

I 総論

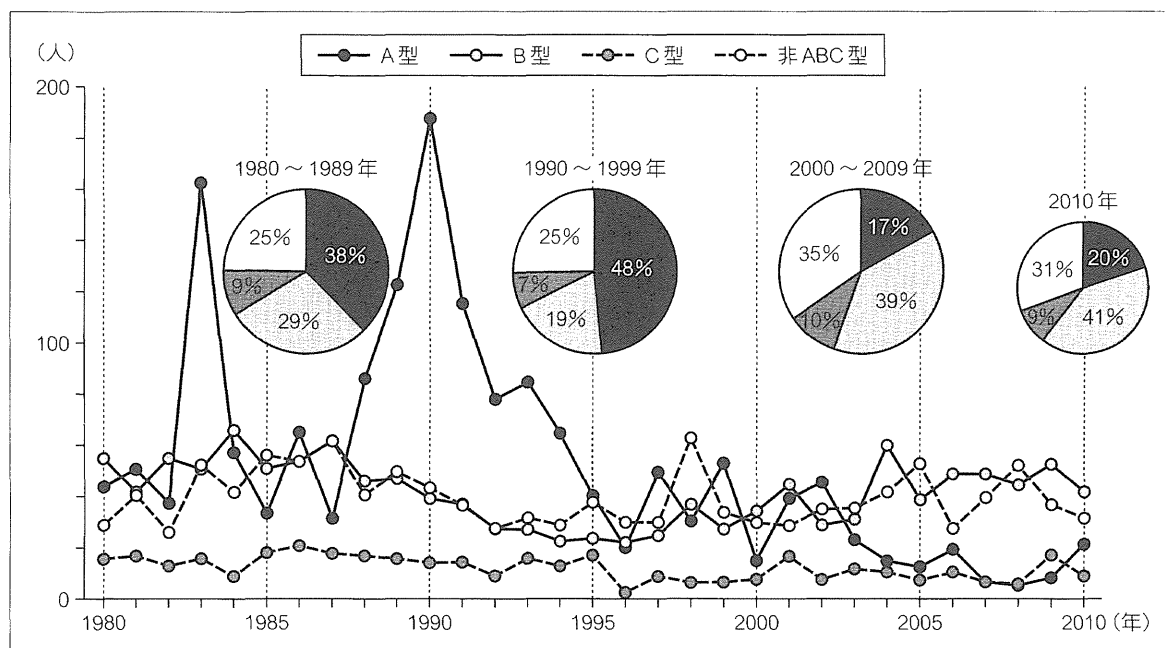


図1 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980～2010年：31施設) N = 4,524

A型肝炎は1983年と1990年に流行がみられたが、それ以後の流行はなく、減少傾向が持続している。

(文献1より)

る。また、家族内での感染事例が多いこともA型肝炎の特徴であり、1983年と1990年の流行時には家族全員がA型肝炎に罹患するという事例がしばしば経験された。また、A型肝炎は冬～春にかけて多発するなど季節性がみられたが、最近では、冷凍食品の普及、食物の流通システムの変更を反映してか、夏の時期の感染事例も珍しくなく、従来ほどの季節性がなくなっている。

なお、本研究班でのA型肝炎の発生数は2007～2009年の3年間は毎年10例未満で推移していたが、2010年には21例の発生数で増加していた<sup>1)</sup>。感染症研究所の調査においても、2010年春にかけてのA型肝炎の小流行が確認されている<sup>2)</sup>。

HAV (A型肝炎ウイルス) 遺伝子型はI型、II型、III型の3種類に分類され、さらにそれぞれがA、Bの亜型に分けられている<sup>2)</sup>。わが国に常在するHAVの遺伝子型はIA型で

ある。しかし、2010年には西日本を中心とする小流行が認められ、この年のA型肝炎患者のHAV遺伝子型はわが国には常在しないIII A型が約30%を占めていた<sup>2)</sup>。韓国では2008年からIII A型のA型肝炎の流行が認められており、2010年の小流行は韓国でのA型感染がわが国へ拡大した可能性があるも、具体的な感染経路は不明である。また、A型肝炎の発生事例の最近のトピックスとして、2010年12月～2011年1月にかけて千葉県において飲食店(寿司店)を原因施設とするA型肝炎の集団発生が報告されている<sup>3)</sup>。

幼少期にA型肝炎に感染した場合、感染例の多くは不顕性感染で感染が終息するとともに、中和抗体であるHA抗体を獲得しA型肝炎に二度感染することはない。わが国においては1945年以前(第二次世界大戦前)の出生者は100%に近いHA抗体陽性率を示すも、それ以後に出生した者でのHA抗体陽性

HAV (A型肝炎ウイルス)

表2 輸血後急性肝炎の型別年次推移(1980～2010年:31施設)

年	B型	C型	非ABC型	計
1980	0	14	6	20
1981	3	19	3	25
1982	4	13	3	20
1983	2	15	10	27
1984	2	19	4	25
1985	0	15	8	23
1986	2	20	7	29
1987	1	17	2	20
1988	3	28	3	34
1989	1	22	4	27
1990	2	8	2	12
1991	0	7	1	8
1992	0	1	5	6
1993	0	1	1	2
1994	0	0	0	0
1995	1	1	0	2
1996	0	0	0	0
1997	1	0	0	1
1998	0	1	2	3
1999	0	0	0	0
2000	1	1	1	3
2001	0	0	0	0
2002	0	1	0	1
2003	0	1	0	1
2004	0	0	0	0
2005	0	0	0	0
2006	0	0	0	0
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
2009	0	1	0	1
2010	0	0	0	0
計	23 (7.9)	205 (70.7)	62 (21.4)	290

本研究班では単年度ごとの前向き観察研究を行っている。1980～2010年までの過去31年間、本研究班参加施設で輸血後急性肝炎として登録された症例数は290例で、うちB型が23例(7.9%)、C型が205例(70.7%)、非ABC型が62例(21.4%)であった。

(文献1より)

## I 総論

率は10%に満たないことが確認されている。これは、過去に本ウイルスはわが国に常在するも、衛生環境の改善とともに劇的にA型肝炎ウイルス感染の発生が激減したためと考えられる。1945年以後の戦後生まれの日本人のHA抗体保有率が10%に満たないという事実は、これよりも若い世代でHA抗体を保有していない者は誰しものがA型肝炎に罹患する可能性があるということの意味する。今後、意図しない衛生環境の悪化や食物の流通経路の変化によりA型肝炎がわが国において大流行する可能性は否定できない。

2011年3月11日の東日本大震災、津波などの被害により、被災地では一時的な衛生環境の低下によるA型肝炎の流行も危惧されたが、幸いなことに2011年12月までの時点で、これらの地域でのA型肝炎の流行は確認されていない。

## V 輸血後急性肝炎の動向

1980～2010年までの過去31年間、本研究班参加施設で輸血後急性肝炎として登録された症例数は290例で、うちB型が23例(7.9%)、C型が205例(70.7%)、非ABC型が62例(21.4%)であった(表2)。図2に示すように、1990年を境界として、すべての輸血後急性肝炎で発生数が激減し、その状況が2010年まで持続している。

1989年のHCV(C型肝炎ウイルス)抗体が発見されるまで、わが国では輸血例の約20%の症例において急性肝障害が認められたが、これらの症例は除外診断によって非A非B型急性肝炎と、その当時は診断されていた。HCV抗体の測定が可能となってから、輸血後非A非B型急性肝炎の症例のうち肝機能障害が持続する例の多くが輸血後C型肝炎であったことが判明した。本研究班のデータも輸血後非A非B型急性肝炎と診断していた症

例の保存血清を用いての検討により、過去31年間の輸血後のC型肝炎と非ABC型肝炎の動向を再検討したものである。

輸血や血液製剤によるHCV感染対策として、日本赤十字社では輸血血液に対するスクリーニング法として1989年から世界で初めてHCV抗体検査(C100-3抗体)を導入し、さらに1992年からは、より高感度である第二世代のHCV抗体診断試薬に変更し、1999年からは核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT検査)によるHCV RNA検出法を導入してきた。わが国では、これら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抗体の導入にともなって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、なぜ非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。

