

E型肝炎の診断にはIgA-HEV抗体測定系が有用である。

※A型肝炎の予防にはワクチンが有用であるが、E型肝炎に対するワクチンはまだない。

しHEV-RNAの検出によって診断されてきたが、前者は非特異反応による偽陽性の問題が存在した。近年、IgA-HEV抗体測定系が開発され、IgM-HEV抗体測定系との比較検討が行われた結果、IgA抗体測定系の方が感度、特異度ともすぐれていることが示された。同測定キットは2010年末より販売が開始されている。

5. 治療および臨床経過

HEV感染は一過性で、多くは不顕性感染で終息するが、一部の感染者において平均6週の潜伏期の後に急性肝炎を発症する。全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、発熱、黄疸などをきっかけに医療機関を受診し、血液検査にて急性肝炎と診断される。多くの症例では特別な治療を要せず自然軽快するが、10～20%の症例で劇症化や重症化が認められる。遺伝子型1型の流行地域では、妊婦が特に妊娠3期に感染すると劇症肝炎を発症しやすいとされるが、3型ないし4型の先進国株による妊婦の感染事例の報告はまだない。わが国では4型が3型よりも重症化例が多い特徴がみられ、4型のなかでも特定のクラスターにおいて重症化との関連が報告されている。また重症化に関連する宿主因子としては、高齢、慢性肝疾患の併存、糖尿病、脳梗塞の既往などの関与が示唆されている。

6. ワクチン開発

E型肝炎の発生は発展途上国のみならず先進国においても土着のウイルス株によって引き起こされることが確認され、重症化、劇症化による死亡例もあることから、感染予防のためのワクチンの

必要性が高まっているが、実用化されているワクチンはまだ存在しない。HEVの細胞培養系がないため、生ワクチンあるいは不活化ワクチンに関する報告はなく、これまでにDNAワクチンあるいは組み換えワクチンに関しての研究が行われている。HEVの構造蛋白をコードするORF2を含むプラスミドをカニクイザルに投与することで抗HEV抗体が誘導され、感染防御能を示したことが報告されている。今後、すべての遺伝子型のウイルスの感染を長期間にわたって防御可能とする抗体を誘導できる抗原を作製できるかどうか重要な課題と考えられる。

文 献

- 1) 石井孝司：日本における2010年春季のA型肝炎の分子疫学的解析：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」(研究代表者 岡本宏明)平成22年度報告書、p.17-19, 2011
- 2) 桶谷 眞：HAV、HEVによる劇症肝炎の治療法と予後：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」(研究代表者 岡本宏明)平成22年度報告書、p.10-12, 2011
- 3) Kamar, N. et al. : Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358 : 811-817, 2008
- 4) 高橋和明ほか：従前未知の遺伝子型“genotype 5”を代表すると思われる野生猪由来E型肝炎ウイルス塩基配列. *肝臓* 51 : 536-538, 2010
- 5) 阿部敏紀ほか：本邦におけるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 全国集計254例に基づく解析. *肝臓* 47 : 384-391, 2006

A型肝炎の血清保有状況と最近の流行状況

いし い こう し * きよはら とみ こ *
石井 孝司* 清原 知子*

要旨 A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)の感染による急性肝炎で、感染者の便中に排泄されたウイルスが主な感染源となり、感染者との接触や水、食品などを介して経口的に感染する。日本を含む先進諸国では衛生環境の改善、とくに上下水道の整備に伴いA型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなってきた。しかしながら、A型肝炎の発生数の減少により抗HAV抗体陽性者が激減し感受性者が大多数となった現在では、何らかのきっかけでHAVが日本に流入した場合にA型肝炎の流行を起こす危険性はむしろ増大していると考えられる。本稿では、2010年、2011年の日本におけるA型肝炎の流行状況および今後のA型肝炎対策についてまとめた。

はじめに

A型肝炎ウイルス(hepatitis A virus:HAV)はピコルナウイルス科の比較的丈夫なウイルスで、ヒトに感染してA型肝炎を起こす。A型肝炎は患者の糞便中に排泄されたHAVによる経口感染によって広がり、時に汚染された食品や飲料水を介する集団発生がみられる。日本を含む先進諸国では衛生環境の改善、とくに上下水道の整備に伴いA型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなってきた。しかしながら、国内での感染機会の減少により抗HAV抗体の保有率は激減し、現在では日本の人口の大部分はHAVに対する感受性者であることから、HAVの流入によるA型肝炎流行の危険性は増大しつつあると考えられる。また、A型肝炎流行地滞在による感染、HAVに汚染された輸入食材による感染などの散发例や、非経口感染によるドラッグユーザー間の流行、性感染症としての流行など、従来の食品由来感染症とは異なる側面ももつようになってきている。

I A型肝炎の疫学・感染経路

A型肝炎を疑わせる流行性の肝炎は、紀元前のギリシャなどの文書にすでに記載されている。1947年、MacCallumは感染性の肝炎を流行性肝炎と血清肝炎の2種類に分類し、流行性肝炎をA型肝炎と命名した。1960年代にKrugmanらにより、A型肝炎の原因ウイルスがヒト感染性の血清(MS-1)に存在することが明らかとなり、1973年にFeinstoneらによって、MS-1血清による急性肝炎症例の便検体から免疫電子顕微鏡によりHAV粒子が初めて見出された¹⁾(図1)。

HAVはピコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類され、serotype(血清型)は1種類であるがgenotype(遺伝子型)はI~VI型に分類され、ヒトからは主にI、III型が検出される。日本では衛生環境の改善に伴いA型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなったが、依然として年間100~200例前後の患者が報告されており、中には劇症肝炎症例も含まれている。

患者は感染後約1カ月の潜伏期間を経て、

* 国立感染症研究所ウイルス第二部
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1

38℃以上の発熱、著しい倦怠感、頭痛、食欲不振、筋肉痛、腹痛などの感冒様症状、その後、黄疸、肝腫脹、黒色尿、白色便などの特徴的な肝炎症状を呈する。ウイルスは感染後約1週間から便中に排出されるため、発症前から感染者はウイルスを伝播する可能性があることには注意すべきである(図2)。一般に予後良好で慢性化することはないが、回復までに数カ月かかることもある。5歳以下の小児の約90%は不顕性感染であり²⁾、リザーバーおよびスプレッダー

(不顕性感染の小児による学校などのサイレント・アウトブレイク、家庭内への持ち込み、成人への感染など)としての危険性が懸念されている。年齢とともに顕性感染の割合が増え、成人では約90%が発症し、そのうち約60%は黄疸を示す。発症した場合、加齢とともに重症化(劇症肝炎・死亡)する傾向にある。

A型肝炎は2003年11月5日の感染症法改正に伴い、単独疾患として4類感染症に分類され、現在は無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が義務づけられている。

感染地域の多くは国内であるが、そのほとんどは散发例で、時折小規模な集団発生が報告されている³⁾⁴⁾。2006年第13週から2010年第34週に報告された962例中、経口感染が疑われるのは777例(80%)であった。残りの185例については感染経路は不明である。原因となる食品はカキやその他の魚介類が多く、とくに国内経口感染例の90%以上は、カキ、寿司を含む魚介類の生食によるものと推定される。また、近年は海外感染例も増加傾向にあり、現在では2~3割を占める。

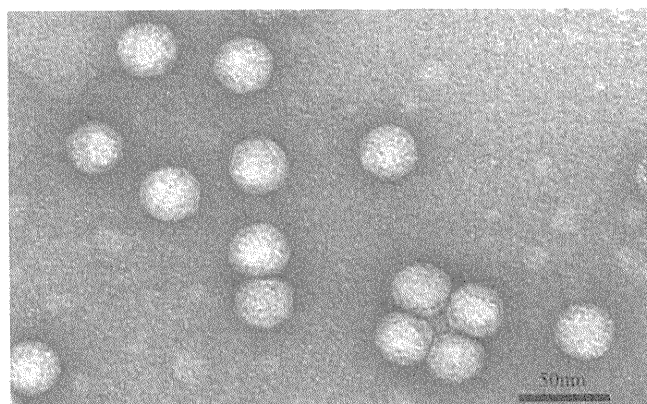


図1 HAVの電子顕微鏡写真(提供:国立感染症研究所)

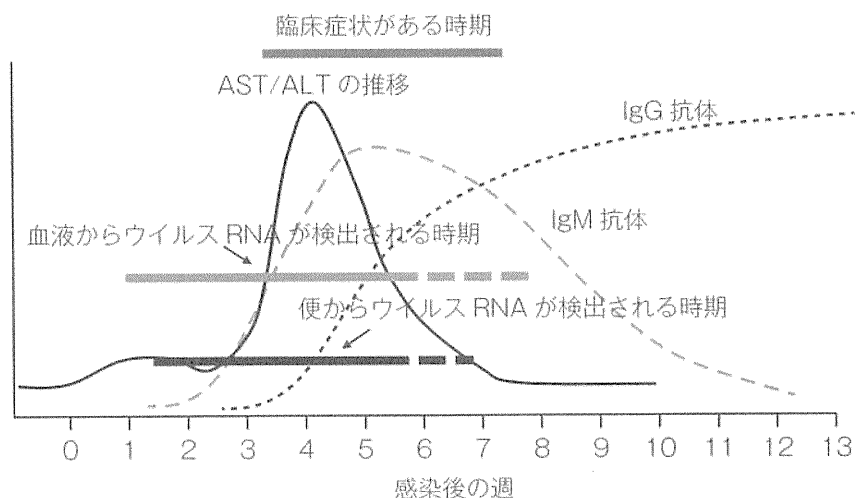


図2 A型肝炎の臨床経過

A型肝炎の潜伏期は平均約1カ月である。発症後AST値とALT値は著しく上昇し、ピークに達する。この時点でIgM抗体、IgG抗体とHAV RNAはともに検出される。IgM抗体は約3カ月後に消失するが、IgG抗体は長く持続する。

