

E 型肝炎の現況

Current status of hepatitis E

特集

岡本 宏明
OKAMOTO Hiroaki

肝炎診療の新たな展開

Key words E 型肝炎 E 型肝炎ウイルス HEV 抗体 不顕性感染 慢性化

1983年にロシアの研究者 Balayan¹⁾は、自らを実験台にして、中央アジアで飲料水を介して集団発生した肝炎の患者糞便の抽出液を飲み、肝炎を発症した自身の便中で A 型肝炎ウイルス (HAV) とは異なるウイルスの存在を始めて実証した。このウイルスは当時、腸管伝播性非 A 非 B 型肝炎ウイルスと呼ばれていたが、1990年に Reyes ら²⁾がウイルス cDNA のクローニングに成功したことを契機に 5 番目 (アルファベットの 5 番目, E), あるいは腸管伝播性 (Enterically-transmitted) にちなんで E 型肝炎ウイルス (HEV) と呼ばれるようになった。

HEV は主として糞口ルートで感染するウイルスであり、衛生環境が整っていないアジア・アフリカの国々における流行性肝炎の最も重要な病因ウイルスとして位置づけられている。HEV は 1 型から 4 型までの 4 種類の遺伝子型に分類されるが、1 型 HEV や 2 型 HEV の感染に起因する E 型肝炎は、アジアやアフリカの国々での今なお重要な風土病の一つでもある。現在でもインドでは、急性肝炎の 99% を E 型肝炎が占めている。スーダンでは 2004 年に内乱に伴う、難民収容キャンプでの 2 千人以上の E 型肝炎の集団発生が報告されている。一方、衛生環境が整備された先進国では、流行地域への渡航に因る輸入 E 型肝炎の発生もまれながら続いているが、この 10 年間で E 型肝炎についての理解が大きく変わった。すなわち、先進国でも土着化している HEV (欧米では 3 型、わが国では 3 型と 4 型) の感染による E 型肝炎が看過できない頻度で発生していることが明らかになった。そして、ブタや野生のイノシシなどの動物も HEV の感染宿主となっており、ヒトへの感染源となりうることを、換言すると E 型肝炎が人獣共通感染症の一つであることが知られるようになった。国内感染型の E 型肝炎例の報告は欧米が先んじていたが、ブタのレバーや内臓、野生のイノシシやシカの肉・内臓を生や加熱不十分な状態で摂食したことが原因と考えられる E 型肝炎例が相次いでわが国から報告され、本症における動

物由来感染の重要性がわが国で世界に先駆けて認知された^{3,4)}。米国や英国、ドイツ、オランダなど欧米の国々でも国内感染のE型肝炎が注目を集めているが、最近、フランスからブタレバーのソーセージ(フィガテル[figatellu])を生で喫食した13人中7人がE型肝炎を発症したことが報告されている⁵⁾。わが国の市販ブタレバーからHEV RNAが検出され、その陽性率が1.9%(7/363)であったが⁴⁾、フランスの市販フィガテルでは12個中7個(58%)からHEV RNAが検出されたことも合わせて報告されている⁵⁾。

本稿では、わが国におけるHEVの顕性・不顕性感染の現況について述べるとともに、フランスやオランダなどから報告され、今後わが国でも問題になる可能性のある臓器移植患者でのHEV感染の慢性化⁶⁾についても言及したい。

HEV 感染の経過と診断

HEVに感染すると2～9週(平均6週)の潜伏期を経て、一部の症例で肝炎が発症する。後述のように、黄疸などの症状のない不顕性感染のほうも、数としてははるかに多いと考えられる。感染のマーカーとなるHEVの遺伝子RNAと各種HEV抗体の出現時期とその消長は、感染個体や状況によっても異なるが、一般的に次のようになる。血中のHEV RNA出現が最も早いですが、検出可能なのは肝炎の症状が出てから7～40日(平均21.4日)までである。便中のHEV RNA排泄は通常、発症から10～29日(平均17.2日)までであるが、なかには121日まで検出された例もある⁷⁾。HEV抗体にはIgG型、IgA型とIgM型の3種類がある。IgG型HEV抗体は、IgM型やIgA型に比べてやや遅れて出現するが、実際には肝炎症状が出現して医療機関を受診する頃にはほとんどすべての症例で3種類のHEV抗体が陽性である⁸⁾。IgG型HEV抗体は持続期間が長く数年から数十年にわたって検出される。それに対して、IgA型HEV抗体とIgM型HEV抗体は発症後おおむね3～6ヵ月で消失することから、最近の、あるいは現行するウイルス感染の診断に使われる。IgA抗体は唾液や涙液などの分泌液のほか、腸管などに排出されて、「外回りの抗体」としてHEV感染を水際で防ぐことができるとともに、血中にも出

現する。

E型肝炎を血清学的に診断するうえで、IgA型HEV抗体測定系のほうがIgM型HEV抗体測定系よりも優れていることが明らかになっている⁷⁾。すなわち、血中のHEV RNAが陽性でE型肝炎が確認された126例についてみると、IgA型抗体のほうがIgM型抗体より感度が高く(98.8% vs. 97.5%)^{8,9)}、健常人と、E型以外の急性・慢性ウイルス性肝炎患者を含む非E型コントロール2,781例では、偽陽性率もIgA型HEV抗体のほうが低いことが分かっている(0.1% vs. 0.6%)(図1)。したがって、どちらか一方を選ぶとすれば、IgA型HEV抗体を測定したほうがよいことになる。

わが国におけるHEVの感染既往と不顕性感染

日本人全体が、どのくらいの割合でHEVに暴露された経験があるかを推測するため、健常成人を対象にした全国規模の調査を実施した¹⁰⁾。具体的には、30都道府県の20～108歳までの住民(22,027人：2002年1月から2007年12月までの期間の健診受診者)を対象として血清中のIgG型HEV抗体を測定した。その結果、健常成人の5.3%、すなわち約20人に1人が感染既往を有することが明らかになった。しかも、女性よりも男性のほうが有意に高い感染率であることが分かった(3.4% [414

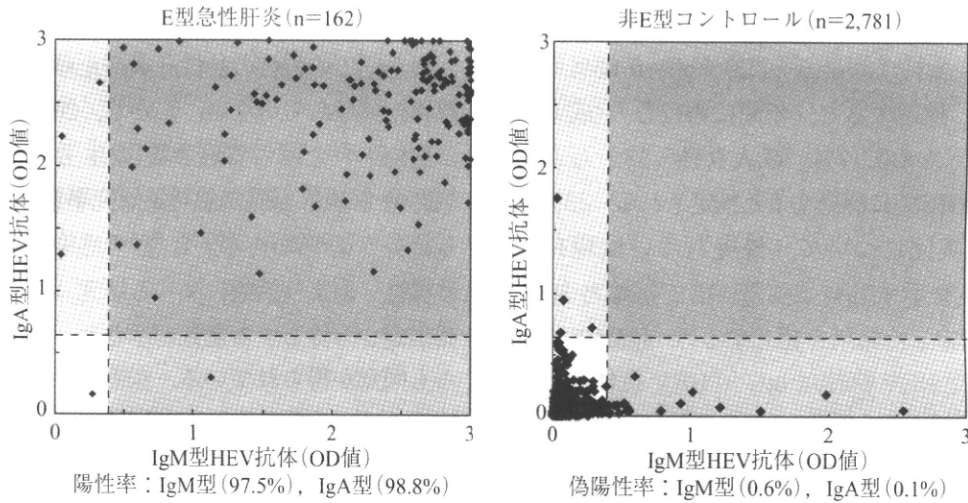


図1 IgM型およびIgA型HEV抗体測定ELISAにおけるOD値の分布(文献8, 9に基づいて作成)
破線はカットオフ値を示す(IgM型HEV抗体, OD=0.440; IgA型HEV抗体, OD=0.642)。

