

$\gamma$ -GTP ( $\gamma$  グルタミルトランスぺプチダーゼ) 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 TTT (チモール混濁試験) 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に関しては発症前の潜伏期(2~6週間)の時点から、血液中、便中に HAV RNA が検出され、肝障害とともに HAV RNA は減少し、IgM-HA 抗体が発症後 1 週間目から出現(60~70%)し、3~4 週間目に抗体価が最高値となり、3~6 カ月のあいだに陰性化する(図5)。確定診断は IgM-HA 抗体の陽性によって行う。IgM-HA 抗体の出現に遅れて IgG-HA 抗体もしくは HA 抗体が陽性となり、数十年に渡って持続陽性となる。

## V A 型肝炎の経過, 合併症, 治療

### 1. 経過(重症化例)

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。小児例はしばしば無症状の場合が多い。若年成人 A 型肝炎感染者での劇症肝炎移行は他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、劇症例の頻度が若年例に比較して高く、注意を要する<sup>15)</sup>。

国立病院急性班のデータによると、1,612 例中、プロトロンビン活性(PT)が 40%以下を示す重症型は 54 例(3.3%)、それに加え、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 3.3%(43/1,315)、50 歳以上の重症化率は 6.5%(19/293)で、高齢者で倍増する。さらに患者層の高齢化にともない重症化率は、2000 年以前では 2.1%(30/

### 1. A 型肝炎 (2) A 型肝炎の臨床経過と特徴

1,405) に留まるが、2000 年以降は 15.5%(32/207) に上っている。

### 2. 合併症

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。

### 3. 治療

A 型肝炎は基本的には self-limiting な疾患である。慢性化することはなく、極期を超えて軽快すれば予後は良好である。治療においては通常の急性肝炎と同様、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。ただし、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の投与やステロイドパルス療法などの治療を行う。劇症化例には、血漿交換、持続ろ過透析等を行う。

## VI 感染予防

HAV 高侵淫地域における HAV 感染の一般的予防対策は経口感染の機会を未然に防ぐことであり、生水、生鮮食物の摂取をできるだけ避けることが重要である。しかし、食物に対する注意だけでは予防対策として不完全である。

以前は特異的感染予防法として免疫血清ヒト  $\gamma$  グロブリンが用いられていたが、現在では HA ワクチンの投与で中和抗体を獲得する方法が感染予防法の主流となっている。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

II 経口感染するウイルス肝炎

る。HA ワクチンの接種方法は、初回、2～4 週後、6 カ月後の3回接種で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。

文 献

- 1) Xu ZY, et al : Ecology and prevention of a shellfish-associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine* **10** (Suppl 1) : S67-S68, 1992.
- 2) Wheeler C, et al : An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* **353** : 890-897, 2005.
- 3) Niu MT, et al : Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis* **166** : 518-524, 1992.
- 4) Henning KJ, et al : A community-wide outbreak of hepatitis A : risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* **99** : 132-136, 1995.
- 5) Ida S, et al : Rate of subclinical hepatitis A virus infection in adult HIV-1-infected patients. *Jpn J Infect Dis* **54** : 31-32, 2001.
- 6) Hepatitis A vaccines : WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* **75** : 38-44, 2000.
- 7) Hadler S : Global impact of hepatitis A virus infection ; changing patterns. "Viral hepatitis and liver disease". Margolis HS ed. Williams & Wilkins, Baltimore. p4-20, 1991.
- 8) Jacobsen KH, Wiersma ST : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* **28** : 6653-6657, 2010.
- 9) 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.
- 10) 米山徹夫ほか : A 型肝炎－我が国の最近の発生動向を中心に－. *臨床とウイルス* **32** : 149-155, 2004.
- 11) Kim YJ, Lee HS : Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology* **53** : 10-14, 2010.
- 12) 八橋弘 : 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 平成 22 年度研究報告書. 国立病院機構共同臨床研究. 2011.
- 13) 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.
- 14) Roberts HP, Suzanne UE : Natural history and experimental models. "Viral Hepatitis" Howard CT, et al ed. 3ed. Blackwell Publishing, Oxford. p109-125, 2005.
- 15) Brown GR, Persley K : Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* **95** : 826-833, 2002.

## 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

(3) 海外におけるA型肝炎集団発生  
—わが国への警鐘—石井 孝司\*<sup>1)</sup> 脇田 隆字\*<sup>2)</sup>

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus : 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おもな感染源となり、感染者との接触や水、食品等を介して経口的に感染する。わが国を含む先進諸国では、衛生環境の改善、特に上下水道の整備にとともない、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抗体陽性者が減少したためHAVへの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がわが国に流入した場合に、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、今後のわが国でのA型肝炎対策の参考となることを期待し、先進国でのHAVの流入による集団発生事例とわが国での最近の流行状況について示す。

Key Words : A型肝炎, HAV, 経口感染, 抗体保有率, ワクチン

## I はじめに

流行性の肝炎の存在は紀元前から知られていた。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。1973年にFeinstoneらによって、急性肝炎症例の便検体から免疫電子顕微鏡によりHAV (hepatitis A virus : A型肝炎ウイルス) 粒子が初め

て見出された<sup>1)</sup> (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る。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、とき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。HAVのserotype (血清型) は1種類であるがgenotype (遺伝子型) はI~IV型に分類され、I~III型にはそれぞれA, Bのsubgenotypeが存在する。

*Hepatitis A outbreak in developed countries*

\*国立感染症研究所ウイルス第二部 <sup>1)</sup> 室長 Koji Ishii <sup>2)</sup> 部長 Takaji Wakita

1. A型肝炎 (3) 海外におけるA型肝炎集団発生—わが国への警鐘—

ヒトからはおもにI, III型が検出され, IA, IBは南北アメリカ, ヨーロッパ, 中国, 日本で多く, 特にIAは世界でもっとも多いgenotypeである。III Aはアジア, ヨーロッパでおもにみられ, III Bは日本とデンマークで

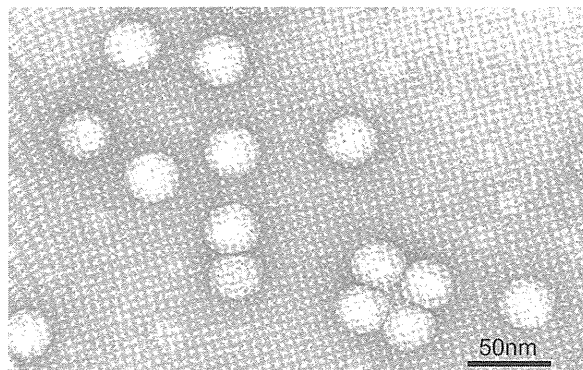


図1 HAVの電子顕微鏡写真

エンベロープのないウイルスで, 直径27~32nmの球状を呈す。

HAV: A型肝炎ウイルス

(撮影: 国立感染症研究所)

検出されている。

わが国では, 衛生環境の改善, 特に上下水道の整備にともない, A型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなってきたが, 依然として年間100~200例前後の患者が報告されており, なかには劇症肝炎症例も含まれている(図2)。感染地域の多くは国内であるが, そのほとんどは散発例で, 時折, 小規模な集団発生が報告されている<sup>2) 3)</sup>。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, 現在ではわが国の人口の大部分は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<sup>4)</sup>(図3)。また, 感受性者の年齢は年々上昇し, これを反映して, 顕性感染しやすく重症例も多い中高年の患者数が増えていることにも注意を払う必要がある。