## VI 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。

本研究班の1991～2010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%)、

1. わが国におけるウイルス性急性肝炎の動向

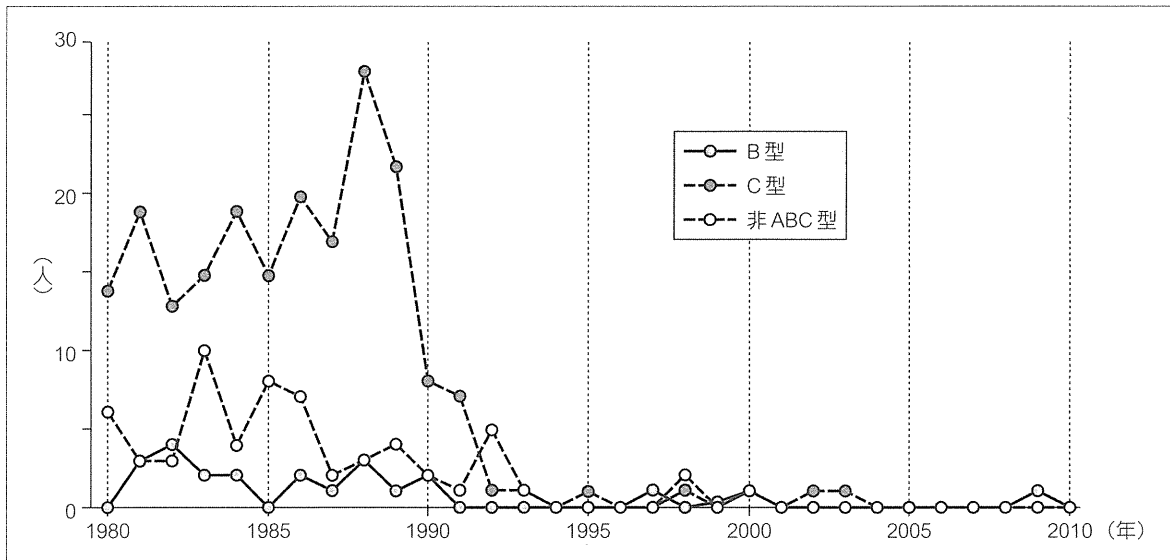


図2 輸血後急性肝炎の型別年次推移 (1980～2010年：31施設) N = 290

1990年を境界として、すべ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。  
(文献1より)

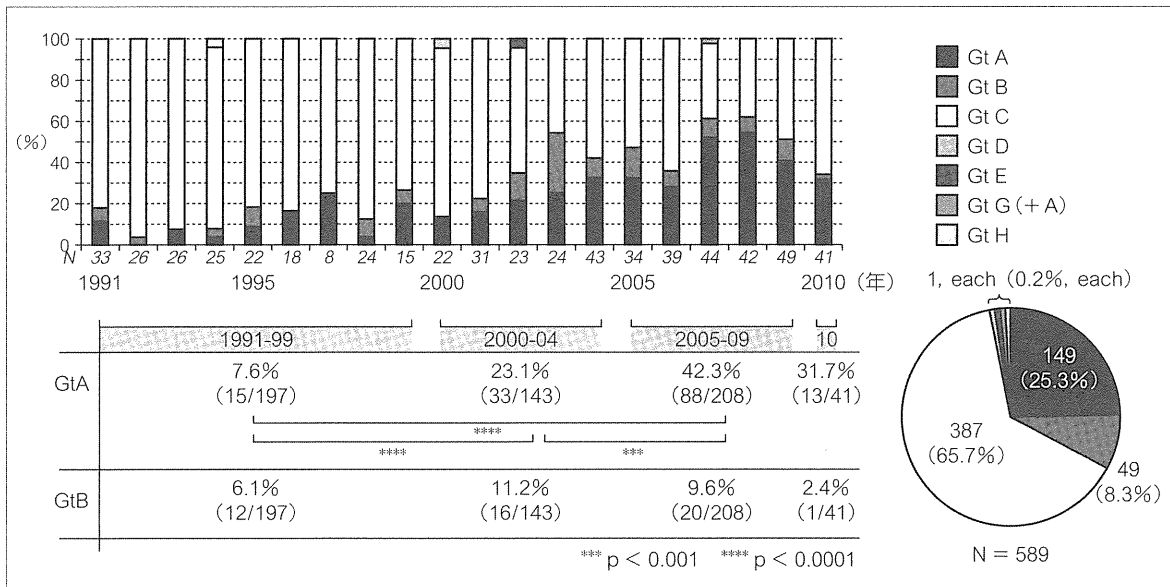


図3 散発性B型急性肝炎HBV遺伝子型(Gt)の頻度と年次推移 (1991～2010年：N = 589)

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。  
HBV：B型肝炎ウイルス

(文献1より)

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、1991～1999年の期間では7.6%であったが、2000～2004年の期間には23.1%、2005～2009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。

## I 総論

HBV キャリアのHBV 遺伝子型分布に比較してB型急性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 感染例の増加にともなって、今後わが国でも増加することが危惧されている。

## 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 (genotypeA) 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) 石井孝司ほか : 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 31 (10) : p287-289 (<http://idsc.nih.gov.jp/iasr/31/368/dj3682.html>).
- 3) 横田一ほか : <速報> A型肝炎ウイルスによる食中毒事例—千葉市. IASR 2011/2/21 掲載 (<http://idsc.nih.gov.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 34 : 590-594, 2001.
- 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 Nov 7, 2011 [Epub ahead of print].

## ウイルス肝炎のすべて

## II 経口感染するウイルス肝炎

## 1. A型肝炎

## (1) A型肝炎のウイルス学

藤原 慶一\*<sup>1)</sup> 神田 達郎\*<sup>2)</sup> 横須賀 収\*<sup>3)</sup>

わが国では、かつてのような粗悪な衛生環境にともなう糞口感染によるA型肝炎の大流行はみられなくなったが、輸入食品・性行為など感染経路の多様化によりA型肝炎は今なおウイルス性急性肝炎中10%以上を占め、決して過去の疾患ではない。一般にその予後はきわめて良好であるが、肝炎の重症化・劇症化例も散見される。従来から指摘されている宿主側の因子（高齢化、他の肝疾患の合併など）のみではなく、我々の検討では、肝炎の重症化とHAV遺伝子の複数の領域の変異が関連している可能性が示唆されたが、特異的変異は同定されなかった。また、A型劇症肝炎の集団発生の報告はまれであることから、A型肝炎の重症化については、ウイルス因子・宿主因子、そして免疫応答等のさまざまな要素が関与しているものと思われる。

Key Words : A型肝炎ウイルス, ウイルス変異, 重症化

## I はじめに

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus : HAV) の糞口感染によって起こる急性肝炎である。わが国においては、衛生環境の悪さにともなうかつてのような大流行はみられなくなったが、散発性急性肝炎中、A型肝炎の占める割合は20%前後あり、決して過去の疾患ではない。

現在のHAV感染は感染源・感染経路の多

様化とも関連していると考えられる。教科書的な生牡蠣などの二枚貝の摂取による季節的発生から、輸入食品(魚介類、野菜、果物等)の関与が考えられる通年的発生、さらには、同性愛者を含む性行為の関与が考えられる感染などが増加している。

一般にA型肝炎の予後はきわめて良好であるが、ときに急性腎不全などの重篤な合併症を生じたり、肝炎の重症化・劇症化例や死亡例も認められる。

*Hepatitis A virus*

\*千葉大学大学院腫瘍内科学 <sup>1)</sup> 講師 Keiichi Fujiwara <sup>2)</sup> 特任講師 Tatsuo Kanda

<sup>3)</sup> 教授 Osamu Yokosuka

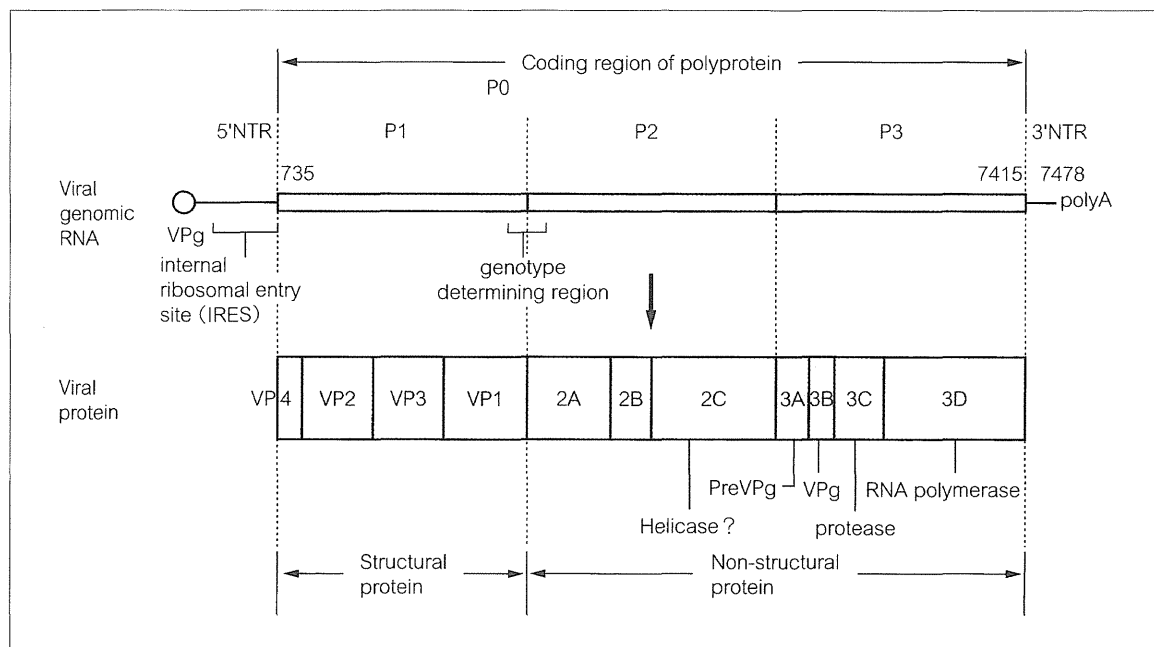


図1 HAVの遺伝子構造

HAV 遺伝子は約 7500 塩基の (+) 鎖 1 本鎖 RNA で、VPg タンパクが共有結合する 734 塩基の 5' 非翻訳領域 (5' NTR)、6681 塩基のひとつの ORF、63 塩基の 3' 非翻訳領域 (3' NTR)、polyA tail より成る。