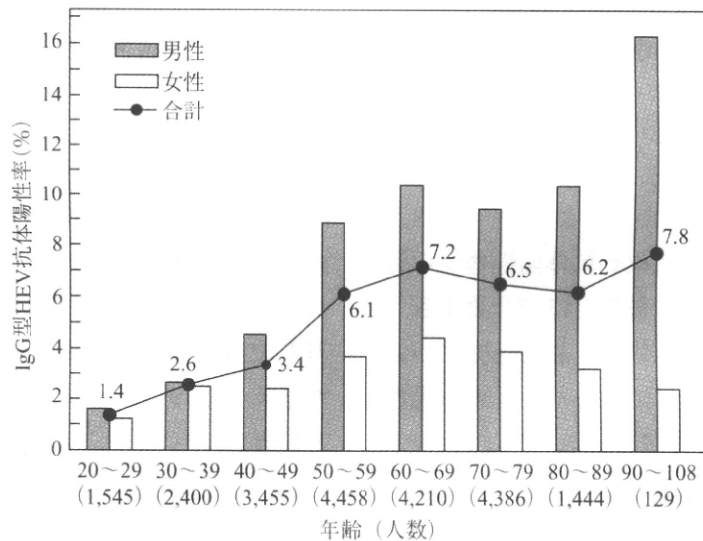


図2 わが国の健康成人における年齢・性別のIgG型HEV抗体陽性率(文献10に基づいて作成)

/12,341] vs. 7.8% [753/9,686]). IgG型HEV抗体の陽性率は20歳代では男女ともにそれぞれ1.7%, 1.3%と低いが60歳代まで緩やかに上昇をつづけ, 男性では10.4%に達し, 以後90歳未満まではほぼ横ばいの状態であった(図2). 90~108歳の年齢層では, 調査対象人数が49名と少ないため, 他の年齢層に比べて信頼性が低い, 16.3%と高い陽性率を示した. 一方, 女性では低率ながら, 60歳代まで徐々に上昇し, 4.5%に到達したあと, 徐々に下降し, 80歳代では3.3%, 90歳以上の年齢層では2.5%の陽性率であった. 総務省が本年

4月20日に発表した「人口推計月報」による男女別・年齢別の人口(http://memorva.jp/ranking/japan/soumu_population_2010.php)に上記データをあてはめて計算したところ, 日本人成人の約500万人がHEVに対する感染既往を有するものと推定された. IgG型HEV抗体陽性血清がHEVの感染を阻止しうることは, 培養系を用いた感染実験によって確かめられている¹¹⁾.

20~69歳までの間にIgG型HEV抗体陽性率がおおむね直線的に上昇し, 男性では1.7%から10.4%に推移し, 女性では1.3%から4.5%になる

ことから、年間感染率は男性では $(10.4-1.7) \div 50 = 0.17\%$ 、女性では $(4.5-1.3) \div 50 = 0.06\%$ と算定される。換言すると、年間に約12万人(成人男性4.96千万人の0.17%、成人女性5.33千万人の0.06%)がHEVに感染すると推定される。22,027人の同じ集団について、最近あるいは現在のHEV感染を示すIgM/IgA型HEV抗体とHEV RNAを測定した結果を紹介する¹⁰⁾。IgMHEV抗体とIgA型HEV抗体はIgG型HEV抗体が陽性と判定された1,167検体について測定した結果、両者陽性の1検体を含め13検体で陽性であった。これら抗体のHEV不顕性感染での陽性持続期間を約6ヵ月と仮定すると(実際にはもっと短い可能性が高いが)、約1億人の日本成人のうち1年間で約13万人がHEVに感染することになる。HEVの不顕性感染の場合、IgG型HEV抗体が短期間検出されても、IgM型やIgA型のHEV抗体が検出されないこともあることから¹¹⁾、過少評価している可能性を否めないが、この数値(約13万人という数値)はIgG型HEV抗体陽性率から算定された約12万人という数値とほぼ合致する。HEV RNAは最初50検体ずつのminipoolについて検出し、陽性と判定されたminipoolから陽性検体を絞り込んでいく方法を用い、22,027検体中3検体が陽性であったことを突き止めた。ウイルス血症の持続期間が2ヵ月と仮定して、1年間で約1億人の日本成人についての感染者を算定すると約18万人となる。したがって、わが国では年間12~18万人の成人がHEVに感染していると推定される。



わが国におけるHEVの顕性感染 (E型肝炎)

2003年11月の感染症法改正に伴い、E型肝炎は四類感染症に分類され、診断後直ちに届け出ることが義務付けられている。しかし、2010年11月現在、保険適用になったE型肝炎の診断薬は一つもなく、E型肝炎の正確な実態把握が困難な状況

が続いている。

わが国での最近の急性肝炎の正確な年間発生件数は把握されていない。しかし、2010年1月28日に開催された厚労省班会議(厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「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」)において、年間推定5万件とする意見が示され、他の出席者からも同意が得られている。矢野ら¹²⁾による全国28施設の国立病院急性肝炎共同研究班参加施設における最近の調査結果では、急性肝炎の10%がA型、43%がB型、8%がC型、残りの39%がnon-ABC型である。Non-ABC型急性肝炎のなかでのE型の占める割合は地域によって大きく異なり、北海道では30%であるのに対して、東北、関東、中部地方では10%、近畿以西では3%であることが知られている。矢野らのデータでも2002年以降、non-ABC型の11.0%(25/228)がE型と診断されているが、仮に3%としても、国内の年間のE型肝炎症例数は約600例と算定される。これは、わが国での年間HEV感染者(推定12~18万人)の0.3~0.5%に相当する数値であり、不顕性感染がHEV感染全体の99%以上を占めるものと推測される。

国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ(<http://idsc.nih.go.jp/idwr/>)に公開されているE型肝炎の届出症例数は、2005年が43例、2006年が71例、2007年が56例、2008年が44例、2009年が54例であり、最近の5年間での年間平均症例数は54例である。これは上記の推定症例数の10分の1にも満たない数であり、見落としや報告漏れが相当数あるものと考えられる。



臓器移植症例での慢性E型肝炎

HEV感染は一過性で終息し、通常慢性化しない。しかし、感染後にHEVが排除されずに慢性肝炎を発症し、急速に肝硬変に進展する例もあることが最近明らかにされた。最初の報告⁶⁾は、フ

表1 臓器(肝臓, 腎臓, あるいは腎臓・膵臓)移植患者における HEV 感染と慢性化

国名	比較項目	頻度	文献
フランス	移植後の HEV 感染	14/217 (6.5%) ^a	Kamar, et al ⁶⁾
	HEV 感染14例での観察期間[平均(範囲)]	3.9(0.5~14.0) 年	
	慢性化 ^c	8/14 (57.1%)	Legrand-Abravanel, et al ¹⁴⁾
	慢性化	22/38 (57.9%)	
オランダ	移植後の HEV 感染	3/285 (1.1%) ^b	Haagsma, et al ¹⁵⁾
	全例 (285例) の観察期間[中央値(範囲)]	8.9(1.2~28.7) 年	
	慢性化	2/3 (67%)	Haagsma, et al ¹⁵⁾
ドイツ	移植後の HEV 感染	3/226 (1.3%) ^b	Pischke, et al ¹⁶⁾
	全例 (226例) の観察期間[平均値(範囲)]	6.1(0.1~25.0) 年	
	慢性化	2/3 (67%)	Pischke, et al ¹⁶⁾

^a 移植後肝機能異常が認められた患者のなかでの HEV 感染者の頻度^b 移植患者全例についての HEV 感染者の頻度^c 6 ヶ月以上, 血中 HEV RNA が持続陽性

ランスの移植施設における後ろ向きコホート調査によるもので, 腎臓, 肝臓, あるいは腎臓・膵臓の移植後患者14人に HEV 感染が起こり, そのうち8人が慢性化していた, という報告である. その後も, フランスだけでなく, オランダやドイツからも報告されており^{14)~16)}, 移植患者全体での HEV 感染率は移植後6.1年(平均値), あるいは8.9年(中央値)の観察期間において1.1%ないし1.3%であるが, 慢性化率は約60%と高い(表1). 慢性 E 型肝炎の治療法としてインターフェロン療法のみならず, リバビリン単独療法がウイルス排除に有効であったことが紹介されている¹⁶⁾¹⁷⁾. Kamar ら¹⁷⁾は, リバビリン600~800mg/日の3 ヶ月投与により6例全例で投与終了時までに HEV RNA の陰性化が認められ, 4例で SVR(sustained virological response)が得られたが, 2例で終了1 ヶ月ないし2 ヶ月後に再燃が見られたことを報告している(図3).