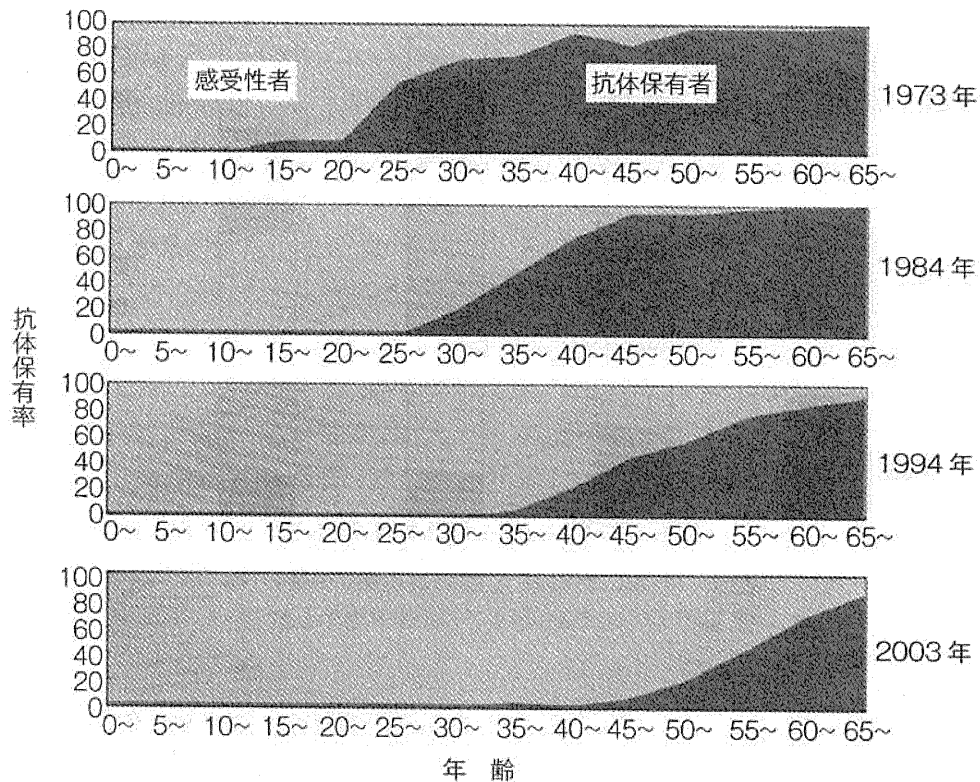


図3 HAV 感受性者と抗体保有者の推移 (Kiyohara T et al, 2007⁵⁾より改変)

HAVに感染した人は抗HAV抗体を獲得する。抗HAV抗体は個人のA型肝炎既往歴を示すとともに、長期間にわたってHAVの感染を防御する。図3に示したように、2003年の調査⁵⁾では60歳以上の抗体保有率は70%以上と高く、60~40歳にかけて急激に減少し、40歳以下はほぼ0%で推移することから、2003年より60~65年以上前(1940年以前)は日本にA型肝炎が常在し、多くの人が無症状、または軽症ですむ小児のうちに罹患して終生免疫を獲得していたこと、その後20年間でA型肝炎が減少しそれとともに抗体保有率が低下したこと、40年前(1960年代)から2003年までは抗体保有率に影響を及ぼすようなA型肝炎の蔓延がなかったことがみてとれる。

抗体保有者と感受性者の割合の経時変化をみると、1973年の抗体保有者は感受性者より多かったが、1984年になると同率になり、1994年には感受性者が過半数を占めるようになった。

2003年になるとさらに感受性者が増加する(図3)。感受性者の年齢は年々上昇し、これを反映して中高年の患者数が増えている⁶⁾(図4)。

II 2010年の流行

日本でのA型肝炎患者数は2007年以降非常に低いレベル(150人/年程度)で推移していたが、2010年は3月から全国各地でA型肝炎が多発した。国立感染症研究所感染症情報センターのまとめでは、2010年のA型肝炎患者数は346人となっている。第31週(8月11日)までに報告されたA型肝炎患者(282人)の年齢分布と抗体保有率(2003年調査⁵⁾から推定)を図5に示した。0~21歳は抗体保有率が低いが患者数は少ない。その理由として、この年齢層はそれ以上の年齢層に比べ①不顕性感染が多い、②A型肝炎流行の原因として報告の多い食材(カキ・魚介類など生もの)の喫食の機

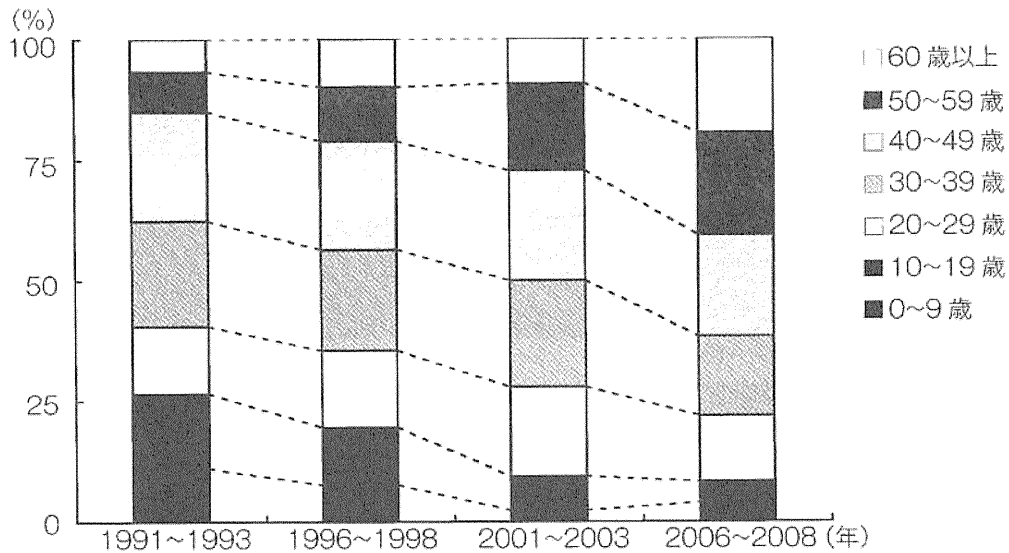


図4 日本におけるA型肝炎患者の年齢分布
1991年から2008年までのデータを示した。

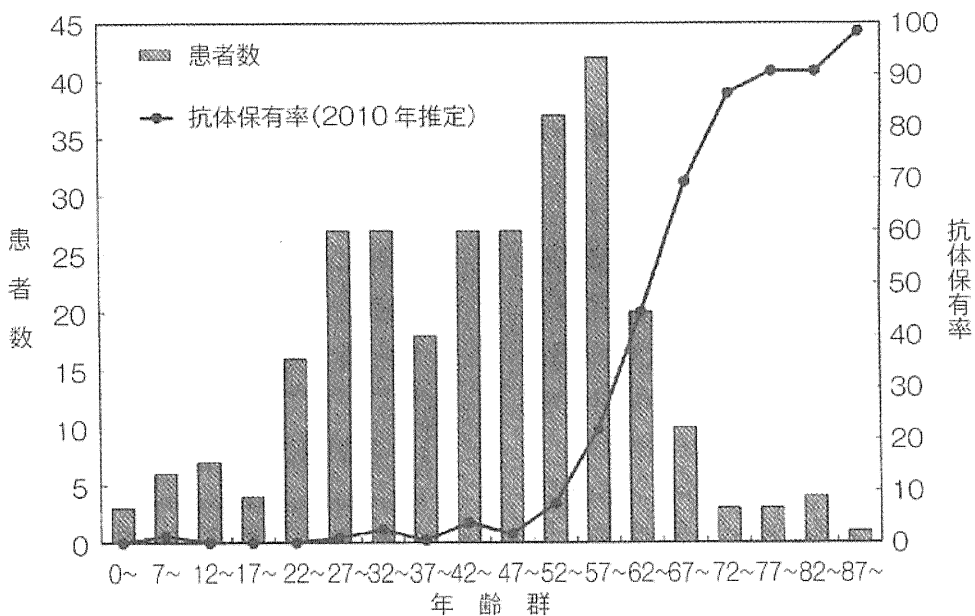


図5 2010年第1週から31週までの年齢別患者数と抗体保有率

会が少ない、などが考えられる。成人患者は20代から60代前半に集中しており全体の85% (241/282人) を占めた。22~51歳の間は抗体保有率がほぼ0%で推移し、52歳から抗体保有率が上昇する。67歳以降の抗体保有率は約70%以上で、保有率の上昇とともに患者数は減少した (21/282人)。抗体保有率が高い年齢層の患者数は少なく、HAV感染防御における免

疫の効果を再確認する結果となった。

われわれは、全国の地方衛生研究所と共同でA型肝炎患者からHAVゲノムの検出を試み、得られた塩基配列情報を基に分子疫学的な解析を行った。合計61株について配列解析を行ったところ、今年の流行株は genotype I A が44株、I B が1株、III A が16株であり、その大部分はI Aの2つのクラスターとIII Aの1つの

クラスターに分類されることが判明した (図 6). IA のクラスターの 1 つ (図 6, IA-1, オレンジで示した部分) は 2006 年に日本で滋賀, 新潟などで小流行した株と類似しており, また同じクラスターに属する株が 2001 年から継続して検出されていることから, 少なくとも 10 年程度前から日本に常在していた株と推定される³⁴⁾.

