

図2\* 輸血後急性肝炎の型別年次推移 1980～2010年 (n=290, 31施設)

注: 1990年を境界として、全ての輸血後急性肝炎の発生数が激減し、その状況が2010年まで持続している<sup>1)</sup>。

の二重チェック方式によりHCV汚染血液の混入を防いできたことから、現在、輸血後C型肝炎感染は根絶状態に近づいている。

なお、輸血後急性肝炎の過去の発生動向について興味深い点は、1989年のHCV抗体の導入に伴って1990年以後、C型肝炎のみならず、B型肝炎、非ABC型肝炎の発生数が同時に減少している点である。B型肝炎に対する日本赤十字社の対策は、1972年にHBs抗原検査、1989年にHBc抗体検査を加え、1999年以來はNAT検査を導入しており、HBc抗体検査の導入が輸血後B型肝炎の発生を激減させたと考えられるも、HCV、HBV感染スクリーニングの強化により、何故、非ABC型肝炎の発生数も激減したのか、その理由は明らかではない。

## 6 欧米型B型肝炎の動向

HBVの種類は、AタイプからHタイプに大きく8種類のHBV遺伝子型(GtA-GtH)に分類される。Orito<sup>4)</sup>らによると、わが国のHBVキャリアのHBV遺伝子型分布は、GtA 1.7%、GtB 12%、GtC

85%と報告している。

国立病院機構の急性肝炎調査研究班の1991年から2010年までの期間内のB型肝炎のHBV遺伝子型(Gt)の検討では、589例中、GtAは149例(25.3%)、GtBは49例(8.3%)、GtCは387例(65.7%)であった<sup>1)</sup>(図3)。さらにGtAの頻度に関する年次推移に注目すると、1991年から1999年の期間では7.6%であったが、2000年から2004年の期間には23.1%、2005年から2009年の期間では42.3%と明らかに増加しており、特に2007年には52%(23/44)、2008年には55%(23/42)と50%以上の高い頻度となっていた。地域的にみると関東地域でGtAの頻度がより高いことが確認されている。

HBVキャリアのHBV遺伝子型分布に比較して、B型肝炎例では明らかにAタイプの頻度が高い。GtAは、欧米やアフリカのHBVキャリアに広くみられるHBV遺伝子型であり、わが国には本来存在しないタイプである。国立病院機構の急性肝炎調査からは、GtAの感染は、近年、諸外国との国際交流が盛んになったことを背景に輸入感染症として欧米から関東地域に持ち込まれ、性交渉の感

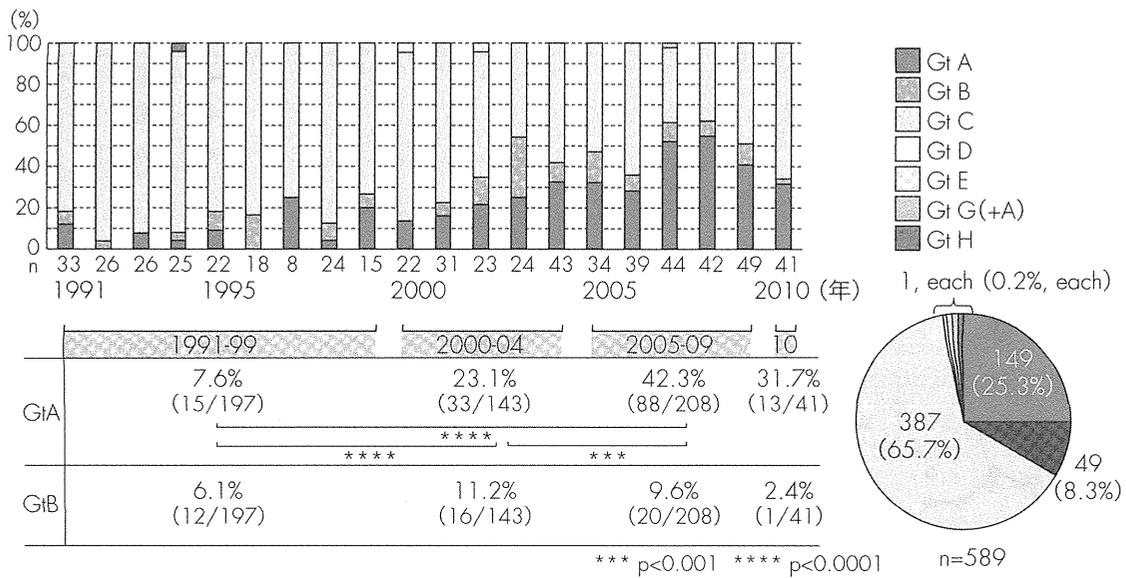


図3●散発性B型急性肝炎HBV遺伝子型(Gt)の頻度と年次推移(1991~2010年, n=589)  
 注: GtAの発生頻度は2000年以後高くなり, 2007年52%, 2008年55%と50%以上の高い頻度となった<sup>1)</sup>.

染経路により, この数年で急速にわが国全体に感染が広がりつつあると考えられる<sup>5)</sup>. GtAによるB型急性肝炎は別名, 欧米型B型急性肝炎とも呼ばれている.

わが国においてもGtAのB型急性肝炎例では成人でも10%前後が慢性化すると考えられており, 欧米での成人感染例での慢性化率と近似している. 今までは1%以下と言われてきたB型急性肝炎成人初感染例での慢性化率の頻度は, GtA感染例の増加に伴って, 今後, わが国でも増加することが危惧されている.

## 7 最後に

国立病院機構肝疾患ネットワーク(本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究班:主任研究者, 八橋弘)の班員名と施設名を紹介する.

- 大原 行雄 国立病院機構北海道医療センター
- 眞野 浩 国立病院機構仙台医療センター
- 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院
- 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター

- 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター
- 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター
- 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター
- 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター
- 山下 晴弘 国立病院機構岡山医療センター
- 林 亨 国立病院機構善通寺病院
- 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター
- 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター
- 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター
- 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター
- 斉藤 晃 国立病院機構西埼玉中央病院
- 渡部 幸夫 国立病院機構相模原病院
- 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター
- 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター
- 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター
- 古賀 満明 国立病院機構嬉野医療センター
- 高橋 正彦 国立病院機構東京医療センター
- 山本 哲夫 国立病院機構米子医療センター
- 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター
- 酒井 浩徳 国立病院機構別府医療センター
- 西村 英夫 旭川医療センター

正木 尚彦 国立国際医療研究センター国府台  
病院  
加藤 道夫 国立病院機構南和歌山医療セン  
ター  
竹崎 英一 国立病院機構東広島医療センター  
蒔田富士雄 国立病院機構西群馬病院  
高木 均 国立病院機構高崎総合医療セン  
ター

#### 文献

- 1) 八橋 弘 (主任研究者). 国立病院機構共同研究:  
本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型 B  
型 (genotype A) 肝炎と E 型肝炎の発生状況に  
関する研究 平成 21 年度研究報告書. 平成 22  
(2011) 年 3 月.
- 2) 石井孝司, 他. 2010 年春季に日本で多発した A 型  
肝炎の分子疫学的解析. IASR, Vol. 31 (No.10)  
p. 287-89 [http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/368/  
dj3682.html](http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/368/dj3682.html)
- 3) 横田 一, 他. <速報> A 型肝炎ウイルスによる  
食中毒事例—千葉県. IASR. (掲載日 2011/2/21)  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3733.html>
- 4) Orito E, et al. Geographic distribution of  
hepatitis B virus (HBV) genotype in patients  
with chronic HBV infection in Japan.  
Hepatology. 2001; 34: 590-4.
- 5) Tamada Y, et al. Hepatitis B virus strains of  
subgenotype A2 with an identical sequence  
spreading rapidly from the capital region to all  
over Japan in patients with acute hepatitis B.  
Gut. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]

ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用

## A 型肝炎の現状と今後の展望

—診療のすすめかた—

玉田陽子・八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター／たまだ・ようこ やつはし・ひろし

### はじめに

A型肝炎は、A型肝炎ウイルス(HAV)の経口感染により引き起こされる急性肝炎である。慢性化することはなく、一度感染すると再度の感染は起こさない終生免疫が成立する疾患である。一般に予後は良好であるが、まれに重症化・劇症化例も認められる。本稿では、わが国のA型肝炎の発生状況と診療の進め方について概説する。