HAV : A型肝炎ウイルス, VPg : genome-linked viral protein, ORF : open reading frame

(文献 2 より改変)

## II ウイルス粒子の性状

HAV はピコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類される RNA ウイルスであり、直径 27 nm のエンベロープをもたない正二十面体粒子である<sup>1)</sup>。血清型は 1 種類であるが遺伝子型 (genotype) は 6 種類に区別されている。HAV は熱・エーテル・クロロホルム・界面活性剤・タンパク分解酵素・乾燥などに対して抵抗性であるが、高圧滅菌・UV 照射・ホルマリン・塩素剤・ヨウ素などで失活する。肝炎ウイルスの中で唯一、細胞培養が可能であり、ヒトかサル由来の培養細胞に感染するが、他のピコルナウイルスと比較して増殖速度が遅い。このため、細胞培養によるウイルス分離は長時間を要し診断には適し

ていない。また、一般に宿主感染細胞の高分子合成系を阻害せず細胞変性効果 (cytopathic effect : CPE) を示さない。

## III ウイルスゲノムの構造と機能

HAV 遺伝子は約 7500 塩基の (+) 鎖 1 本鎖 RNA で、VPg (genome-linked viral protein) タンパクが共有結合する 734 塩基の 5' 非翻訳領域 (5' non-translated region : 5' NTR)、6681 塩基のひとつの open reading frame (ORF)、63 塩基の 3' 非翻訳領域 (3' NTR)、polyA tail より成る (図 1)<sup>2)</sup>。

5' および 3' NTR は高度に保存されており、ウイルスの翻訳・複製に重要な stem loop の高次構造が存在する。5' NTR には 151 ~ 734 塩基領域に internal ribosomal

HAV (hepatitis A virus ; A型肝炎ウイルス) CPE (cytopathic effect ; 細胞変性効果)

VPg (genome-linked viral protein) 5' NTR (5' non-translated region ; 5' 非翻訳領域)

ORF (open reading frame) 3' NTR (3' 非翻訳領域) IRES (internal ribosomal entry site)

## II 経口感染するウイルス肝炎

entry site (IRES) が存在し、リボソームが直接相互作用して翻訳を開始させる。また、細胞培養馴化株では特定部位の塩基の置換や欠失がみられ、これらの変異により増殖速度が上昇する。IRES の翻訳効率や RNA の複製効率が上昇する変異も報告されている。3' NTR はウイルスゲノムの (-) 鎖 RNA の合成に関与する。

ORF は 2227 アミノ酸残基の前駆体ポリタンパク質 P0 をコードする。P0 は P1, P2, P3 領域からなり、後述のウイルスプロテアーゼ 3C によって各ウイルスタンパク質へ切断される。P1 は構造タンパク質を構成し VP4・VP2・VP3・VP1 に切り出され、ウイルス粒子を形成する。P2, P3 は非構造タンパク質でウイルスの複製に関与する。P2 からは 2A・2B・2C が切り出され、細胞馴化株では 2B・2C 領域に多くの変異がみられ、ウイルスの複製に関与している。また、2C には NTP 結合モチーフが存在し、RNA ヘリカーゼ活性があると考えられている。P3 からは 3A・3B・3C・3D が切り出され、3C はプロテアーゼである。3B は VPg でゲノム RNA の 5' 末端に共有結合する。3D は RNA 依存 RNA ポリメラーゼで、(+), (-) 鎖ウイルスゲノム RNA の合成を行うと考えられている。3AB は 3CD, ゲノム RNA と相互作用することにより膜に固定され複製複合体を形成すると考えられている。

HAV の VP1/2A 接合領域には hypervariable region が存在する。この領域の 168 塩基の相同性 85% を基準として 6 種類の genotype が決定される。さらに、I 型、II 型、III 型は 92.5% を基準として 2 種類の亜型 (sub-genotype) に分けられる<sup>3) 4)</sup>。従来、VII 型とされていたものは II B 型となった。ヒトからは、I (IA, IB), II (IIA, IIB), III (IIIA, IIIB) の 3 つの genotype が検出さ

れた。IV, V, VI の 3 つの genotype はサルのみから分離された。Genotype を決定することにより、A 型肝炎の感染・伝播に関して分子疫学的な検討を行うことができるようになった。

## IV HAV と臨床病態

A 型肝炎の重症化については宿主側の因子 (高齢化, 慢性肝疾患の存在など) に依存すると考えられてきたが、我々の検討では、宿主側には有意差をもって重症化の因子と考えられるものは認めなかった<sup>5)</sup>。HAV 側の因子については、これまで培養細胞やサルでの検討はなされてきたが、ヒトの臨床病態との関連についての検討は少ない。ここでは、血清中 HAV 遺伝子変異と A 型肝炎の重症化との関連について筆者らの知見をもとに述べる。

## 1. 血清中 HAV の検出

A 型肝炎のウイルス血症の期間は潜伏期までに限られ、かつては発症後はみられないと考えられてきたが、Yotsuyanagi らは、トランスアミナーゼがピークに達する前の発症早期であれば RT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応) 法により血中に HAV RNA を検出しうることを示した<sup>6)</sup>。

我々は nested RT-PCR 法を用いて HAV RNA の検出を検討した結果、初期血清では約 90% の症例で HAV が検出され、ほとんどの症例で HAV を解析することが可能となった<sup>7)</sup>。血清中 HAV はほとんどの症例では発症後約 3 週まで検出されたが、一部の症例では約 6 週まで認められた (3~114 日間, 平均 18±14 日間) (図 2)。ほとんどの遷延例, 重症化例においても特にウイルス血症期間の延長は認めなかった。

HAV の検出期間について Bower らは、米国の B 型肝炎ワクチン試験中の患者血清を用いて ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)

RT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応) ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)



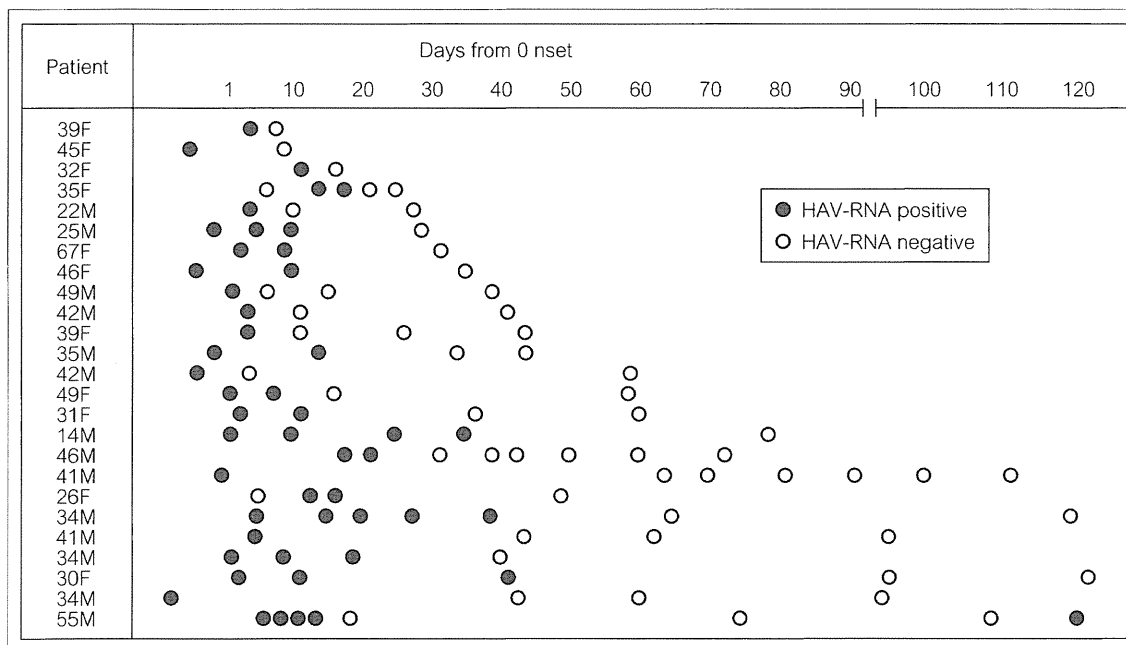


図2 血清中の HAV 検出期間

血清中 HAV はほとんどの症例では発症後約3週まで検出されたが、一部の症例では約6週まで認められた(3~114日間, 平均 $18 \pm 14$ 日間)。

HAV: A型肝炎ウイルス

(文献7より)

