応の違いからadr, adw, ayr, aywの4種の血清型に分類されているが、わ

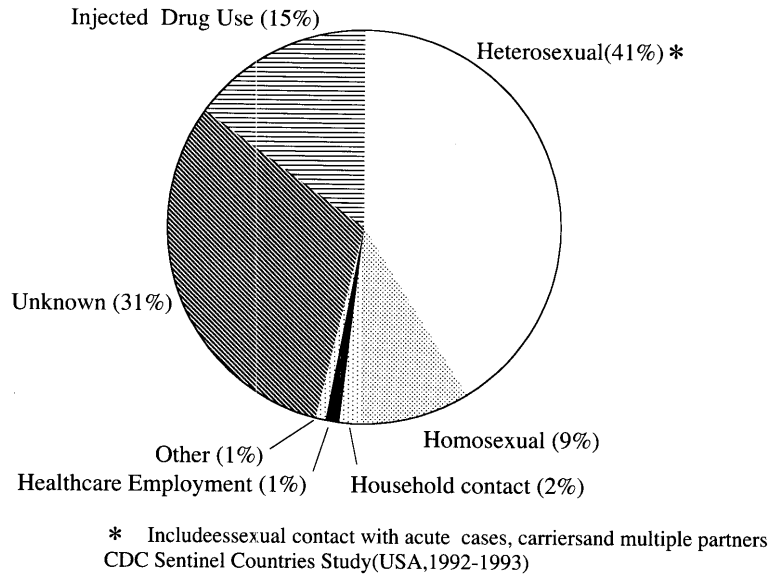


図3 急性B型肝炎の感染経路 (United States)

が国においては九州, 中国, 四国, 近畿, 中部にかけてはadrが約90%以上を占め, 沖縄と東北地方はadwが多い。沖縄はわが国において最もB型肝炎ウイルスの感染率が高いにもかかわらずB型肝炎ウイルスによる肝臓が少ないことからadwは予後が良好であると考えられている。

HBVのgenotype

近年, 分子生物学的手技の進歩によりHBV DNAのS領域の塩基のpoint mutationによりアミノ酸が排他的に変異することが明らかにされ, 1988年Okamotoら⁴⁾はHBVの塩基配列を比較して全塩基配列で8%以上異なる場合は異なったtypeであるとしてA, B, C, Dの4種類に分類されることを報告した。その後, 1992年にNorderら⁵⁾はgenotype E, Fを報告した。また2000年に米国とフランスからgenotype Gが, 2002年に中央アフリカからgenotype Hが報告された。しかしその後genotype Hはgenotype Fと全塩基配列を比較検討した結果8%以下の相違しかないことが明らかにされ現在ではgenotypeはA~Gの7つと考えられている。これらのgenotypeには地理的分布が異なることが明らかにされ欧米においてはgenotype AとDが大半であるが, わが国においてはgenotype CとBで占められている。Oritoら⁶⁾はわが国におけるHBV genotypeの分布について検討を行い, 九州, 四国と本州の西日本ではgenotype Cが90%以上であり, 沖縄ではgenotype Bが60%以上であり, serotypeのadwとgenotype B, serotypeのadrとgenotype Cがほぼ同じ分布であった。

Genotype別での肝臓の発癌について検討でもgenotype Cでは平均50歳代, genotype Bでは平均70歳代で

肝臓になっていることからgenotype Bはgenotype Cに比較して予後が良好である⁷⁾とされている。

急性肝炎の中におけるB型肝炎の頻度は一般的に20~30%であり, A型肝炎について多いが, わが国におけるB型肝炎のgenotypeのほとんどがCおよびBであるにもかかわらず急性B型肝炎の約10%はgenotype Aであることが報告されている。これは急性B型肝炎が輸入感染症として今後注意が必要であることを示唆する結果である。

治療

B型肝炎の治療は基本的にはHBe抗原陰性化・HBe抗体陽性化(HBe seroconversion)であるが, 30歳までに自然経過でセロコンバージョンを約5%に起こすことからそれ以上の確率でセロコンバージョンを上回る治療成績が当然求められる。B型肝炎に対する治療としてはインターフェロン治療とラミブジン(lamivudine)が現在のところ一般的である。インターフェロン治療におけるセロコンバージョン率はさほど高率ではないため, 現在では2000年よりわが国でも使用が可能となったHBVの逆転写阻害剤のラミブジン治療が現在のところ経済的であり, 副作用も少ないので一般的である。しかしラミブジンは肝炎を速やかに軽快するが, ウイルスは増殖を停止した状態であるためラミブジン投与中止により肝炎は再燃する。また長期に投与するとラミブジン耐性を獲得した変異ウイルスの出現がみられることが知られている。すなわちラミブジンの治療中にHBV-DNAの再増加がみられるが, これはHBVのポリメラーゼ活性の中心にあるYMDD motifの第552番のMからVあるいはIへの変異が見られる⁸⁾ためとされている。したがって本

