

散発性急性肝炎 535 例の疫学的ならびに臨床的検討

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

橋本 健一 大畑 充 中島 尚登

(受付 平成 15 年 4 月 11 日)

EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL STUDIES ON 535 CASES OF SPORADIC ACUTE HEPATITIS

Kenichi HASHIMOTO, Mitsuru OHATA, and Hisato NAKAJIMA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

Epidemiologic and clinical features in 535 patients with sporadic acute hepatitis admitted to The Jikei University Hospital from 1981 through 2002 were investigated. The incidences of hepatitis A, of hepatitis B, and of non-A, non-B hepatitis were each approximately 30% from 1981 through 1989, but the incidence of hepatitis A had increased to 43.6% in the 266 patients admitted from 1990 through 2002. In addition, 34.6% of patients had hepatitis B, 4.5% had hepatitis C, and 17.3% had non-A, non-B, non-C (NANBNC) hepatitis. The incidence of such symptoms as fever, general malaise, and anorexia were highest in hepatitis A. Sexual transmission was most common for hepatitis B. Serum levels of transaminases were lower in hepatitis C, and serum levels of alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, and C-reactive protein were significantly higher in hepatitis A. The incidence of hepatitis A was highest in March and April during the 1980s and in February and March during the 1990s, although the incidence was also high in May and July during the 1990s. Annual fluctuations were also noted. In the 1990s, the proportion of female patients with hepatitis A increased. The mean age of female patients with hepatitis B was significantly lower in the 1990s than in the 1980s. Serum levels of transaminases and total bilirubin were lower in other viral hepatitis than viral hepatitis; however, white blood cell counts and C-reactive protein levels were higher in other viral hepatitis. The rate of fulminant hepatitis was 0.86% in hepatitis A, 3.26% in hepatitis B, 8.33% in hepatitis C, and 4.35% in NANBNC hepatitis. All patients with fulminant hepatitis C or fulminant NANBNC hepatitis died of hepatic failure.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 273-87)

Key words: sporadic acute hepatitis, epidemiologic and clinical features, sexual transmission, fulminant hepatitis

I. 緒 言

急性肝炎はウイルス、薬剤、アルコールなどの様々な要因によって生じる急性の肝細胞障害であるが、その原因としては肝炎ウイルスによるものが多くを占める。このうち、流行性に発症した肝炎や輸血後に発症した肝炎を除外したものが散発性急性肝炎である。散発性急性肝炎は IgMHA 抗

体および HBs 抗原、HBc 抗体の測定が可能となり、1980 年代までは急性 A 型肝炎、B 型肝炎、非 A 非 B (NANB) 型肝炎に分類されていた。1989 年に C 型肝炎の測定系が開発され¹⁾²⁾、新たに急性 C 型肝炎の診断が可能となり、NANB 型肝炎の多くは C 型肝炎であることが明らかにされた³⁾。また B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する母子感染予防の実施⁴⁾や C 型肝炎ウイルス (HCV) の検査

法の進歩およびスクリーニング検査の導入により輸血後肝炎はきわめて稀な疾患となった⁵⁾。しかし現在でも散発性急性肝炎はしばしば経験され、重症肝炎や劇症肝炎へと進展する例もあり、臨床的には重要な疾患である。さらに各種検査法が進歩した現在でも原因不明のものも多く、非 A 非 B 非 C (NANBNC) 型肝炎に分類されている。

肝炎ウイルスは現在のところ A 型、B 型、C 型、D 型、E 型に分類され⁶⁾、近年 G 型⁷⁾ および TT ウイルス⁸⁾ による肝炎が明らかにされた。しかし本邦では E 型肝炎の発生はきわめて稀であり⁹⁾、また G 型や TT ウイルスによる肝炎も急性肝炎の起因ウイルスとして、その位置づけは確立されていない。したがって、現時点では本邦の散発性急性肝炎は A 型、B 型、C 型および、これらに属さない NANBNC 型肝炎に分類されている。また肝障害を惹起する肝炎ウイルス以外のウイルスとして、Epstein-Barr ウイルス (EBV)、Cytomegalo ウイルス (CMV) などの存在も知られている¹⁰⁾。

平成 11 年 4 月、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の施行により、急性ウイルス性肝炎は 4 類感染症に分類され、全数把握疾患として 7 日以内に届出が必要となったが、現状では本邦における正確な散発性急性肝炎の発生状況、臨床像は明らかにされていない。また各肝炎の年代による差異に関しても実態は不明である。近年の衛生環境の改善、生活習慣の変化、海外渡航者の増加、肝炎に対するワクチン接種、献血における供血者のスクリーニング検査の進歩などから、散発性急性肝炎の発生状況、臨床像は年々変化している。しかしその正確な実態の把握は困難である。そこで我々は 1980 年代および 1990 年代に当院に入院した散発性急性肝炎 535 例を対象として、年代ごとの肝炎別発生頻度、各肝炎の臨床像、臨床検査所見および臨床的特徴を検討し、当院における過去 22 年間の散発性急性肝炎の実態を明らかにした。

II. 対象および方法

1. 対象

対象は 1980 年代 (1981 年から 1989 年) および 1990 年代 (1990 年から 2002 年) に東京慈恵会医科大学病院消化器・肝臓内科に入院した散発性急

性肝炎 535 例 (劇症肝炎、重症肝炎を含む) である。これらの内訳は 1980 年代の症例 211 例 (男性 148 例、平均年齢 37.3 ± 14.1 歳、女性 63 例、平均年齢 41.4 ± 16.1 歳、A 型肝炎 61 例、B 型肝炎 72 例、NANB 型肝炎 65 例、肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 (other viral hepatitis) 13 例) および 1990 年代の症例 324 例 (男性 216 例、平均年齢 38.3 ± 12.4 歳、女性 108 例、平均年齢 36.0 ± 13.9 歳、A 型肝炎 116 例、B 型肝炎 92 例、C 型肝炎 12 例、NANBNC 型肝炎 46 例、肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 (other viral hepatitis) 58 例) である。なお 1990 年代の肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎の内訳は Epstein-Barr ウイルス (EBV) による肝炎 31 例、Cytomegalo ウイルス (CMV) による肝炎 19 例、parainfluenza ウイルスによる肝炎 6 例、麻疹 (measles) による肝炎 2 例である。

2. 診断

各急性肝炎の診断は A 型肝炎は IgM-HA 抗体 (RIA 法) 陽性、B 型肝炎は HBs 抗原 (RPHA 法) 陽性かつ IgM-HBc 抗体 (RIA 法) 陽性および IgG-HBc 抗体 (RIA 法) 低力価、C 型肝炎は HCV 抗体 (EIA 法) が陰性から陽性化し、かつ HCV-RNA (RT-PCR 法) が陽性、NANB 型および NANBNC 型は各種肝炎ウイルスマーカーがすべて陰性で、臨床的あるいは組織学的にアルコール性肝障害、薬剤性肝障害および自己免疫性肝炎が否定的な症例とした。さらに B 型肝炎ではキャリアからの発症は除外した。肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 (other viral hepatitis) の診断はウイルス抗体価がペア血清で 4 倍以上の上昇をした場合、あるいは ELISA 法による IgM 抗体陽性例とした。

1980 年代においては C 型肝炎の診断が不可能であり A 型、B 型以外の肝炎ウイルスによるものと考えられるものは NANB 型肝炎とし、肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎を other viral hepatitis とした。1990 年代では C 型肝炎の診断が可能となり A 型、B 型、C 型以外の肝炎ウイルスによるものを NANBNC 型肝炎とし、肝炎ウイルス以外のウイルスによるものを other viral hepatitis とした。また、劇症肝炎、重症肝炎の診断は第 12 回犬山シンポジウムの診断基準に従った¹¹⁾。す

