

黄疸例は、入院、安静を原則とする。臥床安静により肝血流の増加を促し、肝障害の治癒を促す。プロトロンビン時間、ヘパプラスチン時間の上昇、ビリルビン値の低下、自覚症状の改善が確認できれば、急性肝炎の極期が過ぎたと判断し、安静度を軽減する。

急性肝炎の極期には食欲がなく、またこの状態での蛋白摂取は肝臓に負担を与えるため低蛋白食とし、1日60g以下の蛋白制限を行う。糖類を主体にカロリー補給し、1日1,800kcal前後を与える。

## 2) 薬物治療

薬物治療としては、特に薬剤の投与が必要でない例が多い。しかし、急性期では、食欲不振、全身倦怠感を訴えることが多いので補液の投与を行う。

副腎皮質ステロイドは、肝炎ウイルスの排除機構としての免疫応答を抑制し、肝炎の遷延化をきたす可能性があるため、原則投与しない。ただし、重症肝炎、劇症肝炎への移行の可能性がある場合、ごく早期に免疫応答抑制を行うことで効果が期待される。また、胆汁うっ滞型の急性肝炎および自己免疫性肝炎急性発症型(早期診断が困難)では副腎皮質ステロイドが著効を示す。しかし、副作用の面からも安易に用いるべきではなく、投与開始後もできるだけ短期間の投与とする。

B型急性肝炎の重症化例、遷延化例では、抗ウイルス薬であるラミブジン、エンテカビルを投与する。抗ウイルス薬の中止は、肝機能が正常化し、HBs抗原の消失、HBV DNAの消失を確認したのちに行う。

C型急性肝炎の自然経過では約50~90%の症例が遷延化慢性化するため、急性期を経過したあとのALT値が二峰性ないし多峰性を示し慢性化が予想された時点でインターフェロン(IFN)を2~6ヵ月間投与する。リバビリンを併用せずともIFN単独治療で約90%の例で遷延化が防止され治癒が期待される。IFN投与時の注意事項は慢性肝炎の場合と同じでインフルエンザ様症状はほぼ100%出現するため、解熱鎮痛薬の投与で

副作用の軽減を図る。うつ病、間質性肺炎など生命に重篤な影響を及ぼす副作用は、出現頻度として少ないものの問診、診察などで早期発見を心がける。

## 3) 予後

急性肝炎は、その原因ウイルスにより経過と重症度が異なる。A型肝炎、E型肝炎は、一過性に経過し慢性化することはない。B型肝炎は新生児、小児期に感染すると高率に慢性化するも、成人例での感染はHBV遺伝子型Aタイプ感染例を除き、一過性感染で経過し慢性化することはまれである。C型肝炎は、感染時年齢に関係なく高率に慢性化する。急性肝炎が重症化、劇症化して死亡率する確率は、B型とnon-ABC型では1~2%、C型とA型では0.5%以下と考えられている。A型では死亡率そのものは低いも、経口感染症として家族内で二次感染を起こすなどして爆発的流行を起こす可能性があり、また最近50歳以上の高齢者での感染例での重症化例が増加しており、注意を要する。

## 文献

- 1) 国立病院機構共同研究：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21年度報告書（主任研究者 八橋 弘）
- 2) Orito E et al：Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001；34：590-594
- 3) 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* 2012；61：765-773
- 4) Aritomi T et al：Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998；13：1125-1132
- 5) 阿部 敏ほか：本邦に於ける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* 2006；47：384

