

臨床医のために

ウイルス性肝炎：A型からE型まで

勝田 悌実 古明地弘和

日本医科大学付属病院第一内科，肝臓内科

Viral Hepatitis through A to E

Yasumi Katsuta and Hirokazu Komeichi

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Viral hepatitis is the most common cause of acute and chronic hepatitis. The term viral hepatitis generally refers to infections resulting from one of the hepatotropic viruses: hepatitis A, B, C, D, or E. These viruses can be broadly divided into those transmitted via the fecal-oral route (hepatitis A and hepatitis E) and those by blood, blood products and body fluids (hepatitis B, C and D). Hepatitis A, B and C represent the major public health problems. In the case of HAV, older age groups (over 50) are now deemed at risk. Hepatitis E is rarely reported in Japan, and most Japanese patients have been recognized as an imported infection. Recently, however, the presence of indigenous HEV (genotypes III and IV) and its animal reservoirs have been disclosed in our country. The epidemiology of hepatitis B is changing in response to vaccination particularly in preventing vertical (maternal) transmission. Hepatitis C is another important cause of death worldwide. The infection easily becomes refractory and the chronicity contributes to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Development of sensitive and specific immunoassays, as well as polymerase chain reaction for recognition of viral genes, has enabled detection of specific agents. This has allowed for identification of infected patients and monitoring response to therapy. Additionally, serologic markers have allowed for isolation of contaminated blood products and a reduction in the spread of disease. No approved test is available to diagnose hepatitis E. This article briefly explores the outline of the risk factors, epidemiology, clinical and laboratory characteristics, and treatment of the hepatotropic viral infections.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 189-194)

Key words: viral hepatitis, chronic hepatitis, hepatitis E, healthy carrier, sero-conversion

はじめに

現在までに明らかにされている5種類の肝炎ウイルスのうちE型肝炎は本邦では輸入感染症とみなされ

ていた。最近になり本邦におけるE型肝炎の定着を示唆する成績が発表されているが、他の肝炎に比べて認知度が低いように思われる。一方、インターフェロンやリバビリン、ラミブジンなど抗ウイルス薬が普及してウイルス肝炎の治療が飛躍的に進歩した。C型肝炎

Correspondence to Yasumi Katsuta, MD, First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ykatsuta@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

炎の治療については別稿で詳述されるので、本稿ではウイルス肝炎の概略を述べる。

Ⅰ. ウイルス肝炎の種類

肝炎ウイルスとは肝細胞内で増殖し肝炎を惹起するウイルスである。現在 A 型～E 型肝炎ウイルスが認知されている(表1)。肝炎ウイルスは感染様式から流行性肝炎(伝染性肝炎)を起こす A 型肝炎ウイルス(HAV)と E 型肝炎ウイルス(HEV)、血清肝炎を起こす B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)および D 型肝炎ウイルス(HDV; デルタ肝炎ウイルス)の二つに大別される。サイトメガロウイルスや EB ウイルスなど、様々なウイルスが肝炎を起こすが、これらは肝炎ウイルスの範疇には入らない。なお、HDV は、HBV の持続感染者(HBV キャリア)のみが感染する特殊なウイルスで、本邦における感染者は少ない。

Ⅱ. 感染経路

流行性肝炎は、感染者の糞便中にウイルスが排出され、糞便により汚染された水や食物を摂取することによって感染する。A 型肝炎は家族内感染が起こりやすく(50～75%)、発端者の経過中に別の同居家族が発病する。E 型肝炎は衛生状態の不良な地域では水系感染による爆発的な集団発生が多いが、本邦においては食物を介して感染する小さな集団発生や散発例が多い¹²。

血清肝炎は、感染者の血液が感染源となるので薬物中毒者や医療従事者などがハイリスクグループとなり、針刺し事故、薬物常用者による注射針の連続使用、消毒不十分な医療器具を用いた医療行為、臓器移植などにより感染する。HBV キャリアを醸成する感染様式である垂直感染(母児感染)は、児への感染防止対策が講じられてからはほとんど無い。また、HBV は性行為による感染リスクが高く、別名ハネムーン肝炎とも呼ばれる。一方、C 型肝炎は輸血や血液製剤によって感染するが、1992 年以降はスクリーニング方法が改善されて輸血による C 型肝炎は激減している。また、家族内感染、母児感染、性行為感染(sexually transmitted disease: STD)なども可能性はあるがその確率は極めて低い。