わが国でも, 臓器移植患者やその他の免疫抑制状態にある患者における HEV の感染状況および慢性化について早急に調査を行い, 対策を講じる必要がある.

おわりに

この10年間で, ①わが国にも HEV が土着している, ②人獣共通感染症である, ③ブタや野生イノシシなどの動物の肉・内臓の不完全加熱摂食による感染がある, ④輸血感染もある, ⑤臓器移植患者では慢性化しうることなど, HEV 感染についての多くの新しい事実が明らかになった. 加えて, 長年の懸案であった HEV の感染培養系も確立され, 基礎研究の進展も加速されるものと期待されている. しかし, 上述のように, 感染の実態や感染後の経過(自然史)など, まだまだ不明な点が多い. また, 本稿では詳しく述べなかったが, まだ約半数の E 型肝炎症例で感染源や感染経路が不明であり, 顕性感染の100倍以上を占め, かつ年間12~18万人の成人で起こっていると推定される HEV の不顕性感染が, どのような感染源や感染経路に因るのかも分かっていない.

臨床現場での確に, かつ早期に E 型肝炎の診断ができるようになることが, 現在 HEV 感染について分かっていない事柄を一つ一つ解明するためのまず第一歩であり, 機会あるごとに繰り返して述べてきているが, 保険適用になった E 型肝炎の診断薬の登場が待たれる.

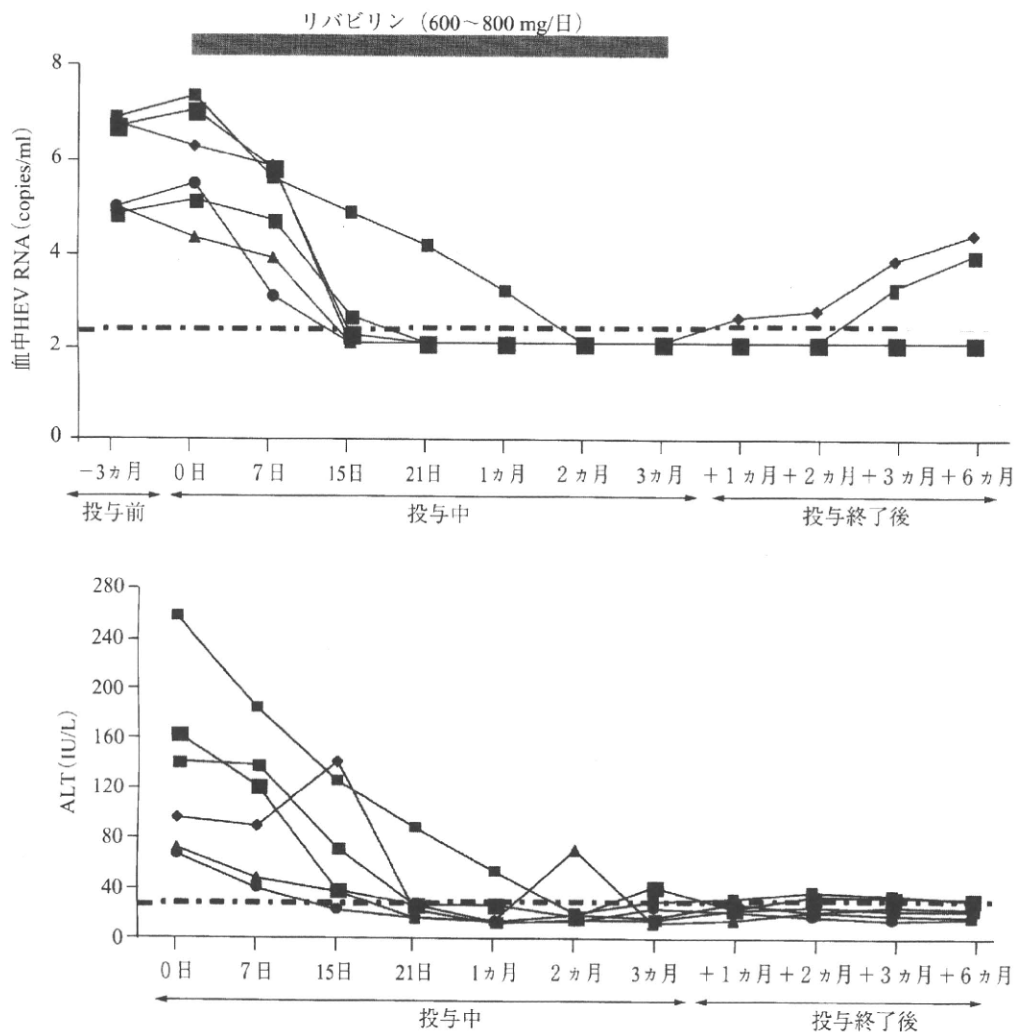


図3 6例の慢性E型肝炎患者に対するリバビリン単独療法(文献18より引用, 改変)

文 献

- 1) Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al : Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20 : 23-31, 1983.
- 2) Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al : Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247 : 1335-1339, 1990.
- 3) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362 : 371-373, 2003.
- 4) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al : 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 Gen Virol* 84 : 2351-2357, 2003.
- 5) Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al : Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 202 : 825-834, 2010.
- 6) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al : Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358 : 811-817, 2008.
- 7) Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, et al : Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E : evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 45 : 3671-3679, 2007.
- 8) 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.

- 9) 飯野四郎, 狩野吉康, 前久保博士ほか: E 型急性肝炎の血清診断における IgA クラス抗 HEV 抗体測定用試薬「イムニス IgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. 医学と薬学 53: 461-469, 2005.
- 10) 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.
- 11) Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, et al: Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. J Gen Virol 88: 903-911, 2007.
- 12) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al: Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. J Med Virol 74: 563-572, 2004.
- 13) Yano K, Tamada Y, Yatsushashi H, et al: Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. Intervirology 53: 70-75, 2010.
- 14) Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al: Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. J Infect Dis 202: 835-844, 2010.
- 15) Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, et al: Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 15: 1225-1228, 2009.
- 16) Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al: Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 16: 74-82, 2010.
- 17) Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al: Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. Ann Intern Med 153: 85-89, 2010.
- 18) Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al: Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. Gastroenterology. 2010 Aug 10. [Epub ahead of print]

I 感染症

ウイルス性肝炎

E型肝炎

Hepatitis E

Key words : E型肝炎, ヘペウイルス, 人獣共通感染症, ブタレバー, IgAクラスHEV抗体

高橋雅春
岡本宏明

はじめに

従前E型肝炎(hepatitis E)は熱帯・亜熱帯地方の発展途上国における風土病的流行性疾患として位置づけられてきた。しかし、この疾患を巡る状況は1990年代末からの10年間で大きく変貌した。すなわち、先進諸国にも固有のE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus: HEV)株が常在し、それまで原因不明とされていた散発性急性肝炎および劇症肝炎の一部は実はE型肝炎であったことがわかった。また、E型肝炎はウイルス性肝炎で唯一の人獣共通感染症(zoonosis)であることが明らかになった。そして、2003年11月に施行された改正感染症法でE型肝炎はA型肝炎と同じく四類感染症に分類され、診断後直ちに届け出ることが義務づけられた。

本稿ではE型肝炎について我が国における現況を中心に概説する。

1. 概念・定義

E型肝炎はHEVの感染により引き起こされる急性肝炎であり、劇症化して死亡に至ることもある。HEVは主として肝臓で増殖し、胆管を経て腸管に排出され、糞便とともに体外に排泄される。そのため、衛生環境が整っていないHEV浸淫地域では水系を介した糞口ルートで感染が成立する¹⁾。我が国をはじめとする先進諸国では、アジア・アフリカの流行地域でHEVに感染した人が帰国した後に発症する輸入感染症と考えられほとんど注目されず、流行

地域への渡航歴がない場合には急性肝炎の原因検索としてHEV感染の検査が行われることもなかった。しかしながら1997年以降、アメリカ、ヨーロッパ、日本などの先進諸国にも従来の流行地域に分布するHEVとは遺伝子型が異なる固有のHEV株が存在し、飼育ブタや野生動物(イノシシ、シカなど)をリザーバーとして、汚染された肉や内臓を食することによりヒトに感染し、散発性急性肝炎の原因となっていることが明らかになった^{1,2)}。