## その他のウイルス肝炎 (D型肝炎, E型肝炎, EBウイルス, サイトメガロウイルス)

### 疾患概念, 疫学, 病態のメカニズム

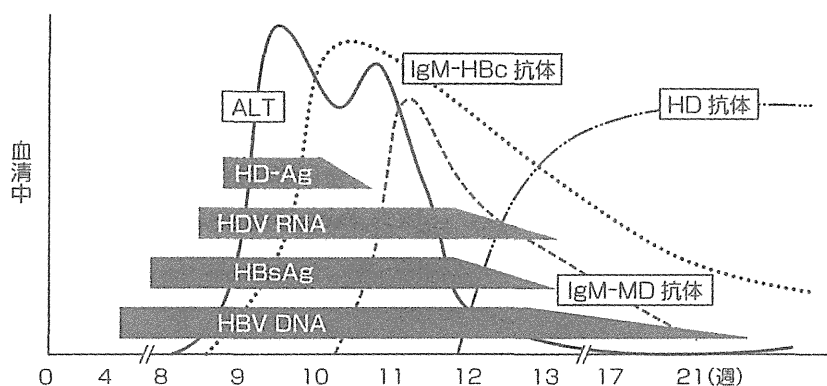
#### 1 ≫ D型肝炎

D型肝炎ウイルス(hepatitis D virus: HDV)は、HBウイルスをヘルパーウイルスとして増殖する特異な肝炎ウイルスである。ゲノムは全長約1.7kbの環状1本鎖RNAである。HDVの増殖にはHBVの補助が必要なため、必ずHDVウ

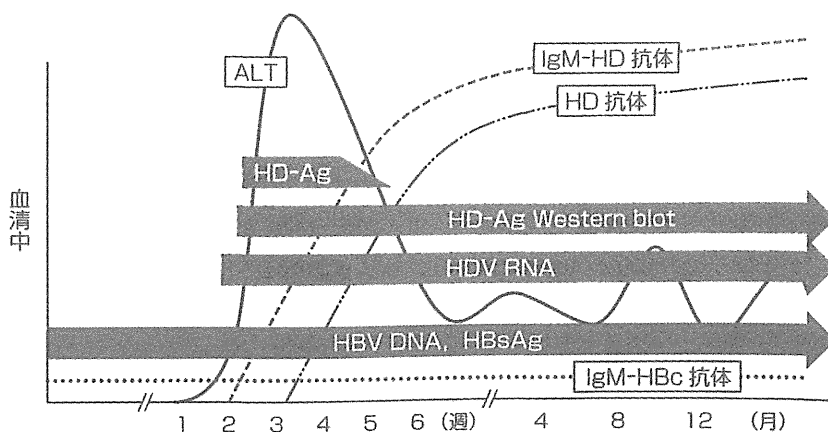
ルスキャリアはHBs抗原陽性でなければならない<sup>1)</sup>。欧米に比してわが国ではHDVによるD型肝炎は低頻度で、HBs抗原陽性者の0.6%と報告されている。HDV感染は、HDV単独では感染が成立しないことから、その感染様式は、①HBV非感染者に対するHBVとHDVの同時感染(co-infection)か、②HBV持続感染者に対するHDVの重複感染(superinfection)のいずれかに大別される(図IV-16, 17)<sup>2)</sup>。

#### 2 ≫ E型肝炎

E型肝炎ウイルス(hepatitis E virus: HEV)は、インド、ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ、E型肝炎と命名された。ゲノムは全長約7.2kbの1本鎖で positive-



図IV-16 HDV・HBV同時感染(co-infection)による急性肝炎例(一過性感染)の経過  
(Rizzetto M, Rosina F: Hepatitis D virus epidemiology and natural history. Thomas H(ed): Viral Hepatitis. third ed. pp583-592, Blackwell Science Ltd. 2005に基づき作図)



図IV-17 HBVキャリアにHDVが重複感染(superinfection)し、慢性化した例の経過  
(Rizzetto M, Rosina F: Hepatitis D virus epidemiology and natural history. Thomas H(ed): Viral Hepatitis. third ed. pp583-592, Blackwell Science Ltd. 2005に基づき作図)

strandのRNAである。日本では2000年以後、北海道、東北を中心とした東日本に40~60歳の男性を中心とするE型肝炎感染例が多発し注目されるようになった<sup>3)</sup>。

### 3≫EBウイルス

EBウイルス(Epstein-Barr virus:EBV)は、一般に唾液を介し、幼少期から思春期にかけて感染し、Bリンパ球内で増殖する。NK細胞、Tリンパ球などにより制御される。本邦では20歳代ですでに90%以上のヒトが抗体を保有している。EBV肝炎は、20歳前後の若年に発症することが多く、その大部分は重症化せずに経過していくが、劇症化の報告もみられる。

### 4≫サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus:CMV)は、易感染性患者において重篤なCMV感染症を起こしうる。本邦における抗体保有率は90%といわれていたが、近年抗体保有率の低下が示唆されている。それに伴い、健康成人でのCMV肝炎の報告もなされており、CMV肝炎はEBV肝炎に比し有意に年齢が高く30歳前後が多い。