一方, IA のもう 1 つのクラスターに属する株 (図 6, IA-2, 赤で示した部分) は解析を行った株の過半数を占め, 非常に均一性が高く, しかも 2007 年にドイツで確認された株 (HAV-DE-2007/08-196, IA-2 中に紫で示した株) と同一の配列であった⁷⁾. HAV-DE-2007/08-196 は 2007 年にフィリピンへ旅行し帰国直後に急性肝炎を発症した 11 歳の女児から得られた株である. また, このクラスターに属する日本の患者の中には, フィリピンからの帰国直後に発症した事例が 2 例あった. 本クラスターはフィリピンとの関連が示唆されることから, データベースよりフィリピンの河川水, 下水由来の HAV 配列を取得して系統樹解析を行った結果, これらの配列の一部は本クラスターに属していることが判明した. 以上の結果から, 本クラスターに属する IA (IA-2) 株は, フィリピンの HAV と関連があることが強く示唆された.

日本において, 従来 genotype III A に属する HAV の報告は非常に少なかったが, 2010 年は 30% 近くが III A に分類されている. 韓国においては, 2000 年以降の HAV の主要な genotype は IA であったが, 2008 年から急性 A 型肝炎の大流行が発生しており, 2009 年の患者数は 15,231 人, 2010 年の 32 週までの患者数は 4,766 人に達している. この大流行の際にドミナントな genotype が IA から III A に変化していることが報告された⁸⁾. 2010 年に日本で検出された III A の株 (図 6, III A, 青で示した部分) は, この韓国で大流行した III A 株と同じクラスターに属しており, 韓国での流行との関連が示唆された.

genotype IB が検出された患者 (図 6 に緑で記載) は, エジプト, トルコなど中近東地域への旅行から帰国直後に発症しており, 従来中近東地域では genotype IB が主流であることから旅行先での感染が示唆された. 2009 年から 2010 年にかけて, トルコ産のセミドライマトが原因とみられる genotype IB の A 型肝炎の流行がフランス, オランダ, オーストラリアなどで発生していることや, 本件のような旅行者の感染は, HAV の常在地域を超えた世界的な流行への注意が必要であることを示唆している⁹⁾.

以上の解析の結果から, 2010 年に A 型肝炎が多発した理由は, 従来日本に常在していた株に加え, フィリピン由来の可能性のある株が新たに日本で流行し, また韓国で大流行した株も一部日本に流入してきたためであると結論された.

III 2011 年の流行

2011 年 1 月 21 日に 4 件の A 型肝炎発生届が出され, 集団発生が疑われたため千葉市が調査を開始した. その後も千葉市およびその近辺での A 型肝炎患者は増加し, 最終的には 49 名に及ぶ大規模な集団発生事例となった. これらの患者から検出された HAV の配列は, 解析された領域はすべてほぼ同一配列であり, 同一感染源からの集団発生を強く示唆するものとなった. 患者発生は 1 月下旬に集中しており, さらに調査を進めた結果, 同一の寿司店で喫食していたことが確認された. 本寿司店の調理従事者 2 名からも患者のものと同一の配列をもつ HAV が検出され, うち 1 名は 11 月下旬から A 型肝炎を発症していたことが確認されたことから, 調理従事者により直接, あるいは調理施設などを介して間接的に汚染された食品 (寿司) が集団感染の原因であったと結論された. なお, このウイルスは 2010 年のクラスターでは IA-1 に属しており, 日本に常在している株と考えられる¹⁰⁾.

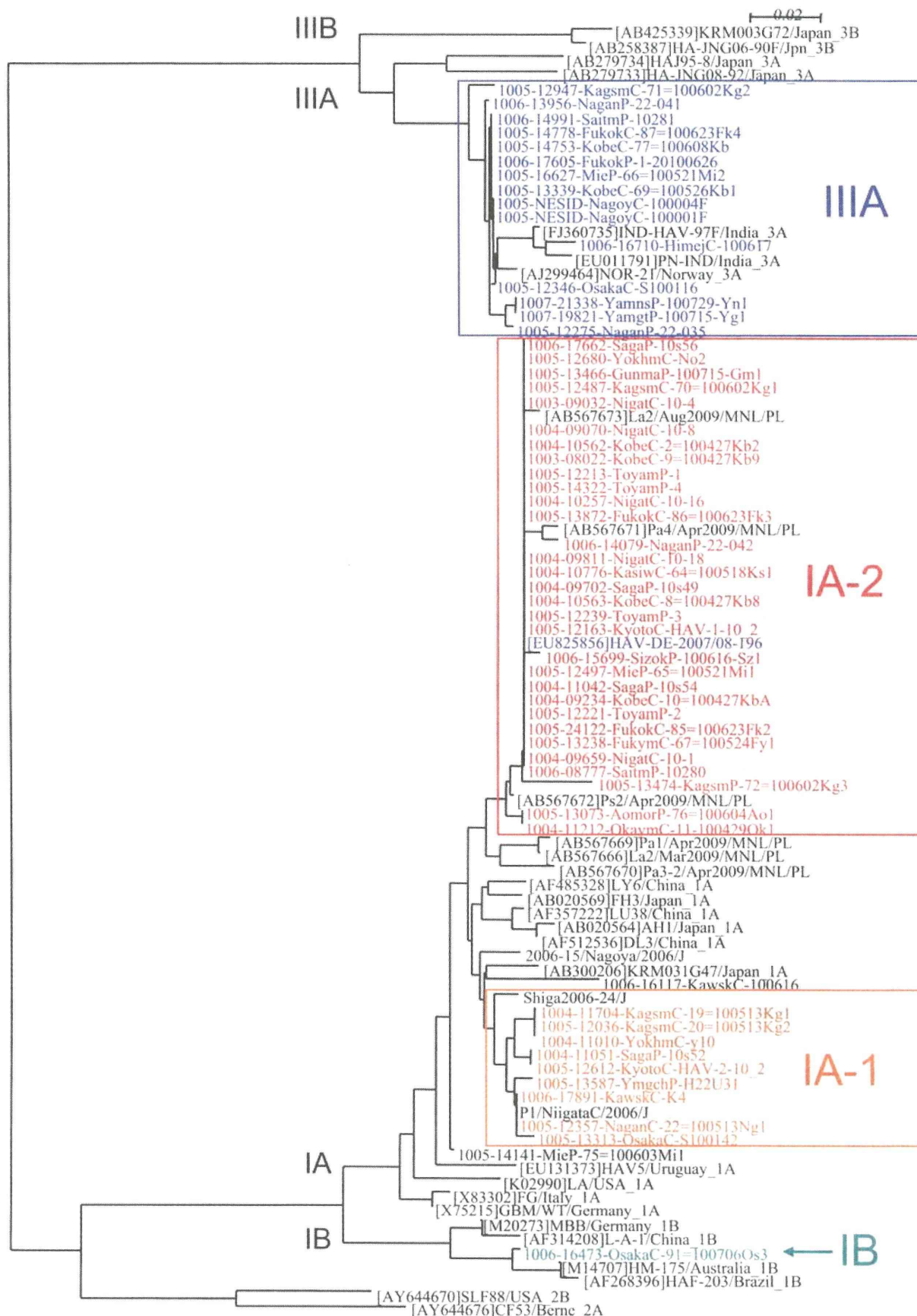


図6 2010年春期に日本で流行したHAVの系統樹

おわりに

いまから 60 年前には A 型肝炎常在国であった日本も、上下水道の整備など公衆衛生の発達により世界でももっとも A 型肝炎の少ない国の一つになった。しかしながら、A 型肝炎の発生数減少により抗 HAV 抗体陽性者が激減したため、現在では HAV 感受性者が大多数となっており、何らかのきっかけで HAV が日本に流入した場合に A 型肝炎の流行を起こす危険性は、以前と比べむしろ増大していると考えられる。2010 年の全国での広域流行や、2011 年初めの千葉市での集団発生は、この危険性が現実のものであることを示している。また、重症化しやすい高齢者でも抗体を保有しない感受性者の割合が増加しつつあることも、今後の重要な問題となるものと考えられる。幸い、A 型肝炎は安全でかつ効果の高いワクチンがすでに実用化されている。今後は、感染源・感染経路対策だけでなく、宿主である個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上が望まれる。とくに、A 型肝炎流行地への渡航者、医療従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへのワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

文献

1) Feinstone SM et al : Hepatitis A : detection by

immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973 ; 182 : 1026-1028

- 2) World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response : Hepatitis A. 2000. Available at <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index.html>
- 3) 長谷川嘉子ほか : A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例—滋賀県. *IASR* 2006 ; 27 : 341-342
<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/27/322/kj3221.html>
- 4) 新潟市保健所ほか : A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例—新潟市・新潟県. *IASR* 2006 ; 27 : 178
<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/27/317/pr3171.html>
- 5) Kiyohara T et al : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 : 185-191
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課 : 国立感染症研究所感染症情報センター感染症発生動向調査事業年報, 1991-2008 年
- 7) Faber MS et al : Epidemiology of hepatitis A virus infections, Germany, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 1760-1768
- 8) Yoon YK et al : Epidemiological and genetic analysis of a sustained community-wide outbreak of hepatitis A in the Republic of Korea, 2008 : A hospital-based case-control study. *J Clin Virol* 2009 ; 46 : 184-188
- 9) Petriagnani M et al : A possible foodborne outbreak of hepatitis A in the Netherlands, January-February 2010. *Eurosurveillance*, 2010 ; 15, Issue 11
- 10) 横井 一ほか : A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例—千葉市. *IASR* 2011 ; 32 : 78-79
<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/32/373/pr3733.html>