表1 肝炎ウイルスの分類とその特徴

肝炎ウイルス	A 型肝炎 (HAV)	B 型肝炎 (HBV)	C 型肝炎 (HCV)	D 型肝炎 (HDV)	E 型肝炎 (HEV)
分類(科)	ピコルナウイルス	ヘパドナウイルス	フラビウイルス	未分類	ヘッブイウイルス
粒子(nm)	28	42	50～60	36	32
遺伝子	+鎖RNA	不完全2重鎖DNA	+鎖RNA	-鎖RNA	+鎖RNA
遺伝子長(kb)	7.5	3.2	9.5	1.7	7.5
外套蛋白	なし	HBs 抗原	あり	HBs 抗原	なし
同定者(発表年)	Finestone (1973)	Blumberg (1965)	Choo, Kuo (1989)	Rizzetto (1977)	Balayan (1983)
感染経路	経口感染(糞便)	血液を介する	血液を介する	血液を介する	経口感染(糞便)
潜伏期間(日)	20～45	30～180	15～150	30～180	15～60
リスクグループ	若年層 浸淫地域旅行	薬物中毒者 医療従事者 性病感染(同性愛者)	1992年以前の輸血 薬物中毒者 医療従事者	HBV キャリア	浸淫地域旅行

;かつてカリシウイルス科に分類されていたが、ウイルス遺伝子がカリシウイルスとは全く異なることが明らかになり、暫定的に E 型肝炎様ウイルス属("Hepatitis E-like viruses")と呼ばれていた。しかし、ごく最近、Hepeviridae 科 Hepevirus 属という単一ウイルス属に分類された。