2. 病 因

a. HEVのウイルス学的特徴

HEVは直径が27-34nm(平均30nm)のエンベロープをもたない小型の球形ウイルスで、ヘペウイルス科(family *Hepeviridae*)のヘペウイルス属(genus *hepevirus*)に分類されている³⁾。HEVのゲノムは約7,200塩基長の一本鎖(プラス鎖)RNAであり、3つの翻訳領域(ORF1, ORF2およびORF3)が存在している。ORF1はゲノムの複製などに関与する非構造タンパク質を、ORF2はカプシドを形成する構造タンパク質をコードしている。ORF3タンパク質は著者らの最近の研究により感染細胞からのHEVの放出に必須であることが明らかになった⁴⁾。

b. HEVの遺伝子型

HEVはゲノムの塩基配列によって4種類の遺伝子型に分類されている。遺伝子型1型はアジア・アフリカの発展途上国に、2型はメキシコおよびアフリカ諸国に分布している。1型お

Masaharu Takahashi, Hiroaki Okamoto: Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine 自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

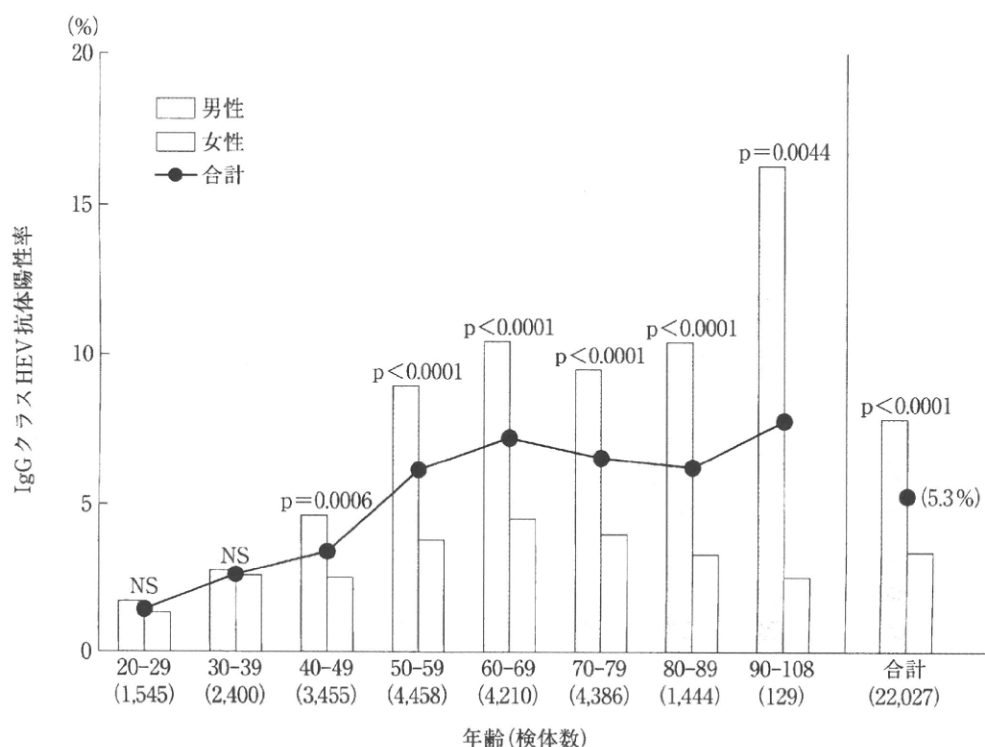


図1 年齢別および性別のIgGクラスHEV抗体陽性率(文献⁶⁾より引用)

および2型HEVは主として水系感染することにより流行性肝炎の原因になっている。また、3型はアフリカを除いて世界的に分布する一方、4型の分布は中国、台湾、ベトナム、インドネシアなどのアジア地域に局限している。1型および2型HEVはヒトにのみ感染するのに対し、3型および4型はヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し、人獣共通感染ウイルスとして先進諸国における散発性E型肝炎の原因になっている⁵⁾。

3. 疫 学

a. 我が国におけるE型肝炎患者の特徴

これまでに著者らが解析した北海道から沖縄までの約150症例のE型肝炎患者について集計したところ、以下のような特徴が明らかになった。E型肝炎患者は全国的に発生しているが、その分布には顕著な偏りがあり、北海道の患者が全体の約40%を占め、ついで東北地方や関東地方の患者が多く、西日本では少ない傾向がある。患者の年齢の平均値は約55歳であり、

50歳以上の患者が約70%を占める。男性患者が優位で全体の約80%を占める。発症時期に季節的な偏りは認められない。遺伝子型は3型および4型で、その分布には顕著な偏りがあり、北海道では4型が約80%を占めるのに対して、東北地方以南では3型が約80%を占める。

b. 我が国におけるHEV感染の全国調査

著者らは全国30都道県で採取された22,027例の健康診断検体(男性9,686例、女性12,341例、20-108歳)を用いて、我が国の一般健常人におけるHEV感染状況の調査を行った⁶⁾。IgGクラスHEV抗体の陽性率は5.3%(全22,027例中1,167例)で、我が国の一般健常人の約20人に1人の割合でHEV感染既往が認められた。また、男性のIgGクラスHEV抗体陽性率は7.8%、女性では3.4%であり、男性で統計学的に有意に高い抗体陽性率が認められた(図1)。各年齢層のIgGクラスHEV抗体陽性率を比較すると、20歳代から60歳代までは年代が高くなるに従って抗体陽性率は上昇し、60歳代以上では7%前後ではほぼ一定の陽性率を示した。ま

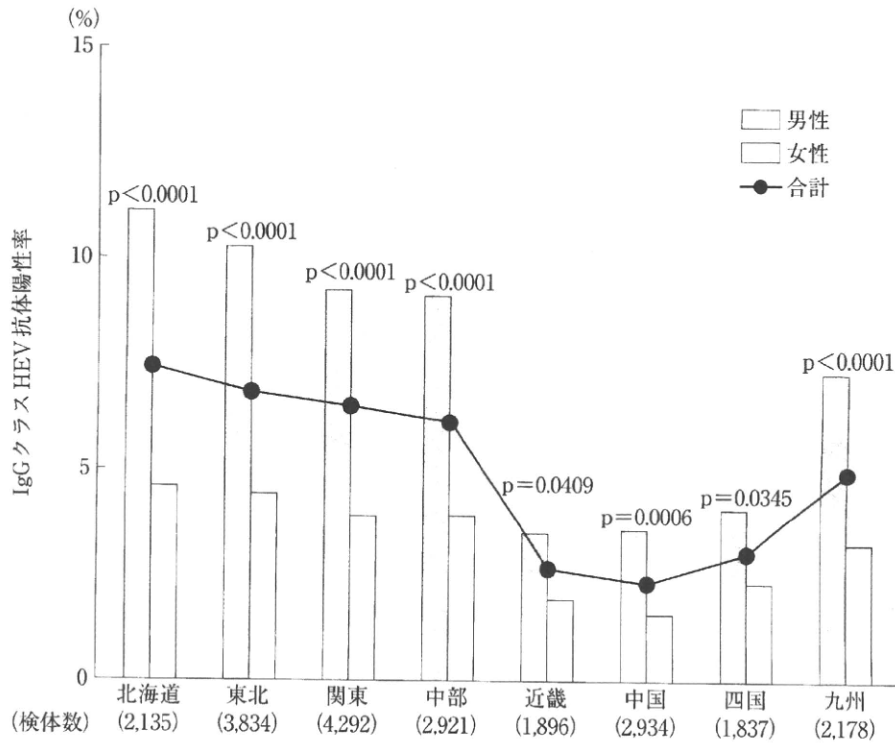


図2 地方別および性別のIgGクラスHEV抗体陽性率(文献⁶⁾より引用)

た、40歳代以上ではいずれの年齢層においても男性で有意に高い抗体陽性率が認められた。

全22,027例中3例はHEV RNAが陽性であった(岩手県2例および栃木県1例)。これら3例はいずれもIgG、IgMおよびIgAクラスのHEV抗体が陰性であり、感染初期で抗体が陽転する前であると考えられた。HEV感染は一過性であるが、我が国の一般健常人の約7,300人に1人はウイルス血症の状態にあると考えられる。分離されたHEV株の遺伝子型はいずれも3型で、我が国に固有の株であった⁶⁾。