ぜ) ピークの17日前から79日後まで HAV が検出されたことを報告している<sup>8)</sup>。その他の国々から20~42日間の検出期間の報告があるが、これら検出期間の違いは、使用された primer の設定部位・個数、血清の保存状態等によるところが大きいと考えられる<sup>9)10)</sup>。

このように、ウイルス血症は従来考えられていたよりも長期間にわたりみられることが明らかになった。糞便中にはさらに長期に(3~4カ月後まで)検出されることが報告されている<sup>9)11)</sup>。

## 2. 全ゲノム配列

劇症肝炎 (fulminant hepatitis: FH) および通常の急性肝炎 (acute hepatitis: AH), 各3例由来の HAV の全塩基配列を解析すると、5' NTR の中央部において FH では AH に

比べてヌクレオチド変異が少なく、また、非構造タンパク領域の2BにおいてFHで変異がやや多い傾向が認められた。FHとAHのそれぞれに特異的な変異はみられなかった(図3, 4)<sup>12)</sup>。前述のように、5' NTRにはIRESが存在しRNAの翻訳・ウイルスの複製に参与し、2B・2CタンパクはウイルスRNAの複製に参与する。培養細胞にて細胞障害効果を示すウイルス株においては非構造タンパク領域2B, 2Cの変異が必要であり、5' NTRの変異と相互作用しているとの報告がある<sup>3)</sup>。ヒト臨床検体においてもそれに合致する所見を認めた。

## 3. 遺伝子型 (genotype)

1990年代の全国のさまざまな病型の症例血清で genotype を検討すると、FHと急性肝炎重症型 (acute hepatitis severe type :

FH (fulminant hepatitis; 劇症肝炎) AH (acute hepatitis; 急性肝炎)

AHs (acute hepatitis severe type; 急性肝炎重症型)

II 経口感染するウイルス肝炎

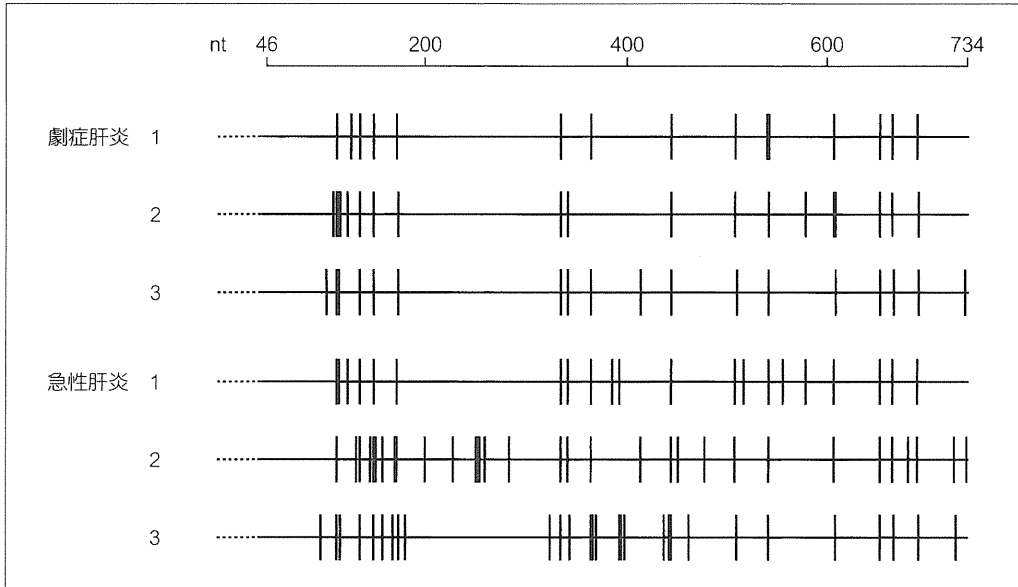


図3 全ゲノム解析 (5' NTR 領域の変異)

5' NTR の中央部において FH では AH に比べてヌクレオチド変異が少なかった。

5' NTR : 5' 非翻訳領域, FH : 劇症肝炎, AH : 急性肝炎

(文献 12 より)

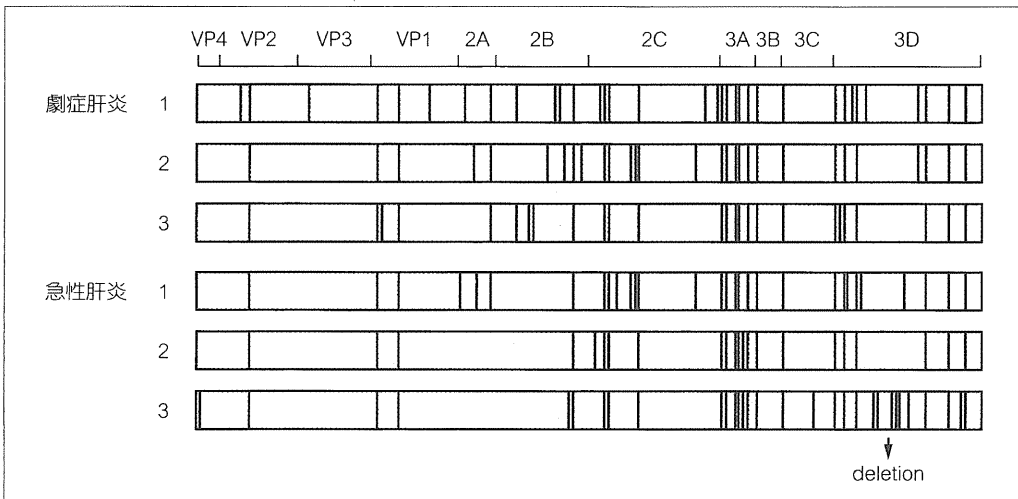


図4 全ゲノム解析 (タンパク翻訳領域の変異)

非構造タンパク領域の 2B において FH で変異がやや多い傾向が認められた。FH と AH のそれぞれに特異的な変異はみられなかった。

(文献 12 より)

AHs) の全例を含む 94% において IA であり, IB を 4%, IIIA を 2% に認めた。Genotype と重症化との関連はみられなかった。同時期, 同地域でも多様な IA の感染がみられた (表) <sup>14)</sup>。

2010 年に全国的に A 型肝炎が多発したが, フィリピン由来と考えられる IA 株や韓

国で流行した IIIA 株に近似したものが認められ, IIIA が 30% を占めた。海外の株がわが国に侵淫してきたためと考えられた <sup>15) 16)</sup>。

4. 5' NTR, 2B, 2C 領域の変異

5' NTR の中央部 (nt 200-500) のヌクレオチド変異を調べた我々の成績では, AH では多様な strain がみられたが, FH・AHs では

表 A型肝炎の重症度と HAV 遺伝子型

	strain	DDBJ accession number	genotype	location	year
FH (劇症肝炎)	A5	AB046906	IA	Kanto	1993
	A10	AB046878	IA	Kanto	1994
	A204	AB046889	IA	Tohoku	1990
	A205	AB046890	IA	Tohoku	1994
	A206	AB046891	IA	Kanto	1993
	A414	AB046905	IA	Shinetsu	1989
	A601	AB046911	IA	Shinetsu	1997
	A1	AB046877	IA	Kanto	1992
AHs (急性肝炎 重症型)	A6	AB046910	IA	Kanto	1992
	A16	AB046881	IA	Kanto	1994
	A160	AB046882	IA	Kanto	1998
	A197	AB046885	IA	Kanto	1993
	A201	AB046888	IA	Tohoku	1993
	A302	AB046895	IA	Chugoku	1997
	A702	AB046916	IA	Kanto	1999
	A811	AB046921	IA	Kanto	1996
	A159	AB046880	IA	Kanto	1998
	A196	AB046884	IA	Kanto	1993
	A200	AB046887	IA	Tohoku	1995
AH (急性肝炎)	A9	AB046923	IA	Kanto	1992
	A32	AB046899	IA	Kanto	1991
	A38	AB046900	IA	Kanto	1991
	A39	AB046901	IA	Kanto	1991
	A51	AB046907	IA	Kanto	1993
	A55	AB046908	IA	Kanto	1993
	A58	AB046909	IA	Kanto	1993
	A62	AB046912	IA	Kanto	1993
	A65	AB046913	IA	Kanto	1993
	A75	AB046918	IA	Kanto	1994
	A157	AB046879	IA	Kanto	1997
	A195	AB046883	IA	Kanto	1999
	A301	AB046894	IA	Chugoku	1994
	A303	AB046896	IA	Chugoku	1998
	A306	AB046897	IA	Chugoku	1996
	A307	AB046898	IA	Chugoku	1997
	A406	AB046903	IA	Shinetsu	1986
	A814	AB046922	IA	Kanto	1997
	A20	AB046886	IA	Kanto	1991
	A28	AB046893	IA	Kanto	1991
	A68	AB046914	IA	Kanto	1993
	A80	AB046920	IA	Kanto	1994
	A207	AB046892	IA	Kanto	1995
A713	AB046917	IA	Kanto	1998	
A77	AB046919	IA	Kanto	1993	
A7	AB046915	IB	Kanto	1992	
A40	AB046902	IB	Kanto	1992	
A408	AB046904	IIIA	Shinetsu	1987	

