

2章 肝疾患—ウイルス肝炎を中心として

板倉 英世

1節 熱帯地域の肝疾患

熱帯地域に多くみられる疾患のひとつに肝臓の疾患（以下肝疾患）がある。代表的肝疾患として肝炎ウイルスによるウイルス肝炎，食品に寄生するカビの毒によるマイコトキシン中毒症，飲酒によるアルコール肝炎などがある。そのほか熱帯地域には各種の出血熱や妊娠中毒症（および子癩）などにおいても肝臓に病変を呈する。このうち東南アジアにおいて肝疾患としてもっとも一般的なものはウイルス肝炎である。本講座ではインドネシア，タイを中心としたウイルス肝炎およびその関連疾患について筆者らが現地側研究者と共同で進めてきた調査研究の結果を中心に解説する。

2節 ウイルス肝炎の概要

ウイルス肝炎は発展途上国の多くが占める熱帯地域の住民に広く浸淫しており，医学的に重要な疾患である。東南アジア地域においてもウイルス肝炎およびその関連疾患である肝硬変および肝癌は住民の大きな問題である。ウイルス肝炎の病原体である肝炎ウイルスにはA型，B型，C型ほか数種類の型があるが，前記3つの型のウイルスが一般的である。この3つの肝炎は急性の場合は症状が似ており症状から区別することはしばしば困難であるが，感染経路および予後が異なっている。

3節 A型ウイルス肝炎

1. 病原体はA型肝炎ウイルスである。発展途上国における在留邦人がもっとも多く罹患するのはA型肝炎である。ほとんどすべてのA型肝炎は

急性肝炎で、潜伏期は2～6週間である。前駆症状として食欲不振、嘔気、熱感、全身倦怠感などがある。A型肝炎ウイルスは発病前約1週間の患者の糞便中に排泄され、この糞便を介して汚染された水あるいは食物により経口感染として伝播する。A型肝炎ウイルスに感染した人はA型肝炎ウイルス抗体ができ、終生持続するといわれている。

2. 疫学として、わが国では高齢者を除き、最近ではほとんどの人が感染を受けていない。東南アジアの多くの地域では20才までに約90%が陽性になるといわれる。地域によっては5才までにほとんど凡ての人が感染するといわれる。A型肝炎は若くして罹患するほど症状が軽い。したがって発展途上国では小児期にほとんどの人が罹患するので症状が軽くすむために社会的にあまり問題とならない。

4節 B型ウイルス肝炎

1. 病原体はB型肝炎ウイルスである。B型ウイルス肝炎は急性肝炎と慢性肝炎がある。急性肝炎では潜伏期は1～6ヵ月である。前駆症状として食欲不振、嘔気、熱感、全身倦怠感などがある。急性のB型肝炎に罹患するのは医療従事者を除くと性交渉などの特別な場合以外にはほとんどない。開発途上国における在留邦人がB型肝炎ウイルスに罹る場合はこの急性肝炎である。

B型肝炎ウイルスの特徴は持続感染があることである。持続感染を受けている者を持続感染者（保菌者、キャリア）と呼ぶ。持続感染者のなかには慢性肝炎やさらに肝硬変や肝癌などの肝疾患を有している者と、肝疾患を有していない者とがあり、後者を無症候性キャリアと呼んでいる。持続感染者の多くは母子感染など家族内感染によるものである。B型肝炎ウイルスは表層抗原（HBs 抗原）を持っているが、持続感染者では常にHBs抗原が血中に証明される。HBs抗原に対するHBs抗体がB型肝炎ウイルスに対する中和抗体であり、HBs抗体陽性者は以前B型肝炎ウイルスに感染したことがあることを示すとともに、新たにB型肝炎に罹患することはない。

2章 肝疾患—ウイルス肝炎を中心として

2. 東南アジアの一般住民の献血者等を対象とし、筆者らのグループがHBs抗原を指標として行なった血清疫学的調査によると、持続感染者 (carrier state) は地方によって差があるがおおよそ3~12%である。一方、HBs抗体の陽性者は東南アジアでは約50%といわれている。したがって全人口の約半数がB型肝炎ウイルスに感染したことになる。
3. すでにB型肝炎ウイルスに罹っている患者の血清中のHBs抗原の消長を調べることによって、肝炎患者の自然経過・病態像の推移を知ることができる。HBs抗原の各種の亜型 (サブタイプ), 人種, 家族集積性などの違いによってB型慢性肝炎の自然経過に差があるかを筆者らは調査中である。またB型肝炎ウイルスが肝細胞癌の発生に直接関連があるかどうかは重要な問題であるがまだ結論は得られていない。B型肝炎ウイルスの疫学や病態像は地域や民族によって特徴があることが考えられる。本邦においてもB型肝炎ウイルスによる慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌の発生率が沖縄とそのほかの地方とは多少異なるともいわれる。