次にIgGクラスHEV抗体陽性率について地方別に検討したところ、北海道から中部地方では抗体陽性率が7%前後であるのに対し、近畿、中国、四国地方では3%前後と低値を示し、九州地方では約5%であった。そして、いずれの地方においても男性で有意に高い抗体陽性率が認められた(図2)。日本列島を、北海道から中部地方および近畿から九州地方の2つに分けて比較すると、過去におけるHEV感染の既往歴を示すIgGクラスHEV抗体の陽性率および最

近の感染を示すマーカーであるHEV RNAまたはIgM・IgAクラスのHEV抗体の陽性率はいずれも中部地方以北において有意に高値であることが示された⁶⁾。

c. 我が国のE型肝炎患者におけるHEVの感染源・感染経路

輸入感染症としてのE型肝炎は現在も散見されるが、実際にはそれ以上に多くの国内感染事例が発生していることが明らかにされている。HEVは人獣共通感染ウイルスであり、我が国の飼育ブタにおけるHEV感染は全国的に蔓延している⁷⁾。著者らはE型肝炎患者数が国内で最も多い北海道では、ブタのレバー(肝臓)、ホルモン(腸管)を生または加熱不十分な状態で摂食したことにより、HEVに感染したと推測される患者が93%(27/29)を占めていること⁸⁾、北海道で市販されていたブタのレバー363検体中7検体(1.9%)がHEV RNA陽性であり、市販のブタレバーの一部がHEVに汚染されていることを明らかにした⁹⁾。すなわち、感染ブタの肉および内臓の摂食がHEV感染の最も重要な

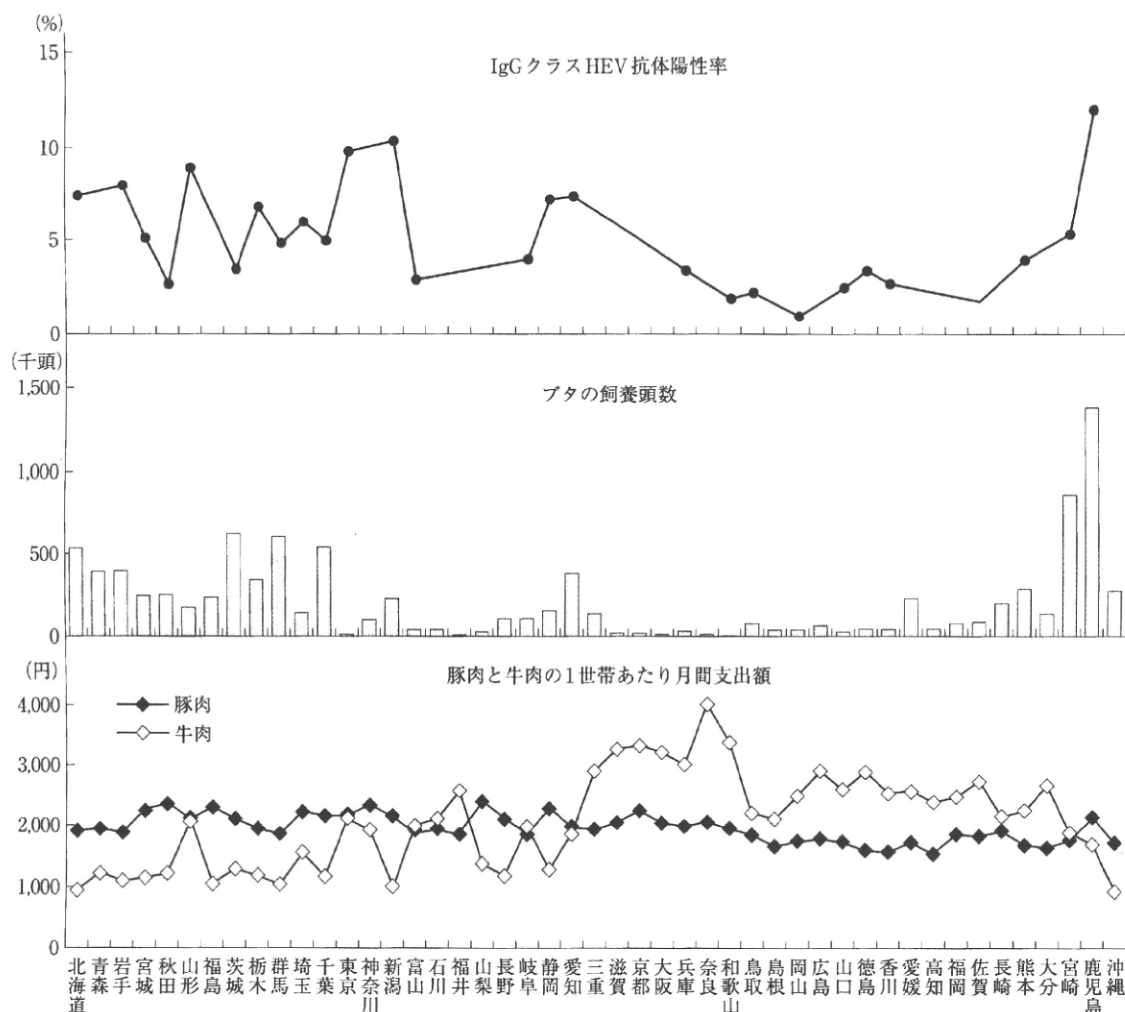


図3 都道府県別のIgGクラスHEV抗体陽性率とブタ飼養頭数
および食肉嗜好の比較

上段: IgGクラスHEV抗体陽性率

中段: ブタ飼養頭数(農林水産省資料より改変して引用)

[<http://www.maff.go.jp/www/info/bunrui/mono08.html>]

下段: 豚肉と牛肉の1世帯あたり月間支出額(社会実情データ図録より改変して引用)

[<http://www2.ttcn.ne.jp/~honkawa/7238.html>]

危険因子になっている。

図3に都道府県別のIgGクラスHEV抗体陽性率およびブタの飼養頭数(農林水産省資料より改変して引用 <http://www.maff.go.jp/www/info/bunrui/mono08.html>)を示した。これらは全く異なる事象であるにもかかわらず、グラフの形状はよく類似している。また、豚肉と牛肉の1世帯あたり月間支出額を示すグラフ(社会実情データ図録より改変して引用 <http://www2.ttcn.ne.jp/~honkawa/7238.html>)と対比すると

豚肉への支出が牛肉を上回る地域でHEV感染既往率が高い傾向が認められる。これらの事実は地域による食肉嗜好の違い(牛肉圏または豚肉圏)がE型肝炎患者数の分布の偏りに関連していることを示唆している。ブタの肉および内臓以外にイノシシやシカなどの野生動物の肉や内臓が感染源である事例も報告されている¹⁰⁾。また、まれなケースではあるが我が国において

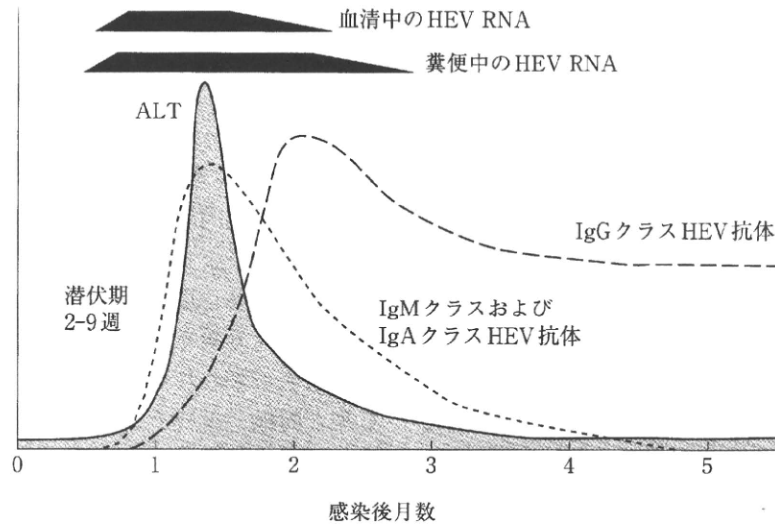


図4 E型肝炎の臨床経過

も輸血によるHEV感染事例が報告されている¹¹⁾。しかしながら、北海道以外の地域では感染源を特定できない症例が約半数存在する。国内の河川で採取されたヤマトシジミの中腸腺から我が国に固有の3型のHEV株が分離され¹²⁾、ベトナムで二枚貝を摂食してベトナム土着の4型HEVに感染したE型肝炎症例が報告されていることより¹³⁾、貝類を非加熱または加熱不十分な状態で摂食することによる感染の可能性も示唆されている。今後、感染源や感染経路の更なる解明に向けた疫学研究が期待される。