### 疫学

#### 1. HAVの感染経路

A型肝炎の原因となるHAVは、肝臓で増殖し、胆汁、腸管より便中に排出される。この排泄物が何らかの経路で口より侵入し感染が成立する。そのためHAVの主な感染様式は経口感染で、HAVに汚染された食物、水などを介して伝播される。海外では、HAVに汚染された二枚貝摂取による集団感染事例や、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の輸入生食材が感染源となった集団発生例の報告がある。わが国では、HAV高侵淫地域への渡航後の発症やかきの生食後の発症などの散发例のほかに、寿司店の調理従事者を介した集団感染事例などが報告されている。また男性同性愛者で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。一方で実際の臨床の現場においては、感染経路不明の症例が多数を占める。

#### 2. 抗体保有率からみる世界と日本のHAV感染状況

A型肝炎は、世界的には急性肝炎をきたすウイルス性肝炎として最も頻度が高く、年間約150万人がA型肝炎として報告されている。A型肝炎の発生はその地域の衛生状態と密接に関連しており、社会基盤の発展とともに罹患状況が異なる。南アジア、西アジア、アフリカ、中南米では、HAVに既感染であることを意味するHAV抗体の陽性率が高い<sup>1)</sup>。これらの地域にはHAVが常在すると考えられる。わが国では、第二次世界大戦の終戦以前に出生した世代では100%近いHAV抗体陽性率を示すが、一方、戦後生まれの世代では抗体陽性率は10%に満たない<sup>2)</sup>。これは、衛生環境の改善とともにHAV感染の機会が減少したことを示している。

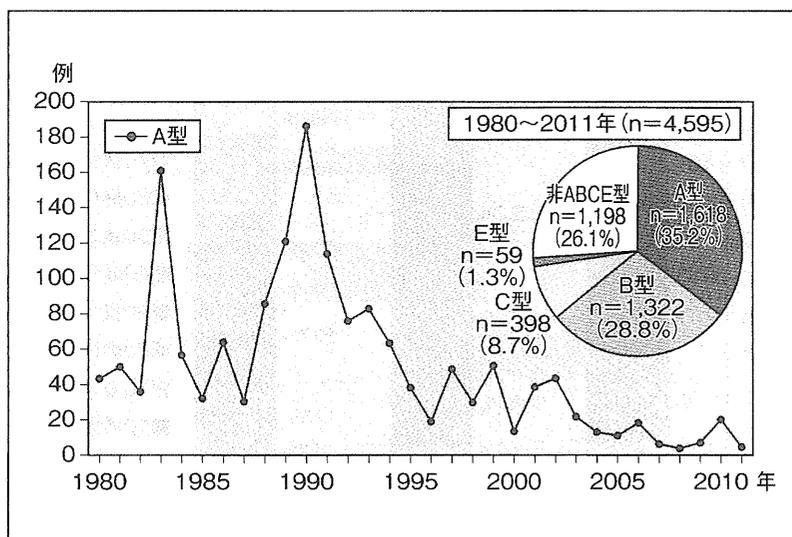
このことは一見、A型肝炎がわが国から消えつつあるかのように受け止められるが、逆説的には、HAVに感染する可能性のある人々(中和抗体の非保有者)が増え続けていることを示し、今後一旦発生が起こった場合にアウトブレイクとなる危険性を孕んでいる。隣国韓国では、わが国と同様に約30年の間に一般人口においてHAV抗体保有率の急速な低下を認めた一方で、A型肝炎の発生数は増加しており、2008年ごろから数千～数万人規模で大流行を認めている。

#### 3. 日本におけるA型肝炎の発生状況、患者背景

われわれの施設を構成員に含む国立病院機構

- A 型肝炎の原因ウイルスである HAV は、HAV に汚染された食物、水などを介して伝播される。
- わが国の戦後生まれの世代では、HAV に対する中和抗体保有率が 10% に満たない。
- 衛生環境の改善に伴い、A 型肝炎の発生数は 2000 年以後減少している。
- A 型肝炎の患者は、高い年齢層の割合が増加している。

図1 ウイルス性急性肝炎に占める A 型肝炎の発生頻度と発生数の年次推移  
(国立病院機構急性肝炎共同研究班データより引用)



急性肝炎共同研究班(国立病院急性班)では、国内のウイルス性急性肝炎の発生状況を継続的に定点観測している。図1のように、1980~2011年の期間、33の共同研究施設におけるわが国の散発性急性肝炎の発生数は、4,595例で、起因ウイルス別の発生数と頻度はA型1,618例(35.2%)、B型1,322例(28.8%)、C型398例(8.7%)、E型59例(1.3%)、非ABCE型1,198例(26.1%)であった。A型肝炎の発生数は、1983年の162例、1990年の187例の大流行を経た後、減少している。2000年以降、2011年までの期間では、最多発生は2002年の45例で、最少発生は2008年の5例である。

国立病院急性班の調査で集積されたA型肝炎患者の性別比は、男性872例(53.9%)、女性746例(46.1%)で、約1:1である。32年間を通じてこの比率に大きな変化はない。

ところが年齢については、過去32年間の平

均年齢は37.7歳であるが、1980年代は34.7歳、1990年代は38.9歳、2000年代は42.6歳と上昇し、時代の経過に伴って高い年齢層の割合が増加している(図2)。HAVに感染する可能性のある世代が年々増していく結果として、患者の年齢も上昇していると考えられる。

## A型肝炎の診断、症状、診断後の届出

### 1. ウイルスマーカー

A型肝炎のウイルス関連検査には、IgM型HAV抗体、総HAV抗体(各クラスの抗体の総和)、IgG型HAV抗体、HAV-RNAなどがある。A型肝炎の急性期の診断には、IgM型HAV抗体を用いる<sup>2,3)</sup>。一方、HAVに対する既往感染の診断、終生免疫獲得の確認には、以前は総HAV抗体が用いられていたが、IgG型HAV抗体を特異的に検出する測定系が開発され、現在はIgG型HAV抗体が広く用いられている<sup>2)</sup>。

- A型肝炎の急性期の診断には IgM 型 HAV 抗体を測定する.
- HAV に対する既往感染の診断, 終生免疫獲得の確認には IgG 型 HAV 抗体を測定する.

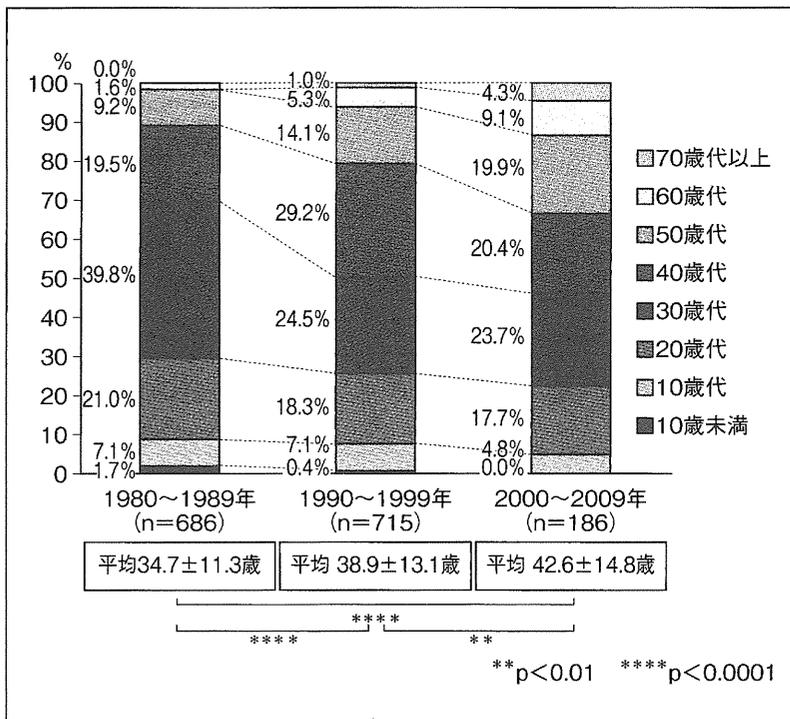


図2 A型肝炎の患者年齢分布 (n = 1,587)  
(国立病院機構急性肝炎共同研究班データより引用)

IgM 型 HAV 抗体の測定に現在汎用されている測定系は, 2007 年からはじまった化学発光免疫測定法 (CLIA 法) であり, cut off 値 0.80 未満を陰性, 0.80~1.20 を判定保留, 1.20 を超えた場合を陽性と判定する. IgG 型 HAV 抗体の測定にも CLIA 法が用いられており, この場合は cut off 値 1.00 未満を陰性, 1.00 以上を陽性と判定する. HAV-RNA は, 実験室レベルで逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) により HAV 遺伝子を検出する特殊検査である.