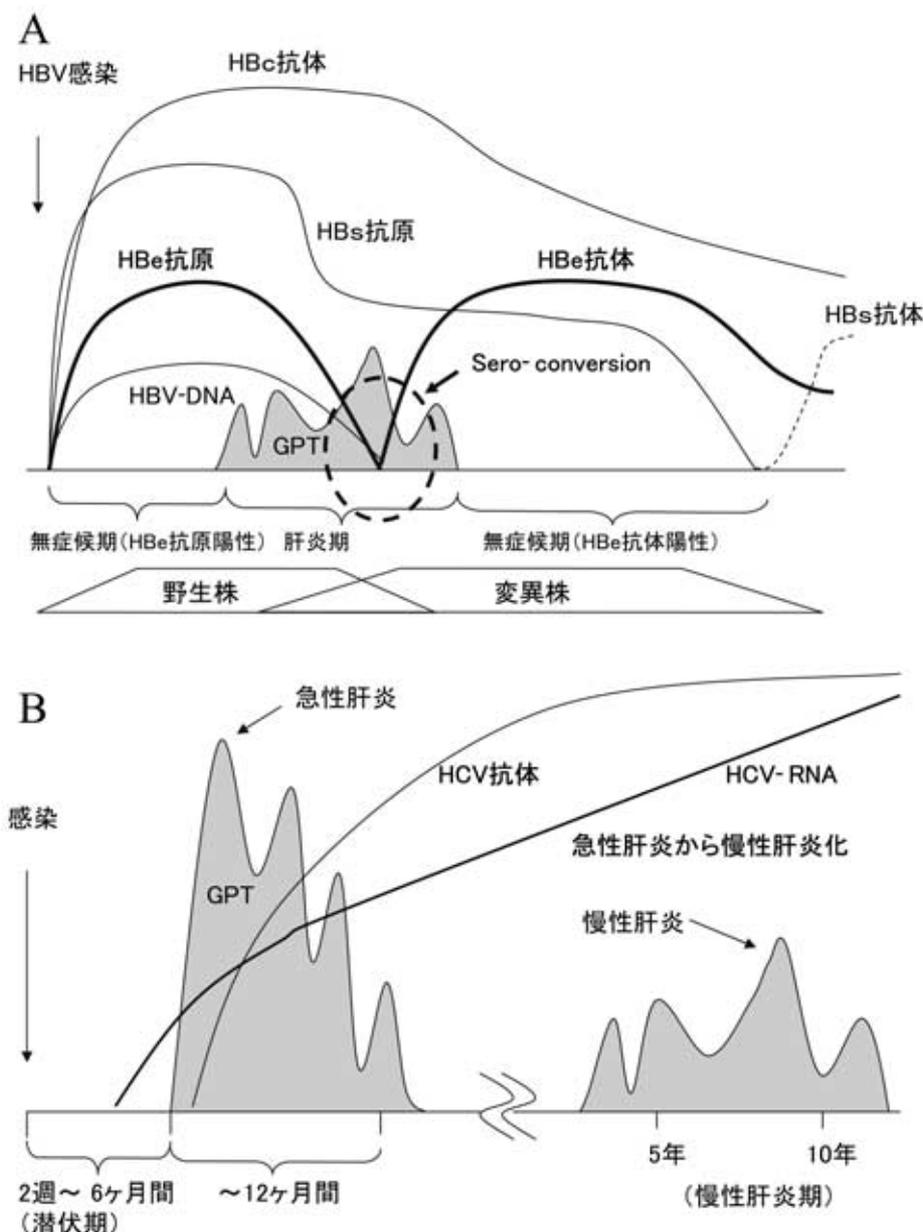


図1 B型肝炎ウイルスキャリア(A)およびC型肝炎(B)の臨床経過とウイルスマーカーの変化

III. 疫学

A型肝炎は若年層に好発し、2~5月に多発する傾向がある。HA抗体の保有状況を年齢階級別にみると高年齢層では大部分が抗体を保有しているのに対して、低年齢層では保有率が次第に低下する。同じ流行性肝炎のE型肝炎は輸入感染症と考えられていたが、遺伝子型のIII型とIV型(1~IV型に分類されている)が本邦に常在している可能性が示唆されている³。A型~D型肝炎ウイルスの宿主域はヒトを含めた霊長類であるが、HEVはブタ、イノシシあるいは

シカなどがウイルスの宿主となり⁴、その肉や肝臓を生食して起こったE型肝炎の小さな集団発生や散发例が報告されている。したがって食物を介してヒトに感染する人畜共通感染症(zoonosis)として把握するのが適当である⁴。健康な日本人900人の血清中のIgG-HEV抗体の陽性率は5.4%で、年齢層別の陽性率は、29歳以下では0.4%、30~39歳で8.7%、50~59歳で23.4%の最大値を示している⁵。日本の感染症発生動向調査によれば、E型肝炎の届け出は、2000年に4人、2001年に0人、2002年に16人、2003年に30人とわずかであるが⁶、当科においても最近一年間に渡航歴の無い2例のE型肝炎患者が入院していること

表2 日常汎用される肝炎ウイルスマーカー

肝炎ウイルス	マーカー	意義
A型肝炎	IgM-HA 抗体	A型肝炎急性期の one point 診断
B型肝炎	HBs 抗原	HBV ウイルス血症
	HBs 抗体	B型肝炎感染の既往
	HBe 抗原	陽性例では血中ウイルス量が多い(野生株)
	HBe 抗体	陽性例では血中ウイルス量が少ない(変異株), 臨床的治癒の指標(HBe 抗原から抗体への sero-conversion)
	IgM-HBc 抗体	高い抗体価は HBV の初感染を意味する 低い抗体価は HBV キャリアの急性発症や慢性肝炎の活動性が高いとき ウイルス量の指標, ウイルス増殖の指標
C型肝炎	HBV-DNA/DNA ポリメラーゼ	
	HCV 抗体 (第2世代, 第3世代)	感染の有無, ウイルス血症があっても陽性なので慢性肝炎の原因診断 感染の既往(治癒例でも陽性)
	HCV-RNA	ウイルス血症の証明(初感染急性期の抗体が未出現の時期)
	HCV セロタイプ	グループ1と2に分類(前者はインターフェロン治療に抵抗性のことが多い)
	HCV ゲノタイプ HCV コア蛋白	本邦では I~IV が主体(IとIIがセロタイプ1にIIIとIVがセロタイプ2) ウイルス血症の量的な評価
D型肝炎	HDV 抗体 (HDV 核酸)	ウイルス核酸の検出も可能だが日常診療では抗体診断が主(HBV キャリアのみに感染)
E型肝炎	HEV 抗体 (HEV 核酸)	ウイルス核酸の検出も可能だが日常診療では抗体診断が主(IgM-HEV 抗体も測定可能)