A型肝炎は2003年11月5日の感染症法

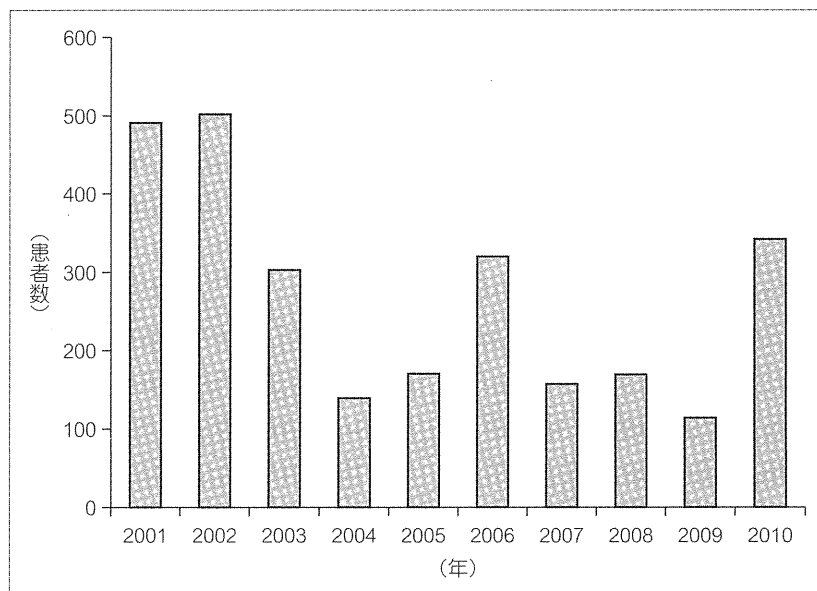


図2 2001~2010年までのわが国における急性A型肝炎患者数の推移

2004年以降は100~200例前後で推移している。2006年には複数の散発的流行がみられたため, 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より)

II 経口感染するウイルス肝炎

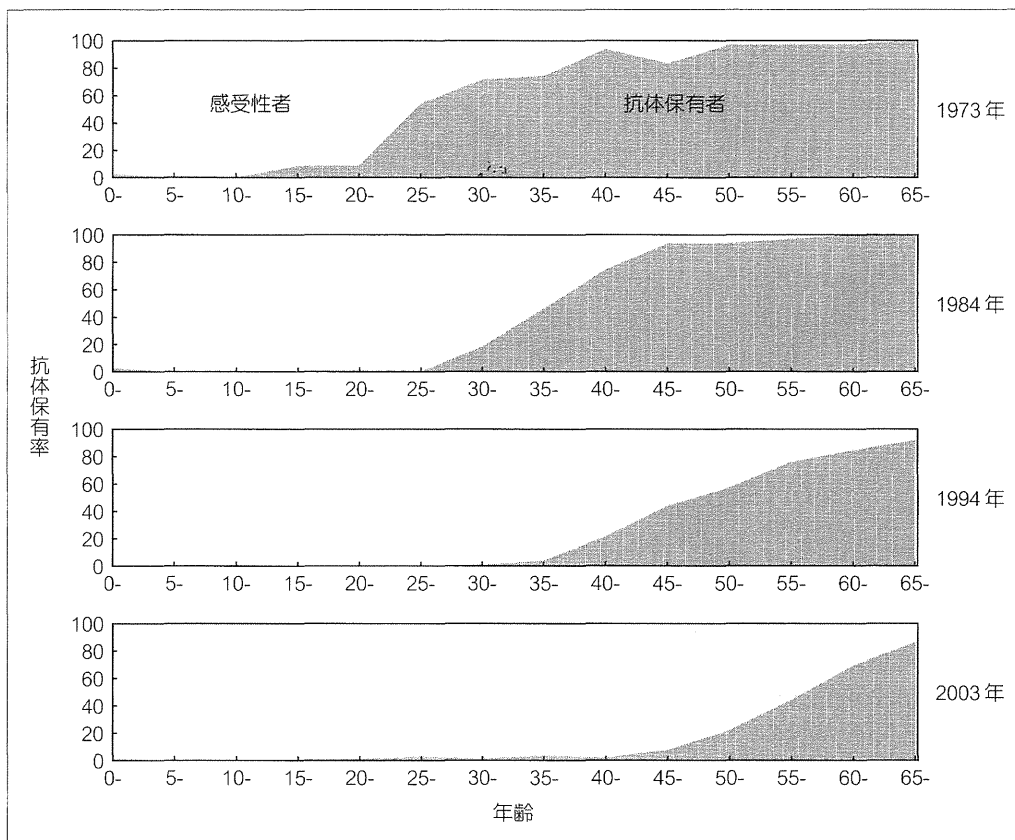


図3 HAV 感受性者と抗体保有者の推移

1973年の年齢別抗体保有率は40歳以降はほぼ100%を維持するS字曲線を描く。続く1983年、1984年、1994年、2003年の調査ではこのS字曲線の立ち上がり順に、30～34歳、40～44歳、50～54歳と調査実施間隔の約10年に対応して高年齢層(右側)にシフトする。このことから、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。

HAV: A型肝炎ウイルス

(文献2より改変)

改正にともない、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づけられている。

国立感染症研究所感染症情報センターのまとめでは、2006年の第13週～2010年の第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例の感染経路は不明である。原因となる食品は牡蠣やその他の魚介類が多く、特に国内経口感染例の90%以上は、牡蠣、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。

II 発展途上国における流行

A型肝炎は主としてウイルスに汚染された水や食物を介して経口的に伝播するため、衛生状態がよくない地域ではHAVが常在しており、ときに大規模な集団発生がみられる。1988年に上海で起きた生ハマグリのお食による大流行では、患者数は最終的には30万人近くに達した。HAVに対する抗体保有状況を調査したデータ<sup>6)</sup>によると、南アジア、西アジア、アフリカ、ラテンアメリカでは抗体保有率が高く、依然としてHAVが常在していることがわかる(図4)。

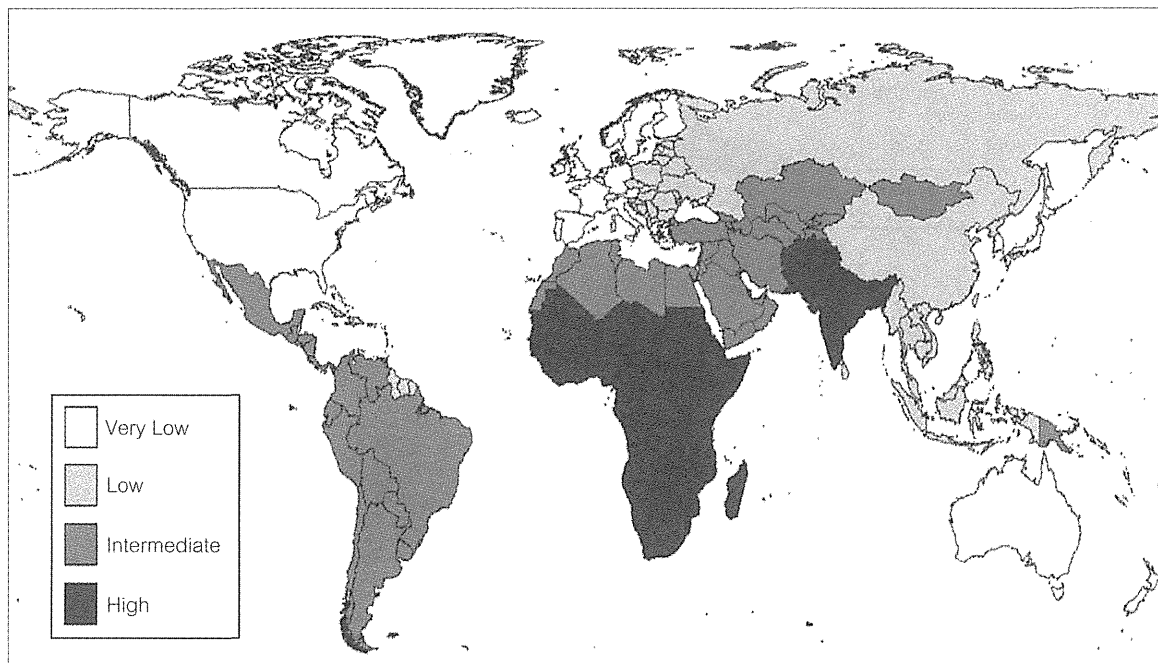


図4 抗体保有率から推定した世界におけるA型肝炎ウイルスの分布

北米、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。

(文献4より)