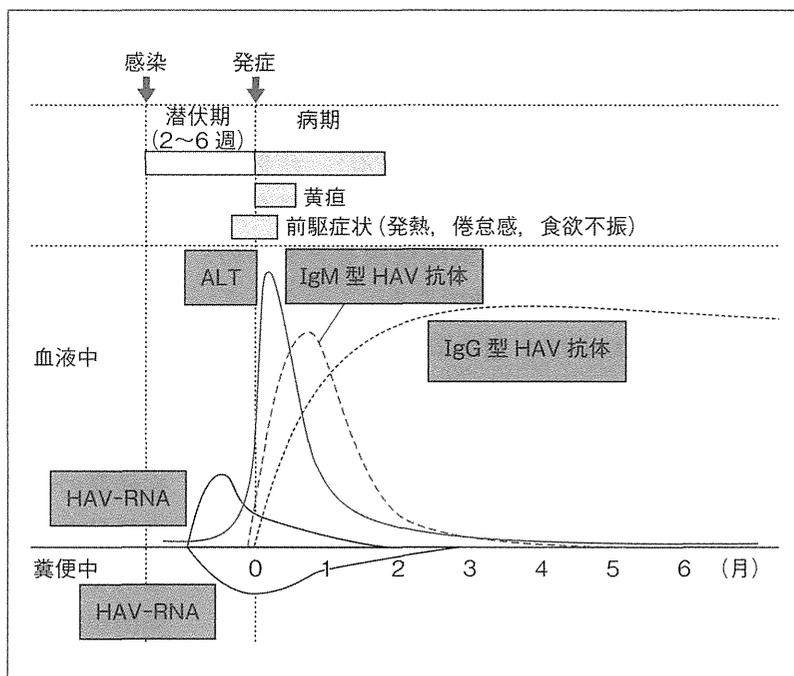
抗体価の推移に関して, IgM 型 HAV 抗体は発症前後から急激に抗体価が上昇する (図 3). まれに発症時にはまだ陰性の場合があるが, 臨床的に HAV 感染が疑われる場合には, 1 週間

後に再検を行うべきである. 発症後 2 週間後抗体価はピークとなり, 3~6 ヶ月の間に陰性化する. IgG 型 HAV 抗体は, IgM 型 HAV 抗体の出現に遅れて陽性となり, 数十年にわたって持続陽性となる. HAV-RNA は, 発症前の潜伏期 (2~6 週間) の時点から血液中, 便中に検出される. 発症前の時期が最も感染力が高い. 肝障害とともに HAV-RNA 量は減少する.

IgM 型 HAV 抗体は「HA-IgM 抗体」(保険点数 150 点), IgG 型 HAV 抗体は「HA 抗体」(保険点数 150 点) の項目で, とともに保険診療内での測定が可能だが, 同時算定はできないことから, 急性期の診断か, 既往感染の確認かの目的に応じて各検査を依頼する. HAV-RNA の保

- A 型肝炎の特徴は、急性肝炎の症状、検査値に加え、発熱、IgM の上昇などである。
- A 型肝炎は、診断後直ちに届出が必要な第 4 類感染症である。

図 3 A 型肝炎の臨床経過



険の適用はない。

2. 症状、検査所見、診断

A 型肝炎の潜伏期間は 2～6 週間である。臨床症状としては、いわゆる風邪症状、38℃ 以上の発熱を前駆症状として発症し、食欲不振、倦怠感などの非特異症状出現後、黄疸を呈する。発症初期の A 型肝炎での発熱の頻度は約 70% で、B 型、C 型の 20% に比して明らかに頻度が高く、診断の手がかりとなる。発熱以外の症状ではほかのウイルス性急性肝炎と比して特異的なものはない。

一般血液検査所見の推移は、まず、ほかの急性肝炎と同様、ALT (GPT) 値、AST (GOT) 値の著明な上昇、ビリルビン値の上昇、ALP、 $\gamma$ -GTP などの胆道系酵素の軽度ないし中等度

の上昇を認める。検査所見の中でも急性期から回復期にかけての TTT 値の上昇は A 型肝炎の特徴であり、これは血液中の IgM の増加を反映する。補助的診断検査項目として TTT、IgM が有用である。

A 型肝炎ウイルス関連マーカーの推移に関しては、前述した通りである。A 型肝炎の確定診断は IgM 型 HAV 抗体の陽性によって行う<sup>3)</sup>。

3. 届出

A 型肝炎は、感染症法において E 型肝炎と同様に第 4 類感染症に分類されている。また、国、都道府県および保健所を設置する市が主体となり行っている感染症発生動向把握事業において、全数把握の対象疾患となっている。医師は、診察した者を A 型肝炎患者もしくは無症

- 50歳以上の高齢者では重症化例、劇症化例の頻度が若年例に比較して高い。
- 2000年以後、重症化例の頻度が高まっている。
- 重症化へ移行の可能性がある場合、ごく早期に短期間のステロイド投与を行う。
- 腎疾患や血液疾患の合併や、自己免疫性肝炎の誘発などが報告されている。

状病原体保有者と診断した場合には、診断後直ちに都道府県知事(保健所)へ届け出なければならない。届出の基準および様式は厚生労働省のホームページより閲覧・入手できる<sup>4)</sup>。症例情報、病原体情報は収集・分析された後、その結果は国立感染症研究所感染症情報センターのホームページにて閲覧可能である。

なお、A型およびE型を除くウイルス性肝炎(B型、C型、D型、その他、原因不明)は第5類感染症に位置づけられ、これも全数把握の対象となっているため、診断から7日以内に届け出が必要である。

## A型肝炎の経過、合併症、治療

A型肝炎の予後は一般的に良好で、安静入院加療で自然軽快する例がほとんどである。治療においては対症療法が中心となり、特に薬剤の投与が必要でない例が多い。小児例ではしばしば無症状の場合が多く、若年成人例では劇症肝炎移行はほかの肝炎に比して頻度は低く、軽症例が多い。しかし、50歳以上の高齢者では重症化例、劇症化例の頻度が若年例に比較して高く、注意を要する<sup>5)</sup>。

国立病院急性班のデータによると、1,618例中、プロトロンビン活性(PT)が40%以下を示す重症型は56例(3.5%)、PT40%以下に加え脳症Ⅱ度以上を示す劇症型は8例(0.5%)であった。また、50歳未満の重症化(重症型+劇症型)率は3.6%(47/1,318)、50歳以上の重症化率は8.1%(24/296)で、高齢者でより高い。さらに、患者層の高齢化に伴い、重症化率は、

2000年以前では2.1%(30/1405)にとどまるが、2000年以降15.5%(33/213)に上っている。

重症肝炎、劇症肝炎への移行の可能性がある場合、免疫応答抑制効果を期待し、ごく早期に短期間の副腎ステロイド投与やステロイドパルス療法などを行う。劇症化例には、血漿交換、持続濾過透析などを行う。

また、A型肝炎は肝障害を主徴とするが全身ウイルス感染症であり、肝障害以外の合併症をきたすことがある。急性腎不全、ネフローゼ症候群の併発、また回復期の赤芽球癆や再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの血液疾患の合併や自己免疫性肝炎誘発例が報告されている。これらの肝外病変の出現はときに生命に重大な影響を及ぼすことがあり注意が必要である。

## 感染予防

経口感染が主要な感染様式であるため、HAV感染の一般的予防対策では、HAV汚染食材・汚染水の摂取や患者排泄物との接触を避けることが重要である。しかし衛生管理に対する注意だけでは対策として不完全である。

特異的感染予防法として、HAワクチンの投与で中和抗体を獲得することが可能である。HAワクチン接種者の抗体陽転率はほぼ100%であり、きわめて良好な成績が得られている。ただし、IgG型HAV抗体の測定に現在汎用されているCLIA法で抗体価を測定すると、偽陰性を示す場合がある<sup>2)</sup>。ワクチン接種後の効果判定は、抗体測定値のみでなく、接種ワクチン

- HAV 感染の予防には、衛生管理を心がけるとともに、ワクチン接種が有効である。
- 海外旅行者、生鮮食材の加工・調理従事者、医療・介護の従事者などにはワクチン接種を推奨する。