IV. A 型肝炎

A 型肝炎ウイルスのウイルス学的特徴

Virological and molecular characteristics of hepatitis A virus

石井孝司

Key words : A型肝炎, ピコルナウイルス, 遺伝子型, 粒子形成, 免疫反応

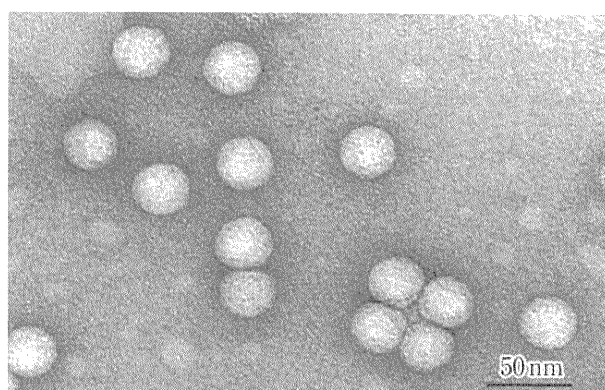
はじめに

A型肝炎を疑わせる流行性の肝炎は、紀元前のギリシャなどの文書に既に記載されている。1947年、MacCallumは感染性の肝炎を2種類に分類し、そのうち流行性肝炎をA型肝炎と命名した。1960年代にKrugmanらにより、A型肝炎の原因ウイルスがヒト感染性の血清(MS-1)に存在することが明らかとなり、1973年にFeinstoneらによって、MS-1血清による急性肝炎症例の便検体から免疫電子顕微鏡によりA型肝炎ウイルス(HAV)粒子が初めて見いだされた¹⁾。A型肝炎は糞便中に排泄されたHAVの経口感染によって広がり、時に汚染された食品・飲料水を介する集団発生がみられる。

1. HAVの特徴

a. HAVの粒子構造

HAVはエンベロープをもたない直径27nmの小型球形ウイルスであり、ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類される²⁾(図1)。1973年にウイルスが発見されてからしばらくの間は同じピコルナウイルス科のエンテロウイルスに分類されていたが、遺伝子塩基配列の違いなどから1991年に独立した属‘ヘパトウイルス(hepatovirus)’に再分類された。他のピコルナウイルスと比較したHAVの性状を表1にまとめた。



(撮影：国立感染症研究所)

図1 HAVの電子顕微鏡写真

塩化セシウム遠心密度勾配を用いた超遠心により、浮上密度は1.32-1.34 g/mLと算出されている。HAVは酸、有機溶媒、乾燥、熱に対して抵抗性である。60℃、1時間程度の加熱では完全には不活化されず、85℃、1-2分で不活化される。胆汁、消化管内タンパク分解酵素に抵抗性なので不活化されることなく糞便中に排出され、糞便-経口感染が容易に成立する。

b. HAVのゲノム構造と遺伝子型

HAVゲノムは全長約7,500塩基のプラス鎖の一本鎖RNAである。ゲノムの5'端にはVPgが共有結合し、3'端にはポリAが付加されている。5'-非翻訳領域(UTR)と3'-UTRは株間でよく保存されており、この領域の高次構造がウイルスの翻訳、複製に重要であると考えられている(図2)。HAVの5'-UTRには、ポリオウイルス

IV

A型肝炎

表 1 HAV の性状と他のピコルナウイルスとの比較

	ヘパト ウイルス	エンテロ ウイルス	ライノ ウイルス	カルジオ ウイルス	アフト ウイルス
血清型(ヒト)	1	>100	>112	>1	7
宿 主	ヒト 霊長類	ヒト その他の ほ乳類	ヒト その他の ほ乳類	ネズミ その他の ほ乳類	偶蹄目 その他の ほ乳類
形 態	正 20 面体	正 20 面体	正 20 面体	正 20 面体	正 20 面体
直径(nm)	27	27	27	27	27
密度(g/cm ³ , CsCl)	1.33	1.34	1.40	1.34	1.44
沈降係数(s)	160	160	149	156	146
安定性					
エーテル, クロロホルム	安定	安定	安定	安定	安定
pH 1	安定	不活化	不活化	不明	不活化
pH 3	安定	安定	不活化	安定	不活化
60°C, 60分	安定	不活化	不活化	不活化	不活化
構成タンパクと分子量(kDa)					
VP1	<30.7	33.5	32.4	31.7	23.3
VP2	24.8	30.0	28.5	29.0	24.7
VP3	27.8	26.4	26.2	25.1	24.3
VP4	<2.5	7.4	7.2	7.2	8.5
VPg	2.4	2.3	2.4	2.2	2.6
遺伝子 RNA 全長	7.5	7.4	7.2	7.8	8.4
GC%	38	47	40	50	43

など他のピコルナウイルスと同様に約 700 塩基からなる internal ribosome entry site (IRES) が存在することが明らかとなっている³⁾。HAV のタンパク合成開始機構は、リボソームが mRNA の 5' 端からではなく 5'-UTR の途中の IRES に直接結合することにより開始するというシステムになっている。

HAV の遺伝子型の分類は、HAV ゲノムの VP1-2A 領域(図 2)の 168 塩基を PCR により増幅し配列を比較することで行われている²⁾(図 3)。現在、ヒトから分離された HAV の遺伝子型は I 型、II 型、III 型の 3 種類に分類され、更

にそれぞれが A、B の亜型に分けられている。遺伝子型の多様性にかかわらず、血清型は 1 つであり、異なった遺伝子型の HAV から作られたワクチンでもすべての HAV 株の感染に対して有効である。また、遺伝子型と病態の関連は認められていない。ヒトのほかにはサルからのウイルス分離が報告されている(遺伝子型 IV、V、VI 型)。マーモセット類のクチヒゲタマリン、ムネアカタマリンはヒト型 HAV に感受性があり、ワクチン開発の感染モデルとして使用された。

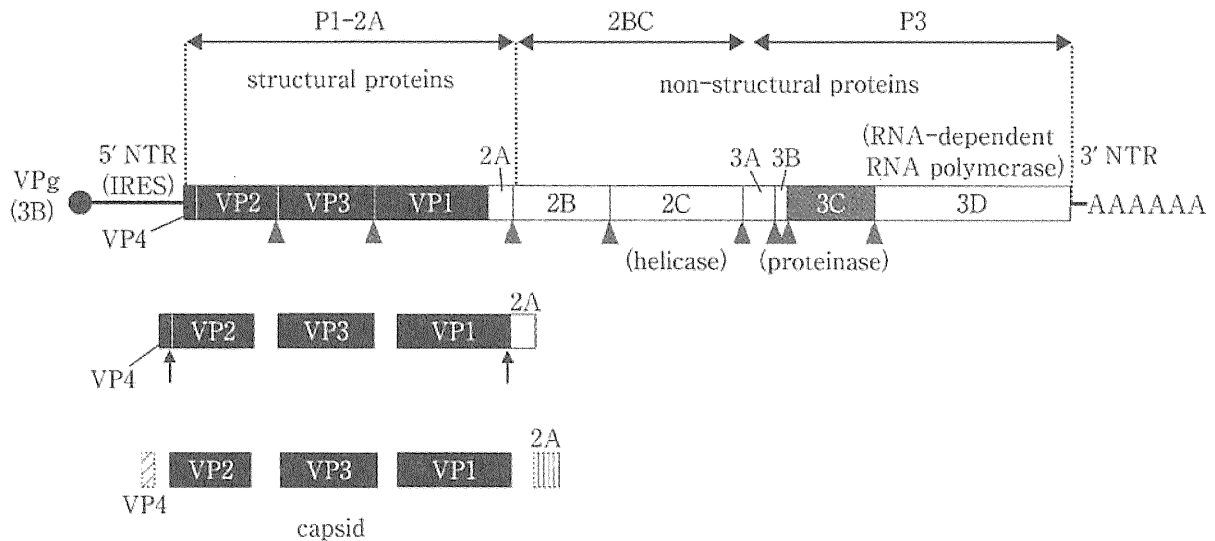


図2 HAV RNAの構造とウイルスタンパク質

▲は3Cプロテアーゼによって切断される箇所を、↑は宿主由来と推定されるプロテアーゼによって切断される箇所を示す。

c.ウイルスタンパク質の構造と機能

HAVの遺伝子上には、約6,700塩基の大きな1本のopen reading frame(ORF)が存在する。このORFから産生される前駆体タンパクは、自らがコードするプロテアーゼ(3C)の作用を受けて切断され、図2に示すような成熟型のタンパク質になる。前駆体タンパクはゲノムの5'側からP1-2A、P2、P3の各タンパクで構成され、P1-2Aからウイルス粒子が作られる(図2)。まず、P1-2A(6Sプロトマー)が5個集まって13Sペンタマーを形成し、ついでウイルス由来プロテアーゼ3Cの作用を受けてVP2/VP3とVP3/VP1の2カ所が切断され、VP0、VP3、VP1-2Aの3種類のタンパクからなる14Sペンタマーが形成される。更にこのペンタマーが12個(プロトマー60個に相当する)集合し、更にVP0とVP1-2Aが宿主由来と推定されるプロテアーゼの作用を受けてVP4/VP2とVP1/2Aの2カ所が切断され、HAVのキャプシドが形成される。この際にゲノムRNAを取り込むことで感染性粒子となる(図4)。