表2 年齢階層別にみたHCV抗体陽性率

年齢	全 体		男 性		女 性	
	供血者	HCV抗体 陽性者 (%)	供血者	HCV抗体 陽性者 (%)	供血者	HCV抗体 陽性者 (%)
16～19	105,925	163 (0.15)	49,366	70 (0.14)	56,559	93 (0.16)
20～29	100,982	358 (0.35)	55,518	216 (0.39)	45,464	142 (0.31)
30～39	30,624	346 (1.13)	17,468	224 (1.28)	13,156	122 (0.93)
40～49	22,510	317 (1.41)	11,210	162 (1.45)	11,300	155 (1.37)
50～64	15,409	439 (2.85)	6,728	176 (2.62)	8,681	263 (3.03)
計	275,450	1,623 (0.59)	140,290	848 (0.60)	135,160	775 (0.57)

日赤輸血後肝炎研究班 275,450例 (初回供血者) (調査1995.4～1996.3)

表3 輸血血液が感染源となったHCV感染発症数と「感染疑い」報告数

年	感染発症数 「感染疑い」	
1998	7	51
1999 (NAT導入前)	5	45
1999 (NAT導入後)	0	15
2000	0	56
2001	0	51
2002	0	33

日本赤十字社資料

薬剤は肝炎の鎮静化には有効であるがウイルスの変異の問題もありその適応には注意が必要である。一般的にはALTが高値の症例ではHBeセロコンバージョンが起りやすいことやALTが高値の症例では肝線維化の進行が速いことから本剤の良い適応と考えられる。投与中止の目安としてはHBe抗原がセロコンバージョンしHBV-DNAが検出されなくなった場合には6ヶ月の経過観察後に中止してもよいとされているが今後さらに検討すべき課題である。今後、次世代の抗HBV剤のエンテカビルやアデフォビルが使用可能となるとこれらの問題が回避されるとされている。

B型劇症肝炎やB型急性肝炎重症型に対してラミブジン治療は有用であるとされており、当教室においても急性肝炎重症例や慢性肝炎の急性増悪例に使用し良好な結果が得られていることから本剤の新たな適応として期待される。

C型肝炎ウイルス

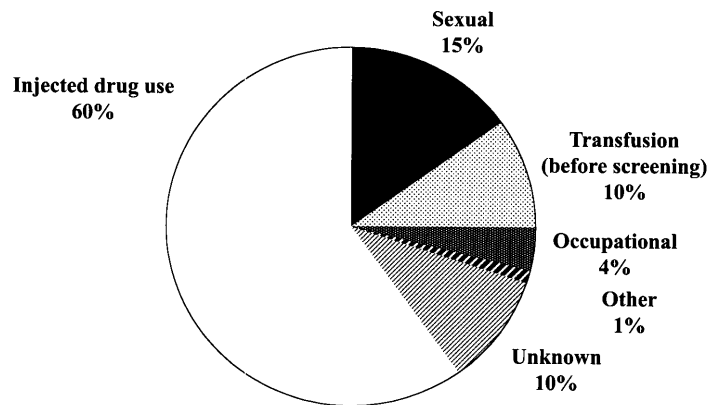
C型肝炎ウイルスは直径約55～57 nmの二重構造を有する単鎖RNA型ウイルスでありフラビウイルス科に属し、ウイルス粒子は、直径約30～35 nmの芯 (core) とこれを被う外殻 (envelope) からなる。1989年に米国においてこのウイルスの遺伝子の断片が発見され、これ

に基づいて特異的な診断法が確立された。その結果従来の非A非B型肝炎のほとんどがC型肝炎であり、またアルコール性肝障害の多くもC型肝炎の持続感染者がアルコールを多飲していたに過ぎないことが明らかになった。