量、回数、接種間隔を含め総合的に判断する必要がある。接種方法は、初回、2～4 週後、6 ヶ月後の 3 回接種で、これにより数年間持続する抗体価を得ることが可能だが、海外渡航前など緊急性がある場合には、初回、2 週後の 2 回接種で十分な予防効果が得られる。

HAV 高侵淫地域への旅行者、生鮮食材(特に魚介類)を扱う加工・調理従事者、医療もしくは介護の従事者などには積極的なワクチン接種が望ましい。

## おわりに

現在の日本では、衛生環境の改善に伴う HAV 抗体保有人口の減少により、多くの個人が HAV に感染する可能性を有する。そのため、何らかの要因で HAV との接触が生じた場合には、多数の A 型肝炎の発生が引き起こされることが懸念される。また、以前に比し重症化の頻度が高まっており、特に高齢者においては注意深い経過観察を行うことが必要である。

一方で、A 型肝炎はワクチンで防御可能な疾患であるが、現状では予防接種を受ける者の多くは一部の海外渡航者に限られる。ハイリスク群への感染予防の啓発とワクチンによる予防戦略が必要ではなからうか。

## 文 献

- 1) Jacobsen, K.H. et al.: Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 28: 6653-6657, 2010
- 2) 矢野公士ほか: 化学発光免疫測定法(chemiluminescent immunoassay 法)による IgM 型 HAV 抗体測定試薬「アーキテクト・HAVAB-M」および IgG 型 HAV 抗体測定試薬「アーキテクト・HAVAB-G」の臨床的有用性について. *医学と薬学* 58: 151-161, 2007
- 3) 日本消化器病学会肝機能研究班: 肝疾患における肝炎ウイルスマーカーの選択基準(4 版) 2006 年 8 月. *日本消化器病学会雑誌* 103: 1403-1412, 2006
- 4) 厚生労働省: 感染症法に基づく医師の届出のお願い(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01.html>) (2012/9/13 参照)
- 5) Brown, G.R. et al.: Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 95: 826-833, 2002

### 3 A型肝炎ワクチン

いしい こうじ きよはら ともこ  
**石井 孝司・清原 知子**

国立感染症研究所 ウイルス第二部



石井 孝司  
 1989年 東京大学理学系大学院  
 生物化学専攻修了  
 同年～1993年  
 帝人生物医学研究所研究員  
 1994年 国立予防衛生研究所  
 ウイルス第二部研究員  
 1999年 米国 NIH research fellow  
 2001年 国立感染症研究所主任研究官  
 2008年より現職  
 専門領域：肝炎ウイルスの分子生物学、疫学

Key words : A型肝炎, 経口感染, 不活化ワクチン,  
 暴露後予防

#### Abstract

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)の経口感染により引き起こされる疾患で、患者の排泄物や汚染された飲食物が感染源となる。日本では1995年に安全性、有効性に優れたA型肝炎ワクチンが実用化されている。現在の日本では50歳以下の年齢層の抗体保有者は極めて少なく、HAV感受性者が年々増加している。HAVの常在地域である発展途上国への渡航者だけでなく、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などもA型肝炎ワクチン接種を積極的に行うべきと考えられる。

#### 1. 疾病の概要

A型肝炎はピコルナウイルス科ヘパトウイルス属のA型肝炎ウイルス(HAV)の感染によって生じる疾病であり、感染症法による分類では第四類感染症に定められている。HAVはエンベロープを持たない直径27nmの小型球形ウイルスであり、ピコルナウイルス科に分類される。自然宿主はヒトとサルに限られている。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、それぞれA、Bの垂

型に分かれるが、遺伝子型と病態の明確な関連は認められていない。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。ウイルスゲノムは全長約7500塩基のプラス鎖の一本鎖RNAである。HAV粒子の蛋白質には4種類のキャプシド蛋白質(VP1, VP2, VP3, VP4)とゲノムRNAの5'末端に共有結合する蛋白質VPgがある<sup>1)</sup>。

A型肝炎の主な感染経路は経口であり、患者の排泄物や汚染された飲食物が感染源となる。HAVに感染すると約28日の潜伏期間を経て発症する。A型肝炎は発症初期に1~2日続く38℃以上の発熱、それに続く頭痛、筋肉痛、腹痛、倦怠感、黄疸などいわゆる肝炎症状が強いことが特徴である。小児では不顕性感染が80~95%に対し、成人では顕性感染が75~90%と多く、年齢が上がるに従い重症度も上昇する。特異的治療はなく、治療法は安静や対症療法が中心である。多くは1~2カ月の経過で回復し慢性化はしない(図1)。しかし、まれに劇症化(0.1%)して死亡することがある。A型肝炎の症例全体の致死率は0.1~0.3%であるが、50歳以上では1.8%に達する<sup>2-4)</sup>。

*Hepatitis A vaccine :*

Koji Ishii, Tomoko Kiyohara, Department of Virology II National Institute of Infectious Diseases

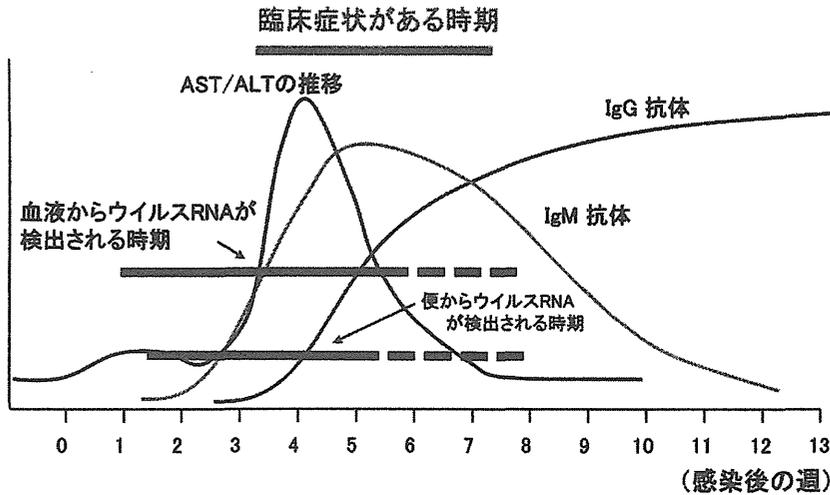


図1  
A型肝炎の臨床経過。A型肝炎の潜伏期は平均約1ヶ月である。発症後AST値とALT値は著しく上昇し、ピークに達する。この時点でIgM抗体、IgG抗体とHAV RNAはともに検出される。IgM抗体は約3ヶ月後に消失するが、IgG抗体は長く持続する。

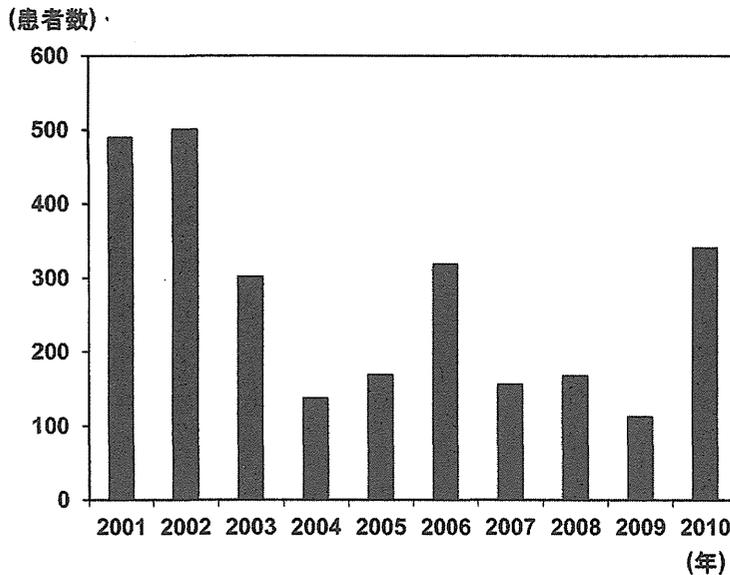


図2  
2001年から2010年までの日本における急性A型肝炎患者数の推移。2004年以降は100から300例前後で推移している。2006年、2010年には複数の小規模流行が見られたため発生数は300例を超えている。(国立感染症研究所感染症情報センターのまとめによる)。

日本では、第二次世界大戦の混乱期に全国的に多発していたことが疫学調査により明らかにされているが、戦後の衛生環境の改善、特に上下水道の整備に伴いA型肝炎の発生事例は減少し、現在日本は世界的に見て、最もA型肝炎の少ない国のひとつとなっている<sup>5)</sup>(図2)。日本における近年の年間患者報告数は、2003年以降は100～300例程度で推移しており、国外感染者がそのうち2～3割を占める(図3)。国内感染者の多くは散発例であるが、小規模な集団感染が時折食中毒として報告される。日本では、