HAVのVP4は他のピコルナウイルスに比べて小さく、粒子中にこのタンパクが存在するかどうかは現在まで明らかになっていないが、VP4が存在しないと12個のペンタマーの集合によるキャプシド形成の効率が著しく低下する

ことが知られている。なお、他のピコルナウイルスと異なりP1とP2の切断は2Aと2Bの間で起こる。そのため2AはP1に含まれており、構造タンパク(VP1-4)と結合した形でプロセシングが開始される。2Aは5個のプロトマーが集まって13Sペンタマーを形成する際にシグナルとして機能することが明らかにされているが、成熟粒子中には2Aは含まれていない⁴⁾。また、ポリオウイルスなどと異なり、2Aにはプロテアーゼ活性は存在しない。

A型肝炎の中和抗原部位はVP1、VP2、VP3それぞれに存在するが、各ポリペプチドや合成ペプチドによる中和抗体誘導は困難である。各中和抗原部位が集合して立体構造依存性の高い抗原決定基を形成すると推測される。

HAVの各非構造タンパクはP2、P3から3Cプロテアーゼの作用を受けて形成される。3Cは上述のとおり前駆体タンパクをプロセシングするプロテアーゼとして機能する⁵⁾。また、3BはVPgとしてウイルスRNAの5'端に結合する⁶⁾。他のピコルナウイルスの非構造タンパクとの比較および配列的な特徴から、2Cと3DはそれぞれRNAヘリカーゼ、RNA依存RNAポリメラーゼとして機能し、ウイルスRNAの複製に重要な役割を果たしていることが強く示唆されている。2B、3Aの機能についてはまだ明らかでは

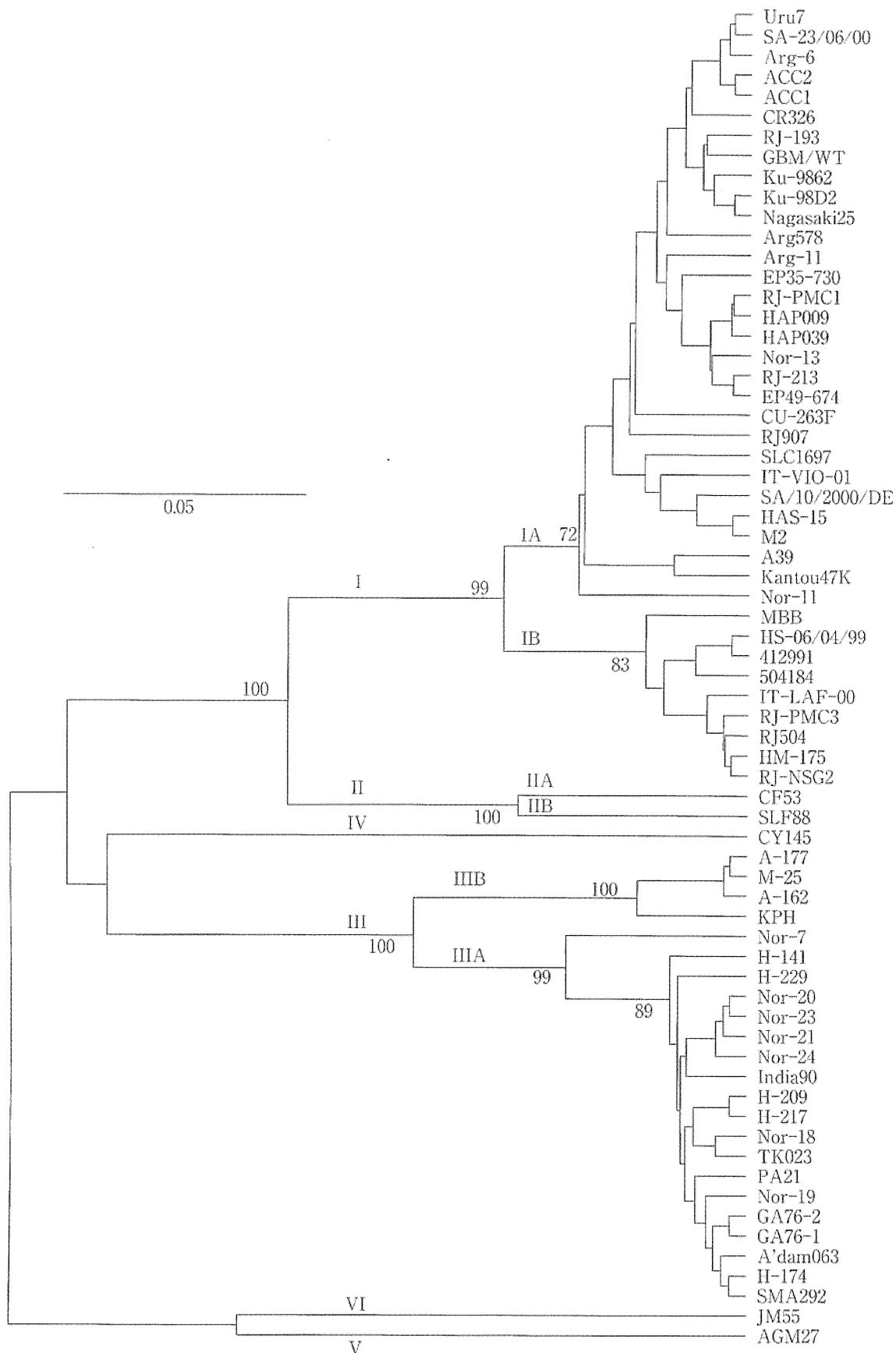


図3 HAV配列の系統樹解析

VP1-2Aの168塩基の配列を基に解析した結果を示す。IV、V、VIは旧世界ザルから分離された株である。

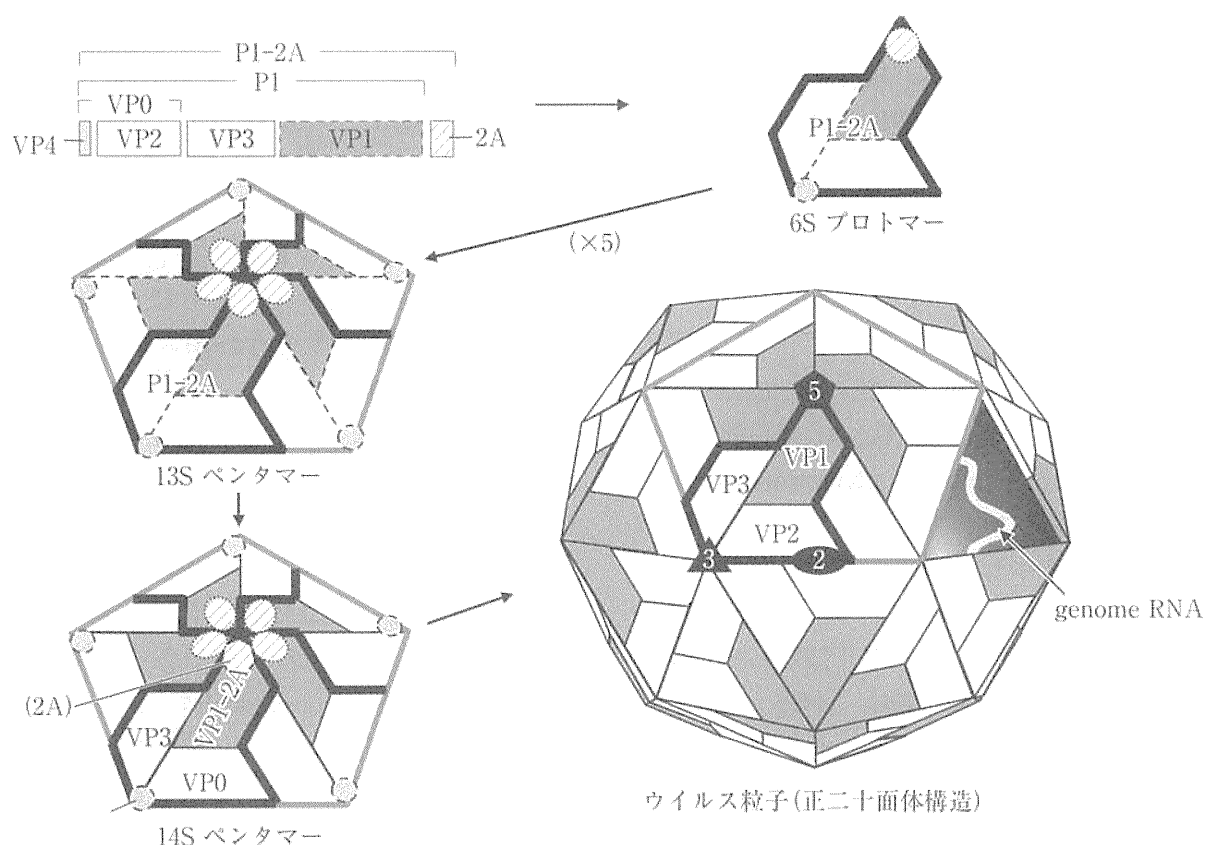


図4 HAV粒子形成とその立体構造の模式図

P1-2Aからなる6Sプロトマーを黒線で、プロトマーが5つ集まってできたペンタマーを灰色線で囲って示した。ウイルス粒子内の数字(2, 3, 5)は回転軸を示す。

ない。

2. HAVの培養系

HAVは霊長類由来の種々の培養細胞で増殖することができるが、一般に増殖速度は遅く効率も悪い。細胞株としては、AGMK, Vero, FRhK4などがよく用いられるが、HAVは他のピコルナウイルスと異なり感染細胞の細胞変性作用(CPE)をほとんど起こさず持続感染が成立する。野生株を増殖させるためには、馴化のために数週間の培養とblind passageが必要である。馴化の後、増殖が早くCPEを起こすようになった変異株も幾つか報告されているが、遺伝子配列を解析した結果ではこれらの株間で共通の変異部位は見いだされていない。