1990年代の全国のさまざまな病型の症例血清で genotype を検討すると、FHと急性肝炎重症型(AHs)の全例を含む94%においてIAであり、IBを4%、IIIAを2%に認めた。Genotypeと重症化との関連はみられなかった。同時期、同地域でも多様なIAの感染がみられた。

HAV: A型肝炎ウイルス, FH: 劇症肝炎

(文献14より)

II 経口感染するウイルス肝炎

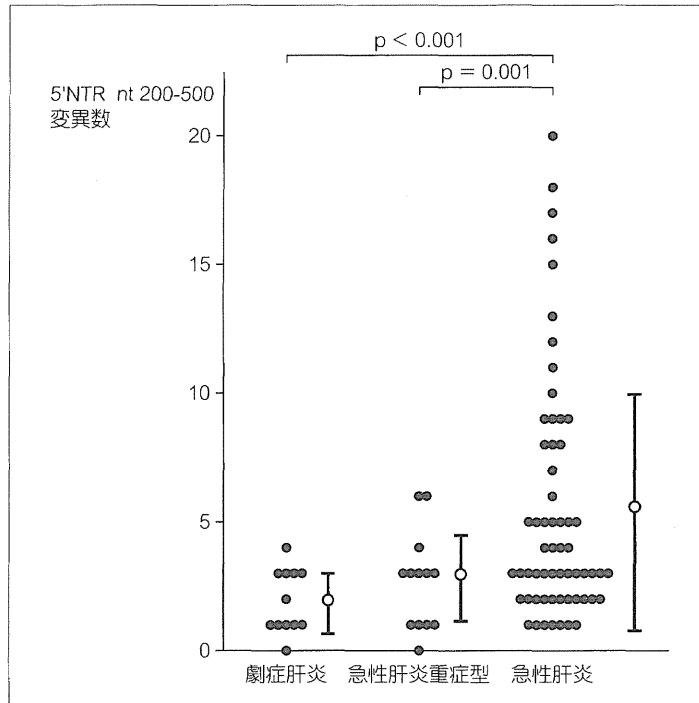


図5 A型肝炎の重症度と5'非翻訳領域の変異数

Prototype に対する1症例当たりの平均変異数は重症例で有意に変異が少なかった。(文献5より)

核酸配列が近似した変異の少ない strain が検出された。Prototype に対する1症例当たりの平均変異数は重症例で有意に変異が少なかった<sup>5)</sup> (図5)。多数例で2Bの変異を検討すると、重症例でaa100-200にてアミノ酸変異が多い傾向がみられた<sup>17)</sup>。2CにおいてはFHでAHより有意にアミノ酸変異が少なかった<sup>18)</sup>。いずれの3領域においても重症例に特異的な変異は認めなかった。

5' NTR, 2B, 2Cの3領域の揃った症例での系統樹解析(図6)ではFH・AHsが近傍に集積する部位があり、臨床的な重症化においても細胞系と同様に、HAVの複数の領域の変異が関与している可能性が考えられた。また、そうしたFH・AHs症例ではAH症例よりウイルス量が多いことが観察された<sup>19)</sup>。

5. ウイルス量

多数例でreal-time RT-PCRを用いてウイルス定量を行うと、FH・AHsではAHに比べて有意にウイルス量が多いことが確認され

た(図7)<sup>20)</sup>。発症時の高度のウイルス増殖が過度の免疫応答を引き起こし、多くの感染肝細胞が破壊される結果、臨床的な重症化が生じ、また、血中ウイルスは急速に減少することが推測された。

V おわりに

A型肝炎の臨床的な重症化と、HAV遺伝子の複数の領域の変異が関連している可能性が示唆されたが、B型肝炎にみられるような特異的な変異は同定されなかった。また、透析施設等におけるB型劇症肝炎の集団発生は多数報告されているが、A型劇症肝炎の集団発生の報告はまれであることより、臨床的な立場から、A型肝炎の重症化についてはウイルス因子・宿主因子、そして免疫応答等のさまざまな要素が関与しているものと思われる。

しかし、多少なりともHAVが重症化にかかわっているならば、なおさら感染予防が重要である。A型肝炎に対しては優れた不活化

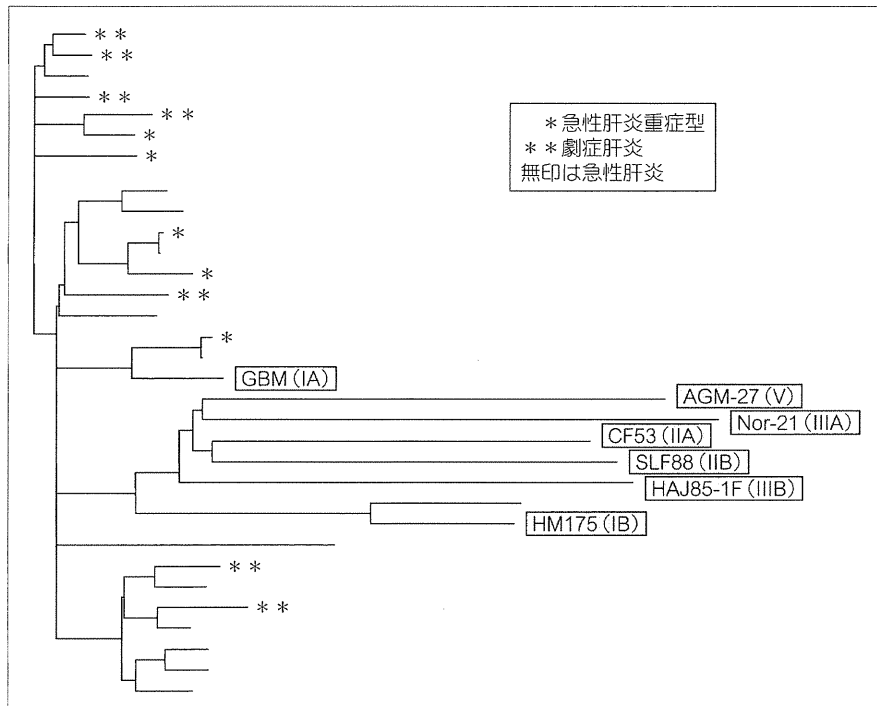


図6 2B + 2C 領域の系統樹解析

5' NTR, 2B, 2C の3領域の揃った症例での系統樹解析では FH・AHs が近傍に集積する部位があり、臨床的な重症化においても細胞系と同様に、HAV の複数の領域の変異が関与している可能性が考えられた。

5' NTR : 5' 非翻訳領域, FH : 劇症肝炎, AHs : 急性肝炎重症型

HAV : A型肝炎ウイルス

(文献 19 より)