糞便で汚染された水や食事による大規模な集団発生は稀であり、感染経路としては、魚介類の生食などによる経口感染が主なものである。欧米諸国でも、生鮮食品・半乾燥食品・冷凍食品を介した大規模な集団発生が報告されており<sup>6)</sup>、性的接触による感染もある。

## 2. A型肝炎ワクチン

ワクチンが開発されるまで、A型肝炎感染予防には免疫グロブリンが用いられてきた。免疫

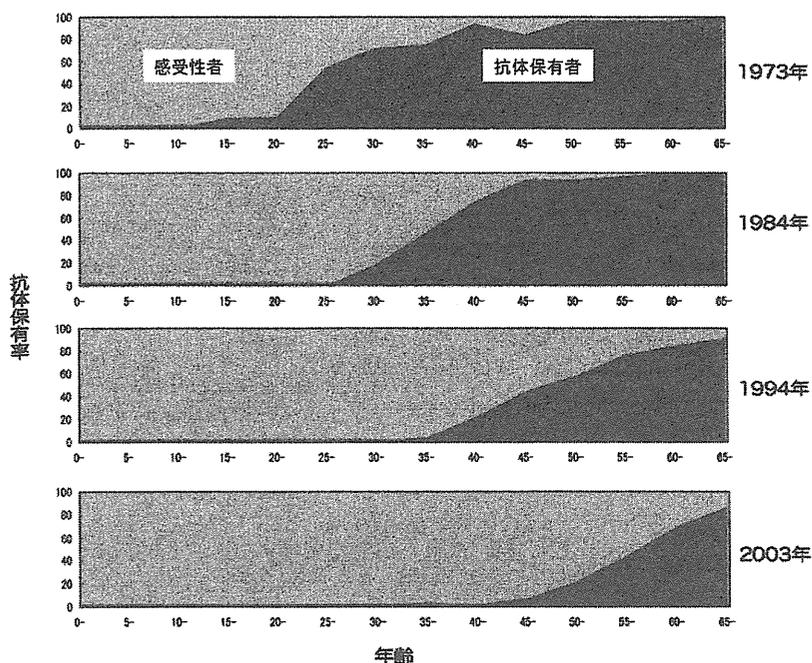


図3 HAV感受性者と抗体保有者の推移。40年前（1950-1960年代）から2003年までは抗体保有率に影響を及ぼすようなA型肝炎の蔓延がなかったことを示唆する。文献5）を改変。

グロブリンは即効性であり、A型肝炎暴露後にも発病予防効果がある。一方で、免疫グロブリンは予防効果の持続性に欠けることや、A型肝炎抗体保有者の減少にともない免疫グロブリン製剤中のA型肝炎抗体価の低下が懸念されたことから、A型肝炎ワクチンの開発が重要視されてきた。

HAVは当初はヒト以外では一部の霊長類でしか増殖しなかったが、1979年にProvostらがHAVの細胞培養に成功した<sup>7)</sup>。その後世界的に不活化ワクチンや弱毒生ワクチンの開発が試みられてきたが、海外では1992年、スミスクラインビーチャムバイオロジカル（現・グラクソスミスクライン）社により世界初の不活化A型肝炎ワクチンが市販された。

わが国のワクチンは、厚生省の研究事業として国立予防衛生研究所を中心に研究開発が行わ

れ、化学及血清療法研究所、千葉県血清研究所、デンカ生研株式会社の3社の共同開発により1994年に認可され、1995年より本ワクチンの市販が開始された。本ワクチンは、アフリカミドリザル腎から樹立した細胞系（GL37細胞）にワクチン製造用ウイルス株（KRM003株）を接種し、増殖したウイルスを精製、ホルマリン処理により不活化した後、安定剤を加えて凍結乾燥したワクチンである。適用は成人（16歳以上）で、小児用は申請中である。0.5 μg/0.5mlを2~4週間隔で2回、筋肉内又は皮下に接種し、更に初回

接種後24週を経過した後に同用量を追加接種することによって十分な防御抗体（10mIU/ml以上）を得ることができる。3回接種後の抗体獲得率は100%である。また、得られた防御抗体による感染阻止は5年間以上有効であるとされている<sup>8)</sup>。海外渡航等の緊急時には2週間隔の2回接種でも感染防御抗体を得ることができるが、効果を維持するためには帰国後に3回目の接種を追加することが望ましい。ワクチン接種による副作用は軽微である。

表に日本と海外で使用されている主なA型肝炎ワクチンの概要を示した。欧米のワクチンでは、ウイルスの培養にはヒト肺由来二倍体細胞（MRC-5）が使用されている。欧米のワクチンの剤形はアルミニウムアジュバントを含む液状製剤であるのに対し、日本のワクチンはアジュバント及び防腐剤を含まない凍結乾燥製剤である。

表 日本と海外の不活化 A 型肝炎ワクチンの比較

製品名	Aimmugen	*Havrix	Vaqta	Avaxim	Epaxal
製造国	日本	ベルギー	アメリカ	フランス	スイス
剤型	凍結乾燥	液状	液状	液状	液状
アジュバント	なし	Al(OH) <sub>3</sub>	Al(OH) <sub>3</sub>	Al(OH) <sub>3</sub>	リポソーム (Virosome)
保存剤	なし	2-PE	なし	2-PE	なし
ウイルス株	KRM003	HM175	CR326F	GBM	RG-SB
遺伝子型	IIIB	IB	IA	IA	IB

\*:B型肝炎ワクチンとの複合ワクチン(Twinrix)としても使用されている

(万本)

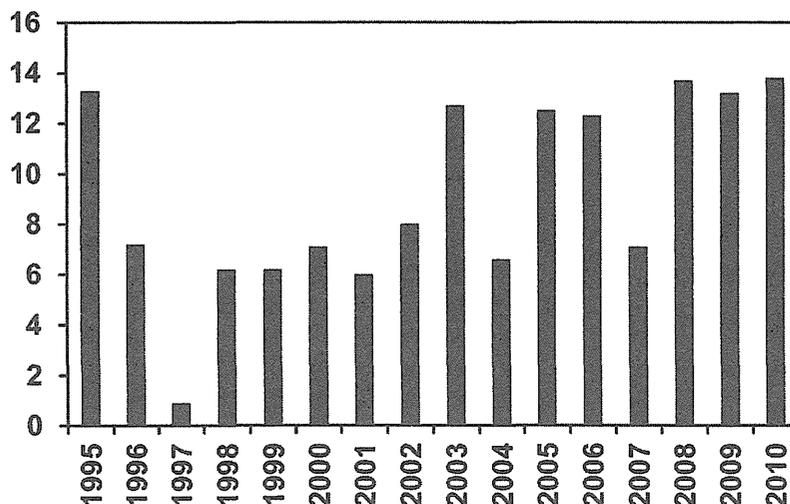


図4 A型肝炎ワクチンの総製造量の推移。上市年(1995年)には約15万ドーズが製造された。その後製造量は年間6万ドーズ程度であったが、2003年頃より増加傾向となり、現在は年間12万ドーズ以上が製造されている。(一般社団法人 日本ワクチン産業協会編「ワクチンの基礎」2012年版より)

一般財団法人 日本ワクチン産業協会「ワクチンの基礎」より

### 3. 総製造量

総製造量の変遷を図4に示す。デンカ生研製 A型肝炎ワクチンは2001年5月に製造販売を中止、また同年9月には千葉血清研閉鎖に伴う製造販売業廃止のため、現在は化血研のみが製造している。

### 4. 暴露後の発症予防

従来、HAV暴露後の発症予防には免疫グロブリンのみが有効とされてきたが、A型肝炎ワクチンも暴露後発症予防に有効であることが知られてきた<sup>9)</sup>。米国CDCのワクチン接種に関する諮問委員会(ACIP)は暴露後発症予防措置として以下の用法を推奨している<sup>10)</sup>。

- 1) 12ヶ月以上40歳以下の健康人は年齢に応じた用量のワクチンを一回接種する。
- 2) 40歳からは免疫グロブリンを第一選択とし、不都合があればワクチンを接種する。
- 3) 12ヶ月未満の小児、もしくは免疫不全、慢性肝炎患者、ワクチンで副作用が予測される者は免疫グロブリンを接種する。