HAVの増殖性の低さについては幾つかの理由が考えられている²⁷⁾。HAV IRESの効率が他のIRESと比べ低いこと、感染細胞内でウイルス粒子からゲノムRNAが放出される効率が低

く、それに伴いウイルス複製が非同期的であること、前駆体タンパクのプロセシングの効率が悪いこと、形成された粒子中に大部分のゲノムRNAが取り込まれてしまい、ウイルスゲノムの複製やタンパクの翻訳のテンプレートとなるRNA量が少なくなってしまうこと、宿主タンパクがゲノムRNAの3'端に結合してdown-regulationに働いていることなどが挙げられている。また、HAVが感染した宿主細胞では宿主タンパクの合成にshut offがかからないため、ウイルスと宿主細胞のタンパク合成が競合してしまうことも低い増殖性の理由の一つと考えられていた。しかしながら近年、HAVはゲノム中に宿主細胞の使用頻度の低いコドンを多く使用しており、そのため感染宿主細胞のタンパク合成にshut offをかけなくてもウイルスタンパクの合成とはあまり競合しないというデータが示された。一方で、使用頻度の低いコドンを使っているためにウイルスタンパクの合成速度が遅

くなっているとも考えられる⁹⁾。

以上のような理由から、培養細胞を用いたウイルス分離はA型肝炎の診断にはほとんど用いられない。HAV 検出のためには、免疫学的に抗原を検出するか、RT-PCR やノーザンブロットでゲノム RNA を検出するなどの間接的な手法を用いる必要がある。

3. HAV のレセプター

HAV のレセプターとして、AGMK 細胞から class-I integral-membrane glycoprotein (HAVcr-1) が見いだされており⁹⁾、この分子と 79% のホモロジーをもつヒト由来の分子もクローニングされている¹⁰⁾。ヒト HAVcr-1 はほぼすべての組織で発現しており、肝臓よりはむしろ腎臓や精巣での発現が高い。なお、HAVcr-1 は T-cell immunoglobulin domain and mucin-like domain (TIM)-1 と同一であることが判明した。TIM-1 は喘息、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などのアトピー性疾患の病態を制御する免疫反応に重要な役割を果たしていることが示唆されており、HAV 感染がアトピー性疾患に与える影響について興味もたれている¹¹⁾。

4. HAV と宿主免疫システム

上述のように HAV による感染細胞の CPE はほとんど観察されず、また、肝臓でのウイルス増殖が最も活発な感染初期においても肝臓における細胞変性はほとんどみられない。これらの結果から、HAV が直接肝細胞を傷害するのではなく、生体内でウイルスによって惹起される免疫応答によってウイルス感染細胞が攻撃、排除され、この結果肝炎症状を示すのではないかと考えられている。実際、肝細胞壊死を起こしている A 型肝炎患者では、HAV 特異的な natural killer cell や cytotoxic T lymphocyte (CTL) が感染細胞を傷害していることが示されている¹²⁾。HLA クラス I 抗原は、ヒト正常肝細胞の表面での発現は弱いが、IFN- γ により増強され、CTL に傷害されやすい状態にすることにより細胞傷害活性を亢進させることが知られている。Maier らは A 型肝炎の急性期の肝組織の免疫染

色を行い、HLA クラス I 抗原が強く発現していることを示した。また、IFN- γ によって *in vitro* で感染細胞からの HAV 排除が可能であることを明らかにしている¹³⁾。A 型肝炎においては、ウイルス特異的細胞性免疫である CTL が、IFN- γ を介して HAV 感染細胞を破壊することにより肝細胞傷害を惹起するとともに、生体からの HAV 排除を達成するように働き治癒に至らせるものと考えられる。

ウイルスが感染した宿主細胞は病原体特有の病原体関連分子パターンを認識し、その結果として種々の炎症性サイトカイン、I 型 IFN の産生を誘導することによりウイルス増殖の抑制、排除が行われる。C 型肝炎ウイルス (HCV) は、その非構造タンパクの一つである NS3/4A が IFN- β promoter stimulator (IPS-1) を切断することにより RIG-I/MDA5 シグナル伝達を遮断することが知られている。このメカニズムによって HCV は宿主の自然免疫系のシグナル伝達を阻害し、効率的に慢性感染化すると考えられている。

近年、HAV にも類似のメカニズムが存在することが明らかにされてきた。すなわちプロテアーゼ機能をもつ 3C の前駆体タンパクである 3ABC は、HCV の NS3/4A と同様に IPS-1 を切断し、RIG-I/MDA5 シグナル伝達を遮断する。興味深いことに成熟型のプロテアーゼである 3C は IPS-1 を切断することができない。前駆体タンパク 3ABC には 3A の transmembrane domain が存在するためミトコンドリアに局在することができるが、この局在が 3C による IPS-1 の切断に重要であると考えられた¹⁴⁾。また、3ABC だけでなく 2B にも類似の機能が存在するという報告もある。2B は interferon regulatory factor 3 (IRF3) の活性化を阻害し、その結果感染細胞において IFN- β の産生が抑制される¹⁵⁾。これらのメカニズムにより、HAV も HCV と同様に宿主の自然免疫系のシグナル伝達を阻害していると考えられる。HCV と異なり HAV は慢性感染化しないが、感染から約 1 カ月の間、ウイルスは肝臓で複製増殖するが臨床的な症状は示さない期間が存在する。本メカ

ニズムはこのような潜伏期間の成立に何らかの重要な役割を果たしていることが推察される。

おわりに

A型肝炎は、B型、C型肝炎と異なりキャリア化、慢性化はしないことから、ウイルス感染後の免疫応答に何らかの質的、あるいは量的な違いがあることが推測されているが、この点については更なる研究の進展が望まれる。一方、

近年の自然免疫システムの研究の進展に伴い、ウイルスは様々な自然免疫からの逃避メカニズムを有していることが明らかになってきているが、HAVにはHCVと類似したIFN応答を阻害するメカニズムが存在することが示された。このようなメカニズムは肝炎ウイルス一般に存在するものなのかどうかについても興味もたれる。

■ 文 献

- 1) Feinstone SM, et al: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182: 1026-1028, 1973.
- 2) Hollinger FB, Emerson SU: Hepatitis A virus. In: *Fields Virology* (ed by Knipe DM, et al), p911-947. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- 3) Glass MJ, et al: Identification of the hepatitis A virus internal ribosome entry site: in vivo and in vitro analysis of bicistronic RNAs containing the HAV 5' noncoding region. *Virology* 193: 842-852, 1993.
- 4) Probst C, et al: Intrinsic signals for the assembly of hepatitis A virus particles: Role of structural proteins VP4 and 2A. *J Biol Chem* 274: 4527-4531, 1999.
- 5) Malcolm BA, et al: Expression and characterization of recombinant hepatitis A virus 3C proteinase. *Biochemistry* 31: 3358-3363, 1992.
- 6) Weitz M, et al: Detection of a genome-linked protein (VPg) of hepatitis A virus and its comparison with other picornaviral VPgs. *J Virol* 60: 124-130, 1986.
- 7) Lemon SM, et al: Why do human hepatitis viruses replicate so poorly in cell cultures? *FEMS Microbiol Lett* 79: 455-459, 1992.
- 8) Aragones L, et al: Fine-tuning translation kinetics selection as the driving force of codon usage bias in the hepatitis A virus capsid. *PLoS Pathog* 6: e1000797, 2010.
- 9) Kaplan G, et al: Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 15: 4282-4296, 1996.
- 10) Feigelstock D, et al: The human homolog of HAVcr-1 codes for hepatitis A virus cellular receptor. *J Virol* 72: 6621-6628, 1998.
- 11) McIntire JJ, et al: Hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 425: 576, 2003.
- 12) Vallbracht A, et al: Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 160: 209-217, 1989.
- 13) Maier K, et al: Human gamma interferon production by cytotoxic T lymphocyte sensitized during hepatitis A virus infection. *J Virol* 62: 3756-3763, 1988.
- 14) Yang Y, et al: Disruption of innate immunity due to mitochondrial targeting of a picornaviral protease precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 7253-7258, 2007.
- 15) Paulmann D, et al: Hepatitis A virus protein 2B suppresses beta interferon (IFN) gene transcription by interfering with IFN regulatory factor 3 activation. *J Gen Virol* 89: 1593-1604, 2008.