なわち「劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡II度以上の脳症を来し,プロトロンビン時間40%以下を示すものとする」であり,重症肝炎は急性肝炎のうちプロトロンビン時間40%以下を示すが,II度以上の肝性昏睡を示さないものとした。

3. 統計学的解析

検討項目のデータはすべて平均値±標準偏差で示した。2群間の比較は *t* 検定 (Student's *t*-test あるいは Welch's *t*-test) あるいは χ^2 独立検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありと判定した。

III. 結 果

1. 1980年代および1990年代の散発性急性肝炎の型別頻度,年齢,性差の検討

1981年から1989年(80年代)と1990年から2002年(90年代)の散発性急性肝炎(劇症肝炎,重症肝炎を含む)の型別発生頻度をTable 1Aに示す。80年代では,A型肝炎61例(28.9%),B型肝炎72例(34.1%),NANB型肝炎65例(30.8%),other viral hepatitis 13例(6.2%)であり,90年代ではA型肝炎116例(35.8%),B型肝炎92例(28.4%),C型肝炎12例(3.7%),NANBNC型肝炎46例(14.2%),other viral hepatitis 58例(17.9%)であり,90年代では80年代に比べ other viral hepatitis の発生頻度が有意に増加していた($p < 0.001$)。またこれらをウイルス性肝炎による急性肝炎のみで比較検討すると,80年代では,A型肝炎30.8%,B型肝炎36.4%,NANB型肝炎32.8%であり,90年代ではA型肝炎43.6%,B型肝炎34.6%,C型肝炎4.5%,NANBNC型肝炎17.3%であった。80年代ではA型,B型,NANB型肝炎の発生頻度はほぼ同じであったが,90年代では相対的にA型肝炎が増加していた。またA型肝炎の占める比率も80年代と比較して有意に増加していた(Table 1B, $p < 0.01$)

80年代と90年代の各肝炎の発症年齢,性別をTable 2に示す。80年代では,肝炎ウイルスによる肝炎の発症年齢が30~40歳代であるのに対し,肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎(other viral hepatitis)では24.9歳と有意に若年であっ

Table 1A. Incidence of sporadic acute hepatitis in 1981-1989 and 1990-2002

Type of hepatitis	1981-1989	1990-2002
Hepatitis A	61 (28.9%)	116 (35.8%)
Hepatitis B	72 (34.1%)	92 (28.4%)
Hepatitis C	—	12 (3.7%)
Hepatitis NANB	65 (30.8%)	—
Hepatitis NANBNC	—	46 (14.2%)
Other viral Hepatitis	13 (6.2%)	58 (17.9%)*
Total	211 (100%)	324 (100%)

*: $p < 0.001$, vs Other viral hepatitis in 1981-1989

Table 1B. Incidence of acute viral hepatitis in 1981-1989 and 1990-2002

Type of hepatitis	1981-1989	1990-2002
Hepatitis A	61 (30.8%)	116 (43.6%)*
Hepatitis B	72 (36.4%)	92 (34.6%)
Hepatitis C	—	12 (4.5%)
Hepatitis NANB	65 (32.8%)	—
Hepatitis NANBNC	—	46 (17.3%)
Total	198 (100%)	266 (100%)

*: $p < 0.01$, vs Hepatitis A in 1981-1989

た($p < 0.01$)。また肝炎ウイルス間での比較ではNANB型肝炎の発症年齢は44.8歳であり,A型肝炎の38.1歳やB型肝炎の36.0歳に比べ有意に高齢であった($p < 0.01$)。性差ではA型,B型肝炎では男性例が多かったのに対し,NANB型肝炎ではA型,B型肝炎に比べ,女性例の頻度が有意に高率であった($p < 0.05$ vs hepatitis A, $p < 0.05$ vs hepatitis B)。

90年代ではC型肝炎の発症年齢は43.4歳,NANBNC型肝炎が41.9歳であり,A型肝炎やB型肝炎に比べ高年齢であった。また other viral hepatitis の発症年齢は29.8歳でありウイルス性肝炎に比べ若年で発症していた。性差ではB型肝炎において男性例が84.8%と高率で他の肝炎に比べ有意に男性の発症例が多かった($p < 0.01$)。

各肝炎の男女別の発症年齢をTable 3に示す。A型肝炎では性差および年代別の差は認めなかった。B型肝炎で性差を比較すると,80年代では女性例の年齢が39.9歳と男性例の年齢34.9歳と比べ有意に高齢($p < 0.05$)であったのに対し,90

Table 2. Age and Gender in the patients with sporadic acute hepatitis in 1981-1989 and 1990-2002

	Age (years old)		Gender (Male:Female)	
	1981-1989	1990-2002	1981-1989	1990-2002
Hepatitis A	38.1±12.7	38.7±11.8	47:14	74:42**
Hepatitis B	36.0±13.4	37.8±12.7	56:16	78:14 ^f
Hepatitis C	—	43.4±21.9	—	9:3
Hepatitis NANB	44.8±16.7 ^a	—	37:28 ^e	—
Hepatitis NANBNC	—	41.9±13.1 ^c	—	27:19
Other viral hepatitis	24.9±3.8 ^b	29.8±10.0 ^{d,*}	8:5	28:30
Total	38.6±14.8	37.5±13.0	148:63	216:108

a: $p < 0.01$, vs Hepatitis A, B, Other viral hepatitis

b: $p < 0.01$, vs Hepatitis A, B, NANB

c: $p < 0.05$, vs Hepatitis B

d: $p < 0.01$, vs Hepatitis C, NANBNC

e: $p < 0.05$, vs Hepatitis A, B

f: $p < 0.01$, vs Hepatitis A, NANBNC

*: $p < 0.05$, vs 1981-1989

** : $p < 0.1$ vs 1981-1989

Table 3. Difference of age in the patients with sporadic acute hepatitis

Type of hepatitis (Number of cases)	1981-1989		1990-2002	
	Male	Female	Male	Female
Hepatitis A	37.8±12.0 (n=47)	39.4±15.3 (n=14)	37.4±11.1 (n=74)	41.0±12.7 (n=42)
Hepatitis B	34.9±12.4 ^a (n=56)	39.9±16.3 (n=16)	39.3±12.6 (n=78)	29.6±9.0 ^{b,c} (n=14)
Hepatitis C	—	—	43.8±22.2 (n=9)	42.3±25.7 (n=3)
Hepatitis NANBNC	—	—	40.0±12.3 (n=27)	44.4±14.1 (n=19)
Other viral hepatitis	24.6±3.1 ^d (n=8)	25.4±5.2 ^d (n=5)	34.0±10.9 ^e (n=28)	25.5±6.9 ^f (n=30)

a: $p < 0.05$, vs Male (1990-2002)

b: $p < 0.05$, vs Female (1981-1989), Male (1990-2002)

c: $p < 0.01$, vs Hepatitis A and NANBNC

d: $p < 0.05$, vs Hepatitis A and B

e: $p < 0.05$, vs Hepatitis B, C, NANBNC and Female (1990-2002)

f: $p < 0.01$, vs Hepatitis A, C and NANBNC

年代ではむしろ女性例の年齢が29.6歳と男性例の39.3歳と比べ有意に若年であった ($p < 0.05$)。年代別に比較すると、B型肝炎の男性例は80年代に比べ90年代では有意に高齢化しており ($p < 0.05$)、女性例は90年代ではむしろ有意に若年化していた ($p < 0.05$)。さらに90年代のB型肝炎の女性例はA型肝炎、NANBNC型肝炎に比べて有意に若年であった ($p < 0.01$)。C型肝炎、NANBNC型肝炎では発症年齢において性差は認められなかった。また80年代でも90年代でも other

viral hepatitisの発症年齢は他の肝炎に比べ若年であり、90年代では男性例に比べ女性例が有意に若年であった ($p < 0.05$)。

2. 1980年代および1990年代の急性A型肝炎の月別発生頻度および年齢別発生頻度

Fig. 1に80年代および90年代の急性A型肝炎の月別発生頻度を示す。両年代とも9年間の等年間で検討を行った。1981年から1989年の症例では2月～4月に発生が多く、4月にピークを認め、2月～4月の3カ月間で全体の発生数61例の