### III 北米、西ヨーロッパにおける流行

前記のように、衛生状態のよくない地域では現在でもHAVが常在しているが、近年では交通事情の発達により、先進国においてもこれらの地域でウイルスに汚染された水や食物を喫食したことによる感染事例が散発している。多くは帰国後に国内で発症し、その患者からの二次感染も起きている。このような先進諸国での最近のA型肝炎の集団発生事例について以下にまとめる。

北米では2003年11月にペンシルベニア州を中心として600人以上の患者が出る大規模なA型肝炎の大流行が発生したが<sup>6)</sup>、原因となったHAVの配列はほぼ同一で、単一の原因によるものであることが明らかとなった。

詳細な調査の結果、この流行はペンシルベニア州の1軒のレストランが原因となっており、原因食材はサルサに含まれていたメキシコ産の青ネギであることが強く示唆された<sup>7)</sup>。

メキシコ産の青ネギが原因と疑われるA型肝炎の集団発生は米国においては、1999年にオハイオ州、2000年にケンタッキー、フロリダ州、2003年のはじめにテネシー、ジョージア、ノースカロライナ州で起こっている。

西ヨーロッパでは2004年8月にドイツ、オーストリアなどで350人以上のA型肝炎の集団発生事例があった。本事例はエジプト旅行から帰国した旅行者に起こっており、エジプト滞在中の感染が強く示唆された。喫食歴調査の結果、エジプトのホテルで提供されたフルーツジュースが原因であることが判明した。原因となったHAVの解析された領域の配列は単一で、ドイツなどで主としてみられる genotype IAではなく、中近東地域に多い genotype IBであり、このこともエジプトにおける感染を裏づける結果となった<sup>8)</sup>。

また2009～2010年にかけて、オーストラリア、フランス、オランダにおいて急性A型肝炎の流行があり、3国合計で患者数は

## II 経口感染するウイルス肝炎

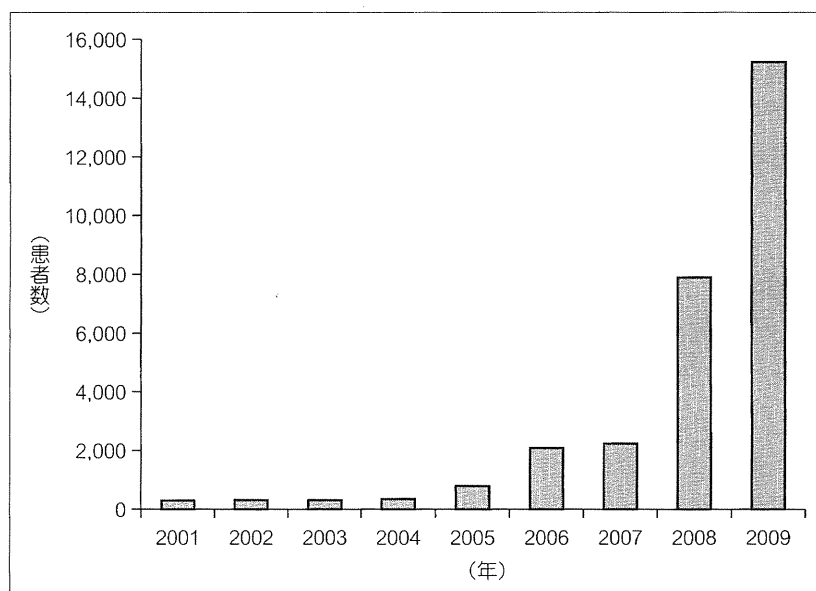


図5 2001～2009年までの韓国における急性A型肝炎患者数の推移

2006年以降、発生数は急増し、2009年には15,000人を超える大流行となっている。

(韓国CDCのまとめより)

400例以上に及んだ。GenotypeはいずれもIBであり、トルコ由来のHAVと近縁であった。オーストラリアとオランダの株を解析した領域の配列は同一であったが、フランスの株は完全には一致しなかった。疫学的な調査の結果、オーストラリア、フランスの事例はトルコ産のセミドライトマトが原因であることが強く示唆され、この結果も本事例がトルコ由来のHAVが原因であることを支持する結果となっている<sup>9)</sup>。

このように、北米や西ヨーロッパ、オーストラリアのような衛生状態のよい先進諸国においても、ラテンアメリカや中近東のようなHAV常在地域由来の食材や、このような地域への旅行者が原因となり、A型肝炎の大きな流行が発生する危険性が常に存在していることがわかる。

#### IV 韓国における流行

韓国では2000年以降の急性A型肝炎の発生状況がわが国とよく似ており、患者数は

年間約300例程度で、HAVの主要なgenotypeはわが国と同様、IAであった。しかしながら、2006年から急性A型肝炎患者数は激増し、2009年には15,231人という全国的な大流行となった(図5)。A型肝炎ワクチン接種の徹底により流行は抑制されつつあるが、2010年も暫定報告で5,000人近くに達している。この大流行の際に主流となるgenotypeがIAからIIIに変化していることが見出された<sup>10)</sup>。このIIIタイプがどのように韓国に流入したかについて精力的に解析が進められているが、残念ながらまだ特定には至っていない。

#### V わが国における2010年、2011年の流行

わが国でのA型肝炎患者数は150人/年程度と2007年以降、非常に低いレベルで推移していたが、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

## 1. A型肝炎 (3) 海外におけるA型肝炎集団発生—わが国への警鐘—

型肝炎患者数は346人であった(図2)。私たちは全国の地方衛生研究所と共同でA型肝炎患者由来の検体から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<sup>11)</sup>。合計61株について配列解析を行ったところ、2010年の流行株はgenotype IAが44株、IBが1株、ⅢAが16株であり、その大部分はIAの2つのクラスターとⅢAのひとつのクラスターに分類されることが判明した(図6)。

IAのクラスターのひとつ(図6 IA-1: オレンジで示した部分)は2006年にわが国で、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年程度前からわが国に常在していた株であると推定される<sup>2) 3)</sup>。

一方、IAのもうひと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, 図6 IA-2: 紫で示した部分)と同一の配列であった<sup>12)</sup>。この株が、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こと、このクラスターに属するわが国の患者の中にフィリピンからの帰国直後に発症した事例が2例あったことから、本クラスターはフィリピンとの関連が示唆された。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分類された。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と何らかの関連があることが強く示唆された。感染原因については食材などが疑われるが、現在まで明らかになっていない。