E 型肝炎

石井 孝司 李 天成

歴史とウイルスの性状

1955 年、インドのニューデリーで飲料水を介した大規模な急性肝炎が発生し、黄疸性肝炎と診断された症例だけでも 29,000 人に及んだ。これが E 型肝炎に関する最初の学術的記述である¹⁾。1983 年の Balayan によるボランティア実験により、この非 A 非 B 型肝炎が糞口感染により伝播することが証明され、また患者の糞便中には直径 27~30 nm のエンベロープを持たない小型の球形ウイルス粒子が観察された^{2,3)}。1990 年に Reyes らは感染サル便と胆汁から cDNA のクローニングに成功し、このウイルスを E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus: HEV) と命名した⁴⁾。

HEV は小型球形のウイルスであり、その粒子

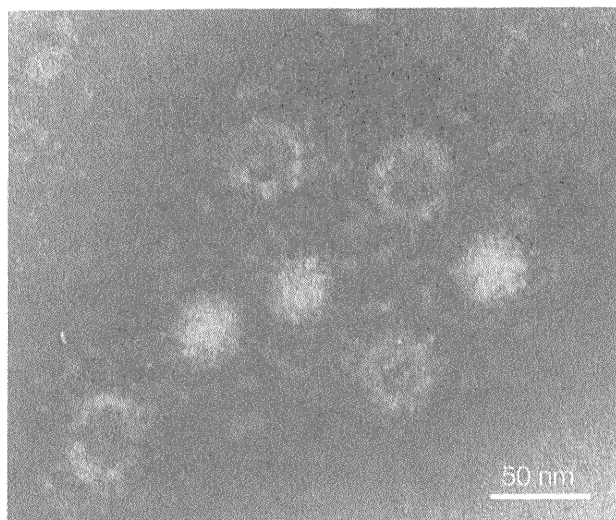


図 1 HEV の電子顕微鏡写真

の直径は約 30 nm である (図 1)。HEV のゲノムは約 7.2 Kb のプラス一本鎖 RNA で 5' 末端には cap 構造が、3' 末端にはポリアデニル酸が付加されている。HEV の遺伝子上には 3 つの open reading frame (ORF1, ORF3 および ORF2) が 5' 末端から一部重複しながら配列している⁵⁾。約 5,000 塩基の ORF1 は非構造蛋白をコードし、ORF2 は 72 kDa の構造蛋白をコードする。ORF3 は ORF1 と ORF2 の間に位置する (図 2)。多くの株が解析され、HEV には少なくとも 4 つの遺伝子型 (Genotype) が存在することが明らかになっている (図 3)。HEV は 2004 年にへべウイルス科 (*Hepeviridae*)、へべウイルス属 (*Hepevirus*) に分類された⁶⁾。

E 型肝炎の臨床特徴

E 型肝炎の臨床症状は A 型肝炎と類似してい

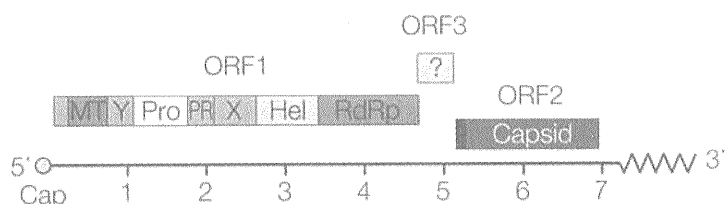
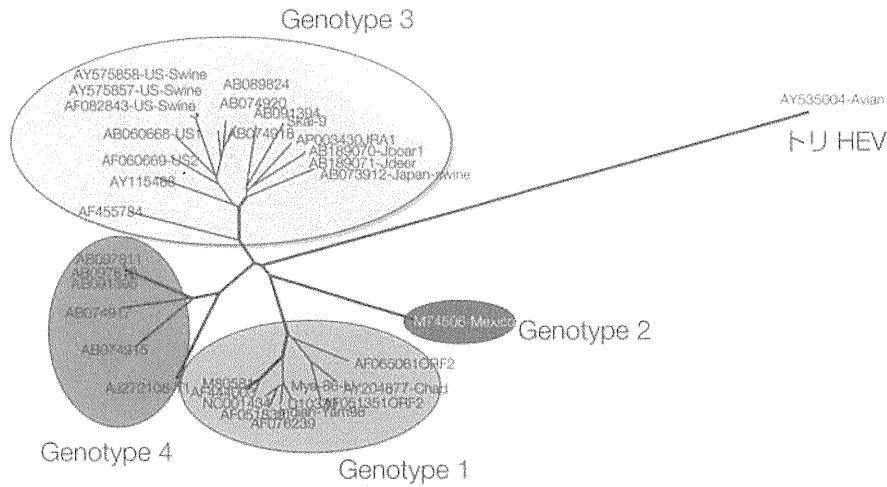


図 2 HEV の遺伝子構造

HEV は約 7.5 kb のプラス一本鎖 RNA を遺伝子に持つ。ORF1 は非構造蛋白を、ORF2 は構造蛋白をコードする。ORF3 がコードする蛋白の機能は不明である。MT:メチルトランスフェラーゼ、Y:ドメイン Y、Pro:プロテアーゼ、PR:プロリンリッチドメイン、X:ドメイン X、H:ヘリカーゼ、RdRp:RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ。

いしい こうじ、りてんせい: 国立感染症研究所ウイルス第二部 連絡先: ☎ 208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1



0.1 図3 HEVの系統樹

ORF2全塩基配列に基づく系統樹。ヒトのHEVはgenotype 1から4に分類される。

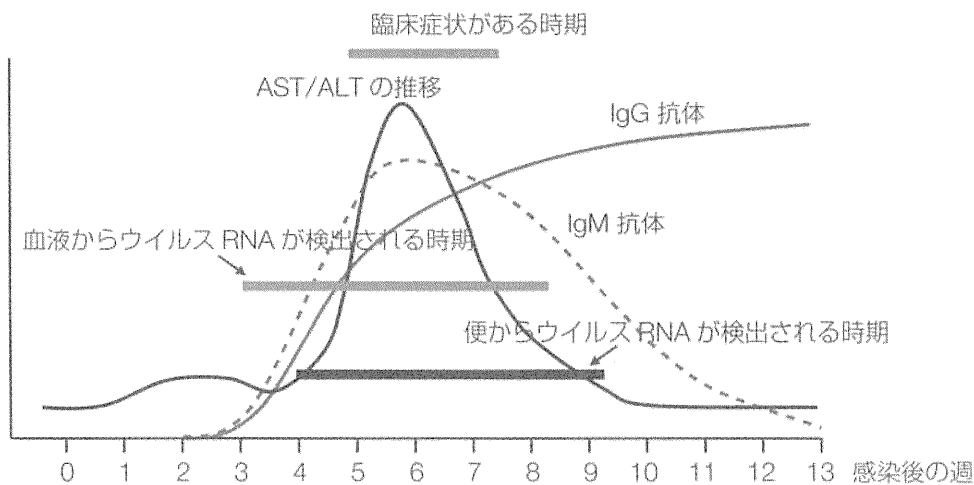


図4 HEV感染マーカーの推移

E型肝炎の潜伏期は平均6週間である。発症後AST値とALT値は著しく上昇し、ピークに達する。この時点でIgM抗体、IgG抗体とHEV RNAはともに検出される。IgM抗体は約3か月後に消失するが、IgG抗体は長く持続する。

る。大部分のE型肝炎は急性肝炎あるいは劇症肝炎であり、ほとんど慢性化しない。潜伏期間は15~50日、平均6週間で、平均4週間と言われるA型肝炎の潜伏期に比べやや長い。E型肝炎の典型的な症状である黄疸は発症後の0~10病日目に顕著になる。この時期にAST値とALT値は著しく上昇し、IgG抗体とIgM抗体がともに検出される。発症前後の短期間ではあるが、血液と糞便からウイルスRNAをRT-PCRで検出することができる(図4)。E型肝炎の一つの特徴は感染妊婦の死亡率が高いことで、実に20%に達するという報告もある。

人獣共通感染症としてのE型肝炎

E型肝炎は東アジアから東南アジア、南アジア、中東、アフリカ、北アメリカで広く報告されており、これらの地域の散発性肝炎の主要な原因の一つであると考えられている。E型肝炎は主に糞口経路によって伝播するが、中でも飲用水の汚染が原因である場合が多い。しかし近年、HEVはブタ、イノシシなどの動物にも感染することが明らかになっており、これらの肉を生、あるいは加熱不十分なままでも摂取することによって感染することも確実である。

1997年、Mengらによって初めてブタからS1株が分離され⁷⁾、この研究がきっかけとなって、ブタをはじめ種々の動物についてHEVの感染状況の調査が行われた。これまでの報告によると、日本をはじめとして数多くの国々のブタから抗HEV抗体とHEV遺伝子が検出されている。ブタの抗体保有率は各国間で差があり、20~96%であった。日本でのブタの抗HEV抗体保有率は月齢と共に上昇し、出荷豚の抗体保有率は90%以上であるが、HEV遺伝子は2、3か月齢のブタからの検出率が高く、6か月齢のブタからは低い⁸⁾。北海道で市販されているブタレバーからのHEV遺伝子検出率が1.9%であることもこの結果と一致している⁹⁾。野生イノシシの抗体保有率はブタより低いが、保有率が50%に達する地域もある。また、それ以外の動物の調査では、ニワトリ、イヌ、マングース、ラット、ウシ、ヒツジ、ヤギなどの血清中にIgG抗体が存在することが報告されている^{10,11)}。これらの報告は多くの動物がHEVに曝露されている可能性を示すが、検出されている抗体がHEVに特異的なものであるかどうかについて、適切な抗原を用いた更なる検証が必要であると思われる。また、これらの動物のHEVに対する感受性は、最終的には感染実験で証明する必要があると考えられる。