うち 37 例 (60.7%) を占めた。一方 1994 年から 2002 年の症例では 2 月, 3 月にピークを認めるが, 5 月, 7 月にも発症数の増加を認めた (Fig. 1)。しかし B 型肝炎, C 型肝炎, NANB 型肝炎, NANB-NC 型肝炎では A 型肝炎のような季節性の発生は認められなかった。また A 型肝炎の発症年齢を年代別に検討すると (Fig. 2), 80 年代の平均年齢は 38.1 ± 12.7 歳であり, 90 年代の平均年齢は 38.7 ± 11.7 歳と差を認めず, A 型肝炎の発症年齢が高齢化しつつあるという傾向は認められなかつ

た (Fig. 2)。しかし 80 年代では 30 歳代が最も発症しているのに対し, 90 年代では 40 歳代で最も多く発症していた。また 90 年代では 60 歳以上の高齢者にも散発していた (Fig. 2)。

3. 1990 年代の散発性急性肝炎の年度別発生頻度, 年齢別発生頻度の検討

Fig. 3 に年度別の肝炎発生頻度を示す。A 型肝炎では 1990 年, 1993 年~1994 年, 1997 年, 1999 年に多発しており, 1~2 年おきに発生数の増加を認め, 年度による流行性が認められた (Fig. 3)。B

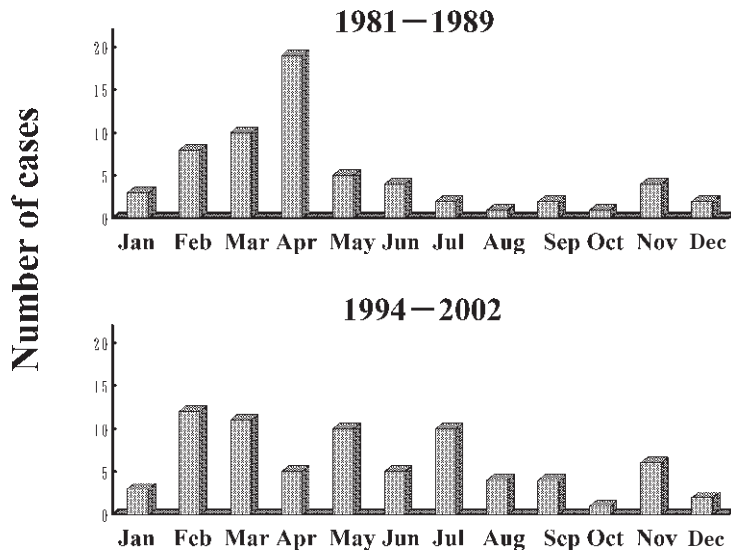


Fig. 1. Monthly occurrence of acute hepatitis A.

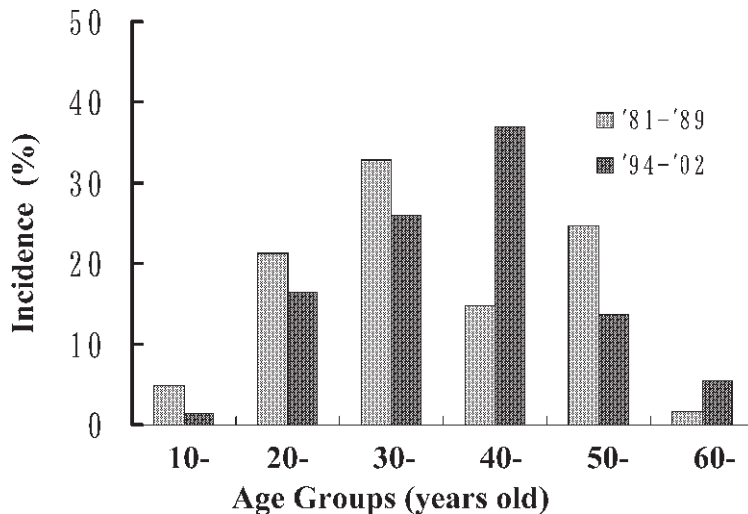


Fig. 2. Incidence of acute hepatitis A in different age groups in 1981-1989 and 1994-2002.

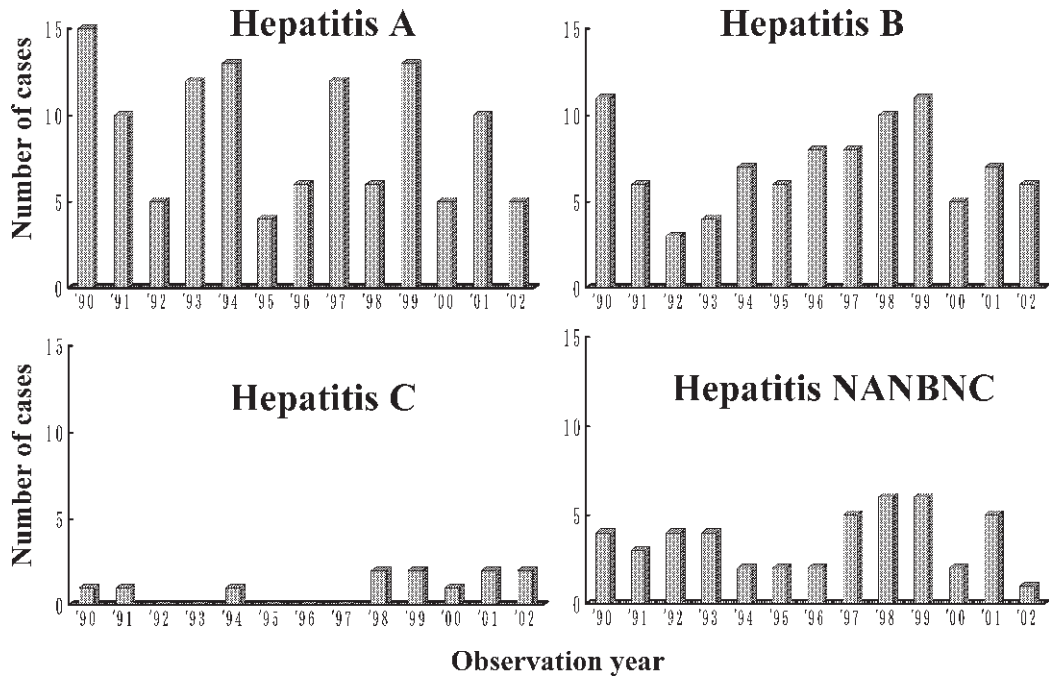


Fig. 3. The number of the patients with sporadic acute hepatitis from 1990 to 2002.