## 分類

### 1≫HDV 遺伝子型<sup>4,5)</sup>

HDV 遺伝子型は、大きくは以下の3種類に分類され、遺伝子型によって臨床型、予後が異なることが確認されている。

HDV-I型:米国, ヨーロッパ, アジア, 太平洋地域など広く世界中に分布する。肝炎の活動性が高く、高率に肝硬変, 肝癌に進展する。

HDV-II型:日本(宮古島)や台湾などの東アジアに分布し、非活動性が多い<sup>4)</sup>。

HDV-III型:南米に分布し、劇症化しやすい<sup>5)</sup>。

### 2≫HEV 遺伝子型<sup>6)</sup>

HEV 遺伝子型は、大きくは以下の4種類に分類され、地域性、感染性に特徴がある。

HEV-1型:アジア, アフリカ諸国の流行地域に分布する。

HEV-2型:メキシコ, ナイジェリア, ナミビア, エジプト, チャド, 中央アフリカ共和国などのアフリカ諸国に分布する。

HEV-3型:アフリカを除く世界中に分布する。

HEV-4型:中国, 台湾, ベトナム, インド, インドネシアなどのアジア地域に限局している。

1型と2型はヒトにのみ感染し流行性肝炎の原因となるが、3型, 4型はヒト以外にブタ, イノシシ, シカなどにも感染し、これらの生肉が感染源となりうる。E型肝炎は人畜共通感染症である。

## 症状

D型急性肝炎, E型急性肝炎に固有の症状はなく、倦怠感, 食欲不振, 黄疸などの通常の急性肝炎の症状と同様で、肝細胞の破壊のピークが過ぎ、回復に向かうにつれて、これらの症状は軽減, 消失する。

EBVによる伝染性単核球症は発熱, 咽頭扁桃炎, リンパ節腫脹を症状とする。黄疸と皮疹, 肝腫大, 脾腫もみられる。

CMVはEBVと同様に伝染性単核球症を引き起こすことがあり、発熱は高頻度に認めるが、咽頭炎や頸部リンパ節腫脹などはあまり認めない<sup>6)</sup>。

## 診断

### 1≫D型肝炎

HBs抗原陽性者の中から診断を行う。諸外国では輸血歴, 血液製剤使用歴, 血友病患者, 透析患者, 薬物常用者でHDV感染者の頻度が高いと報告されている。HDV感染の診断は、HD抗体陽性で、血中HDV RNAの検出で診断が確定する。2004年以後HD抗体の製造が中止され、現在、抗体診断ができない状況にある。

### 2≫E型肝炎

潜伏期は平均6週間であることから、発症6週間前後の海外渡航歴や食事内容がHEV感染に関連している可能性がある。ブタ, イノシシ, シカなどの肉の生焼け状態での摂取歴の有無が、診断

表IV-12 EBV感染関連疾患と抗体検査との関係

検査項目名	未感染	EBV 既感染健康者	EBV 初感染(伝染性単核症)		慢性活動性 EBV 感染症	上咽頭癌
			急性期	回復期		
VCA-IgG	-	+	++	+	+++	+++
VCA-IgA	-	-	-	-	-~+	+
VCA-IgM	-	-	+	-	-~+	-
EA-DR-IgG	-	-	++	+	+++	+++
EA-DR-IgA	-	-	-	-	-~+	+
EBNA	-	+	-	-~+	-~+	+

EBV 感染関連疾患と抗体検査との関係, 特に既感染, 初期感染(急性期, 回復期), 慢性期などの病期診断は, これらの抗体検査結果の組み合わせで行う。

の手掛かりとなる。HEV 感染の診断は急性期は IgA 型 HEV 抗体と IgM 型 HEV 抗体, 回復期や既往感染は IgG 型 HEV 抗体を用いて行う。わが国では, IgA 型 HEV 抗体の測定は, 2011 年から保険診療上可能となっている。IgA 型 HEV 抗体陽性で血中 HEV RNA 陽性で診断が確定する。

### 3>> EBV

EBV 感染は唾液を介して感染する。EBV 感染症は別名: キス病(kissing disease)とも命名されており, 問診で, そのような機会がなかったか確認する。EBV 感染例では, しばしば末梢血に多数の異型リンパ球, 単核細胞の増加を認め, これが EBV 感染を疑う所見となる。