疫学的事項

C型肝炎ウイルスの感染者は世界の人口の約1億7千万人と推定されているが、C型肝炎ウイルスの感染も地域差が大きく、WHOの調査によればヨーロッパで約1.03%、アメリカ大陸で1.7%、東南アジアでは2.15%、南太平洋地域3.9%、地中海東岸4.6%、アフリカ5.3%と推定されている。わが国においても同様に地域差があり、年齢による差もあることが知られている。日本赤十字社の調査では表2に示すように年齢が高くなるにつれてHCV抗体の保有率が明らかに高率である。

C型肝炎の感染経路として以前は血液製剤による感染が主であった。B型肝炎と同様に売血制度から献血制度への移行をはじめとして、スクリーニング検査として1989年の第一世代のHCV抗体アッセイ、1992年より第二世代、1999年よりNAT (nucleic acid amplification test) の導入により「感染疑い」例はあるが、明らかに輸血が原因と考えられるHCV感染症はほぼ撲滅されたと考えられる (表3)。しかし、輸血後C型肝炎がほぼ制圧された現在では未消毒針を連用する覚醒剤注射や刺青が感染源として重要である (図4)。性行為による感染も注目されるが、年間の夫婦間感染は0.23%であるとされている。母児間感染率は約5%とされているが、垂直感染の成立要因は妊婦のHCV-RNA量 (1 Meq/ml以上) であるという考えが一般的である。わが国の肝炎対策は先に述べたようなHBVやHCVに対する輸血後肝炎対策、HBVに対する母児感染防止対策事業などを通じて行われてきた。最近では2000年から始められた「肝炎対策に関する有識者会議」の提言により2002年4月より基本健康診査 (住民検診) にHCV検診が取り入



Center for Disease Control and Prevention.
http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/plan/HCV_infection.htm

図4 HCVの感染経路

れられた⁹⁾。2002年度の全国集計結果は表4に示すごとくである。40歳以上が対象である基本健康診査の結果では40歳以上のHCV感染率は1.6%であり、先に示した日赤輸血後肝炎研究班の報告と大差はない。広島県赤十字血液センターでの献血により発見されたHCVキャリアの診断は30～40%の者が正常であったがそれ以外は何らかの肝疾患を有していたことから肝炎検診の重要性が明らかである。しかしHCVキャリアであることが明らかにされても医療機関への受診率は40～60%¹⁰⁾と満足できるものではない。したがって各地域における行政、医療機関および肝臓専門医の連携を密にしたフォローアップ体制を強化、整備することが今後の課題であると考えられる。

治療

C型慢性肝炎の治療はC型肝炎ウイルスの排除による肝癌発生防止であるが、インターフェロン非投与群を1とした場合の相対発癌リスクは、インターフェロン著効群で0.197 (95%信頼区間: 0.099～0.392)、無効群でも0.631 (95%信頼区間: 0.434～0.918)と有意に低値であった。したがってウイルスの排除ができなくとも肝癌の発生をインターフェロンは抑止できることから積極的に試みるべきである。

D型肝炎ウイルス

D型肝炎ウイルス (HDV) はHBVをヘルパーウイルスとして増殖する肝炎ウイルスである。HBVを外殻とし、core部分にRNA genomeとデルタ抗原を包含している。HDVはHBVをヘルパーウイルスとして増殖することから感染経路としてはHBVと同時に感染するかHBVキャリアに重感染する場合の2つの感染経路があることが知られている。HDVの感染経路としてはHBV

表4 平成14年度における検診実績 (全国集計)

	受診者数 (人)	HCV感染者 (人)	感染者率 (%)
節目検診	1,298,740	14,672	1.1
節目外検診	624,734	16,721	2.7
計	1,923,480	31,393	1.6

と同様に輸血、針汚染、性行為、母子間感染が考えられているが、HBVとは異なり性行為による感染や母子間の感染はHBVよりもまれである。HDVの重感染の場合には急性肝炎の重症化や劇症化 (2～20%) がHBVの単独感染よりも高率である。また、HBVキャリアにHDVの感染が見られた場合にはHDVの慢性感染状態になることが知られている。しかしHDVのキャリア率はHBVの流行地域の東南アジアに必ずしも多いわけではなく逆に低頻度であり、1%未満とされている。HDVの感染率は全世界的に減少してきており、イタリアにおいては1987年の人口100万人当たり3.1人であったが、1992年には、100万人当たり1.2人と減少してきた。しかし、中国、北インド、アルバニアやわが国においては沖縄の宮古島で高頻度に発生が見られ、宮古島ではHBV感染者の21%にHDV感染が見られるという報告もある。HDV感染の流行地区についてもCDCのホームページ³⁾を参考にしていきたい。