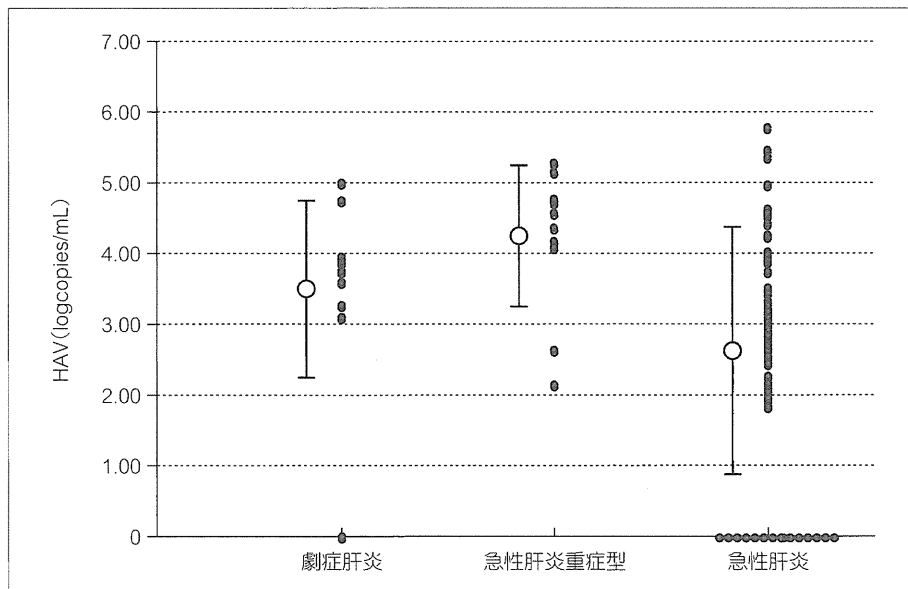


図7 A型肝炎の重症度と HAV 定量

FH・AHs では AH に比べて有意にウイルス量が多いことが確認された。

HAV : A型肝炎ウイルス, FH : 劇症肝炎, AHs : 急性肝炎重症型, AH : 急性肝炎

(文献 20 より)

## II 経口感染するウイルス肝炎

ワクチンが国内生産され利用可能であり、universal vaccination を含めた検討も必要と思われる。

文 献

- 1) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH : Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* **182** : 1026-1028, 1973.
- 2) Totsuka A, Moritsugu Y : Hepatitis A virus proteins. *Intervirology* **42** : 63-68, 1999.
- 3) Robertson BH, et al : Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographic regions. *J Gen Virol* **73** : 1365-1377, 1992.
- 4) Costa-Mattioli M, et al : Genetic variability of hepatitis A virus. *J Gen Virol* **84** : 3191-3201, 2003.
- 5) Fujiwara K, et al : Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' nontranslated region of hepatitis A virus RNA : strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut* **51** : 82-88, 2002.
- 6) Yotsuyanagi H, et al : Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. *J Med Virol* **40** : 35-38, 1993.
- 7) Fujiwara K, et al : Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology* **26** : 1634-1639, 1997.
- 8) Bower WA, et al : Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* **182** : 12-17, 2000.
- 9) Tjon GM, et al : High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients. *J Med Virol* **78** : 1398-1405, 2006.
- 10) Costa-Mattioli M, et al : Quantification and duration of viraemia during hepatitis A infection as determined by real-time RT-PCR. *J Viral Hepat* **9** : 101-106, 2002.
- 11) Yotsuyanagi H, et al : Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* **24** : 10-13, 1996.
- 12) Fujiwara K, et al : Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. *J Hepatol* **35** : 112-119, 2001.
- 13) Zhang H, et al : An infectious cDNA clone of a cytopathic hepatitis A virus : genomic regions associated with rapid replication and cytopathic effect. *Virology* **212** : 686-697, 1995.
- 14) Fujiwara K, et al : Analysis of the genotype determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. *Hepatol Res* **25** : 124-134, 2003.
- 15) 石井孝司 : 日本における 2010 年春期の A 型肝炎の分子疫学的解析 厚生労働省 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. 平成 22 度分担研究報告書 : p17-19, 2011.
- 16) Miyamura T, et al : Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype III A in Japan : Recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatol Res* in press. doi : 10.1111/j.1872-034X.2011.00919.x [Epub ahead of print].
- 17) Fujiwara K, et al : Analysis of hepatitis A virus protein 2B in sera from various severities of hepatitis A. *J Gastroenterol* **42** : 560-566, 2007.
- 18) Fujiwara K, et al : Genetic analysis of hepatitis A virus protein 2C in sera from patients with fulminant and self-limited hepatitis A. *Hepatogastroenterology* **54** : 871-877, 2007.
- 19) Fujiwara K, et al : Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int* **29** : 838-845, 2009.
- 20) Fujiwara K, et al : Hepatitis A viral load in relation to severity of the infection. *J Med Virol* **83** : 201-207, 2011.

## ウイルス肝炎のすべて

# II 経口感染するウイルス肝炎

## 1. A型肝炎

### (2) A型肝炎の臨床経過と特徴

玉田 陽子\*<sup>1)</sup> 八橋 弘\*<sup>2)</sup>

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)に汚染された食物や飲料水を経口的に摂取し感染することにより引き起こされる一過性の急性肝障害である。HAVに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、一般に予後は良好である。1980～1990年代は大流行した年もあったが、2000年以後は衛生環境の向上にともなってHAVに曝露される機会は減少した。しかしながら、HAVに対する中和抗体の非保有者層の増加や、患者年齢層の高齢化にともなった重症化例、劇症化例の増加が認められ、新たな問題点となっている。

Key Words : 急性肝炎, 中和抗体, 季節性, 重症化

#### I 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。B型、C型肝炎ウイルス感染とは異なり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。

国立病院機構急性肝炎共同研究班(以下、国立病院急性班と略す)では30年以上にわたり、国内のウイルス性急性肝炎の発生状況を定点観測している。本稿ではその解析結果

を交えながら、わが国のA型肝炎の発生状況、臨床経過と特徴について述べたい。

#### II 疫学

##### 1. HAVの感染経路

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プラス1本鎖RNAウイルスである。肝臓で増殖したHAVは胆汁、腸管より便中に排出され、これら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のおもな感染経路は経口感染で、HAVに汚染された食物、水などを介して伝播される。

#### Epidemiology and clinical course of hepatitis A

\*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター <sup>1)</sup> Yoko Tamada <sup>2)</sup> 治療研究部長 Hiroshi Yatsuhashi

## II 経口感染するウイルス肝炎

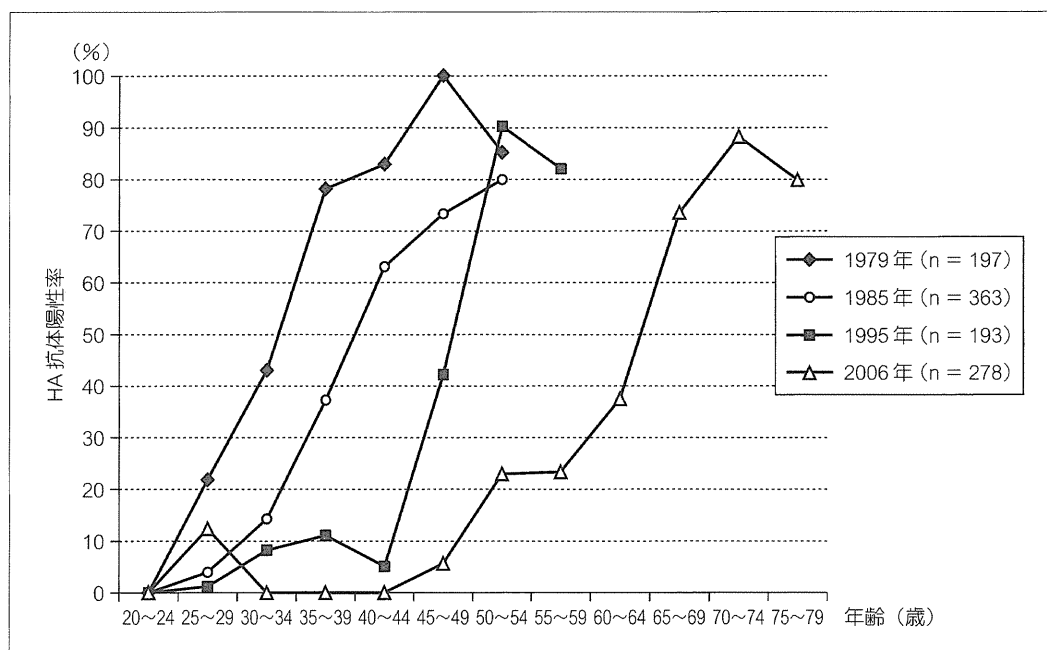


図1 長崎地方一般人口における HA 抗体陽性率

HAV 既感染を示す HA 抗体の陽性率を測定年別に表示。時代の経過にともない抗体保有者層は高齢化、抗体非保有者層の割合が増加している。

HAV: A 型肝炎ウイルス

(文献9より改変)

以前わが国では流行地への渡航後の発症例や牡蠣の生食後の感染事例が多く報告されていたが、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<sup>1)</sup>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症例の報告がある<sup>2)3)</sup>。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<sup>4)5)</sup>。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. HAV の感染状況 (HA 抗体陽性率)

A 型肝炎の発生頻度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。急性肝炎をきたすウイルス性肝炎としてはもっとも頻度が高く、WHO の推計によれば、世界で年間約 150 万

人の A 型肝炎が報告されている<sup>6)</sup>。小児例のほとんどは不顕性感染であることから、実際の罹患者数はさらに多いと考えられる<sup>7)</sup>。