これらの報告は海外ワクチンを用いており、抗原量、アジュバントなどが異なる日本のワクチンと一概に同じとは言えない。日本のワクチンを海外ワクチンと比較すると獲得抗体価は低いものの防御レベル(10mIU/ml)に達しており、抗体獲得率は同等であった<sup>11)</sup>。今後の検討が必要ではあるが、日本のワクチンにも暴露後発症予防効果が期待できる。

## 5. 今後の展望

A型肝炎は日本では感染するリスクが少ない疾病であるが、一方でHAV感受性者が人口の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型肝炎の流行をおこす危険性は、以前と比べむしろ増大していると考えられる。従って今後は、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も望まれる。HAVの常在地域への渡航者、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへのA型肝炎ワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

一方で日本の海外渡航者数は増加傾向にあり、特に発展途上国では感染のリスクが高い疾病であることから、渡航前の接種が強く推奨されるワクチンである。近年では米国や欧州においてもA型肝炎の散発的な流行が報告されており、韓国では2006年からA型肝炎の大流行

が確認されていることから、先進国への渡航の場合でも流行状況に応じて接種を考慮すべきと考えられる。

また、日本のA型肝炎ワクチン接種対象年齢は16歳以上となっているが、世界的には1歳以上で接種が可能である。本疾患は高率に家族内二次感染をきたす疾患であり、小児の感染予防の必要性が高く、また仕事のため家族連れで海外赴任するケースも多いこと等から、小児への早期の適用が望まれる。

## 文献

- 1) Hollinger FB and Emerson SU: Hepatitis A virus. *Fields Virology*, pp 911-947, Knipe DM, Howley PM *et al* (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007
- 2) Fiore AE: Hepatitis A transmitted by food. *CID* 38: 705-715, 2004.
- 3) 清原知子, 石井孝司 A型肝炎 基礎 臨床とウイルス 37: 283-290 (2009)
- 4) Stephen M. Feinstone, Ian D. Gust: Vaccine chapter 26 *Hepatitis A Vaccine* 650-670
- 5) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A *et al.*: Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* 51: 185-191, 2007.
- 6) 国立感染症研究所感染症情報センター: A型肝炎 2010年9月現在 病原微生物検出情報 Vol. 31 p. 284-285 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/368/tpc368-j.html>
- 7) Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture *in vitro*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 160: 213-21 (1979)
- 8) 遠藤修, 田中克明, 齋加志津子 ほか: 不活化A型肝炎ワクチン接種後の抗体価の長期観察. *臨床とウイルス* 25, 43-47, 1997.
- 9) Victor JC, Monto AS, Surdina TY *et al.*: Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 357: 1685-1694, 2007.
- 10) CDC. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006 56 (41) : 1080-1084. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641a3.htm>.
- 11) 清原知子, 石井孝司, 脇田隆宇 A型肝炎 臨床と微生物 35: 645-650 (2008)



小児の中毒

Ⅱ. 各論：食中毒

## 2. ウイルス性食中毒

### ③ A型肝炎/E型肝炎ウイルス

国立感染症研究所 ウイルス第二部 いしいこうじ  
石井孝司



KEY WORDS

A型肝炎, E型肝炎, 糞口感染, ワクチン, 人獣共通感染症 (E型肝炎のみ)

#### Ⅰ. A型肝炎とは

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) 感染による疾患で、一過性の急性肝炎が主症状であり、治癒後には強い免疫が残される。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糞口感染性疾患のため、上下水道などの整備のような衛生環境の変化により発生の様相に大きな変化が生じる。まず、都市部を中心に感染率が低下し、感受性が蓄積することにより流行が発生するようになる。1988年に中国上海市で発生した約30万例の大流行はその好例である<sup>1)</sup>。生活環境がさらに整備されると大流行の発生が止まる。

日本は世界的に見て、最もA型肝炎の少ない地域の一つである<sup>2)</sup> (図1)。1990年の大流行を最後に患者数は減少し、近年の患者報告数は人口10万人に対して0.11~0.25人程度で (図2)、国外感染者がそのうちの2~3割を占める<sup>3)</sup>。国内感染者の多くは散发例で

あるが、小規模な集団発生が時折食中毒として報告される。汚染された輸入大アサリが感染源だった例や飲食店の調理従事者から感染が広がった例などがある (表)。幸いなことに二次感染の発生は少ない。

A型肝炎に一度感染すると防御抗体を獲得する。抗HAV抗体陽性者はA型肝炎に感染しない。A型肝炎の発生が減少するとともに抗体獲得の機会も減少し、結果として抗体を持たないA型肝炎感受性が蓄積する。2003年の血清疫学調査では、全人口の約88%、50歳以下の約98%はHAV感受性者であることが明らかになった<sup>4)</sup> (図3)。この調査では60歳以上の抗体保有率が70%以上と高いことから、2003年より60~65年以上前 (1940年前) は日本にA型肝炎が常在し、多くの人が罹患して終生免疫を獲得していたこと、それから20年間は徐々にA型肝炎発生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 (1950~1960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示唆される。

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

1380 (100) 小児科臨床 Vol.65 増刊号 2012

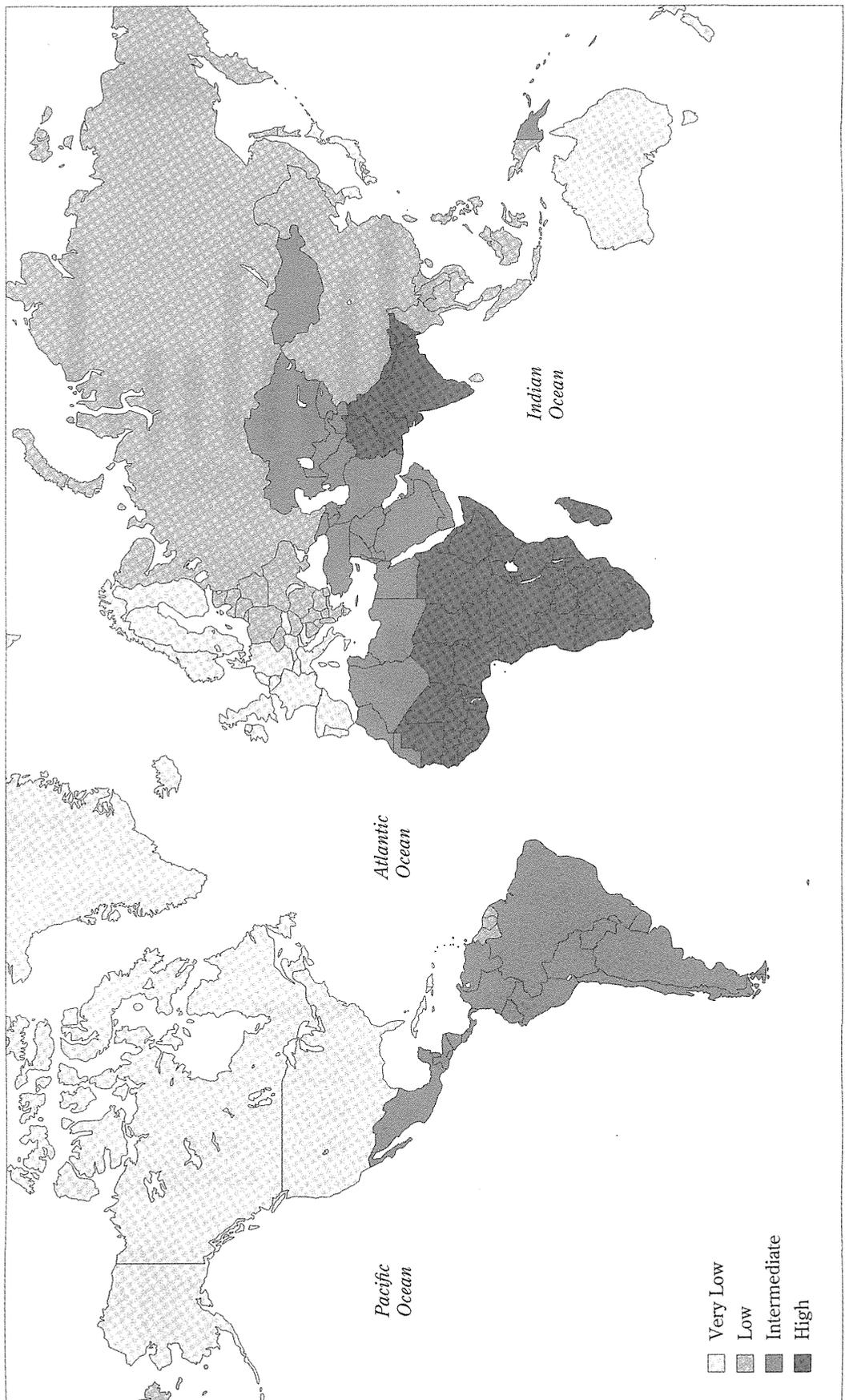


図1 抗体保有率から推定した世界におけるA型肝炎ウイルスの分布  
 北アメリカ, 西, 北ヨーロッパ, 日本, オセアニア地域では非常に低く, 南アジア, 西アジア, アフリカ, ラテンアメリカ地域で特に高い。