5節 C型肝炎ウイルス

1. 病原体はC型肝炎ウイルスである。散発性肝炎と輸血後肝炎がある。C型肝炎ウイルスは急性肝炎から慢性肝炎に移行しやすいことで知られる。急性肝炎では2週~6ヵ月の潜伏期の後に肝炎を発症する。前駆症状として食欲不振, 嘔気, 熱感, 全身倦怠感などがある。疫学的には散発性と輸血後がある。多くは輸血を介して伝播するといわれる。輸血後は高率に慢性化し, そのなかから肝硬変, 肝癌に進みやすい。散発性は感染源が不明のことが多い。
2. 筆者らが一般住民を対象とすべく、血清の得られやすさを考慮し、献血者等を対象とした血清疫学的調査を行なった。住民におけるC型肝炎ウイルスによる感染率を、C型肝炎ウイルス抗体 (Anti-HCV) でみると、保菌

者 (carrier state) は 0%~25%であった。腎不全で血液透析を受けている患者 (patient rate) では48%であった。

3. C型肝炎ウイルスと肝疾患との関連性について、インドネシアのスラバヤにおいて、これまでに検索した例では、慢性肝炎の患者では約半数 (49%) が、C型肝炎ウイルスの感染によるものであり、肝硬変では60%がC型肝炎ウイルスの感染によるものであった。肝細胞癌の40%がC型肝炎ウイルスの感染によるものであった。重要な点として、正確にウイルス感染の状態を検討するために第二世代の合成ペプタイド試薬 (RIBA) による特異性の点やPCRによるウイルスの存在の確認が必要である。

6節 B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスの二重感染

インドネシアにおけるB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスの二重感染に関する血清疫学的調査によると、肝硬変の患者のうち1.7%が、また肝細胞癌の3.4%が二重感染によるものであった。

7節 E型ウイルス肝炎

E型肝炎ウイルスの経口感染によって起こる。流行性にも散発性にも発生する。臨床的にはA型ウイルス肝炎に似る。ほとんど慢性化しない。妊婦が罹患すると重症になる。E型ウイルス肝炎はインド亜大陸、ネパールをはじめ、中国、東南アジア、アフリカなどの一部に地方病的に存在する。

8節 C型肝炎ウイルスとエイズウイルス (HIV) の二重感染

タイ国北部における住民のC型肝炎ウイルスとHIVの二重感染の頻度に関する血清疫学的研究によると、健康輸血者のうち0.71%がC型肝炎ウイルス抗体をもっているのに対し、エイズウイルス抗体 (Anti-HIV) 陽性者のうち約6%にC型肝炎ウイルス抗体がみられている。すなわち免疫不全状態において

2章 肝疾患—ウイルス肝炎を中心として

はC型肝炎ウイルス感染率が高度にみられる。

9節 ウイルス肝炎およびその関連疾患の疫学，地理病理学

熱帯地域におけるウイルス肝炎およびその関連疾患の実態調査は，ウイルス学，血清疫学，病理学，臨床医学など各専門分野の方法が連携して行なわれなければならない。そして，1)肝疾患の自然経過，病態像の推移，2)病態別あるいは患者グループ別のウイルスのサブタイプの解析，3)肝炎ウイルス感染と肝細胞癌との関連性などが重要な論点である。

その他，ウイルス肝炎およびその関連疾患について病理学的問題点のひとつとして，東南アジアにおける小児の肝炎も特徴があるものと思われる。

10節 その他の肝障害

妊娠中毒症は熱帯地域，とくに発展途上国においていまだに散見される重要な疾患である。アフラトキシン中毒症は食品寄生真菌類毒性代謝産物（マイコトキシン）によるマイコトキシン中毒症のなかでもっとも障害をもたらす疾患の一つであり，ときに熱帯地の食中毒として発生する。これらの疾患は何れも病理学的に特徴ある肝障害像を呈する。すなわち肝の主要な実質である肝細胞の急激な障害をもたらすのである。

11節 東南アジアにおける肝疾患の調査研究計画

東南アジア諸国は熱帯地域のなかでもっとも発達しており，さまざまな共同調査研究活動が可能である。わが国の研究者グループと各国の研究者グループが共同でB型およびC型ウイルス肝炎とその関連疾患について以下の調査研究が計画され，一部は実行されている。すなわち，1)肝炎ウイルスの分子疫学的調査，2)ウイルス肝炎の血清疫学的調査，3)ウイルス肝炎およびその関連疾患について臨床的調査，4)ウイルス肝炎およびその関連疾患について病理学的調査などである。

また、相互の情報交換と教育活動として、1)各研究者にウイルス学、血清疫学、臨床医学、病理学等の基礎的知識および手技の指導、2)共同でシンポジウム、セミナー等を頻回に開き相互に情報を交換することなどが行なわれている。そしてそのことによって肝炎を中心とした肝疾患について熱帯地域の医学研究者や医療関係者に教育を行い、研究、診断、治療技術などの向上がはかられている。

専門的教育の実例の一部として以下の項目をあげることができる。1)ウイルス学的領域における一連の専門的教育を、数年にわたり、神戸大学およびインドネシア・スラバヤのアイランガ大学で行なわれている。2)臨床的領域において腹腔鏡検査手技および肝生検手技の教育が国立長崎中央病院で行なわれている。3)ウイルス肝炎の病理組織学的、免疫病理組織化学的手技をはじめ、ウイルス肝炎の病理組織診断学が長崎大学熱帯医学研究所病変発現機序分野（病理学部門）で指導されている。同分野ではアイランガ大学における肝生検システムの設置の指導も行なっている。琉球大学ではアイランガ大学に対し肝細胞癌の早期診断と治療指導を行なっている。