わが国において従来、genotype ⅢAに属するHAVの報告は非常に少なかったが、

2010年の株の30%近くはⅢAであった。前述のように、韓国では2006年からA型肝炎が大流行しており、その原因となっているHAVのgenotypeはⅢAである。2010年にわが国で検出されたⅢAの株(図6 ⅢA: 青で示した部分)はこの韓国で大流行したⅢA株と同じクラスターに属しており、韓国での流行の原因となった株のわが国への流入が示唆された。

なお、genotype IBが1例検出されているが、この患者は中近東への旅行から帰国後に発症しており、IBが中近東で多いgenotypeであることも考え合わせると、旅行先での感染が強く示唆される<sup>13)</sup>。

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、従来わが国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わが国で流行し、また、韓国で大流行した株も一部わが国に流入してきたためであると結論された<sup>10)</sup>。

一方、2011年のはじめには千葉市およびその近辺でA型肝炎患者が多発し、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の配列を解析した結果、その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、千葉県環境保健研究所による調査の結果、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じ配列をもつHAVが検出され、うち1名は11月下旬に急性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、あるいは調理施設等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、わが国に常在している株と考えられる<sup>14)</sup>。



II 経口感染するウイルス肝炎

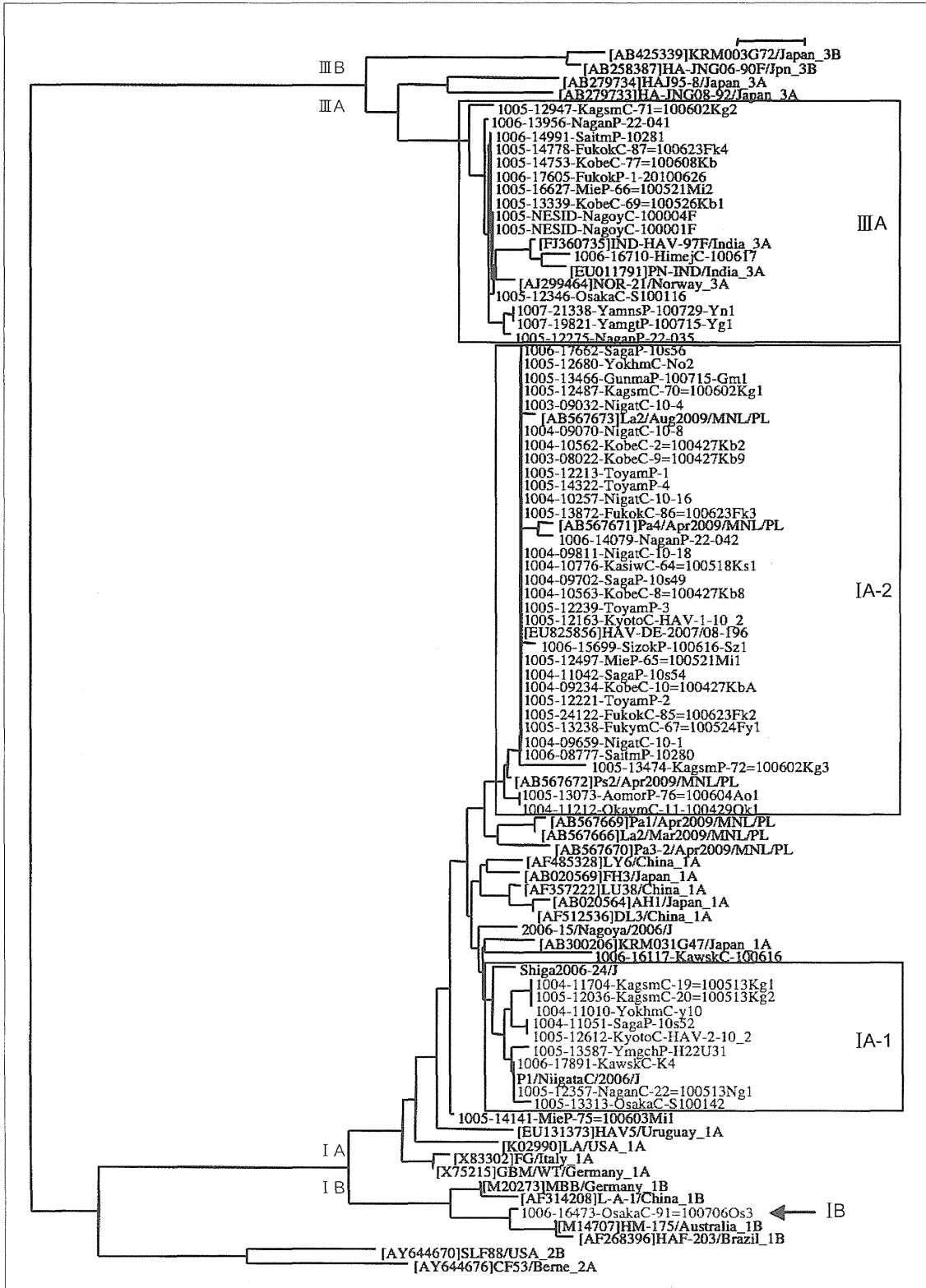


図6 2010年春期にわが国で流行した HAV の系統樹

3つの大きなクラスターに分類される。IA-2, IIIA に分類される株が 2010 年の流行の主要な原因と考えられる。

(文献 10 より)

## VI おわりに

いまから60年前にはA型肝炎常在国であったわが国も上下水道の整備など公衆衛生環境の改善により、現在では世界でもっともA型肝炎の少ない国のひとつになっている。しかしながら、現在では抗体をもたない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がわが国に流入した場合に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。また、重症化しやすい高齢者でも感受性者が増加していることにも今後は注意を払う必要がある。

本稿でまとめたように、北米や西ヨーロッパのようなわが国と同様に衛生環境が良好な地域においてもHAVが流入することで大規模な集団感染が起こり得ることが、いくつもの事例によって示されている。2010年の日本全国での広域流行は、韓国、フィリピンからの新たな株の流入が原因と考えられ、わが国においてもこのような危険が現実のものであることを示している。

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。今後は感染源や感染経路対策だけではなく、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。特に、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、高齢者などへのワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

### 〈謝 辞〉

わが国におけるHAVの分子疫学的解析は以下の方々との共同研究により行われたものであり、ご協力に深く感謝いたします(敬称略)。

清原知子, 吉崎 佐矢香, 佐藤 知子, 島田 智恵, 中村 奈緒美, 中島 一敏, 多田 有希(以

上, 国立感染症研究所)。上間 匡, 野田 衛(以上, 国立医薬品食品衛生研究所)。筒井 理華(青森県), 青木 洋子(山形県), 齊藤 哲也(新潟市), 原 孝(茨城県) 山崎 彰美(柏市), 篠原 美千代(埼玉県), 新開 敬行(東京都), 横井 一(千葉市), 涌井 拓(千葉県), 清水 英明(川崎市), 宇宿 秀三(横浜市), 大沼 正行(山梨県), 長岡 宏美(静岡県), 吉田 徹也(長野県), 岡村 雄一郎(長野市), 小原 真弓(富山県), 柴田 伸一郎(名古屋市), 楠原 一(三重県), 近野 真由美(京都市), 入谷 展弘(大阪市), 飯島 義雄(神戸市), 川西 伸也(姫路市), 榊原 啓子(岡山市), 榎本 義正(福山市), 岡本 玲子(山口県), 世良 暢之(福岡県), 川本 大輔(福岡市), 増本 久人(佐賀県), 上村 晃秀(鹿児島県)。