(10万人あたりの患者数)

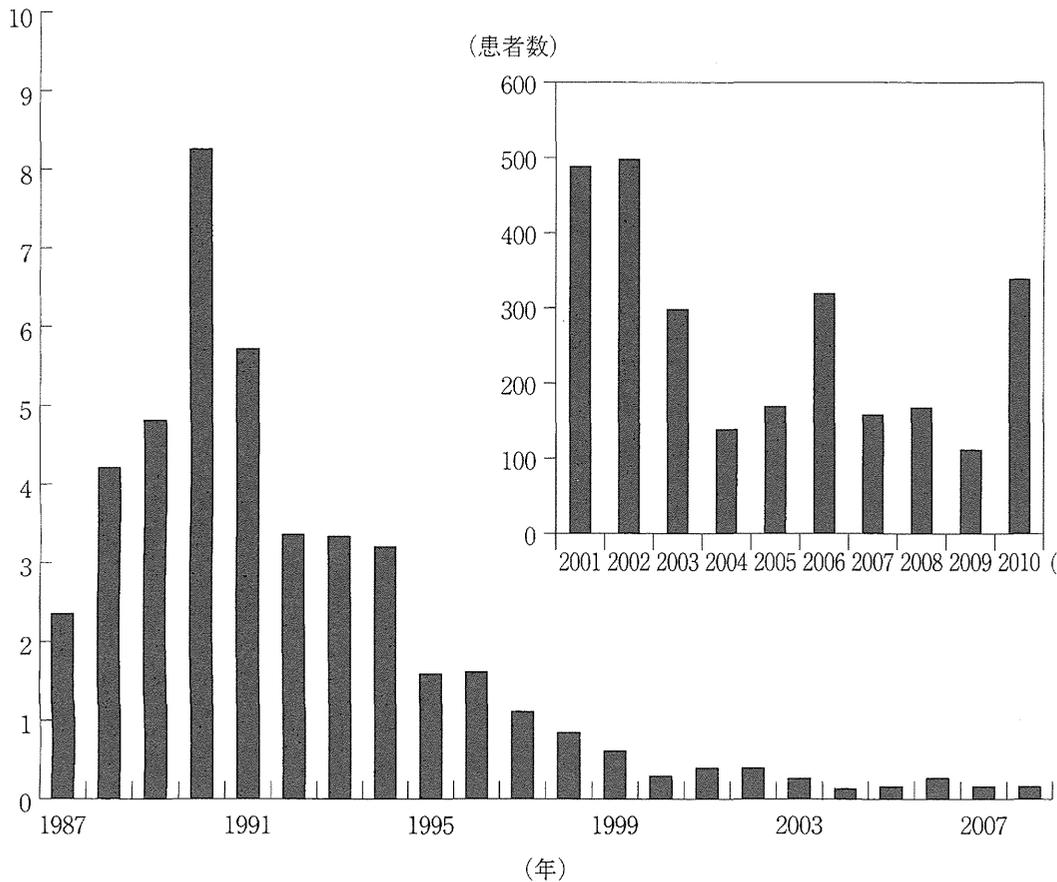


図2 1987年から2010年までの日本におけるA型肝炎患者報告数

A型肝炎は1987年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、全国約500カ所の病院定点からの月単位の報告による発生動向調査が開始された。その後1999年4月の感染症法施行より、急性ウイルス性肝炎の一部として全数把握疾患となり、さらに2003年11月5日からは感染症法の改正によって単独疾患として四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付けられている。2001年以降の患者数は別の拡大グラフにも示した。

表 2000年以降の日本でのA型肝炎集団発症例

年	地域	場所	感染源	患者数	遺伝子型	備考	文献番号
2000	岐阜県	寿司店	調理者	23	IA		5
2001	浜松市	飲食店	中国産 大アサリ	4	IA	ノロウイルス 重感染食中毒	6
2002	江東区	寿司店	調理者	24	IA		7
2002	江戸川区	飲食店	中国産 大アサリ	5	IA	ノロウイルス 重感染食中毒	7
2006	新潟県	寿司店	不明	5	IA		8
2006	滋賀県	飲食店	調理者	17	IA		9
2011	千葉県	寿司店	調理者	49	IA		10

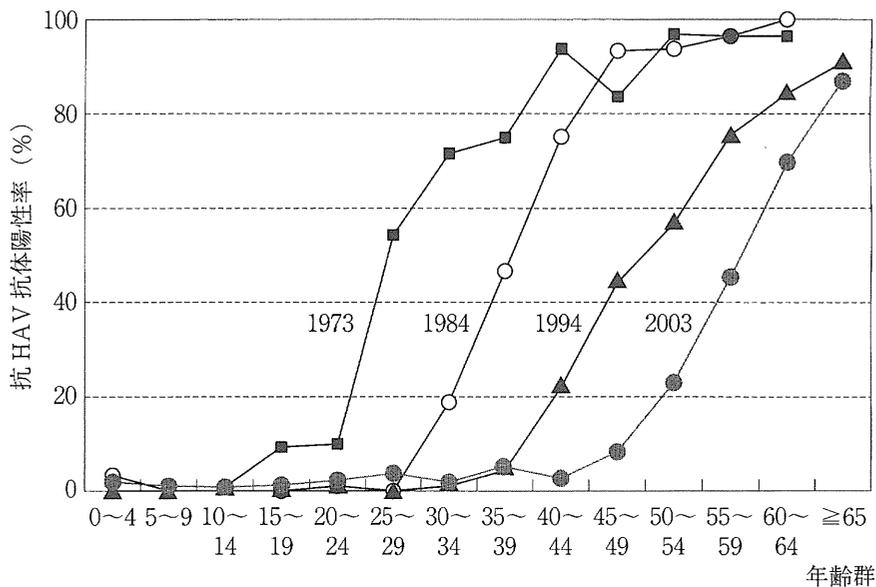


図3 HAV感受性者と抗体保有者の推移（文献4を改変）

40年前（1950～1960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示唆する。

感受性者の高齢化を受けて患者年齢も上昇傾向にある。2000年の患者平均年齢（国内感染/国外感染）は41歳（42歳/33歳），2004年は44歳（46歳/36歳），2008年は46歳（52歳/35歳）であり，年齢の上昇傾向は国内感染例で顕著であった<sup>3)</sup>。

2006～2008年に報告された645例の感染経路を見ると，経口感染の割合は国内感染例で約75%，国外感染例は88%であった<sup>3)</sup>。感染源は国内感染例ではカキなどの海産物，国外感染例では海産物に加えて，水，水で洗う野菜・フルーツの割合が多く，水系感染のリスクが高いことがうかがえる（図4）。

### 1. 臨床症状

HAVは糞口感染で伝播する。潜伏期は2～6週間であり，発熱，倦怠感などに続いて血清トランスアミナーゼ（ALTまたはGPT，ASTまたはGOT）が上昇する。食思不振，嘔吐などの消化器症状を伴うが，典型的な症例では黄疸，肝腫大，濃色尿，灰白色便などを認める。劇症化して死亡する例はまれで，ほとんどの患者は1～2カ月の経過の後に回復する。トランスアミナーゼの正常化

に3～6カ月を要する例や，正常化後に再上昇する例もあるが，慢性化せず，予後は良好である（図5）。

ほかの急性ウイルス性肝炎と比較して，A型肝炎の臨床症状での特徴は，発熱，頭痛，筋肉痛，腹痛など，いわゆる肝炎症状が強いことがあげられる。しかし，臨床症状や肝障害の改善は早い。肝機能検査では，ほかの急性肝炎の場合よりAST，ALT，ALP，LDHなどが高い傾向があるが，正常化するまでの期間は最も短い。ほかの血清検査ではIgMの増加，チモール混濁反応（TTT値）で判定される膠質反応の上昇が特徴的である。成人では小児に比べ，臨床症状も肝障害の程度も強い傾向がある。肝外合併症としては，急性腎不全，貧血，心筋障害などが知られている。