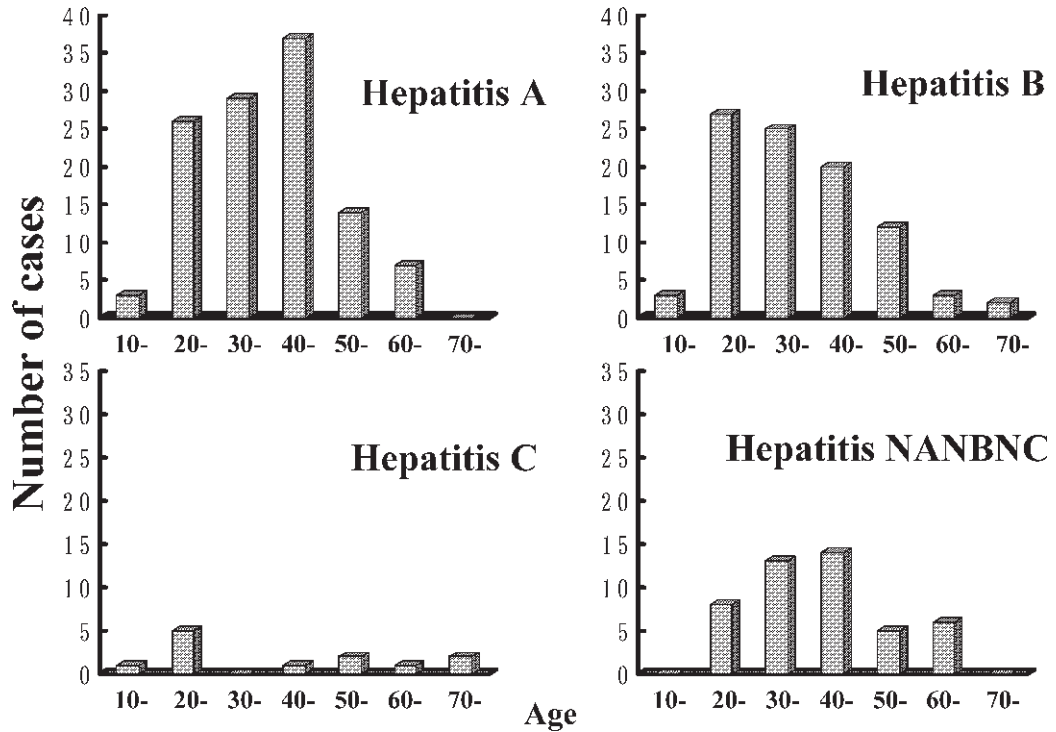


Fig. 4. Incidence of hepatitis in different age groups.

型肝炎の発生は92年から99年まで増加傾向にあったが2000年以降横這いとなった。C型肝炎、NANBNC型肝炎では年度ごとに発生頻度は大きな差を認めなかった (Fig. 3)。また各肝炎の年齢別の発生頻度を検討すると (Fig. 4)、A型肝炎では40歳代までは発生頻度が増加傾向にあり、50歳代以降は減少傾向を示しているのに対し、B型肝炎では20歳代が最も多く、それ以降の年代では減少傾向を示していた。C型肝炎においては発生頻度が少ないが各年齢に認められていた。またNANBNC型肝炎についてはA型肝炎と同様に40歳代まで増加し、それ以降の年代では減少していた (Fig. 4)。一方、60歳以上の高齢者の発生頻度はC型肝炎では25%、NANBNC型肝炎では13%と高率であった (Fig. 4)。

4. 1990年代の散発性急性肝炎の臨床症状、感染経路の比較

1990年代の各肝炎 (劇症肝炎、重症肝炎を含む) の臨床症状の発現頻度を Table 4 に示す。発熱の出現頻度はA型肝炎77.6%、B型肝炎16.3%、C型肝炎25.0%、NANBNC型肝炎17.4%であり、A型肝炎では他の肝炎に比べ、有意 ($p < 0.001$) に高頻度であった。全身倦怠感もA型、B型、C型、NANBNC型のそれぞれの肝炎で96.6%、87.0%、75.0%、69.6%であり、やはりA型肝炎では他の肝炎に比べ有意 ($p < 0.001$, vs hepatitis B, NANBNC, $p < 0.05$, vs hepatitis C) に高率であった。食欲不振はそれぞれ87.9%、62.0%、66.7%、43.5%であり、A型肝炎ではB型、NANBNC型に比べ有意に高率 ($p < 0.001$) に認められた。嘔気に関しては各肝炎で出現頻度に差はなく、A型がNANBNC型に比べ、有意 ($p < 0.001$) に高率であった。全体的にはA型肝炎では臨床症状が顕著であり、

NANBNC型肝炎の症状は軽度であった。

各肝炎の感染経路を推測するために輸血歴、夫および妻以外との性交渉歴、海外渡航歴を比較検討した (Fig. 5)。輸血歴はA型肝炎5.2%、B型肝炎1.1%、C型肝炎8.3%、NANBNC型肝炎4.3%とC型肝炎で高率であったが、C型肝炎の症例数が少ないため統計学的には各肝炎間で差を認めなかった。性交渉歴はA型肝炎2.6%、B型肝炎80.4%、C型肝炎25.0%、NANBNC型肝炎2.1%であり、B型肝炎は他の肝炎に比べ有意に高率であった ($p < 0.001$)。またC型肝炎の性交渉歴もA型肝炎、NANBNC型肝炎に比べると有意に高率であった ($p < 0.001$)。海外渡航歴はA型肝炎25.0%、B型肝炎25.0%、C型肝炎0.0%、NANBNC型肝炎13.0%であり、A型、B型肝炎ではC型肝炎に比べて有意に高率であった ($p < 0.05$)。

5. 1990年代の散発性急性肝炎の入院時臨床検査所見の比較

1990年代の各肝炎 (劇症肝炎、重症肝炎を含む) の入院時の臨床検査所見を Table 5 に示す。肝機能検査ではA型肝炎、B型肝炎ではAST値はC型肝炎に比べ有意に高値 (Table 5A, $p < 0.05$) を示したがNANBNC型とは差を認めなかった。またA型およびB型肝炎のALT値はそれぞれ、2,164 IU/l、2,415 IU/lとC型肝炎の681 IU/l、NANBNC型肝炎の1,394 IU/lに比べ有意に高値を示した (Table 5A, $p < 0.01$)。A型およびB型肝炎の総ビリルビン (T. Bil) 値はC型とは差を認めなかったが、NANBNC型に比べ有意に高値を示した ($p < 0.05$)。またA型肝炎ではALP値が701 IU/lとB型肝炎の506 IU/l、C型肝炎の323 IU/l、NANBNC型肝炎の392 IU/lと比べきわめて高値を示した ($p < 0.01$)。さらにA型肝炎

Table 4. Clinical symptoms in different types of sporadic acute hepatitis

	Hepatitis A (n=116)	Hepatitis B (n=92)	Hepatitis C (n=12)	Hepatitis NANBNC (n=46)
Fever	90 (77.6%) ^a	15 (16.3%)	3 (25.0%)	8 (17.4%)
General malaise	112 (96.6%) ^{b,c}	80 (87.0%) ^d	9 (75.0%)	32 (69.6%)
Anorexia	102 (87.9%) ^{b,c}	57 (62.0%) ^d	8 (66.7%)	20 (43.5%)
Nausea	70 (60.3%) ^e	44 (47.8%)	5 (41.7%)	14 (30.4%)

a: $p < 0.001$, vs Hepatitis B, C and NANBNC b: $p < 0.001$, vs Hepatitis B and NANBNC
 c: $p < 0.05$, vs Hepatitis C d: $p < 0.05$, vs Hepatitis NANBNC
 e: $p < 0.001$, vs Hepatitis NANBNC

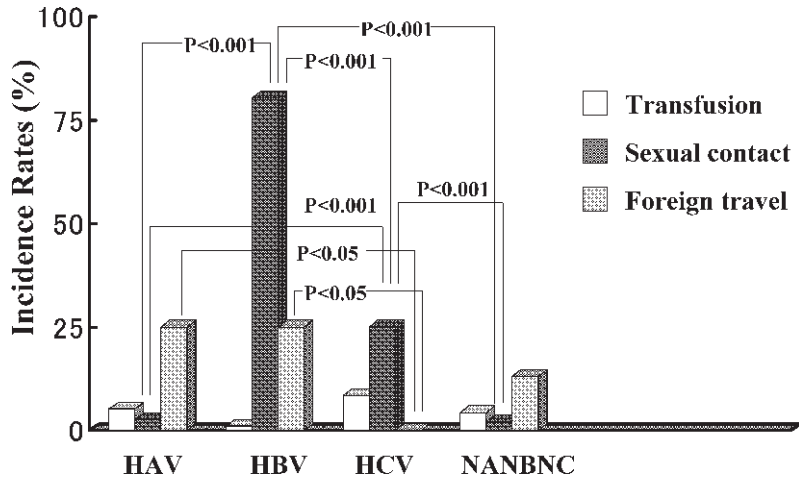


Fig. 5. Estimated route of infection in different types of sporadic acute hepatitis.