### 文 献

- 1) Feinstone SM, et al : Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* **182** : 1026-1028, 1973.
- 2) 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* **27** : 341-342, 2006 (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/322/kj3221.html>).
- 3) 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* **27** : 178, 2006 (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/317/pr3171.html>).
- 4) Kiyohara T, et al : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiology and Immunology* **51** : 185-191, 2007.
- 5) Halliday ML, et al : An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases* **164** : 852-859, 1991.
- 6) Jacobsen KH, Wiersma ST : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* **28** : 6653-6657, 2010.
- 7) Wheeler C, et al : An outbreak of hepatitis A

II 経口感染するウイルス肝炎

- associated with green onions. *New England Journal of Medicine* **353** : 890-897, 2003.
- 8) Frank C, et al : Major outbreak of hepatitis A associated with orange juice among tourists, Egypt, 2004. *Emerging Infectious Diseases* **13** : 156-158, 2007.
- 9) Petrignani M, et al : A possible foodborne outbreak of hepatitis A in the Netherlands, January-February 2010. *Eurosurveillance* **15** : Issue 11, 2010.
- 10) 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. *Journal of Clinical Virology* **46** : 184-188, 2009.
- 11) Ishii K, et al : Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan. *Journal of Clinical Virology* 2012 (in press).
- 12) Faber MS, et al : Epidemiology of hepatitis A virus infections, Germany, 2007-2008. *Emerging Infectious Diseases* **15** : 1760-1768, 2009.
- 13) 入谷展弘ほか : 大阪府で認められたA型肝炎3症例について *IASR* **31** : 296-297, 2010 (<http://idsc.nih.gov/jp/iasr/31/368/dj3687.html>).
- 14) 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* **32** : 78-79, 2011 (<http://idsc.nih.gov/jp/iasr/32/373/pr3733.html>).

## ウイルス肝炎のすべて

### II 経口感染するウイルス肝炎

## 2. E型肝炎

### (1) E型肝炎のウイルス学とワクチンの開発

李 天成\*

E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus : HEV) はエンベロープをもたない1本鎖のポジティブストランドRNAウイルスであり、ヘペウイルス科 (*Hepeviridae*)、ヘペウイルス属 (*Hepevirus*) に分類される。HEVは急性E型肝炎の原因ウイルスである。これまでに、少なくとも7つの異なる遺伝子型HEVが分離されている。HEVはヒトだけではなく、家畜や野生動物にも感染する。E型肝炎は新興再興感染症でもあり、人獣感染症でもある。HEVの感染をコントロールするため、ワクチンの開発が必要である。現在、組換えタンパクワクチンの研究では大きな進展があり、近いうちにE型肝炎ワクチンの実用化が期待できる。

Key Words : E型肝炎, ワクチン, ウイルス様粒子

#### I E型肝炎とは

E型肝炎はE型肝炎ウイルス (hepatitis E virus : HEV) によって引き起こされる急性肝炎であり、おもに散発的に発生しているが、発展途上国でときに大規模に流行することもある。原因病原体が明らかにされる前は経口伝播型非A非B型肝炎と呼ばれてきた<sup>1)</sup>。

臨床症状はA型肝炎のそれと似ており、慢

性化しない。潜伏期間は15～50日、平均6週間である。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 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) 値とALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 値は著しく上昇し、Ig (免疫グロブリン) G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がRT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応) 法で検出される

#### *Hepatitis E virus and vaccine development*

\*国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官 Tian-Cheng Li

II 経口感染するウイルス肝炎

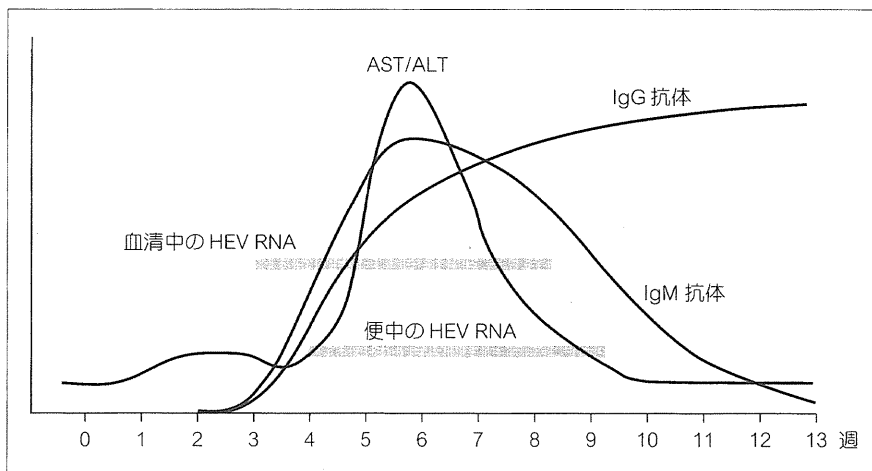


図1 HEV 感染マーカーの推移

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 抗体と IgG 抗体がともに検出される。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。自覚症状が認められる以前に血中から HEV RNA を検出できるが、肝機能の回復とともに消失する。糞便からの HEV RNA の検出は血中より遅れるが、検出できる期間は血中より幾分長い。

HEV: E 型肝炎ウイルス, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
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

(筆者作成)

(図1)。E 型肝炎のひと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<sup>2)</sup>。

E 型肝炎の罹患率は、大流行でも散发例の場合でも青年と大人で高く、小児で低いことが知られているが、発展途上国での小児の急性肝炎の中には E 型肝炎が相当数含まれていると考えられる。わが国における小児の HEV 感染状況は把握されていない。

これまでに、わが国では E 型肝炎は輸入感染症として認識されていたが、HEV は米国やわが国などの先進各国にもすでに土着している。また、ブタ、イノシシ、シカ、マングース、ウサギなどの動物からヒト HEV ときわめて類似するウイルスが分離され、イノシシ、シカ由来の HEV がヒトに感染することも明らかになった。E 型肝炎ウイルスが世界

範囲に分布し、ワクチンの開発は発展途上国だけの問題でなく、先進各国にとっても必要である。

II HEV の性状および伝播様式

HEV はエンベロープをもたない 1 本鎖のポジティブストランド RNA ウイルスである。患者および実験動物の便や血清中などにあるウイルスの量が少なく、また、効率よく増殖可能な細胞培養系がないため、ウイルス形態に関する情報は多くはない。

1983 年に Balayan らによって初めて、患者の糞便と E 型肝炎患者の回復期血清を用いた免疫電子顕微鏡法で直径 27 ~ 34nm のウイルス粒子が観察された<sup>3)</sup> (図2)。塩化セシウム平衡密度勾配遠心法での精製ウイルス粒子の比重は 1.35g/cm<sup>3</sup>、ショ糖密度勾配遠心

HEV (hepatitis E virus ; E 型肝炎ウイルス)    AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)  
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)    RT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)

## 2. E型肝炎 (1) E型肝炎のウイルス学とワクチンの開発

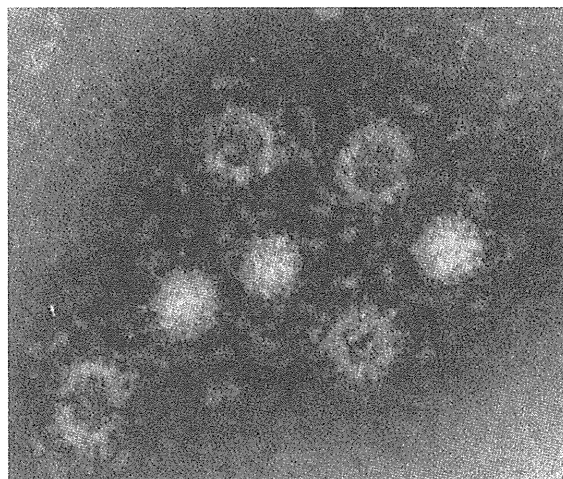


図2 HEV粒子の電子顕微鏡像

HEV感染したサル糞便から観察されたHEV粒子。直径は約30nmである。

HEV: E型肝炎ウイルス

(筆者提供)