EBV 感染の診断は, IgM 型, IgG 型, IgA 型 VCA 抗体, IgG 型 EA-DR 抗体, EBNA 抗体の組み合わせで初回感染か否かの診断を行う(表 IV-12)<sup>7)</sup>。すなわち, EBV 核抗原(EBNA), 早期抗原(EA), カプシド抗原(VCA)に対する抗体陽性時期と抗体価によるものである。VCA 抗体, EBNA 抗体は終生持続する。ただし細胞性免疫が低下した場合, EBNA 抗体が陰性化することがある。初感染では, ① VCA-IgM 抗体陽性, ② VCA-IgG 抗体が 640 倍以上の高値またはペア血清で 4 倍以上の上昇, ③ 抗 EBNA 抗体の陽転化, ペア血清で 4 倍以上の上昇, の場合診断できる。

### 4>> CMV

CMV は, 初回感染の場合と再賦活することで生じる日和見感染の場合として生じる。後者の場

合, 免疫不全状態でないか確認する。CMV の診断は, ① CMV-IgM が陽性, ② CMV-IgG 抗体がペア血清で 4 倍以上の上昇, ③ CMV 抗原陽性のいずれかで診断できる。肝生検では核内および細胞質内に封入体を認める。CMV 感染例でも, しばしば末梢血に多数の異型リンパ球, 単核細胞の増加を認める。CMV 感染の診断は, ウイルス抗原を検出するための antigenemia 法, DNA 検出のための PCR 法, 直接ウイルスを分離する方法, ウイルス特異的 IgM 抗体の測定などがあるが, 保険適用があるのは antigenemia 法とウイルス特異的 IgM 抗体の測定のみである。

## ■治療, 予後

### 1>> D型肝炎

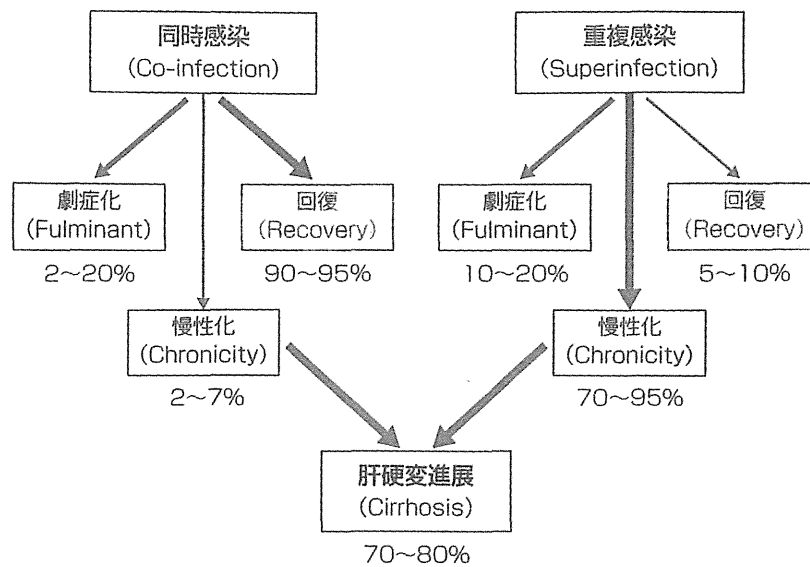
D型肝炎の経過と予後は, HDV 遺伝子型で規定される。宮古島の D型肝炎の遺伝子型は II 型であり, 海外から報告されている I 型, III 型と比較すると非活動型が多いといわれている。

世界で広く感染がみられる I 型の経過と予後についてまとめたものが, 図 IV-18 である<sup>2)</sup>。

D型肝炎に特異的な抗ウイルス治療はなく, 劇症化した場合には肝移植が唯一の治療法となる。ラミブジン, アデホビル, ファムシクロビルなどの核酸アナログ製剤投与での HDV RNA 抑制効果は認められない。現時点においては PegIFN 治療が, 唯一のデルタ肝炎に対する治療法である。

### 2>> E型肝炎

E型肝炎の一般的臨床像は A型肝炎と近似し



図IV-18 同時感染, 重複感染別, HDV 感染例の経過と予後

[Rizzetto M, Rosina F : Hepatitis D virus epidemiology and natural history. Thomas H (ed) : Viral Hepatitis. third ed, pp583-592. Blackwell Science Ltd, 2005 に基づき作図]