Table 5A. Laboratory data in the patients with sporadic acute hepatitis

Lab data	Hepatitis A (n=116)	Hepatitis B (n=92)	Hepatitis C (n=12)	Hepatitis NANBNC (n=46)
AST (IU/L)	1,462±1,233 ^a	1,372±874 ^a	731±1,025	1,100±1,284
ALT (IU/L)	2,164±1,564 ^b	2,415±1,091 ^b	681±241	1,394±1,166
T. Bil (mg/dl)	5.97±3.96 ^c	6.54±5.30 ^c	4.58±3.75	4.40±5.70
D. Bil (mg/dl)	3.93±2.63 ^d	3.99±3.79	2.66±2.22	2.73±3.81
LDH (IU/L)	774±829	614±326	730±1,061	893±1,294
ALP (IU/L)	701±215 ^e	506±174 ^f	323±122	392±250
γGTP (IU/L)	315±194 ^{g,h}	223±150	289±285	257±209

a: $p < 0.05$, vs HCV b: $p < 0.01$, vs HCV, NANBNC c: $p < 0.05$, vs NANBNCd: $p < 0.05$, vs NANBNC e: $p < 0.01$, vs HBV, HCV, NANBNCf: $p < 0.01$, vs HCV, NANBNC g: $p < 0.001$, vs HBV h: $p < 0.05$, vs NANBNC

Table 5B. Laboratory data in the patients with sporadic acute hepatitis

Lab data	Hepatitis A (n=116)	Hepatitis B (n=92)	Hepatitis C (n=12)	Hepatitis NANBNC (n=46)
WBC (/mm ³)	5,696±1,955 ^a	5,930±1,755 ^a	9,456±6,544 ^a	4,908±1,439
Plt (×10 ⁴ /μl)	20.6±7.9	23.3±8.6 ^b	17.4±7.3	18.8±7.0
PT (%)	79.2±22.7	79.3±19.5	77.6±27.4	85.0±21.2
CRP (mg/dl)	1.30±1.53 ^{c,d}	0.64±0.88	1.14±0.95	0.85±1.29
Positive rate of CRP	76/116 (65.5%) ^e	33/92 (35.9%)	7/12 (58.3%)	20/46 (43.5%)

a: $p < 0.01$, vs NANBNCd: $p < 0.05$, vs NANBNCb: $p < 0.05$, vs HCV, NANBNCe: $p < 0.01$, vs HBV, NANBNCc: $p < 0.001$, vs HBV

のγGTP値もB型肝炎($p < 0.001$), NANBNC型肝炎($p < 0.05$)に比べ有意に高値を示し,胆汁うっ滞傾向が著明であった。C型肝炎はトランスアミナーゼ値が他の肝炎に比べて低値を示したが,症例数が少ないため統計学的な有意差は認め

られなかった。

白血球数(WBC)はNANBNC型肝炎では4,908/mm³であり,A型5,696/mm³,B型5,930/mm³,C型9,456/mm³に比べ有意に低値を示した(Table 5B, $p < 0.01$)。血小板数(Plt)はA型,B

型に比べC型, NANBNC型で低値を示した。プロトロンビン時間 (PT) は各肝炎で差を認めなかった。C reactive protein (CRP) 値はA型肝炎 1.30 mg/dl, B型肝炎 0.64 mg/dl, C型肝炎 1.14 mg/dl, NANBNC型肝炎 0.85 mg/dl と、A型肝炎はB型肝炎, NANBNC型肝炎に比べ有意に高値を示し、CRP陽性率はA型肝炎 65.5%, B型肝炎 35.9%, C型肝炎 58.3%, NANBNC型肝炎 43.5%とA型肝炎で高率であった (Table 5B)。しかしC型肝炎は症例数が少ないため、統計学的には差を認めなかった。

6. ウイルス性肝炎と肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎の入院時臨床検査所見の比較

ウイルス性肝炎 (viral hepatitis) および肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 (other viral hepatitis) の入院時臨床検査値を比較検討した (Table 6)。WBCおよびCRP値はother viral hepatitisがウイルス性肝炎に比べ有意に高値を示した (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.05$)。PT値はウイルス性肝炎で低値を、また血小板数はother viral hepatitisが有意に低下していた。トランスアミナーゼ値はウイルス性肝炎が有意に高値を示したが、LDH値には差を認めず、other viral hepatitisではトランスアミナーゼの値に比べ相対的にLDH値が高い傾向にあった。またT. Bil値はウイルス性肝炎が高値を示したが ($p < 0.001$)、ALP値はother viral hepatitisが有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

7. 1990年代の各種肝炎の重症化率, 劇症化率の検討および重症・劇症肝炎 (severe or fulminant hepatitis) と重症・劇症肝炎以外の肝炎 (non-severe hepatitis) の臨床像の比較

1990年代の各肝炎の重症化例, 劇症化例はそれぞれA型肝炎では116例中2例 (1.72%), 1例 (0.86%), B型肝炎では92例中2例 (2.17%), 3例 (3.26%), C型肝炎では12例中0例 (0.00%), 1例 (8.33%), NANBNC型肝炎では46例中1例 (2.17%), 2例 (4.35%)であった (Table 7)。また重症化例では死亡例はなかったが、劇症化例ではC型肝炎, NANBNC型肝炎は全例死亡し、B型肝炎の死亡例は1例 (33.3%), A型肝炎では死亡例はなかった (Table 7)。重症・劇症肝炎以外の急性肝炎 (non-severe hepatitis) と重症・劇症肝炎 (severe or fulminant hepatitis) の臨床検査所見をTable 8に示す。性差はとくに認められなかった。年齢は重症・劇症肝炎で有意に高齢であり ($p < 0.05$)、トランスアミナーゼ値, T. Bil値も有意に高値を示した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$)。また白血球数およびCRP値は重症・劇症肝炎で有意に高値を示した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。またPT値は重症・劇症肝炎で有意に低下していた ($p < 0.001$)。臨床症状の比較では、嘔気が重症・劇症肝炎で有意に高頻度に認められたが (Fig. 6, $p < 0.005$)、発熱, 全身倦怠感, 食欲不振などの症状には有意な差を認めなかった (Fig. 6)。

Table 6. Comparison of laboratory data between viral hepatitis and other viral hepatitis

	Viral hepatitis (n=266)	Other viral hepatitis (n=58)	p value
WBC (/mm ³)	5,833±2,365	8,866±4,622	$p < 0.001$
Plt (×10 ⁴ /μl)	21.1±8.1	19.2±6.1	$p < 0.05$
PT (%)	80.2±20.8	93.0±8.0	$p < 0.01$
AST (IU/l)	1,337±1,362	250±159	$p < 0.001$
ALT (IU/l)	2,040±1,395	415±252	$p < 0.001$
LDH (IU/l)	733±789	570±298	NS
T. Bil (mg/dl)	6.02±5.04	1.16±1.69	$p < 0.001$
ALP (IU/l)	531±263	681±480	$p < 0.001$
γGTP (IU/l)	287±206	249±229	NS
CRP (mg/dl)	1.06±1.53	1.67±2.84	$p < 0.05$

NS; not significant.