から, 予想以上に身近な肝炎である可能性が高い。

本邦における HCV キャリアは全人口の 1.5~1.7% と推定されており, HBV キャリアの約 1.1~1.3% を上回る。HCV は, HBV よりもはるかに感染性が低いにもかかわらず多数のキャリアが存在する理由は明らかではないが, 過去の医療行為が関与している可能性が高い。HCV キャリアは高齢層ほど多く, 50 歳以上では人口の 2.29% を占めているが, 20 歳代では 0.62% と低くなっている⁷。さらに, 15 歳以下の若年層においては, 輸血後 C 型肝炎の既往のある例を除けば, HCV キャリアは, ほぼ皆無である。日本での調査によれば, 全肝癌患者の 60~80% が HCV に感染している。

IV. 臨床的特徴

1) 流行性肝炎

A 型肝炎は感染から潜伏期(20~45 日間)を経て, 急激に発症する。発熱に加えて全身倦怠, 食思不振, 悪心嘔吐などが認められる。また, 腹痛, 下痢などの消化器症状のほかに頭痛, 咽頭痛などの感冒様症状もしばしば認められる。成人ではほとんどの場合黄疸を認めるが, 小児では全身症状も軽度で下痢等の消化器症状が目立つため, 感冒, 風邪と診断される例も多いと推測される。E 型肝炎の臨床症状は A 型肝炎と類似しており慢性化しない点も同様である。しかし HEV

感染による致死率は 1~2% と A 型肝炎に比して 10 倍高い。さらに E 型肝炎の特徴の一つとして妊婦における劇症肝炎の割合が驚くほど高く, 致死率が 20% にも達する点は A 型肝炎と著しく異なる¹。

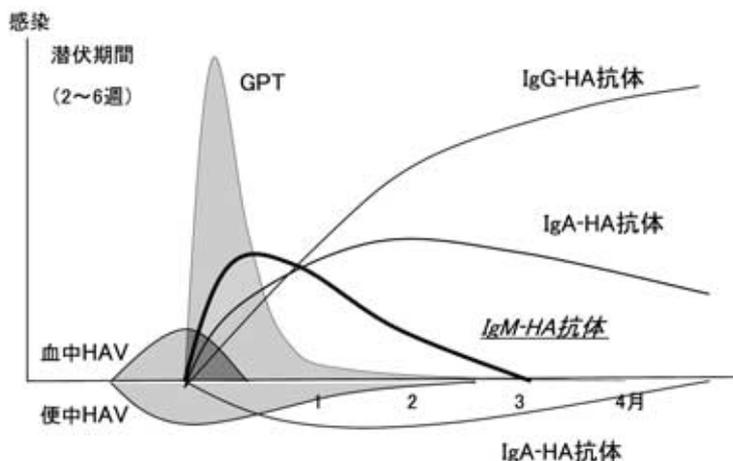
2) 血清肝炎

a) 一過性感染

B 型急性肝炎は, 感染から 30~180 日間の潜伏期を経て, 黄疸, 全身倦怠感, 食思不振, 悪心嘔吐などを初発症状として発症する。ときとして腹痛, 関節痛, 蕁麻疹なども認める。大多数は全身倦怠感, 食思不振などで始まり, 尿濃染, 黄疸と続くが, 一般に発熱を伴うことは少ない。免疫不全状態での感染を例外として, 慢性肝炎へ移行することは原則としてなく, ほとんどの症例では遅くとも 3 カ月以内に肝機能が正常化し, 治癒するが, まれに重症化して劇症肝炎となり, 死亡することがある。