一過性感染のみで, 臓器移植例などを除き慢性化することはないが, A 型肝炎に比較すると重症化の頻度が高く, E 型肝炎の死亡率は 1~2% である。わが国での E 型肝炎重症化例の特徴としては, HEV 遺伝子型が 4 型であること, 高齢者 (60 歳以上) の 2 点が報告されている。インドおよびその周辺地域では, 妊婦 (特に第 3 期) での死亡率は高く 10~20% と報告されている<sup>2)</sup>。

E 型肝炎の治療法には特殊なものはないが, 最近, 重症化に対して抗ウイルス薬であるリバビリン投与の有効性が散見されるようになった<sup>8)</sup>。

### 3 » EBV

EBV による伝染性単核球症はほとんど重篤な合併症なく, 発症後数週間うちに臨床症状, 検査所見とともに軽快する。したがって治療は対症療法となる。劇症化した場合には肝移植が必要となる。

### 4 » CMV

CMV 肝炎の予後は良好であり, 抗ウイルス薬は使用せずに対症療法のみでほとんど軽快する。免疫不全患者で治療が必要な場合には immunoglobulin, ganciclovir, foscarnet が用いられる。

### ◎文献

- 1) Rizzetto M : The Delta agent. *Hepatology* 3 : 729-737, 1988
- 2) Rizzetto M, Rosina F : Hepatitis D virus epidemiology and natural history. Thomas H(ed) : *Viral Hepatitis*. third ed, pp583-592, Blackwell Science Ltd, 2005
- 3) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他 : 本邦に於ける 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
- 4) Wu JC, Choo KB, Chen CM, et al : Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet* 346 : 939-941, 1995
- 5) Casey JL, Brown TL, Colan EJ, et al : A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 9016-9020, 1993
- 6) Okamoto H : Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 127 : 216-228, 2007
- 7) 最新 臨床検査の ABC. 日本医師会誌 135 巻 (特別号), 2006
- 8) Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al : Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 52 : 60-62, 2011

(八橋 弘)

### 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。

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もかかわらず、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>。

#### 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の重

*Hepatitis A vaccine* :  
 Koji Ishii, Tomoko Kiyohara, Department of Virology II National Institute of Infectious Diseases

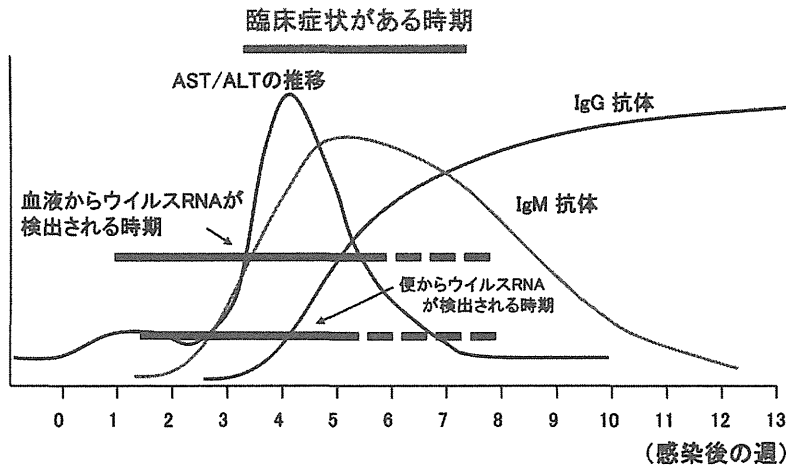


図1  
A型肝炎の臨床経過。A型肝炎の潜伏期は平均約1ヶ月である。発症後AST値とALT値は著しく上昇し、ピークに達する。この時点でIgM抗体、IgG抗体とHAV RNAはともに検出される。IgM抗体は約3ヶ月後に消失するが、IgG抗体は長く持続する。