HEV遺伝子はブタ、イノシシ、シカおよびマングースから検出されており、ブタHEVの中にはアミノ酸レベルでヒトHEVとほぼ一致する株も存在した¹²⁾。また、ニワトリからも、ヒトHEVとのホモロジーが50~60%のウイルス遺伝子が検出されている¹³⁾。

感染実験によって種を超えてHEVの感染が成立するとの報告がいくつかある。G3とG4のヒト由来HEVをブタに静脈注射すると、臨床的には無症状に経過するが、肝組織は明らかな肝炎を呈し、血液、肝臓などの組織からHEVの遺伝子が検出される。興味深いことに、G1とG2のHEVでは感染が成立しない。事実、現在ブタから分離される株は全てG3とG4であり、G1あるいはG2がブタから分離されたという報告はな

い。このデータは、遺伝子型によってHEVの宿主に対する感受性が異なる可能性を示すものである。ブタ由来のHEVが人に感染するという直接的な証拠はないが、ブタ由来のHEVを接種したアカゲザルではウイルス血症が起こり、便にウイルスが排泄される。したがってブタ由来のHEVはサルに感染する。2004年に北海道の焼肉店での会食後に発生した集団感染事例は食物(ブタ肉)を介した感染様式が存在することが明らかになった例で、この感染事例では劇症肝炎による死亡者が出ている¹⁴⁾。一方、イノシシに関しては、鳥取でイノシシの生レバーの摂食が原因と見られる急性型肝炎の発症例と死亡例があり、長崎ではイノシシ肉の摂食に伴う集団感染例が報告されている^{15,16)}。また、福岡での感染例では、冷凍保存されていたイノシシ肉と患者血清中からほぼ遺伝学的に同一のHEV遺伝子が増幅され、因果関係が証明されている¹⁷⁾。これらはHEVが野生動物からヒトに伝播したことを直接証明する重要な症例で、E型肝炎が人獣共通感染症であることが明らかになった。

予防対策法

E型肝炎ワクチンはまだ研究の段階で実用化されていない。HEV感染を防ぐためには、手洗いの励行、清潔の保証がない飲料水、非調理あるいは加熱不十分な肉類を摂らないことが重要である。特にE型肝炎流行地域へ行く際は、清潔の保証がない飲料水(氷入り清涼飲料を含む)、非加熱の貝類、皮をむかない非調理の果物・野菜を摂らないように注意する必要がある。

文 献

- 1) Wong DC, et al: Epidemic and endemic hepatitis in India; evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 2: 876-879, 1980
- 2) Balayan MS, et al: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20: 23-31, 1983
- 3) Bradley D, et al: Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 69: 731-738, 1988
- 4) Reyes GR, et al: Isolation of a cDNA from the virus

- responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* **247** : 1335-1339, 1990
- 5) Reyes GR, et al: Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). *Arch Virol* **7** : 15-25, 1993
 - 6) Emerson SU, et al: Hepevirus. Fauquet CM, et al (eds): *Virus Taxonomy, VIIIth Report of the ICMV*, pp 853-857. Elsevier/Academic Press, London, 2004
 - 7) Meng XJ, et al: A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **94** : 9860-9865, 1997
 - 8) 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
 - 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) Meng XJ: Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species: is hepatitis E a zoonosis? *J Hepatol* **33** : 842-845, 2000
 - 11) Kabrane-Lazizi Y, et al: Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* **61** : 331-335, 1999
 - 12) Nishizawa T, et al: Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99% identity over the entire genome. *J Gen Virol* **84** : 1245-1251, 2003
 - 13) Haqshenas G, et al: Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol* **82** : 2449-2462, 2001
 - 14) 加藤将, 他: 焼肉店での会食後に発生した E 型肝炎ウイルス集団感染事例: うち一例は劇症肝炎で死亡. *肝臓* **45** : 688, 2004
 - 15) Matsuda H, et al: Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* **188** : 944, 2003
 - 16) Tamada Y, et al: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* **40** : 869-870, 2004
 - 17) Li TC, et al: Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* **11** : 1958-1960, 2005

予防と臨床のはざままで・83

第 16 回産業保健サービス・調査・評価に関する科学分科会ダイジェスト

福田 洋 順天堂大学医学部総合診療科准教授

2010年10月6~8日、ICOH(国際産業衛生学会)の産業保健サービス・調査・評価に関する科学分科会(SC HSR & EOH)がロンドンで開催されました。ロンドンはすでに秋の装い、2008年に700人が集まったパリの会議と比べて、今回は35人前後と少人数のワークショップ形式でした。テーマは“Dissemination & Implementation of Evidence-Based OH Practice”(根拠に基づく産業保健サービスの普及と実施)。この科学分科会で一貫して取り組んでいるEBOH(根拠に基づく産業保健)をさらに推進しようという狙いです。

6日のプレイベントを経て、7日の学会初日に私が参加したのは、「産業保健活動のオーディット(監査)」のセッションです。英国の国営医療制度(NHS)の品質評価を行うHealthcare Commission(2004年、2009年からCare Quality Commission)によると、監査の目

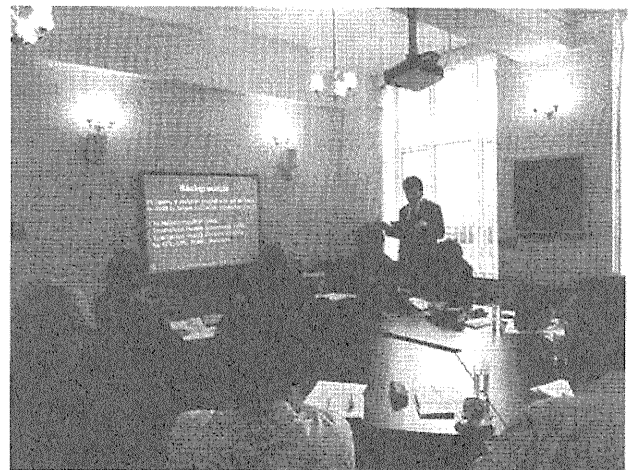


写真 少人数のワークショップで冷汗をかく筆者

的は「専門家の実践の改善と、提供されるサービスの総合的な品質を高めることにより患者のアウトカムを高めること」で、産業医や看護職の活動を根拠に基づいたガイドラインと照らし合わせて継続的に検証することにより、産業保健活動の品質が向上するとしています。セッションでは、英国やオランダでの産業保健活動のオーディットについて説明されました。特にオランダからは、2008年から行われているQuality Visitation(品質巡視)が紹介され、5年に1度、5人の専

E 型肝炎の診断と治療

Hepatitis E. diagnosis and treatment

姜 貞憲

Key words : HEV, 劇症肝炎, genotype, ワクチン

はじめに

2011年の今日、E型肝炎を最初から輸入感染症と見なして診療を進める臨床医は少ないかもしれない。しかし、E型肝炎が、日本国内で循環するE型肝炎ウイルス(HEV)の感染により発症することが明らかにされたのはわずか10年前にすぎない。2001年、成因不明急性肝炎を発症した海外渡航歴のない男性患者の血液からgenotype 3のHEV RNAが分離同定され、国内発症型HEV感染の第1例目として報告された¹⁾。最近10数年の間にE型急性肝炎非流行地域である欧米や日本においても、地域に固有なHEV genotypeが見いだされ、それらの感染によりE型肝炎が潜伏のかつ孤発的に発生していることが知られるに至った^{2,3)}。日本では、成因不明急性肝炎に占めるE型の割合は約10%台³⁾と推測され、それらは主にgenotype 3, 4による孤発例であり、一部は劇症化を呈していると考えられる。

本稿では、HEV感染について臨床的問題を中心に解説する。

1. E型肝炎の診断

a. HEV RNAと抗HEV抗体の検出

E型肝炎の診断では、PCRによる血中HEV RNAの同定とELISAを用いた抗HEV IgM, IgAおよびIgGの検出が有用である。いずれも肝炎

初期の血清を対象とすることが望ましい。病初期のうち極めて早期にはIgM, IgA classを含め抗HEV抗体は検出できず、PCRによるHEV RNA検出によってのみ診断可能なことがある。図1に41歳男性のE型急性肝炎孤発例の経過を示す。本例では受診直後より血中肝逸脱酵素がAST優位で急上昇しており、E型急性肝炎を比較的早期から観察しえた症例と思われる。第2病日の保存血清を用いて行ったPCRによりHEV RNA genotype 4のウイルス血症が確認されたが、同一血清で検討した抗HEV IgM, IgA, IgGはいずれも増加を示さなかった。IgA, IgMは第4病日から急峻に増加し、第5病日以降はplateauに達した。抗HEV IgGは遅れて立ち上がり5病日以後も緩やかに増加した。本例では、初期血清に対する抗HEV抗体の検討のみではHEV感染を見逃す可能性がある。

図2に著者らが経験した65歳女性のE型急性肝炎重症例を示す。患者は急性肝炎を近医で診断されるも成因が不明のまま肝炎は遷延したため、精査治療目的で第13病日に当センターへ紹介入院した。転入時血清に対するPCRではHEV RNA検出が困難であったが、Western blotによりIgM, IgG class抗HEV抗体陽性が判明しHEV急性感染を診断した。

E型急性肝炎の発症と進行は、宿主免疫応答によりHEVが感染肝細胞ごと排除される過程であると理解される。結果として肝でのHEV

Jong-Hon Kang: Center for Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital 手稲溪仁会病院 消化器病センター