世界各地の A 型肝炎の流行の度合いは、高 (high)、中 (intermediate)、低 (low)、極低 (very low) の 4 つのグループに大別されている<sup>8)</sup>。わが国は極低地域に区分される。図 1 は長崎地方の一般人口を対象に、1979 年、1985 年、1995 年、2006 年に HA 抗体を測定し、その陽性率を 5 歳ごとの年齢層を横軸にとってプロットしたものである<sup>9)</sup>。HA 抗体の陽性は HAV に既感染であることを意味する。HA 抗体陽性率はいずれの時代においても、高齢者で高率、若年者では低率で、年齢依存性である。

また、1979 年の調査時、50% の抗体陽性率を示す年齢層は 30 歳代前半にあったが、

HAV (A 型肝炎ウイルス)



## 1. A型肝炎 (2) A型肝炎の臨床経過と特徴

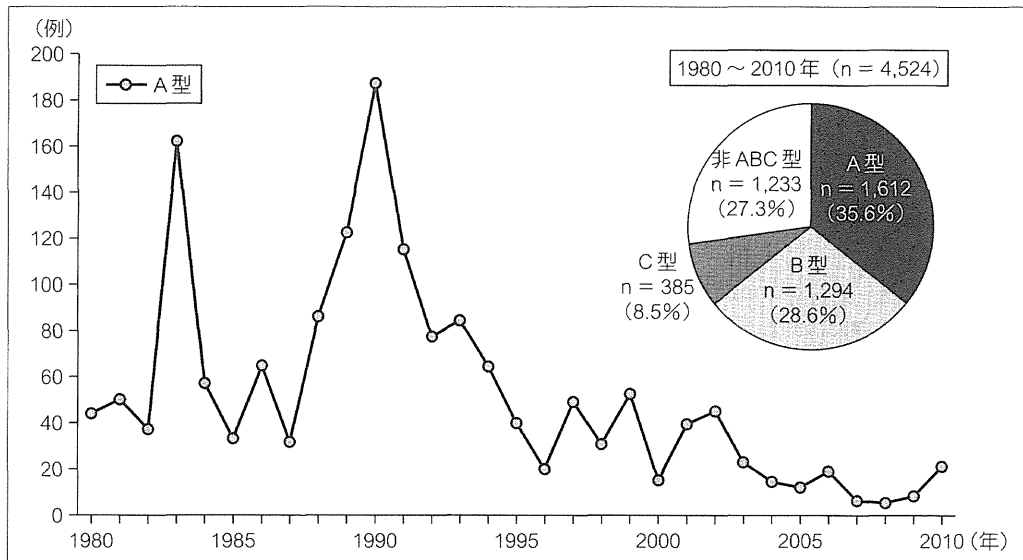


図2 ウイルス性急性肝炎に占めるA型肝炎の発生頻度と発生数の年次推移

A型肝炎の発生数は、1983年の162例、1990年の187例の大流行以後、減少している。

(国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究データより)

その6年後の1985年には、同じく50%の抗体陽性率を示す年齢層は30歳代後半、その10年後の1995年には40歳代後半、さらに11年後の2006年には60歳代前半と、陽性率は時代と年齢がほぼ一致して高齢側にスライドしている。これは、終戦直後までの非衛生的な環境を経験した世代(1945年以前の出生者：1979年調査時に35歳以上)ではHAVの自然感染を受けているが、戦後生まれの世代で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<sup>10)</sup>。

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に感受性を示す人々(中和抗体の非保有者)が増え続けていることを示し、今後いったん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。わが国と同じくA型肝炎の流行が極低地域とされる隣国韓国では、約30年間の調査で抗体保有率の急速な低下に反してA型肝炎の発生数は増加しており、2008年頃から数千～数万人規模で大流行を認めている<sup>11)</sup>。

### 3. A型肝炎の発生頻度、発生数

国立病院急性班の調査では図2のように、1980～2010年の期間におけるわが国の散发性急性肝炎の発生数は4,524例で、起因ウイルス別の発生数と頻度は、A型1,612例(35.6%)、B型1,294例(28.6%)、C型385例(8.5%)、非ABC型1,233例(27.3%)であった<sup>12)</sup>。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、2010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。

### 4. A型肝炎の発生時期

A型肝炎の発生時期は図3のように、1980年代、1990年代では1～4月期の発生が年間の各々70.0%、69.1%とおよそ7割を占めていた。この時期の流行の要因として、二次感染による家族内感染が多発していたと我々は考えている。しかし、2000年代に入ると1～4月期の発生頻度は年間の46.8%に減少し、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、最近の食物の流通システ

II 経口感染するウイルス肝炎

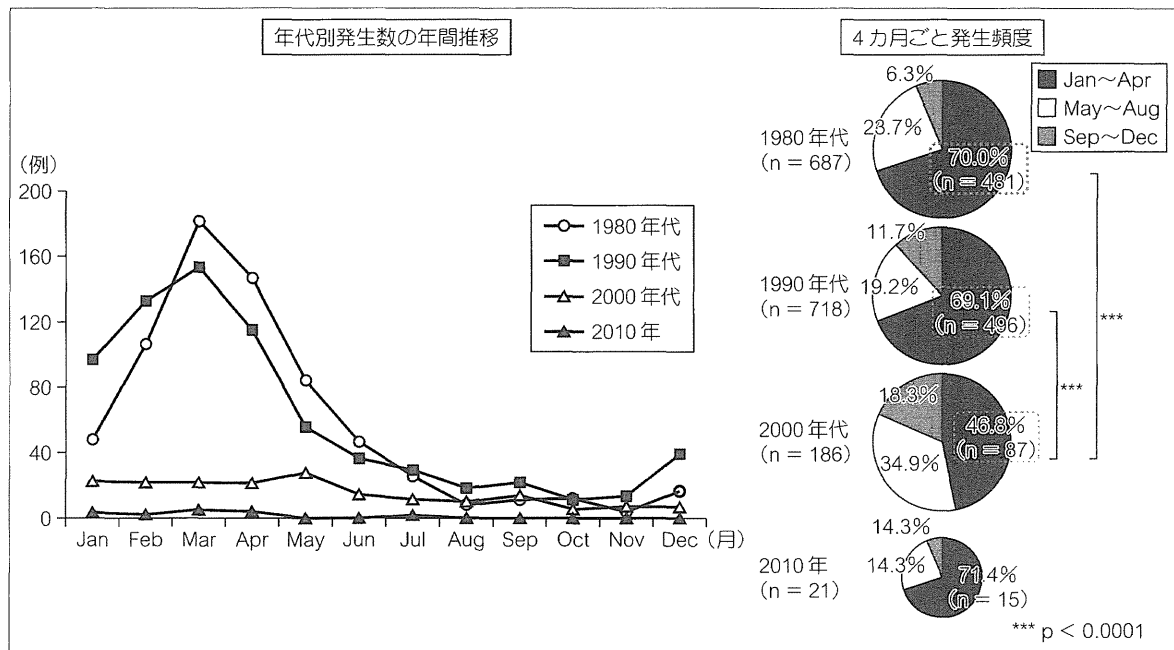


図3 A型肝炎の発生月分布 (n = 1,612)

A型肝炎は1980年代、1990年代には冬季～春季に発症のピークがあった。2000年代以降は明らかなピークを認めない。

(国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究データより)

ムの変化、衛生環境の向上による二次感染の減少等が考えられる。

5. A型肝炎の性別比、年齢分布

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856例(53.8%)、女性735例(46.2%)で約1:1である。30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30年間の平均年齢は37.5歳であるが、1980年代は34.6歳、1990年代は38.8歳、2000年代は41.1歳と、時代の経過にともなって高齢化している。図4に10歳ごとの患者年齢分布を時代別に示す。患者年齢の分布は1980年代は40歳未満の患者が7割を占めていたのに対し、2000年以後は逆に40歳以上が過半数を占めている。これらの患者年齢分布の高齢化は先に示した時代別HA抗体陽性率の変化(図1)を反映しているものと考えられる。

III A型肝炎の病態、病理

A型肝炎の潜伏期間は2～6週間である。潜伏期から、感染患者の便中、血液中に検出されるHAV RNAは発症直前の時期がもっとも感染力が高く、肝障害の出現とともにウイルスの減少、排除が始まる(図5)。HAVによる肝細胞障害機構もほかの肝炎ウイルス同様、宿主の免疫機構が関与し、肝細胞障害性T細胞(CTL)とナチュラルキラー(NK)細胞が関与する。また、A型肝炎では短期間ながらエンドトキシン血症を高頻度に認め、これは肝細胞網内系機能、特に肝Kupffer細胞機能の低下が関与している。