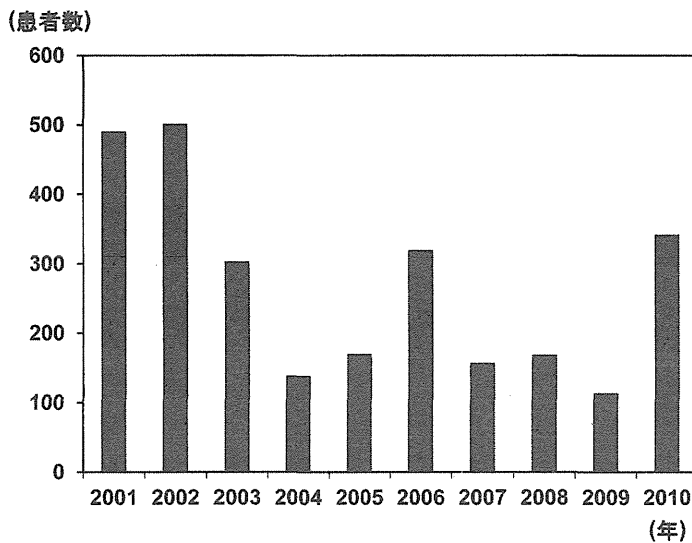


図2  
2001年から2010年までの日本における急性A型肝炎患者数の推移。2004年以降は100から300例前後で推移している。2006年、2010年には複数の小規模流行が見られたため発生数は300例を超えている。(国立感染症研究所感染症情報センターのまとめによる)。

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发例であるが、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

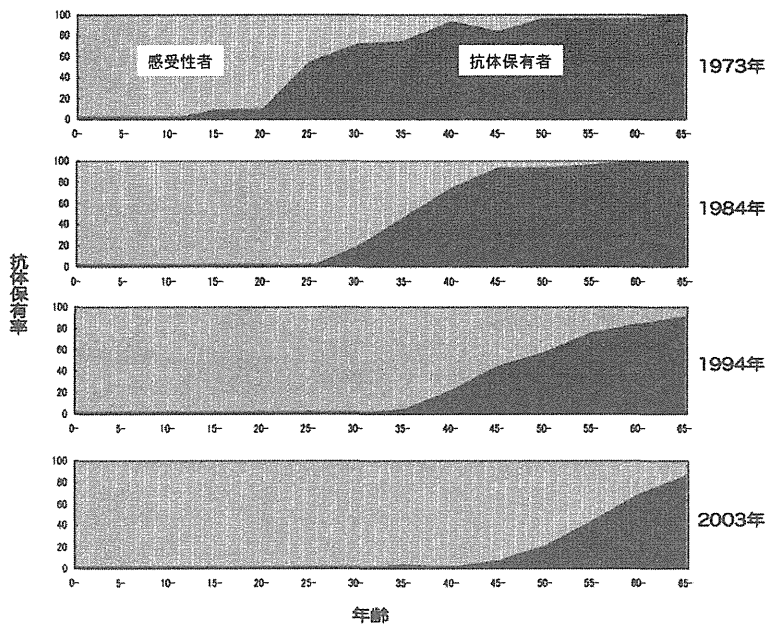


図3 HAV感受性者と抗体保有者の推移。40年前（1950-1960年代）から2003年までは抗体保有率に影響を及ぼすようなA型肝炎の蔓延がなかったことを示唆する。文献5）を改変。

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、スミスクラインピ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)

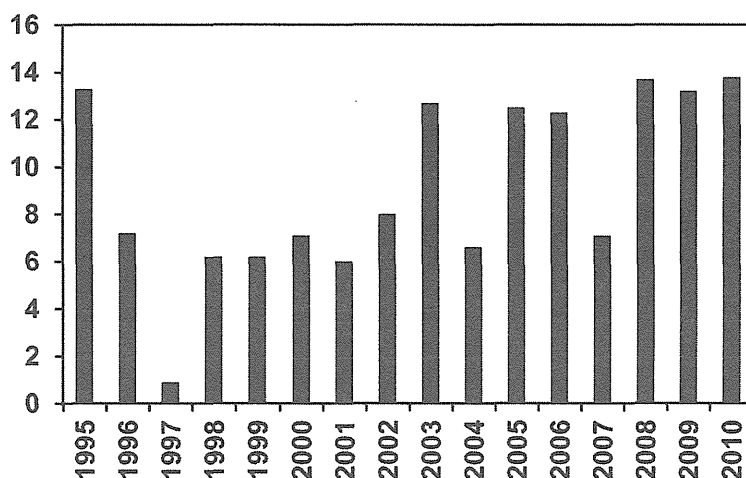


図4 A型肝炎ワクチンの総製造量の推移。上市年(1995年)には約15万ドーズが製造された。その後製造量は年間6万ドーズ程度であったが、2003年頃より増加傾向となり、現在は年間12万ドーズ以上が製造されている。(一般社団法人 日本ワクチン産業協会編「ワクチンの基礎」2012年版より)