Table 7. Incidence of severe hepatitis and fulminant hepatitis

	Severe hepatitis (SH) (<i>n</i> =5)		Fulminant hepatitis (FH) (<i>n</i> =7)	
	No. of cases (/total)	Death (/SH)	No. of cases (/total)	Death (/FH)
Hepatitis A (<i>n</i> =116)	2 (1.72%)	0 (0.0%)	1 (0.86%)	0 (0.0%)
Hepatitis B (<i>n</i> =92)	2 (2.17%)	0 (0.0%)	3 (3.26%)	1 (33.3%)
Hepatitis C (<i>n</i> =12)	0 (0.00%)	0 (0.0%)	1 (8.33%)	1 (100.0%)
Hepatitis NANBNC (<i>n</i> =46)	1 (2.17%)	0 (0.0%)	2 (4.35%)	2 (100.0%)
Total (<i>n</i> =266)	5 (1.88%)	0 (0.0%)	7 (2.63%)	4 (57.1%)

Table 8. Comparison of laboratory data between non-severe hepatitis and severe or fulminant hepatitis

	Non-severe hepatitis (<i>n</i> =254)	Severe or fulminant hepatitis (<i>n</i> =12)	<i>p</i> value
Gender (M:F)	179:75	9:3	NS
Age (years old)	38.8±12.7	45.8±16.2	<i>p</i> <0.05
AST (IU/l)	1,294±1,339	2,178±1,543	<i>p</i> <0.05
ALT (IU/l)	2,000±1,343	2,875±1,945	<i>p</i> <0.05
T. Bil (mg/dl)	5.51±4.44	14.8±6.77	<i>p</i> <0.001
ALP (IU/l)	537±264	462±251	NS
γGTP (IU/l)	292±208	220±148	NS
WBC (/mm ³)	5,677±2,213	9,525±4,154	<i>p</i> <0.01
Plt (×10 ⁴ /μl)	21.3±8.1	18.5±18.5	NS
PT (%)	83.3±17.2	32.4±14.4	<i>p</i> <0.001
CRP (mg/dl)	1.01±1.53	1.88±1.26	<i>p</i> <0.05

NS: not significant

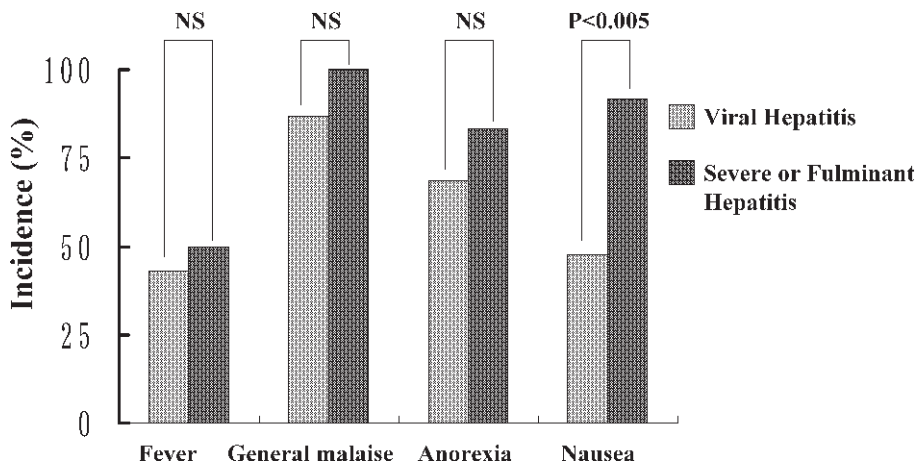


Fig. 6. Clinical symptoms on admission in viral hepatitis and severe or fulminant hepatitis. NS; not significant.

IV. 考 察

散発性急性肝炎は各種肝炎ウイルスマーカーの測定系が確立され、診断は容易になったが、その実態の把握は困難である。過去 22 年間に当院に入院した散発性急性肝炎 535 例の検討では、1980 年代 (80 年代) では A 型、B 型、NANB 型肝炎の発生はほぼ同程度であったのに対し、1990 年代 (90 年代) では A 型肝炎の発生頻度が最も多く認められた。近年の全国的規模での発生頻度は不明であるが、全国の国立病院で行われている国立病院急性肝炎共同研究班の年次別の登録症例によると⁶⁾、1980 年から 1998 年の約 20 年間の散発性急性肝炎例 1,354 例中、A 型肝炎は 42.5%、B 型肝炎 24.5%、C 型肝炎 8.1%、NANBNC 型肝炎 24.8% であり、A 型肝炎が最も多いと報告されており、この報告とほぼ同じ年度で検討した我々の結果も同様の傾向であった。発症年齢は 80 年代と 90 年代では差を認めなかったが、どちらの年代でも A 型、B 型肝炎に比べ、NANB 型肝炎、C 型肝炎、NANBNC 型肝炎で発症年齢が高い傾向にあり、other viral hepatitis は若年であった。性差に関する検討では、A 型肝炎では、80 年代に比べ 90 年代では女性の発症数が増加傾向にあった。長田ら¹²⁾によると、各年代における A 型肝炎の女性の割合は 80 年～84 年では 24.5%、85 年～89 年では 34.3%、90 年～94 年では 40.3% と、最近増加傾向にあると報告しており、我々の結果と一致していた。これは女性の社会進出による飲食の機会の増加とともに感染源となる魚介類の生食の頻度が増加したためと考えられる。また B 型肝炎では 80 年代に比べ、90 年代では男性例の発症が極めて高頻度であり、女性例は 80 年代では男性よりも高齢であったのに対し、90 年代では発症年齢が有意に若年化していた。これは B 型肝炎の感染経路が性感染によるものが多数を占め、性感染の役割が感染経路において大きくなったことを反映していると推測される。

A 型肝炎は年次変動が大きく、1983 年と 1990 年に大流行があったと報告されているが¹³⁾、我々の検討でも 1990 年、1993 年～1994 年、1997 年、1999 年に多発していた。また多発年の翌年度はむしろ発生数が少なく、感染源の減少や宿主の免疫

獲得による罹患の減少の影響などが推測される。他の肝炎ではこのような傾向は認められず、A 型肝炎のこの流行は経口感染による大量発生の影響と考えられた。肝炎別の発症年齢は平均年齢では A 型と B 型では差を認めなかったが、好発年齢は A 型では 40 歳代で最も多く発症しており、B 型では 20 歳代での発症が多かった。臨床症状の発現は A 型肝炎で有意に高率であり、とくに発熱、全身倦怠感、食欲不振などの症状はおよそ 80% 以上に認められた。一方 C 型肝炎や NANBNC 型肝炎では臨床症状が軽度であった。Tameda ら¹⁴⁾によると、発熱、全身倦怠感、食欲不振は A 型肝炎では約 80～90% に認められ、NANB 型肝炎では A 型肝炎に比べ低率であったと報告している。これらの報告は我々の検討と一致するものであった。