一方, HCV 感染による急性肝炎の多くは症状が比較的軽く黄疸を呈することは少ない。急性期がはっきりせず慢性肝炎の状態で見られることが多い。C 型の急性肝炎は感染した年齢に関係なく高率に慢性化する(60% 以上)。また, 年間推定 1,000 例の劇症肝炎のうち約半数は HBV により, 10% は HAV によるが, HCV による急性肝炎が劇症化する頻度は HAV よりも少ない⁸。

A



B

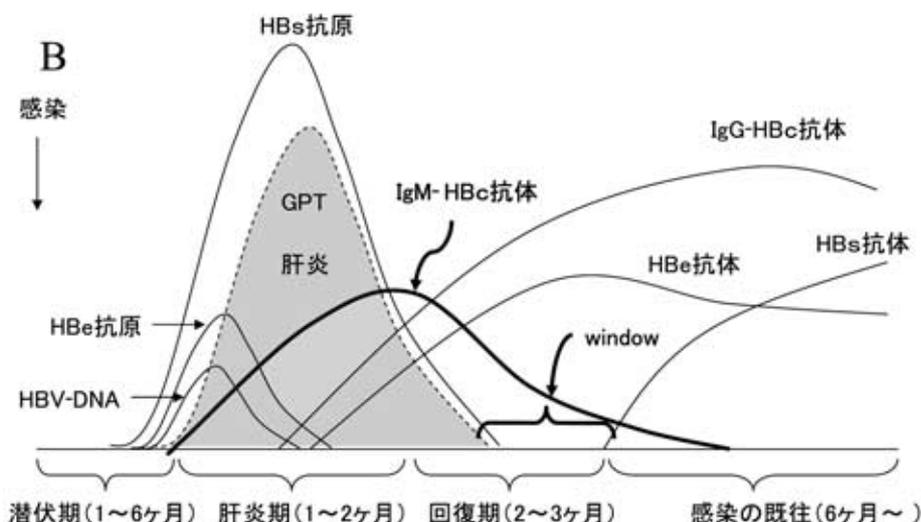


図2 A型肝炎ウイルス(A)とB型肝炎ウイルス(B)の一過性感染における臨床経過とウイルスマーカーの変化

b) 持続感染

HBV 無症候性キャリア

免疫機能が未熟な小児(4歳以下)においてはHBVの持続感染が起こりHBe抗原陽性無症候性キャリアとなる。HBVキャリアは感染後かなりの期間(乳幼児期に感染していれば,10代後半から20代までの間)は,血中のHBVの量が多いにもかかわらず血清トランスアミナーゼは正常値を持続し,無症状に経過する(図1A)。この時期はHBe抗原が陽性で血中HBV濃度が高く他人への感染性が強い。10代後半から20代以降に肝炎が発症し慢性肝炎の段階に入るが,多くは自覚症状に乏しく肝機能検査値も軽度の異常に留まる。若い女性は肝炎が軽く経過する傾向を示す。この時期にHBe抗原からHBe抗体にセロコンバージョン(sero-conversion)して肝炎が終息し,HBVの血中濃

度が低下する。その後は血清トランスアミナーゼが正常化しHBe抗原陰性無症候性キャリアとなる。しかし一部はセロコンバージョンが起らずに肝炎が遷延し,やがて肝硬変へ移行し肝癌を合併する。非常に長い経過のうちにHBs抗原も陰性化し,HBVが血中から完全に排除されることがある。

HCV 持続感染

C型肝炎はB型肝炎と異なり成人が感染してもキャリア化することが多い。いったんHCVに感染すると約3分の2の症例が持続感染する(図1B)。C型肝炎における血中HCVの量は微量なので,HBVのような母児感染や性行為感染の可能性はきわめて低い。さらに急性肝炎の症状も軽微なので,感染時期が特定されずに慢性肝炎の状態やあるいは検診時にHCV抗体陽性でその感染を発見される症例が多い。肝機能検