### 2. 病原診断

A型肝炎の診断には血中のIgM-HAV抗体を確認する。従来は放射免疫測定（RIA）法と酵素免疫測定（EIA）法が用いられてきたが，2000年以降はマイクロパーティクルを用いた酵素蛍光免疫測定（MEIA）法が使わ

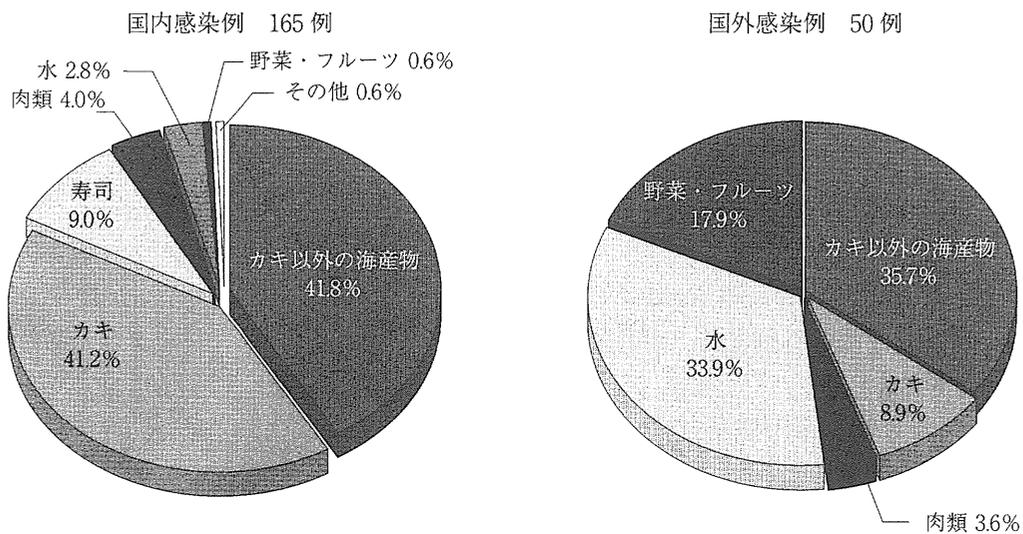


図4 2006年から2008年における、A型肝炎の感染地域別・経口感染の感染源

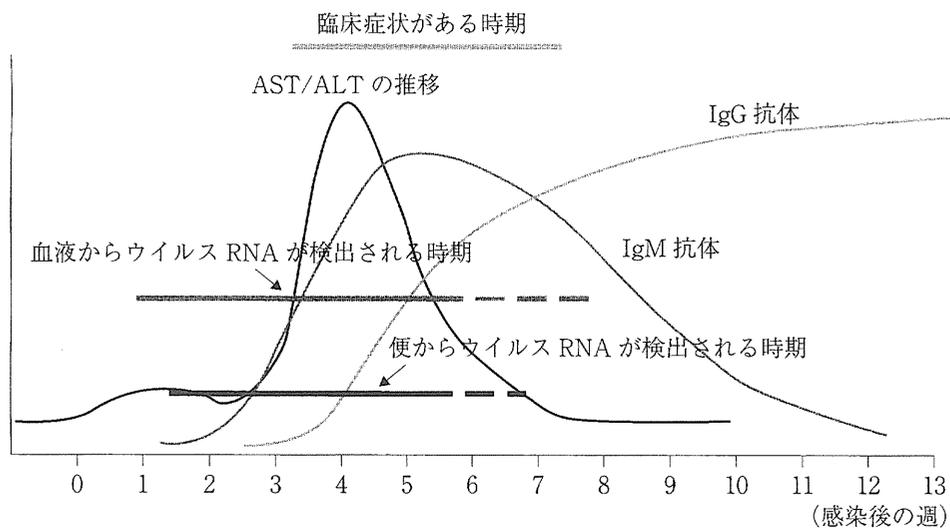


図5 A型肝炎の臨床経過

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。

れるようになり、さらに最近では化学発光免疫測定 (CLIA) 法が主流となっている。IgM抗体は発症から約1カ月後にピークに達し、3～6カ月後には陰性となる。重症例ほどIgM抗体価は高く、発症6カ月以降にも検出される例がある。また、治癒が遷延化する例ではIgM抗体の持続期間も長い。IgGおよびIgA抗体の測定は、特殊な血清疫学調査以外には使われていない。IgA抗体は感

染後1～2年間、IgG抗体はさらに長期間持続するので、一般的な血清疫学調査、免疫グロブリン (ISG) やワクチン接種対象者の選択などには、全クラスのHAV抗体を測定する競合抑制ELISAなどが用いられる。なお、検出されるHAV抗体はウイルス粒子と結合する防御抗体であり、過去の感染またはワクチン免疫を意味する。細胞培養によるウイルス分離には長期間が必要なため、診断目

的には適さない。発症ごく初期の患者糞便中には、ELISAで測定可能な量（1 mL 当たり $10^8$ 粒子以上）のHAVが含まれることもある。ウイルスRNAを検出するRT-PCR法では、微量のHAVの検出が可能である。発症後2週間以内の糞便検体や血液中のウイルスRNAを抽出し、RT-PCR法でcDNAを増幅して遺伝子解析を行えば、感染経路の推定などに役立つ。リアルタイムPCR法も診断に適用されている（平成21年12月1日付、食監発第1201第1号）。

### 3. 治療・予防

原則として急性期には入院し、安静臥床とする。入院中は血液検査などで重症化、劇症化、肝外症状の有無を観察して、症状に応じた治療法がとられる。予防としては、手洗いの励行などの一般的予防法に加え、ISGやワクチンを用いた積極的予防法が推奨されている。ただし、ISGによる予防効果は数カ月以内であるため、ISGは患者家族や、患者と同一施設内でHAV感染の可能性の高い場合に緊急的に用いるのが適当である。ワクチンとしては、培養細胞馴化株を精製してホルマリン処理した不活化ワクチンが世界的に使用されている。日本で開発されたワクチンは、アジュバントやチメロサルなどを含まない凍結乾燥品である。0、2～4週、24週経過後の3回のスケジュールで皮下または筋肉内接種を行えば、抗体獲得率はほぼ100%であり、防御効果は少なくとも数年以上続く。A型肝炎流行地への渡航者、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへのA型肝炎ワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

## II. E型肝炎とは

E型肝炎は、従来、経口伝播型非A非B型肝炎とよばれてきたウイルス性の急性肝炎で、その病原体はE型肝炎ウイルス（hepa-

titis E virus, HEV）である。E型肝炎の致死率はA型肝炎の10倍といわれ、妊婦では実に20%に達することがある。また、日本、ヨーロッパ諸国、北米大陸においては非A非B型肝炎といえばC型肝炎を意味するが、発展途上国では事情が異なり、大部分はE型肝炎であるといわれる<sup>11)</sup>（図6）。E型肝炎はアメリカ、日本、ヨーロッパなどの先進各国では散発的に発生し、その大半は輸入感染症と考えられてきた。しかし最近、アメリカ、日本において全く渡航歴のないE型急性肝炎患者がみつかるようになってきたことから、従来、非流行地と思われる地域にもHEVはすでに土着していると考えられる。

HEVはアジアにおける流行性肝炎の重要な病因ウイルスである。中央アジアでは、E型肝炎はA型肝炎と同じく秋にピークに達するが、東南アジアでは雨期に、特に広い範囲の洪水の後に発生する。伝播は糞口経路で、主に水系感染である。1955年、ニューデリーで共通感染源による大流行が発生したが、これは飲用上水の糞便汚染が原因であり、黄疸性肝炎と診断された症例だけでも29,000人に及んだ。これに似た水系感染流行がインド、中央アジア、中国、北アフリカ、メキシコなどでも報告されている。E型肝炎の多発地域でのIgG抗体保有率は通常80%以上である。日本の急性E型肝炎患者数は年間50人前後で推移している（図7）が、特に北海道での患者数の多さには注意が必要である<sup>12)</sup>（図8）。900人の健常人のIgG抗体保有率をELISA法で調べたところ、地域間に抗体保有率の差が見られたが、平均抗体保有率は5.4%であった<sup>13)</sup>。

## III. 人獣共通感染症としてのE型肝炎

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