急性肝炎の感染経路は、A 型肝炎が経口感染であるのに対し、B 型肝炎、C 型肝炎は体液由来の感染症である。我々の感染経路に関する検討では、A 型肝炎では 116 例中 42 例 (36.2%) に生貝の摂取歴があり、このうちの約 60% は生カキの摂取であった。貝類に付着した A 型肝炎ウイルスは貝内で濃縮されるとの報告¹⁵⁾もあり、生貝の摂取は経口感染の経路としては重要なものと考えられた。また本邦では 1980 年代までは輸血後肝炎が多発しており¹⁶⁾¹⁷⁾、散発性急性肝炎の感染経路として重要な位置を占めていた。しかしその後輸血後肝炎の減少を目標に、供血者のスクリーニング検査として 1972 年に HBs 抗原を、1981 年に ALT 値の上限値の設定が行なわれた。さらに 1989 年には HBc 抗体および HCV 抗体の測定が導入され、輸血後肝炎は激減した¹⁸⁾。我々の検討では、90 年代の全ての肝炎で輸血歴は低率であり、輸血による散発性急性肝炎の発症は極めて少ないことが明らかとなった。一方 B 型肝炎では感染経路の 80% 以上が性交渉によるものであった。B 型肝炎例は男性例に多く、20 歳代に最も多いことから性感染症としての側面が明らかとなった。しかしこれらの症例は確実に病歴が聴取できた例の頻度であり、実際にはさらに多い可能性がある。従来 B 型肝炎は医療事故、輸血、刺青などによる感染が多かったが、近年ではキャリアとの性的接触が主であると考えられている¹⁹⁾。本邦では 1980 年より母

子感染に対する予防が実施されており、感染源となるキャリア数は確実に減少していることから⁴⁾、今後は国内での急性 B 型肝炎の発症は減少するものと考えられる。また A 型肝炎、B 型肝炎の約 25% に海外渡航歴が認められ、このうち海外渡航歴のある B 型肝炎患者 23 例中 20 例 (87%) では現地、とくに東南アジアでの現地女性との性交渉歴があり、海外渡航が直接の感染経路ではなく、性交渉による感染と考えられた。これらの結果は輸入急性肝炎を検討した坂元らの報告と同様であった²⁰⁾。しかし NANBNC 型肝炎では輸血歴、性交渉歴、海外渡航歴も少なく、感染源は明らかではなかった。

各肝炎の臨床検査値の比較検討では、A 型肝炎では他の肝炎に比べ、ALP、 γ GTP が高値を示し、胆汁うっ滞傾向が著明であった。一方トランスアミナーゼ値は、C 型肝炎、NANBNC 型肝炎では A 型、B 型肝炎に比べ低い傾向を示した。また A 型肝炎では他の肝炎に比べ CRP 値が高値を示し、CRP 陽性率も高率であった。CRP は肝臓で合成される acute phase protein であるが、急性ウイルス性肝炎での動態に関する報告は少ない。後野らは各種急性肝炎の CRP 値を測定し、A 型肝炎では B 型肝炎や NANB 型肝炎に比べ、高値を示すことを明らかにし²¹⁾、我々の結果を支持するものであった。肝マクロファージである Kupffer 細胞はエンドトキシンからの刺激を受けて活性化し、IL-1 などのサイトカインを産生し、肝での CRP 産生を亢進させることが明らかにされている²²⁾。A 型肝炎では腸管からのウイルスの感染により、肝内の Kupffer 細胞が活性化されて CRP 産生が亢進する可能性が考えられる。臨床的にはこの CRP の増加は A 型肝炎と他の肝炎を鑑別する上で有用であると考えられる。

近年 A 型肝炎ウイルス抗体保有率が減少し、それとともに高齢者の発症が増加しているとの報告がある²³⁾。今回の検討では、80 年代と 90 年代の発症者の平均年齢には差を認めず、A 型肝炎の発症年齢の高齢化を示唆する所見は得られなかった。しかし 80 年代の好発年齢が 30 歳代であるのに対し、90 年代では 40 歳代であり、また 60 歳以上の高齢者の発症は 80 年代では 1 例 (1.6%) であったのに対し、90 年代では 7 例 (6.0%) に認められ高

齢者の発症率は増加していた。また、NANBNC 型肝炎も 40 歳代にピークを認め A 型肝炎と類似した年齢分布を示すことは興味深い。NANBNC 型肝炎は A 型肝炎と類似した感染経路をとる未同定のウイルスによる感染症である可能性も考えられる。このような意味では E 型肝炎がわが国においても常在しているとの報告²⁴⁾ は注目に値する。また A 型肝炎の月別発症頻度を検討すると、既報のごとく¹²⁾、80 年代では 3 月、4 月に多く、90 年代でも 2 月、3 月に多発していた。しかし 80 年代では 2 月～4 月で全体の 60% 以上を占めていたのに対し、90 年代では 5 月、7 月にも比較的発症が多かった。これは感染源となる食物が、80 年代に比べてどの季節でも手に入るようになったためと推測される。

肝障害を惹起するウイルスはこれまで示してきた肝炎ウイルス (viral hepatitis) によるもの以外に、様々なウイルスが報告されている²⁵⁾。今回我々は 90 年代のウイルス性肝炎と、肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎 (other viral hepatitis) の臨床検査所見を比較検討した。Other viral hepatitis は散発性急性肝炎例 324 例中 58 例 (17.9%) を占め、散発性急性肝炎の原因としては少ないものではなかった。Other viral hepatitis ではウイルス性肝炎に比べて、若年で発症しており、また肝機能異常も軽度であった。しかし白血球数や CRP 値は高値を示し、ウイルス性肝炎の標的臓器が肝臓中心であるのに対し、other viral hepatitis では全身疾患の一症状として肝障害が生じていることが示唆された。

一般的に散発性急性肝炎の予後は良好であるが、時に肝炎が重症化する例がある。厚生省難治性肝疾患調査研究班の劇症肝炎全国調査では年間およそ 1,000 例の劇症肝炎が集計されており、ここ数年では減少傾向はみられない²⁶⁾。我々が経験した重症・劇症肝炎は 1990 年～2002 年の 12 年間で 12 例であり、およそ年間 1 人の発症であった。肝炎別では A 型 3 例、B 型 5 例、C 型 1 例、NANBNC 型 3 例である。本邦の劇症肝炎の 90% は肝炎ウイルスが原因であり、A 型肝炎が 5～15%、B 型肝炎が 30～40%、残りの約 40% が NANB 型肝炎あるいは NANBNC 型肝炎であると報告されており²⁶⁾、我々の結果もほぼ同様であった。しか

し NANB 型肝炎と診断された劇症肝炎の約半数の症例で HBV-DNA の一部が増幅されたとの報告があり²⁷⁾、現時点では HBV-DNA 検出の臨床的意義は不明であるが、NANB 型肝炎の一部には B 型肝炎の関与がある可能性は否定できない。予後に関しては、我々の症例では重症肝炎は全例救命できたが、C 型および NANBNC 型肝炎による劇症肝炎は全例死亡し、A 型肝炎および B 型肝炎の死亡率はそれぞれ、0.0%、33.3% であった。Fujiwara ら²⁸⁾の報告によると、1990 年以降 A 型肝炎の重症化例が増加しているが、救命率は 40~50% とその予後は他のウイルス性肝炎に比べて高い²⁹⁾。また B 型肝炎の救命率は 30~40% と高いが、C 型や NANB 型では 10~20% ときわめて悪く²⁹⁾、我々の結果と一致した。

年齢に関しては重症・劇症例は重症・劇症肝炎以外の肝炎に比べ、有意に高齢であったが性差は認められなかった。高齢者では非特異的な免疫反応の低下により、肝炎ウイルスの肝内での増殖が盛んであり、また排除も遅れるため強い肝障害が惹起されると考えられる。また各種臨床検査所見ではトランスアミナーゼ値や、T. Bil は重症・劇症肝炎で高値を示し、肝細胞障害が高度であることが示された。しかし胆道系酵素である ALP 値や γ GTP 値には差を認めなかった。さらに白血球数および CRP 値は重症・劇症肝炎で高く、全身の炎症所見が反映されていると考えられた。したがって、トランスアミナーゼ値および T. Bil 値が高く、白血球数や CRP 値が高値を示す例では重症化・劇症化を考慮して治療にあたる必要がある。近年、A 型肝炎の genotype の検出が可能となり³⁰⁾、A 型肝炎の劇症化に関与するとの報告³¹⁾や、本邦の B 型劇症肝炎では pre-C 領域変異株が高頻度に認められることが報告されているが³²⁾、今回の我々の検討では検索できなかった。今後は病態とウイルスの genotype との関連に関する分子生物学的な研究を含めた臨床研究が必要であると考えられる。