治療

特異的な治療法はなく、DNAポリメラーゼ阻害剤が有効であるとする報告もあるが、今のところ予防以外に対処方法はないのが現状である。

E型肝炎ウイルス

E型肝炎はエンベロープを持たないRNAを包含する

直径27～34 nmの小型の球形のウイルスである。E型肝炎には4つの遺伝子型が存在することが知られている。ミャンマーをはじめアジアで分離されたI型、メキシコ株がII型、アメリカで海外渡航歴のない患者から分離されたIII型、中国で発見されたIV型の4つの遺伝子型が知られている。E型肝炎は経口伝播型の肝炎であり、臨床的にはA型肝炎に酷似しており、A型肝炎と同様にE型肝炎も慢性化することはなく一過性に経過する。E型肝炎の特徴の一つとして妊婦では重症化することが知られており、全体の死亡率は1～3%であるのに比して妊婦では15～20%である。

疫学的事項

E型肝炎は衛生状態の不良な発展途上国においてしばしば大規模な流行が見られることが知られている。その主な地域としては東南アジア、中南米、アフリカ、中近東が代表的な地域として知られている。その詳しい流行地域はCDCのホームページ³⁾を参考にさせていただきたい。E型肝炎は発展途上国で流行の見られる感染症であるが、最近では日本をはじめとする先進国においてもE型肝炎の発生が見られる。そのほとんどは輸入感染症例であるが、海外渡航歴のないE型肝炎症例も見られるようになってきた。わが国におけるE型肝炎の大部分は輸入感染症としてのE型肝炎であり、その遺伝子型はI型とIV型であった。その後海外渡航歴のないE型肝炎患者の血清からIII型とIV型の遺伝子型のE型肝炎ウイルスが分離された。これらは日本の固有株と呼ばれているが日本の豚から同じ遺伝子型のE型肝炎ウイルスが分離されたことからE型肝炎は人獣共通感染症である可能性が考えられていた。その後、生の鹿肉を食した4人がE型肝炎を発症し、その遺伝子型がIII型であり、鹿肉から同一の遺伝子型のE型肝炎ウイルスが分離されたことから野生動物から感染が証明され¹¹⁾、E型肝炎が人獣共通感染症であることが始めて証明された。E型肝炎は経口感染であり、わが国の衛生環境は良好であることからE型肝炎に対する認識は必ずしも高くない。しかし、1992年から2002年まで国内で非A非B非C型肝炎98例の内23例(23.5%)はE型肝炎であったという報告や人獣共通感染症であることを考えれば必ずしもE型肝炎は少ないことを認識する必要がある。また、E型肝炎は輸入感染症と人獣共通感染症の2つがあることを改めて認識することが必要である。

おわりに

肝炎ウイルスは遺伝子手技の導入により従来の認識と異なった面がみられるようになってきた。今後、肝炎ウ

イルスに対して先入観を持って接することが問題であることを痛感したということを含めての言葉として本稿を終える。

文 献

- 1) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. : Hepatitis A : Detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science*, **182** : 1026-1028, 1973.
- 2) Provost PJ, Hilleman MR. : Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Mrd*, **160** : 213-221, 1979.
- 3) Center for Disease Control : <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/2001>
- 4) Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H et al : Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence : comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*, **69** : 2575-2583, 1988.
- 5) Nordor H, Hammas b, Lee SD et al : Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Viol*, **73** : 1201-1208, 1992.
- 6) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*, **34** : 590-594, 2001.
- 7) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H et al : A case-control study on clinical and molecular biological differences between hepatitis B virus of genotype B and C. *Hepatology*, **33** : 218-223, 2001.
- 8) Honkoop P, Niesters HG, Man RA et al : Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B : incidence and pattern. *J Hepatol*, **26** : 1393-1395, 1997.
- 9) 吉澤浩司 : 肝がんの発生防止に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究. 厚生科学研究費補助金21世紀型医療開拓推進研究事業「肝がんの発生防止に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」平成14年度総括・分担研究報告書, p1-6, 2002.
- 10) 鈴木一幸, 阿部弘一, 小山富子 : C型肝炎検診をとりまく状況. *日本医事新報*, **4144** : 1-6, 2003.
- 11) Tei S, Kitajima N, Takahashi K et al : Zoonotic transmission of hepatitis E virus From deer to human being. *Lancet*, **362** : 371-373, 2003.