A型肝炎の肝病理像の所見は、門脈域の拡大、著明な円形細胞浸潤(リンパ球、プラズマ細胞)とともに、肝細胞の変性、壊死像が肝小葉周辺部に目立つことである。また、胆汁

CTL (肝細胞障害性T細胞)    NK (ナチュラルキラー)

1. A型肝炎 (2) A型肝炎の臨床経過と特徴

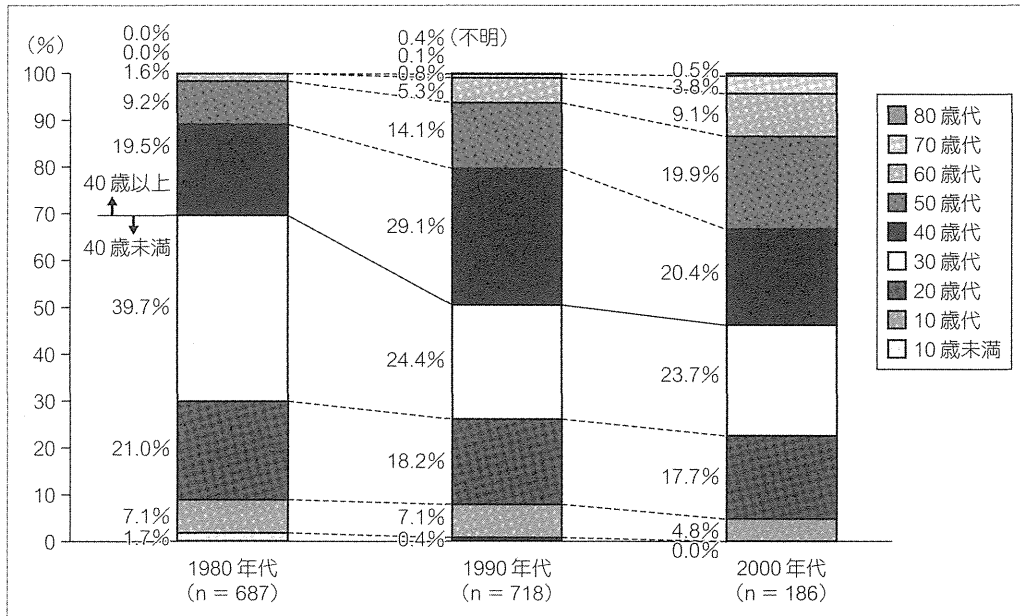


図4 A型肝炎の患者年齢分布 (n = 1,591)

時代の経過とともに、40歳以上の中高年～高齢の患者が増加している。

(国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究データより)

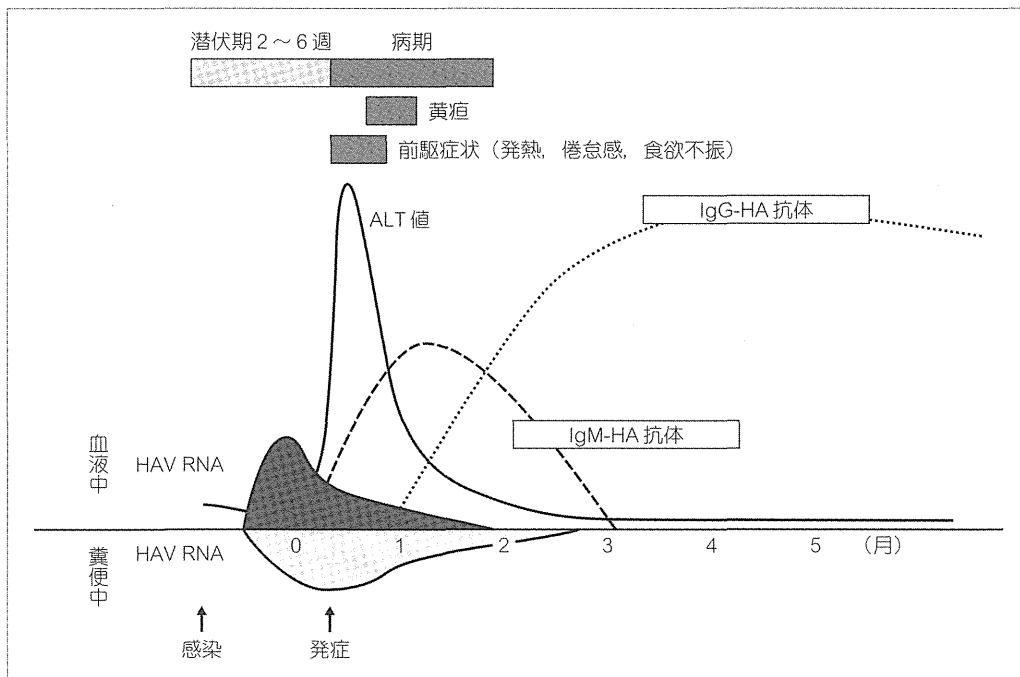


図5 A型肝炎の臨床経過

2～6週の潜伏期を経た後、発熱、全身倦怠感、食欲不振などで発症し、その後、黄疸が出現する。血中には潜伏期の時点からHAV RNAが出現し、発症初期にIgM-HA抗体が出現、IgG-HA抗体はIgM-HA抗体にやや遅れて1～4週後に陽性化する。

HAV: A型肝炎ウイルス, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, Ig: 免疫グロブリン

(矢野公士, 八橋弘: 急性ウイルス肝炎: 臨床と研究 83: 209-213, 2006 より一部改変)

## II 経口感染するウイルス肝炎

うっ滞は特徴的で、胆汁栓や胆汁色素の沈着が小葉中心部に認められる。

## IV A型肝炎の診断, 症状

## 1. ウイルスマーカー

A型肝炎のウイルス関連検査には、Ig (免疫グロブリン) M-HA抗体, HA抗体, IgG-HA抗体, HAV RNAなどがある。A型肝炎の急性期の診断にはIgM-HA抗体を用いる<sup>13)</sup>。一方, A型肝炎に対する終生免疫獲得の確認, 既往感染の診断にはHA抗体またはIgG-HA抗体を用いる。

IgM-HA抗体とHA抗体はともに従来, 放射免疫測定 (RIA) 法と酵素免疫測定 (EIA) 法で測定されてきたが, 2000年以後はマイクロパーティクルを用いた酵素蛍光免疫測定 (MEIA) 法による測定が広く普及し, 2007年から化学発光免疫測定 (CLIA) 法での測定が始まり, 現在ではCLIA法が主流となっている<sup>9)</sup>。IgG-HA抗体の測定にはCLIA法が用いられている。

IgM-HA抗体はMEIA法とCLIA法ともに, cut off 値 0.80未満が陰性, 0.80~1.20では判定保留, 1.20を超えた場合を陽性と判定する。HA抗体は, MEIA法ではインヒビション% (%INH) が50.00%以上で陽性, 50.00%未満で陰性と判定し, CLIA法ではIgM-HA抗体での判定法と同様に判定する。IgG-HA抗体は, cut off 値 1.00以上を示した場合には陽性, 1.00未満では陰性と判定する。

IgM-HA抗体のA型肝炎の急性期診断能力に関しては, MEIA法, CLIA法ともに同等だが, 抗体価の推移に関して, CLIA法でのIgM-HA抗体価のピークは発症2週間後で3

カ月目には陰性化するのに対し, MEIA法では抗体価のピークはCLIA法に比して2~4週間遅く, 発症5~6カ月の時点でも陽性となる<sup>9)</sup>。HA抗体 (MEIA法) とIgG-HA抗体 (CLIA法) については既往感染者の診断能力はほぼ同等である。ただし, HAワクチン投与後の抗体価の評価に関してはIgG-HA抗体 (CLIA法) はHA抗体 (MEIA法) に比較して抗体価が低く, 偽陰性を示す例が存在することが確認されている<sup>9)</sup>。

IgG-HA抗体は「HA抗体価」(保険点数150点), IgM-HA抗体は「IgM-HA抗体価」(保険点数150点)の項目で, 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の保険の適用はない。

## 2. 症状, 検査所見, 診断

A型肝炎の臨床症状としては, 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<sup>14)</sup>。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他のウイルス性急性肝炎と比して特異的なものはない。

A型肝炎での一般血液検査所見の推移は, まず他の急性肝炎と同様, アラニンアミノトランスフェラーゼ: ALT (GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) 値, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ: AST (GOT: グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) 値の著明な上昇, ビリルビン値の上昇, ALP (アルカリフォスファターゼ),

Ig (免疫グロブリン)    RIA (放射免疫測定)    EIA (酵素免疫測定)    MEIA (酵素蛍光免疫測定)  
CLIA (化学発光免疫測定)    %INH (インヒビション%)    ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)  
GPT (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)    AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)  
GOT (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)    ALP (アルカリフォスファターゼ)