査値が異常を示さない一見無症候性キャリアのような状態でも、数年間経過観察すると肝機能が異常値となる症例が半数近くある。HCV による慢性肝炎は経過が長く肝機能異常が出現し 10 年から 30 年位の経過で増悪を繰り返しやがて肝硬変に至る。C 型慢性肝炎のステージが進むと肝癌合併の確率が増大する。肝硬変例での肝癌発症率は年間 7~8% とされている。

V. ウイルス学的診断

急性肝炎の原因ウイルスの診断にはそれぞれの抗原抗体系の測定やウイルス核酸の検出により診断される(表 2)。A 型肝炎は IgM-HA 抗体を検出することによってワンポイント診断が可能である(図 2A)。同様に E 型肝炎は IgM-HEV 抗体を検出することにより診断されるが、日常診療に於ける検査としては健康保険制度に制約がある。急性 B 型肝炎では HBs 抗原消失と HBs 抗体の出現時期の間に両者とも陰性の時期(window)が存在することから、IgM-HBc 抗体を併せて検査する。ただし、HBV キャリアの急性肝炎様の増悪(急性発症)や慢性肝炎の活動期に IgM-HBc 抗体が弱陽性を示すことがあるので、既往歴や感染の機会(家族歴や性行為など)などの病歴を詳細に調査することが重要である。HBV キャリアにおいては HBs 抗原のほか HBe 抗原・抗体を検査しセロコンバージョンの有無を明らかにする(図 1A)。C 型肝炎の診断は HCV 抗体の測定によるが、初感染の急性期には HCV 抗体が陰性の時期があるので、感染の機会が濃厚な場合には HCV-RNA を検査する必要がある(図 2B)。また、HCV 抗体の抗体価が低い場合は治癒例の可能性もあるので HCV-RNA かあるいはそれに代わる HCV コア蛋白の有無により確認する。

VI. ウイルス肝炎の治療

流行性肝炎の多くは安静のみで治癒し、慢性化しない。しかし急性期には劇症化を念頭に置き適宜プロトロンビン時間の測定を行なう。重症肝炎と判断された場合(プロトロンビン時間が 40% 以下)には集中治療室を装備した医療施設にて治療するのが最善である。B 型慢性肝炎では HBe 抗原のセロコンバージョンを目的にインターフェロンが用いられ、活動性のコントロールが困難な症例にはラミブジンが用いられる。C 型慢性肝炎に対しては根治療法を目標にイン

ターフェロン単独あるいはインターフェロンとリバビリンの併用療法が行なわれている(この点については別稿で詳述される)。

おわりに

A 型肝炎から E 型肝炎の概略を述べた。B 型肝炎の垂直感染に対し予防措置が講じられ、HBV キャリアが確実に減少しつつある。一方、C 型慢性肝炎には抗ウイルス療法が積極的に臨床応用されている。E 型肝炎は意外に身近な肝炎である可能性があり、宿主となる動物の存在が明らかにされており、人畜共通感染症として本邦におけるその全容の解明が待たれる。

文献

1. Dilawari JB, Singh K, Chowla YK, Ramesh GN, Chauhan A, Bhusnurmath SR, Sharma TR, Sokhey CS: Hepatitis E virus: epidemiological, clinical and serological studies of north Indian epidemic. *Indian J Gastroenterol* 1994; 13: 44-48.
2. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H: Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J General Virol* 2003; 84: 2351-2357.
3. Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishihiro S: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001; 287: 9-12.
4. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-373.
5. Li T-C, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N: Empty Virus-like Particle-based Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Antibodies to Hepatitis E Virus. *J Med Virol* 2000; 62: 327-333.
6. 注目すべき感染症「E 型肝炎」, 感染症週報(IDWR): 2004 年第 47 週(11 月 15-21 日): 通巻第 6 巻第 47 号, 国立感染症研究所, pp 5-7.
7. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizuki M, Yamanaka R: Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3, 485, 648 first time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004; 47: 32-40.
8. 内木隆文, 内藤智雄, 森脇久隆: 肝炎ウイルスによる劇症肝炎. ウイルス性肝炎(林 紀夫編), 2005; pp 115-125, 最新医学社 大阪.

(受付: 2005 年 8 月 1 日)

(受理: 2005 年 9 月 12 日)