V. 結 語

1. 1980 年代の散発性急性肝炎は A 型、B 型、NANB 型がほぼ同頻度であったが、1990 年代では A 型肝炎が最も多かった。また輸血のスクリー

ニングが行われた 90 年代でも 12 例の C 型肝炎の発症が認められ、原因が同定できない NANB-NC 型肝炎も 17.3% に認められた。

2. A 型肝炎の発症には流行年があった。また 80 年代では 3 月、4 月に多く認められ、90 年代では 2 月、3 月に多かったが、5 月、7 月にも発症の増加が認められた。性別では 80 年代に比べ 90 年代では女性の頻度が増加していた。

3. 臨床症状は A 型肝炎で著明であり、感染経路は B 型肝炎での性交渉歴が有意に多かった。発症年齢は A 型、B 型肝炎に比べ、C 型、NANBNC 型肝炎で高齢であった。また B 型肝炎では 80 年代に比べ 90 年代では女性例の若年化が認められた。

4. 臨床検査所見では C 型肝炎でトランスアミナーゼが低い傾向にあり、A 型肝炎では ALP、 γ GTP が有意に高値を示し、CRP も高値を示した。

5. 肝炎ウイルス以外のウイルスによる肝炎も少なからず認められたが、臨床検査所見の異常はウイルス性肝炎に比べ軽度であった。

6. 劇症肝炎の救命率は現在でもまだ不良であり、C 型肝炎および NANBNC 型肝炎の劇症化例は全例死亡した。

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、戸田剛太郎教授に深謝いたします。また御協力を賜りました消化器・肝臓内科第 3 研究室の諸兄に深甚なる謝意を表します。なお、本論文の要旨は、第 44 回日本消化器病学会大会 (2002 年 10 月 26 日、横浜) において発表した。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 224: 359-62.
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- 3) 大畑 充, 山内真義, 中島尚登, 中原正雄, 水原

- 裕治, 平川淳一 ほか. 興津肝炎における C100-3 抗体と p22 抗体の検討. 大菅俊明 編. 肝臓病の臨床トピックスと展望. 東京: 中外医学社; 1992. p. 98-106.
- 4) 白木和夫. ウイルス性肝炎の疫学・自然経過. B 型肝炎ウイルス母子感染予防の集大成. 内科 1999; 84: 219-24.
 - 5) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040-1.
 - 6) 矢野右人. 急性肝炎の疫学的変遷: 散発性急性肝炎. 肝胆膵 1999; 39: 173-8.
 - 7) Linnen J, Wages J, Zhang-Keck Z, Fry K, Krawczynski K, Alter H, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
 - 8) Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 92-7.
 - 9) 日野邦彦. 輸入感染症としてのウイルス性肝炎: E 型肝炎の診断と病態およびその対策. *Med Pract* 1997; 14: 1803-6.
 - 10) 山内真義, 大畑 充, 戸田剛太郎. その他のウイルスによる急性肝炎. *Practitioners* 1993; 2: 1487-91.
 - 11) 犬山シンポジウム記録刊行会 編. 第 12 回犬山シンポジウム, A 型肝炎, 劇症肝炎. 東京: 中外医学社; 1982. p. 110-30.
 - 12) 長田成彦, 渡辺勲史, 加川建弘, 中野敦史, 西崎泰弘, 岡崎有博 ほか. 過去 15 年間における A 型急性肝炎 252 例の臨床, 疫学的検討による最近の動向. 肝臓 1996; 37: 200-7.
 - 13) 谷川久一. 本邦臨床統計集 (上巻) — 肝・胆・膵疾患 — A 型肝炎. 日臨 1992; 50: 595-601.
 - 14) Tameda Y, Miyazaki M, Ogasawara M, Takase K, Nakano T, Kosaka Y. Clinical study of 677 patients with acute viral hepatitis. *Mie Med J* 1989; 39: 269-77.
 - 15) 谷川久一, 佐田通夫. A 型肝炎ウイルスとその疫学・臨床. 医のあゆみ 1986; 136: 1040-5.
 - 16) Tateda A, Kikuchi K, Numazaki Y, Shirachi R, Ishida N. Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1979; 139: 511-8.
 - 17) 高野 進, 小俣政男, 大藤正雄, 松山泰久. 大学付属病院における輸血後肝炎の発生頻度と慢性化率; 1982 年から 1987 年の経年的観察. 肝臓 1989; 30: 1558-65.
 - 18) 佐田通夫, 福泉公仁隆. ウイルス性肝炎の疫学・自然経過. 急性肝炎発生要因の変遷と残された問題点. 内科 1999; 84: 213-8.
 - 19) 松下 寛. ウイルス肝炎の疫学. 内科 1980; 46: 212-22.
 - 20) 坂元 修, 加藤和男, 釜田秀明, 米山啓一郎, 児玉秀文, 竹内治男 ほか. 輸入急性肝炎の検討: 国内散発性急性肝炎との比較. 昭医会誌 1988; 48: 639-42.
 - 21) 後野嘉宏, 佐田通夫, 鈴木 宏, 安倍弘彦, 谷川久一. 急性ウイルス性肝炎における血清 C-Reactive Protein の動態. 肝臓 1988; 29: 412.
 - 22) Ku NO, Mortensen RF. The mouse C-reactive protein (CRP) gene is expressed in response to IL-1 but not IL-6. *Cytokine* 1993; 5: 319-26.
 - 23) 市田文弘. A 型肝炎研究班総括報告. 厚生省肝炎研究連絡協議会, 昭和 62 年度報告書. 1987. p. 5-7.
 - 24) 佐藤 慎, 井戸健一, 磯田憲夫, 平澤知介, 飯野聡, 穂積正則 ほか. 海外渡航歴のない E 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 2002; 43: 332-5.
 - 25) 大畑 充, 山内真義, 清水能一, 石沢和敬, 飛鳥田一郎, 亀田治男. 長期にわたる発熱を特徴としたサイトメガロウイルス (CMV) 肝炎の成人発症の 2 例. 肝臓 1989; 30: 904-8.
 - 26) 佐藤俊一. 劇症肝炎および LOHF の全国調査. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班. 平成 10 年度研究報告書. 1999. p. 62-6.
 - 27) Fukai K, Yokosuka O, Fujiwara K, Tagawa M, Imazeki F, Saisho H, et al. Etiologic considerations of fulminant non-A, non-B viral hepatitis in Japan: analyses by nucleic acid amplification method. *J Infect Dis* 1998; 178: 325-33.
 - 28) Fujiwara K, Ehata T, Yokosuka O, Imazeki F, Ohto M, Ohtake Y, et al. The recent increase of severe type A hepatitis in Chiba area. *Int Hepatol Commun* 1995; 3: S37.
 - 29) 横須賀収, 藤原慶一. A 型, B 型, C 型肝炎の病態の比較: 重症化, 劇症化の面から. 肝胆膵 1999; 39: 209-16.
 - 30) Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Imazeki F,

- Saisho H, Miki M, et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1634-9.
- 31) 横須賀取, 藤原慶一. 劇症及び急性 A 型肝炎由来の A 型肝炎ウイルス全塩基配列決定. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班. 平成 10 年度研究報告書. 1999. p. 91-4.
- 32) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699-704.