4. 病 態

HEV感染は一過性であり、多くの場合不顕性で終息するが、感染者の一部は2-9週(平均6週)の潜伏期を経て急性肝炎を発症する。E型肝炎の経過を図4に示す。発症に先立ち血清中および糞便中にHEV RNAが出現する。発症患者は全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、発熱、発黄、褐色尿などの自覚症状により医療機関を受診し、トランスアミナーゼ値および総ビリルビン値の上昇により急性肝炎と診断される。ほとんどの症例において初診時にIgMおよびIgAクラスのHEV抗体は既に陽転しているが、IgGクラスの抗体の陽転はやや遅れることもある。症状の快方とともに血清中および糞便中の

HEVは消失する。したがって、HEV遺伝子型などのウイルス学的解析を行うためには初診後できるだけ早期の検体を確保することが重要である。その後、IgMおよびIgAクラスのHEV抗体濃度は低下し、ほとんどの症例で6カ月以内に陰性化するが、IgGクラスの抗体は長期間持続する。

E型肝炎患者の多くは1カ月以内で軽快治癒するが、劇症肝炎による死亡例や黄疸遷延・血液凝固能異常(プロトロンビン活性40%以下)を示す重症化例が患者の10-20%に認められる。遺伝子型1型の流行地域では妊婦が(特に妊娠第3期に)HEVに感染すると劇症肝炎を発症しやすく、致死率は30-100%に及ぶといわれている¹⁴⁾。しかし、国内でのE型劇症肝炎による死亡例の大多数は中高年の男性であり、妊婦でのE型劇症肝炎はこれまでに報告されていない。

5. 診 断

現在のところ、一般の臨床現場で使用可能な保険適用になったE型肝炎の診断薬はない。急性期血清中のHEV RNAまたはIgMクラスHEV抗体の検出によるE型肝炎の診断は研究レベルでは行われているが、酵素免疫測定法によるIgMクラスHEV抗体の検出は非特異的反応に

よる偽陽性が発生しやすい欠点がある。著者はカイコの蛹で発現させた ORF2 タンパク質 (カプシド抗原) を用いて、IgM クラス HEV 抗体測定系よりも感度および特異性の高い IgA クラス HEV 抗体測定系を開発し、E 型肝炎の診断における有用性を明らかにした^{15,16)}。

6. 治療と予後

E 型肝炎に特異的な治療法はなく、安静と食事療法 (低脂肪食) により患者の多くは軽快治療する。ただし、前述のように重症化例が肝炎発症例の 10-20% に認められる。HEV の感染は一過性であり、感染が慢性化することはない。しかしながら、臓器移植患者や化学療法が施行されている血液疾患患者でウイルス血症が 6 カ

月以上持続したとの報告もある^{17,18)}。

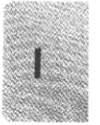
おわりに

我が国では、HEV 感染ブタの内臓などの摂食により HEV がヒトに感染する人獣共通感染症としての国内感染型の E 型肝炎が、輸入感染型の E 型肝炎よりも数多く発生していることが明らかになり、E 型肝炎は感染症法によって四類感染症に分類された。欧米ではウイルス性の急性肝炎が疑われる患者には A 型、B 型および C 型と同様、ルーチンに E 型の検査を行うことの必要性が強調されており¹⁹⁾、我が国においても臨床現場における E 型肝炎検査体制の整備は急務である。

■ 文 献

- 1) Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E virus. In: Fields Virology, 5th ed (ed by Knipe DM, et al), p 3047-3058, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
- 2) Okamoto H, et al: Features of hepatitis E virus infection in Japan. Intern Med 42: 1065-1071, 2003.
- 3) Emerson SU, et al: Hepevirus. In: Virus Taxonomy: VIIIth report of the ICTV (ed by Fauquet CM, et al), p 853-855, Elsevier/Academic Press, London, 2004.
- 4) Yamada K, et al: ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. J Gen Virol 90: 1880-1891, 2009.
- 5) Okamoto H, et al: Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. Virus Res 127: 216-228, 2007.
- 6) Takahashi M, et al: A nation wide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. J Med Virol 82: 271-281, 2010.
- 7) Takahashi M, et al: Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. J Gen Virol 84: 851-862, 2003.
- 8) Mizuo H, et al: Possible risk factors for transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. J Med Virol 76: 341-349, 2005.
- 9) Yazaki Y, et al: 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 Gen Virol 84: 2351-2357, 2003.
- 10) Tei S, et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 362: 371-373, 2003.
- 11) Mitsui T, et al: Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. J Med Virol 74: 563-572, 2004.
- 12) Li TC, et al: Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. Am J Trop Med Hyg 76: 170-172, 2007.
- 13) Koizumi Y, et al: Infection of a Japanese patient by genotype 4 hepatitis E virus while traveling in Vietnam. J Clin Microbiol 42: 3883-3885, 2004.
- 14) Patra S, et al: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 147: 28-33, 2007.

- 15) Takahashi M, 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.
- 16) 飯野四郎ほか: E型急性肝炎の血清診断におけるIgAクラス抗HEV抗体測定試薬「イムニスIgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学* 53: 461-469, 2005.
- 17) Kamar N, et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358: 811-817, 2008.
- 18) Tamura A, et al: Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 37: 113-120, 2007.
- 19) Andersson MI, et al: Of pigs and pregnancy. *Lancet* 372: 1192, 2008.



B/C 型以外のウイルス性肝炎

横山 孝二*

岡本 宏明**

はじめに

肝炎ウイルスとして現在、A 型(HAV)、B 型(HBV)、C 型(HCV)、D 型(HDV)、E 型(HEV)の 5 種類が知られている。我が国ではウイルス肝炎は感染症法の 4 類感染症と 5 類感染症に分類されている。特に A 型肝炎と E 型肝炎は 4 類感染症(全数把握疾患)に分類されており、診断したすべての医師は直ちに保健所を通じて都道府県知事に届け出る義務がある。A 型肝炎は我が国では衛生環境の改善によって近年激減しているが、E 型肝炎はブタやイノシシなどの動物からの感染があり、減少傾向は認められていない。むしろ、肝炎ウイルスの中では唯一の人獣共通感染症であることがわかり、注目を集めていることもあって報告件数は増えている¹⁾。また、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、パルボウイルス、単純ヘルペスウイルス等も肝炎の原因となるが、本稿では、HBV・HCV を除く肝炎ウイルス(A 型、D 型、E 型)を分担し、Torque teno ウイルス(TTV)²⁾を加え、これらウイルスの母児感染について概述する。

HAV

HAV はピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に属する、直径 27 nm の外殻をもたない正 20 面体粒子である。遺伝子は 7,500 塩基の 1 本鎖のプラス鎖 RNA である。

よこやま こうじ、おかもと ひろあき

*自治医科大学小児科

**同 感染・免疫学講座ウイルス学部門

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

E-mail address: kokuresyuke@jichi.ac.jp

1. 感染経路

感染様式は経口感染であり、汚染された食材(カキなどの 2 枚貝の生食、高浸淫地域からの輸入生鮮食品)、黄疸出現前の糞便などが主な感染源となる。散発的な流行を認めており、年間 200 例前後の患者が報告されているが、近年、季節性が明瞭でなくなっている。2010 年春期に例年より報告件数が多く、広域アウトブレイクへの進展が危惧されたが、幸い拡大はしなかった。我が国では上下水道の普及による衛生環境の改善により抗体保有率が低下しており、特に 50 歳以下の抗体保有率は極めて低くなっている³⁾。