法での沈降定数は176～183sである。また、HEVは自然条件の元で不安定と言われてきたが、確実な実験データはない。熱に対する安定性に関して、60℃、1時間ではほぼウイルスは失活するということが報告されている<sup>4)</sup>。

形態学的には非細菌性急性胃腸炎の病原体であるノロウイルスに類似するが、ウイルス遺伝子RNA上のウイルスタンパクの配置、特に非構造タンパクの機能ドメインの配置はノロウイルスのそれらとは明らかに異なっている。現在HEVは、ヘペウイルス科(*Hepeviridae*)、ヘペウイルス属(*Hepevirus*)に分類されている<sup>5)</sup>。

HEVはおもに糞口経路によって伝播するウイルスである。HEVは口から体内に進入し、肝細胞で増殖する。増殖したウイルスは胆汁に分泌され腸管に到達し、糞便とともに体外に排泄される。体外に排泄されたHEVが飲用水を汚染した場合にも流行が起こると考えられる。1955年、ニューデリーで共通感染源による流行が発生し、これは飲用上水

の糞便汚染が原因であった。先進各国では、生あるいは加熱不十分の豚肉の摂食による散发例が多く報告されている。したがって、HEVには食物を介する感染ルートも存在する。

HEVの潜伏期間は長い。肝炎発症前の潜伏期にウイルス血症が起こっていることは、サルおよびボランテアによる感染実験によって明らかにされていた。また、HEVの不顕性感染も存在する。潜伏期間あるいは不顕性感染者の献血による輸血後E型肝炎の発生は否めない。実際、わが国では少なくとも4例の輸血後E型肝炎の発生が確認されていた。つまり、おもに経口感染のE型肝炎はときに血液を介して伝播する。

わが国はE型肝炎の非流行地域と考えられている。地域間に抗体保有率の差が多少あるが、平均抗体保有率は5.4%である。IgG抗体保有率は年齢とともに高くなる傾向がみられる。20歳代以下の年齢層ではほとんど抗体をもっていない。これは、E型肝炎の輸入感染が発生する原因である<sup>6)</sup>。

### III HEVの遺伝子型

1990年にHEVの遺伝子が初めてクローン化された。それ以来、多数の分離株の塩基配列が解明されてきた。現時点では、ヒトから少なくとも4つの遺伝子型(genotype 1～4: G1～G4)の異なるウイルスが分離されていた(図3)。G1はおもにアジア諸国に、G2はメキシコに分布しているが、G3とG4は世界範囲に広く分布している。

4つの遺伝子型のHEVのゲノム構造は非常に類似している。そのゲノムは約7.2kbのプラス1本鎖RNAで、その5'末端にはcap構造が、また、3'末端にはポリアデニル酸が付加されている。塩基数はポリアデニル酸を除き約7200塩基である。HEVの遺伝子上

II 経口感染するウイルス肝炎

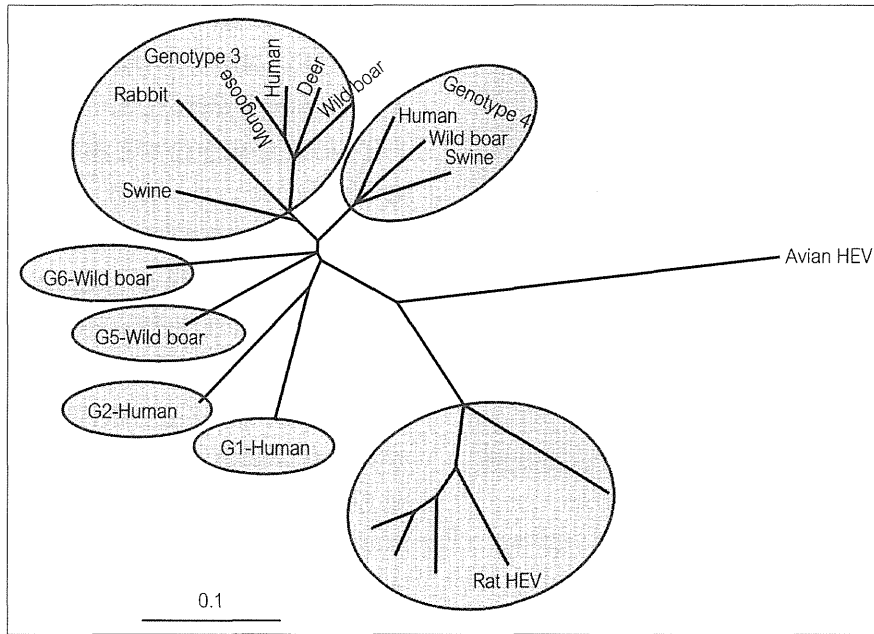


図3 HEVの系統樹

ORF1 部分塩基配列に基づく系統樹。

HEV : E 型肝炎ウイルス, ORF : open reading frame

(筆者作成)

には 3 つの open reading frame : **ORF** (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' 末端の 27 塩基の非翻訳領域に続く約 5000 塩基の ORF1 は非構造タンパクをコードし、N 末端側から、メチルトランスフェラーゼ、システインプロテアーゼ、RNA ヘリカーゼ、および RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのモチーフが並んでいる。3' 末端にある約 2000 塩基の ORF2 は 72 kDa (660 アミノ酸残基) の構造タンパクをコードする領域である。ORF3 は ORF1 と ORF2 のあいだに位置し、369 塩基、123 アミノ酸をコードする。最近、分離された genotype 4 の ORF3 は 114 アミノ酸をコードする。ORF3 タンパクの機能は多様であると推測されている。4 つの遺伝子型の血清型は同一であると思われる。

ヒトだけではなく、ブタや野生動物などにも HEV が存在する。1997 年、Meng らによって初めてブタから S1 株が分離された<sup>7)</sup>。

この株の配列は、その直後に、まったく海外渡航歴のない急性 E 型肝炎患者から分離された US1, US2 株と非常に類似していた。ブタ由来の HEV がヒト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。また、シカとイノシシ肉が原因である症例では、患者血清と残存したシカとイノシシ肉から同じ配列をもつ G3 の遺伝子が検出されている<sup>8) 9)</sup>。これは、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。

シカから HEV が分離されてから、シカも HEV のリザーバーとして考えられていた。しかし、松浦らが全国各地域から捕獲された約 1,000 頭のシカの血清を集め疫学調査した結果、シカにおける HEV-IgG 抗体保有率は 2.6% しかなく、陽性検体の OD 値 (吸光

## 2. E型肝炎 (1) E型肝炎のウイルス学とワクチンの開発

度)も低く、抗体分布も二峰性がみられない。各地域間での抗体保有率も有意差がみられなかった。もっと重要なことは、シカの糞便、肝臓組織、血清からも HEV 遺伝子は検出されなかった。また、NIH (米国国立衛生研究所) の Purcell らも 155 頭のシカの血清から HEV-IgG 抗体が検出されなかったと報告した。シカは HEV のリザーバーとしての可能性が非常に低いと考えられる<sup>10)</sup>。