2. 症状

潜伏期間は 2~6 週間であり、発熱、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐で発症し、数日ほどで黄疸が出現してくる。成人では高齢化、重症化傾向にあり、劇症化例や胆汁うっ滞例の頻度が高くなってきている。しかし、小児では比較的症状は軽く、感冒様症状のみであることが多い。特に 5 歳以下の小児ではほとんどが不顕性感染となる。感染は一過性であり、終生免疫を獲得し、慢性化はない。

3. 診断

診断は、血清 IgM 型 HAV 抗体、血清・糞便中の HAV RNA の検出で行われる。

4. 治療、予防

ほとんどが自然治癒する(予後は良好で 1~2 カ月で完治する)ため、重症化例を除いては特殊な治療は必要としない。

感染予防として、乾燥組織培養不活化 A 型肝炎

ワクチン(HA ワクチン)の2回(0, 1 カ月), ないし3回接種(0, 1, 6 カ月)が行われ, 接種後の抗体獲得率は2回接種でも良好である。しかし, 我が国での接種対象者は16歳以上であり, 任意接種のかたちで行われている。短期の感染予防として, ヒト免疫グロブリン(IG)の筋注が行われる。

5. 母児感染について

胎内感染は稀と考えられているが, Leikin ら⁴⁾は妊娠中にA型肝炎を発症した母体の羊水検査でIgM型HAV抗体が陽性であった症例を報告している。また, Renge ら⁵⁾は, 妊娠後期にA型肝炎を発症した母体からの出生児で早期新生児期にA型急性肝炎を発症し, IgM型HAV抗体が陽性であった2症例を報告している。

周産期感染については, 次に触れるE型肝炎とは異なり, 重篤化しやすいということはない。ほとんどが分娩時の血液や糞便を介した経産道感染であり, 直前に母体がA型肝炎に罹患した場合は, 出生後速やかにIG投与を行うことで児の感染を予防可能である。

HEV

HEVはヘペウイルス科のヘペウイルス属に属する, 直径約30 nmの外殻をもたない正20面体粒子である。遺伝子は7,200塩基の1本鎖のプラス鎖RNAである。HAVと同様に経口感染(糞口感染, 水系感染)するウイルスである。

1. 感染経路

主としてアジア, アフリカ, ラテンアメリカなどの発展途上国で蔓延しており, 15~40歳の青壮年期に水系感染により流行性に発生している。先進国では浸淫地域への渡航歴がなければ可能性は低いと考えられていたが, 1997年に米国で国内感染のE型肝炎が報告され国内感染があることが明らかになった。我が国でも2001年に土着のHEV株による感染が初めて報告された。我が国ではE型肝炎は全国的にみられるが, 北海道・東北地方を中心とした北日本での発症報告が多い。日本人の抗体保有率は5.3%(男7.8%, 女3.4%)であり,

約500万人が感染既往を有し, 年間新たに約12万~18万人がHEVに感染し, その一部(1%以下)がE型肝炎を発症していると推定されている⁶⁾。

HEVはブタ, イノシシ, シカなどの動物からも検出されており, ほかの肝炎ウイルスとは異なり人獣共通感染する。国内感染のE型肝炎は, 中高年男性に圧倒的に多い。生あるいは加熱の不十分なブタ, イノシシ, シカの肉や内臓の摂取がHEV感染の原因となっているが, 過半数は感染源・感染経路が不明である⁷⁾。

2. 症状

潜伏期間は約6週間であり, 臨床症状はA型肝炎と類似している。稀に劇症化することもあるが, 通常はself limitedであり, 急性肝炎を発症後に免疫を獲得するが終生持続するか否かについては疑問もある。

3. 診断

診断は, 初期抗体(IgM型, IgA型)の測定, および血清・糞便中のHEV RNAの検出で行われている。IgA型HEV抗体測定系のほうがIgM型HEV抗体測定系に比べて, 特異度, 感度の点で優れており, E型肝炎の血清診断には我が国ではIgA型HEV抗体測定系が推奨されている⁸⁾。

4. 治療, 予防

特異的な治療はなく, 対症療法が基本である。遺伝子組換えHEワクチンの安全性・有効性は臨床試験によって実証されているが, 市販されているワクチンはない。

5. 母児感染について

E型肝炎の特徴の一つとして, 妊婦, 特に妊娠中期~後期の妊婦での感染では劇症化率が高いとされている。致死率は妊娠中期で約20%, 後期では45%以上に達するとされている⁹⁾。これまでのところ途上国での報告のみで, 我が国では妊婦のHEV感染による死亡例の報告はない。妊婦での劇症化の原因は不明であるが, 重症化例はgenotype 1の浸淫地域から報告されている。我が国ではgenotype 3, 4が多く, 遺伝子型による病原性の違

表 HEV の母児感染

報告者	妊婦			胎児		出生児			出生児における 母児感染(胎内感 染)率
	人数	年齢 (歳)	死亡 (人)	早産 (人)	流・死産 (人)	人数	急性肝炎 (人)	死亡 (人)	
Kumar ら (2001, UAE) ^a	28	NA	2	2	0	26	26	2	100% (26/26) ^d
Kumar ら (2004, インド) ^b	26	24.5±3.3	7	NA	NA	18	NA	0	33.3% (6/18) ^e
Khuroo ら (2009, インド) ^c	26	26.4±4.8	5	4	2	19	11	6	78.9% (15/19) ^f

NA : not available

^aKumar RM, et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 100 : 9-15, 2001^bKumar A, et al : Int J Gynaecol Obstet 85 : 240-244, 2004^cKhuroo MS, et al : J Viral Hepat 16 : 519-523, 2009^d臍帯血での HEV RNA 陽性(26 人)^e臍帯血での HEV RNA 陽性(4 人), IgM 型 HEV 抗体陽性(3 人)^f児血での HEV RNA 陽性(10 人), IgM 型 HEV 抗体陽性(12 人)

いが示唆されている。産科合併症として前期破水、子宮内胎児発育遅延、前置胎盤、早産、子宮内胎児死亡があげられる。

母児感染に関しては、胎内感染は30～50%程度と推測されている。Khuroo ら⁹⁾は HEV 感染をきたした妊婦から出生した 19 例を報告している。その中で HEV に感染した妊婦 26 例のうち 15 例が母児感染をきたし、うち 6 例の患児が肝炎により死亡したと報告している。いずれも genotype 1 による感染であった。また Kumar ら¹⁰⁾は妊娠後期に E 型肝炎を発症した妊婦 26 例全例の臍帯血 HEV RNA は陽性であり、出生児全例が HEV 感染をきたしたと報告している(表)。胎内 HEV 感染新生児の合併症として、生後早期の低体温、低血糖があげられる。我が国においては、妊婦の HEV 感染は 1 例が報告されているが¹¹⁾、母児感染による児の E 型急性肝炎や劇症肝炎の報告はない。

HDV

HDV は 1977 年に初めて報告されたウイルスで、デルタウイルス属に属し、表面を HBV の外殻に覆われた直径 36～43 nm の球状粒子である。HDV ゲノムは約 1,700 塩基の一本鎖(マイナス鎖)環状 RNA である。HDV の細胞への感染には HBV の表面蛋白である HBs 抗原が必要であり、HDV

単独での感染は成立しない。

1. 感染経路

感染経路は HBV と同様に血液感染であり、輸血、針汚染、性行為などがあげられる。前述のごとく HBV の存在下でしか感染できないため、HBV キャリアへの重感染か、HBV との同時感染による感染となる。海外での報告では、HDV の同時感染・重感染と肝炎の重症化や劇症化との関連が示唆されている。

世界的には HBV キャリアの 5～6% が HDV に重感染していると推定されている。アジア諸国においては、HBV キャリア率は高いが HDV 陽性率は比較的低く(ただし、モンゴルは 80%)、日本での感染率は HBV キャリアの 0.6% 程度である。ただ、沖縄県宮古島や長崎県上五島では 8～9% と高い陽性率の地域もある¹²⁾。

2. 診断

感染診断は、HDV 抗体価の上昇、HDV-RNA の検出で行われる。

3. 母児感染について

母児感染に関して、Ramia ら¹³⁾が HBV、HDV の重感染をきたしている妊婦から出生した児 17 例の検討で、HDV の母児感染をきたした症例はな

かったと報告しているように、基本的に HDV 感染は出生後の水平感染に起因する。母児感染予防に関しては、HBV に感染しなければ重感染している HDV の感染は予防できると考えられるため、基本的には HBV に準ずることとなる。

TTV

TTV は 1997 年に原因不明の輸血後肝炎患者から初めて分離されたウイルスである。アネロウイルス属に属する、約 3,900 塩基の外殻をもたない環状の一本鎖(マイナス鎖)DNA ウイルスである。DNA ウイルスでありながら、RNA ウイルスに匹敵するほど遺伝子変異が顕著であり、五つの遺伝子グループ(Group)とそれぞれに多数の遺伝子型(genotype)を有する¹⁴⁾。

1. 感染経路

ウイルスは血清や血漿以外に、肝臓、胆汁、腸管、リンパ節、骨髄、末梢血単核細胞中に存在する。主として肝臓で増殖し、それが循環血液に移行するとともに、胆汁中に流出し腸管へ排泄される¹⁴⁾。したがって感染様式としては、輸血などによる血液感染とともに、経口(糞口)感染の可能性もある。

TTV 感染は一過性感染のみならず、持続感染例も多く認められるのが特徴であり、また同一宿主内に複数の遺伝子型のウイルスが重感染していることが多いことも特徴である。

2. 診断

TTV の検出には、PCR が用いられている。すべてのウイルスで保存性の高い非翻訳領域(UTR)のプライマーを用いた方法と翻訳領域内に位置する N22 領域のプライマーを用いた方法が一般的に用いられている。UTR PCR では、既知のすべての TTV を検出することが可能であり、一般健常人のほぼすべてで陽性である。生後 2 歳頃までにはほぼ全例が TTV に感染すると考えられている¹⁵⁾。一方、N22 PCR では、1 型や 2 型をはじめとする特定の遺伝子型(Group 1)でのみ陽性となり、一般健常人での陽性率は我が国では 10~20% である。

健常人におけるウイルス陽性率の高さから、病原性については現時点では否定的な見解もみられるが、ヒトパピローマウイルスやアデノウイルスなどのように特定の遺伝子型と病原性の関連も示されている。最近、TTV1 型の初感染が原因と考えられる肝炎後再生不良性貧血の 1 例が報告された¹⁶⁾。

診断には、血清、糞便を用いた PCR が用いられているが、持続感染例も多いことを念頭に置く必要がある。血清学的診断については未だ確立されていない。

3. 母児感染について

垂直感染に関して、Gerner ら¹⁷⁾は、TTV 陽性妊婦 57 例中 19 例(33%)で臍帯血の TTV DNA が陽性であったと報告している。しかし、筆者らが行ったそれぞれ 38 例(Ohto ら)¹⁸⁾、10 例(Ninomiya ら)¹⁵⁾の TTV 陽性妊婦から出生した児の臍帯血による検討ではいずれも TTV は検出されなかった。したがって、TTV の垂直感染に関してはあったとしても稀な現象であると考えられる。むしろ、TTV は糞便や唾液、母乳中から高力価で検出されることから、糞便、唾液、母乳等を介した出生後の経口感染(水平感染)が母児感染、乳幼児期感染の主体と考えられる。

新生児の原因不明急性肝炎症例での TTV1 型の関与を示唆する報告¹⁹⁾がある。しかし、TTV の母児感染による肝障害等の病態への影響を評価するには、今後のさらなる症例の蓄積が必要である。

おわりに

A 型、D 型、E 型肝炎ウイルスおよび TTV について母児感染の概略を述べた。現時点で、これらウイルスの母児感染が大きな問題となるような事例の報告は稀であるが、HEV による妊婦の劇症肝炎発症と死亡の危険性があり、出生児への影響も知られていることから、妊娠中には、感染予防の観点から、動物の肉や内臓、魚介類等の感染リスクが想定されている食材の喫食を避けるか、十分に加熱処理して摂取することが望ましい。

文献

- 1) Yano K, Tamada Y, Yatsunami H, et al : Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* **53** : 70-75, 2010
- 2) Okamoto H : History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* **331** : 1-20, 2009
- 3) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A, et al : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* **51** : 185-191, 2007
- 4) Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, et al : Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* **88** : 690-691, 1996
- 5) Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, et al : Vertical transmission hepatitis A. *Indian J Pediatr* **69** : 535-536, 2002
- 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) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T : Features of hepatitis E virus in Japan. *Intern Med* **42** : 1065-1071, 2003
- 8) 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
- 9) Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS : Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* **16** : 519-523, 2009
- 10) Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al : Sero-prevalence and mother-to-child transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **100** : 9-15, 2001
- 11) 相川達也, 山縣邦彦, 宮本久仁子, 他 : 本邦初の妊婦に於ける3型土着株によるE型肝炎. *肝臓* **50** : 163-165, 2009
- 12) 高橋雅春, 岡本宏明, ビラ ツァツラルト・オド, 他 : D型肝炎の診断法の確立と分子疫学的研究の成果. *臨床とウイルス* **37** : 329-336, 2009
- 13) Ramia S, Bahakim H : Perinatal transmission of hepatitis B virus-associated hepatitis D virus. *Ann Inst Pasteur Virol* **139** : 285-290, 1988
- 14) 岡本宏明 : TTウイルスの分子ウイルス学. *日本臨牀* **62** : 557-565, 2004
- 15) Ninomiya M, Takahashi M, Nishizawa T, et al : Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol* **46** : 507-514, 2008
- 16) Ishimura M, Ohga S, Ichiyama M, et al : Hepatitis-associated aplastic anemia during a primary infection of genotype 1a torque teno virus. *Eur J Pediatr* **169** : 899-902, 2010
- 17) Gerner P, Oettinger R, Gerner W, et al : Mother-to-infant transmission of TT virus : prevalence, extent and mechanism of vertical transmission. *Pediatr Infect Dis* **19** : 1074-1078, 2000
- 18) Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C, et al : TT virus infection during childhood. *Transfusion* **42** : 862-898, 2002
- 19) Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, et al : Three cases with TT virus infection and idiopathic neonatal hepatitis. *Intervirology* **44** : 364-369, 2001

* * *

特集 急性肝障害—薬物性肝障害とウイルス肝炎

2

急性肝障害を起こす疾患

(2) ウイルス性急性肝障害とその治療

a. A型肝炎

八橋 弘* 矢野 公士*
玉田 陽子*

Key words: A型肝炎, HAV, 経口感染

要 旨

A型肝炎とは、A型肝炎ウイルス(HAV)感染によって生じる急性の肝障害である。一過性感染で経過し慢性化することはない。感染経路は経口感染であり、汚染された水、食品を介して伝播する。潜伏期は2~6週間である。小児感染例の多くは無症状で経過する。慢性化することなく、感染後はHAVに対する終生免疫が成立する。ワクチンによる感染防御が可能で、HAワクチンの除菌能は十分に証明されている。

I. 概 念

この項のポイント

- A型肝炎とは、A型肝炎ウイルス(HAV)感染によって生じる急性の肝障害である。

A型肝炎とはA型肝炎ウイルス(HAV)感染によって生じる急性の肝障害で、一過性感染で経過し慢性化することはない。潜伏期は2~6週間である。HAVは、ピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類される一本鎖のプラス鎖RNAウイルスで、エンテロウイルス72型とも呼ばれている。

II. 感染経路、発生時期

この項のポイント

- おもな感染経路は経口感染で、感染媒体は汚染された水および食べ物である。

1. 経口感染

おもな感染経路は経口感染で、肝臓で増殖したウイルスが胆汁、腸管より便中に排出され、これらの排泄物がなんらかの経路で口より侵入し感染が成立する。よっておもな感染媒体は汚染された水および食べ物である。以前、わが国では貝類(生牡蠣)の生食後の感染事例が多く報告されていた。国外ではレタス、グリーンオニオンなど生鮮野菜や、冷凍イチゴなど輸入生食材が感染源となった集団発生例が報告されている。また最近の特異な事例としては、男性同性愛者でのoral-anal-contactによる集団感染事例が国内外から報告されている。

2. 発生時期

発生時期に関しては、かつては冬から春にかけて多発するなど季節性がみられたが、2000年以後は発生頻度の減少とともに、従来ほどの季節性がなくなっている。この理由としては、冷凍食品の普及や輸入食材の増加など、最近の食

* 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
(〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1)