G4 も G3 と同様、ヒトだけではなく、ブタやイノシシなどの動物にも感染し、人獣共通感染症の原因のひとつである。興味深いことに、G1 と G2 の HEV はブタに感染が成立しない。実はブタから分離される株はすべて 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。つまり、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がある

最近、新しい遺伝子型の HEV が続々発見されている。イノシシは西日本を中心に、本州、四国、九州、沖縄に広く生息している。これまでに、イノシシにおける HEV の感染事例が多数報告されている。静岡、愛知、長野、和歌山、兵庫、佐賀、長崎、西表島など数多くの地域のイノシシから HEV 遺伝子が検出され、平均検出率は 10% 前後である。静岡、愛知では G4 が多く検出されたが、他の地域ではほとんど G3 であった。HEV 抗体保有率は 5～50% で地域間の差もみられている。

昨年、岡山と静岡のイノシシから、それぞれ新しい遺伝子型と思われる HEV が分離された。遺伝子構造は G4 HEV と類似するが、遺伝子の相同性は 80% 以下であるため暫定的に、静岡天竜地区に棲息したイノシシから分離した株を G5<sup>11)</sup>、岡山から分離した株を G6 としている<sup>12)</sup>。G5 と G6 HEV はヒトに感染するかどうかまだ不明である。

2009 年以降、中国の多数のウサギ養殖場から rabbit HEV が分離された。Rabbit HEV が新しい遺伝子型かどうかはまだ議論されているが、現時点では G3 HEV の変異株として取り扱われている。最近、米国でも養殖したウサギから rabbit HEV が発見されたが、野生ウサギの感染状況はまだ不明である。Rabbit HEV が霊長類に感染するかどうか、まだ明らかにされていない。

2010 年、Johne らはドイツの野生ラットから遺伝子構造上既知の HEV と非常に類似するウイルスを分離した<sup>13)</sup>。昨年、Li らもベトナムの野生ラットから rat HEV を検出した<sup>14)</sup>。抗 rat HEV 抗体は既知の HEV との交叉反応が認められたが、中和活性を示さなかった。Rat HEV は霊長類のサルに感染しないことも最近、証明された。

## IV E型肝炎ワクチンの可能性

E型肝炎ワクチンの可能性を示した研究結果はいくつか報告されている。ヒトでは HEV に感染したあと、中和抗体を獲得できる。E型肝炎患者の回復期の血中抗体は中和活性をもっていることも明らかになった。サルを用いた感染実験では HEV 感染後、高い抗体が誘導され、一定期間中にウイルス接種しても再感染を起こさない。また、ヒトに感染する 4 つの遺伝子型 HEV の血清型はすべて同じであることから、ヒト株に対する中和抗体をもっていれば、すべての HEV の感染を防御することが考えられる。これは、ワクチン開発に非常に有利な点である。

## V ワクチン開発の現状

組換え E型肝炎ワクチン：HEV が効率よく増殖する培養細胞系は確立されていない。E型肝炎ウイルス粒子は発症前後の患者や感染サルの糞便に一次的に出現するが量が少な



## II 経口感染するウイルス肝炎

いため、ネイティブなウイルス抗原を利用するワクチンの開発はきわめて困難である。したがって、ワクチン開発はおもに HEV の構造タンパクをコードする ORF2 の発現に焦点が当てられていた。これまで、おもに大腸菌と組換えバキュロウイルスシステムを用いた構造タンパクの発現が試されてきた。投与ルートによって注射ワクチンおよび経口ワクチンに分けられている。

## 1. 注射ワクチン

ORF2 の組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染して発現させると、全長と思われる 72kDa タンパクの発現がみられる。このタンパクはさらに細胞側の酵素にプロセスを受け、63kDa, 58kDa, 56kDa, 54kDa などいくつかのタンパク断片となる。この中で、56kDa のタンパクを用いた免疫実験で感染防御あるいは肝炎の発症を防げることが示された。また、異なる遺伝型の HEV を用いたチャレンジ実験では、同じ G1 HEV に対してだけではなく、ほかの G2, G3 HEV にも感染防御を示した。

最近、この 56kDa の構造タンパクを用いた注射ワクチンの第Ⅱ～Ⅲ相臨床有効性試験が、抗 HEV 抗体が陰性である 2,000 人の陸軍兵士を実験対象としてネパールで行われた<sup>10)</sup>。試験者をワクチン接種群と対照群にランダムに分け、それぞれワクチンと偽薬を、0, 1, および6カ月ごとに3回投与し、抗体価の変化および肝炎発症率を観察した。対照群に比べ、ワクチン接種群の急性肝炎 E 型肝炎の発症率は明らかに低かった。ワクチンの有効率は 95% である。ワクチンによる副作用は接種部位の痛み以外、対照群との有意さは認められなかった。ワクチンの安全性と有効性が示された<sup>15)</sup>。残念ながら、現在、このワクチンの研究は中止となり、商品化する予定はないようである。

中国の研究グループは HEV ORF2 の C 末端 239 アミノ酸を大腸菌で発現し、ワクチンとして研究した。2010 年に、その第Ⅲ相臨床試験結果を Lancet に発表した。この臨床試験では 48,693 名の試験者にワクチンを接種し、ワクチンの安全性と有効性が確認された。現在、このワクチンは中国ではすでに認可され、まもなく市場への供給を始めているとのことである。これは、世界初の実用化される E 型肝炎ワクチンであり、このワクチンの実用化は E 型肝炎の予防およびコントロールでの重要な出来事である。

ただし、これまでの試験ではワクチンの有効性の評価は肝炎の発症に焦点をあわせているが、ワクチンによる HEV 感染への防御が検討されていない。また、ワクチン接種によって獲得した有効な中和抗体の持続期間が未知数であり、追加免疫が必要かどうかもさらに検討する必要がある。

## 2. 経口ワクチン

HEV は経口感染ウイルスであり、腸管の粘膜免疫はウイルスの感染防御に重要であると考えられる。ワクチンを HEV の感染ルートと同じルートで経口投与することにより、腸管免疫の誘導が期待される。また、ワクチンの保存、コスト削減、ワクチン投与による苦痛を減少するため、経口ワクチンの検討も必要である。

筆者らは HEV 構造タンパクをコードする N 末端 111 アミノ酸が欠損した ORF2 を組換えバキュロウイルスシステムで発現し、HEV のウイルス様粒子 (virus-like particle : VLP) を大量に得ている (図 4)。この粒子はネイティブな粒子に近い構造、抗原性、および免疫原性をもっている<sup>17)</sup>。BALB/c マウスに VLP をそれぞれ、経口、腹腔投与したところ、この VLP は投与ルートにかかわらず特異的な免疫反応を誘導した。特筆すべきこと

VLP (virus-like particle)

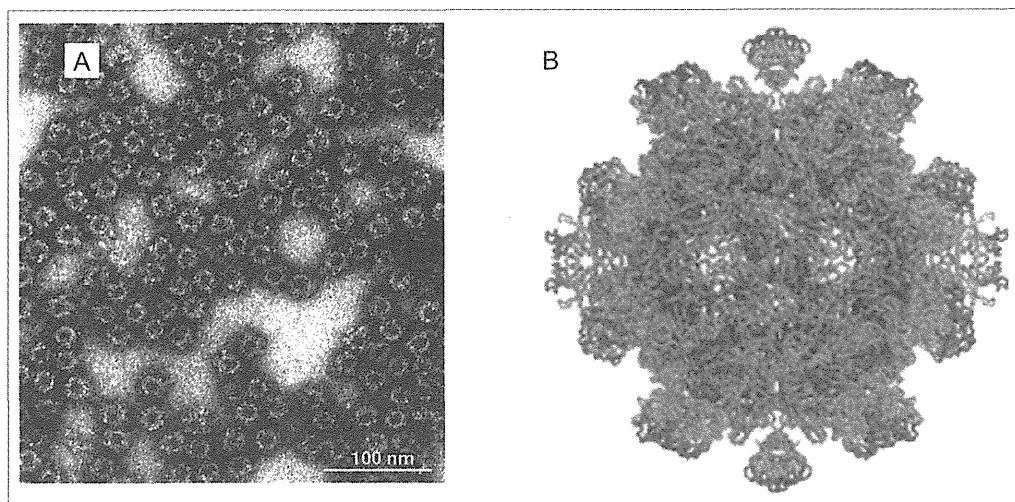


図4 HEVのウイルス様中空粒子 (VLP)

(A) 直径は約 24nm である。(B) ウイルス様中空粒子の三次構造。

HEV : E型肝炎ウイルス

(筆者提供)

は、経口投与において、腹腔投与では認められなかった腸管 IgA の産生を誘導したことであり<sup>18)</sup>。IgA は粘膜免疫で重要な役割を担う抗体であるため、HEV 感染に対する免疫防御も期待できると考えられる。

HEV に感受性であるサルをモデルにして VLP を経口投与したところ、血中 IgG、IgM および IgA 抗体が誘導された。これらのサルに高力価のウイルス (MID50  $\geq$  104) を静脈注射しても、ALT、AST の上昇を認めず、血中にはウイルス抗原、ウイルス核酸は検出されなかった。つまり、VLP を経口投与することにより、血中 IgG が誘導されていたサルでは HEV に対する明瞭な感染防御が認められた<sup>19)</sup>。VLP はワクチンとして有望であることが確認された。

### 3. その他のワクチンの開発

最近、HEV が増殖できる培養細胞系がようやく樹立された<sup>20)</sup>。HEV は PLC/PRF/5 や A594 などの細胞に感染し培養上清に分泌される。また、ウイルスを不活化する条件も検討されていた。培養細胞に分泌されるウイルスを精製し、加熱によって不活化してワクチンとして利用することも考えられる。我々の

実験では、不活化した HEV をラットとウサギに接種して得られた抗体は HEV に対する中和活性をもち、HEV の増殖を阻止することを証明した。それ以外、DNA ワクチンやランスジェニック植物を利用して食べるワクチンなどの開発も検討されている。

## VI おわりに

HEV が発見されてから約 30 年が経過した。長いあいだ、HEV が増殖できる培養系は樹立されていないため、ウイルスの感染機序はいまだに解明されていない。HEV の細胞培養系の樹立は、ウイルスの増殖、感染のメカニズムの解明に大いに期待されると同時に、新しい E 型肝炎ワクチンの開発にも大きな影響を与えると思われる。

## 文 献

- 1) Jameel S, et al : Enteric non-A, non-B hepatitis : epidemics, animal transmission, and hepatitis E virus detection by the polymerase chain reaction. *J Med Virol* **37** (4) : 263-270, 1992.
- 2) Khuroo MS, et al : Incidence and severity of

## II 経口感染するウイルス肝炎

- viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* **70** : 252-255, 1981.
- 3) Balayan MS, et al : Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* **20** : p23-31, 1983.
  - 4) Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH : Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* **192** : 930-933. 2005.
  - 5) Emerson SU, et al : Hepatitis E virus. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (editor) . *Virus Taxonomy, V III th Report of the ICTV*. Elsevier/Academic Press, London. p853-857, 2005.
  - 6) T-C Li, et al : An empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* **62** : 327-333, 2000.
  - 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) T-C Li, et al : Zoonotic foodborne transmission of Hepatitis E virus. *Emerg Infect Dis* **11** (12) : 1958-1960, 2005.
  - 9) Tei S, et al : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* **362** (9381) : 371-373, 2003.
  - 10) Matsuura Y, et al : Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol* **152** (7) : 1375-1381, 2007.
  - 11) 高橋和明ほか : 従来未知の遺伝子型.“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.
  - 12) Takahashi M, et al : Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol* **92** (4) : 902-908, 2011.
  - 13) Johne R, et al : Novel Hepatitis E Virus Genotype in Norway Rats, Germany. *Emerging Infectious Diseases* **16** : 1452-1455, 2010.
  - 14) T-C Li, et al : Characterization of self-assembled virus-like particles of rat hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses. *Journal of General Virology* **92** : 2830-2837, 2011.
  - 15) Shrestha MP, et al : Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* **356** (9) : 895-903, 2007.
  - 16) Zhu FC, et al : Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults : a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **376** (9744) : 895-902, 2010.
  - 17) T-C Li, et al : Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol* **71** : 7207-7213, 1997.
  - 18) T-C Li, Takeda N, Miyamura T : Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. *Vaccine* **19** : 3476-3484, 2001.
  - 19) T-C Li, et al : Protection of cynomolgus monkeys against HEV infection by oral administration of recombinant hepatitis E virus-like particles. *Vaccine* **22** (3-4) : 370-377, 2004.
  - 20) Tanaka T, et al : Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol* **88** : 903-911, 2007.

## ウイルス肝炎のすべて

### Ⅱ 経口感染するウイルス肝炎

## 2. E 型肝炎

### (2) 日本における E 型肝炎発生の動向

姜 貞憲\*

日本国内で E 型肝炎ウイルス(HEV)に感染し発症する E 型急性肝炎の実態は、最近 10 余年の知見の集積により解明されつつある。感染症法四類感染症として報告された HEV 感染例は 2000 年代に増加し、健常献血者を対象とした抗 HEV 抗体免疫グロブリン (IgG) の陽性率は関東甲信越地域の 8.6% を筆頭に、中部北陸以東では 3% 以上を示した。HEV 感染は日本全国で発生し、劇症肝炎の成因のひとつである。しかし、国内型 HEV の感染経路は、ブタ、イノシシの内臓肉摂取という非日常的嗜好性を有する集団での伝播以外は不明であり、発生の地域的偏りの背景かもしれない遺伝子型の地域差が生じた理由は不明と言えない。保険収載された抗 HEV 抗体検査系の普及による診断数増加が問題解決の端緒となることに期待したい。

Key Words : HEV, 感染地域, 抗 HEV IgG, 遺伝子型

#### I はじめに

E 型肝炎が日本を含む先進工業国において、海外の流行地に渡航後に発症する輸入感染症と看做された時代はすでに過去となった。

欧米ではそれぞれの社会で循環する E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus : HEV) 土着株が存在し、E 型肝炎は急性肝炎の一部を占めることが明らかになってきた。日本国内で発生する E 型肝炎も、その大部分では国内型 HEV の感染に起因することが分子疫学的手

法により確認された。これら日本土着型 HEV は遺伝子型 3、4 に属し、北海道、静岡/愛知などでは同一 HEV 系統株の感染により E 型肝炎が断続的に発症している可能性もある。今や HEV 流行地へ渡航後に発症した E 型肝炎といえども遺伝子型の検討を行い、場合によっては遺伝子系統解析を経なければ、にわかに輸入感染症と断定することはできない。

本稿では日本国内における HEV 感染動向を検討するため、感染症法に基づき届け出が

#### *Trend of incidence of hepatitis E in Japan*

\*手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長 Jong-Hon KANG