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.gov/ja/iastr/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, 脇田隆字 A型肝炎 臨床と微生物 35: 645-650 (2008)

# A型肝炎, E型肝炎

ISHII KOJI

石井孝司

◎国立感染症研究所ウイルス第二部

**要旨** A型肝炎, E型肝炎は, 糞口感染する肝炎ウイルスによって起こる流行性肝炎である。

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主な感染源となり, 感染者との接触や水, 食品等を介して経口的に感染する。日本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伴い, A型肝炎の大規模な集団発生はみられなくなっている。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, 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。

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, A型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型であり, 臨床症状もA型肝炎と類似している。ヒトに感染するHEVは現在までに4つの遺伝子型に分類されているが, 遺伝子型によって感染様式がやや異なり, 1, 2型の宿主はヒトのみであるのに対し, 3, 4型はヒトをはじめ, ブタ, イノシシなどの動物にも感染する。ブタやイノシシ由来のHEVはヒトにも感染するため, 近年ではE型肝炎は人獣共通感染症として認識されている。

## 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粒子が初めて見出された<sup>1)</sup>(図1a)。

一方, 1955年にインドのニューデリーで飲料水を介して発生した大規模な急性肝炎の原因はHAVではなかった。この例が後にE型肝炎と呼

ばれる疾患の最初の記述である<sup>2)</sup>。1983年, Balayanらによって, 非A非B型肝炎患者の急性期の糞便乳剤を経口投与されたボランティアの糞便から小型の球形ウイルス粒子が免疫電子顕微鏡法で確認された<sup>3,4)</sup>(図1b)。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(HEV)と命名した<sup>5)</sup>。

HAVはエンベローブを持たない直径27nmの小型球形ウイルスであり, ピコルナウイルス科へ

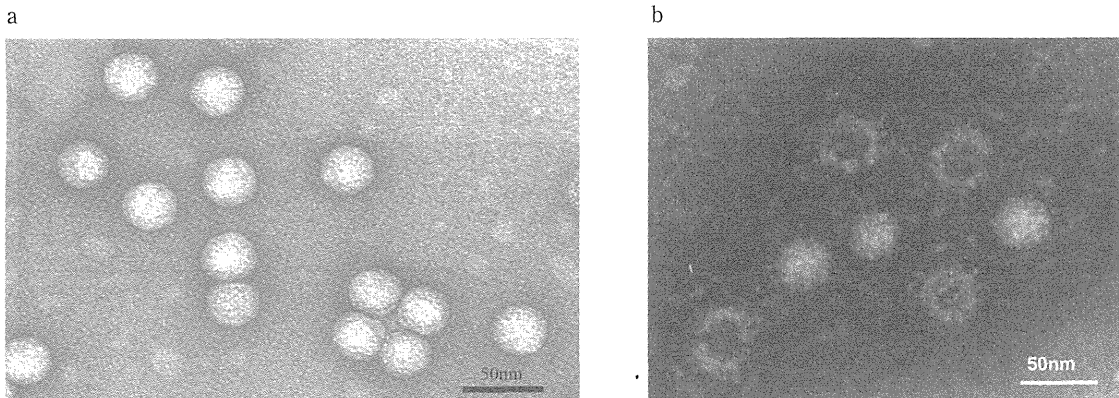


図1 HAV, HEVの電子顕微鏡写真

パトウイルス属に分類される。ウイルスゲノムは全長約7,500塩基のプラス1本鎖RNAであり、1本の大きなopen reading frame (ORF)をコードしている。このORFから産生される前駆体蛋白は、自らがコードするプロテアーゼの作用を受けて切断され、図2aに示すような成熟型の蛋白質になる。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>6)</sup>。HAVの5'-UTRには、ポリオウイルス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 binding site (IRES)が存在することが明らかとなっている<sup>7)</sup>。HAVの血清型 (serotype) は1種類であるが、遺伝子型 (genotype) はI~VI型に分類され、I~III型にはそれぞれA, Bのsubgenotypeが存在する。

HEVはエンベロープを持たない直径約30nmの小型球形ウイルスであり、ヘペウイルス科ヘペウイルス属に分類され、単独の種を構成するウイルスである。ウイルスゲノムは約7,200塩基のプラス1本鎖RNAであり、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ORF (ORF1, ORF3, ORF2) が5'末端から一部重複しながら配列している<sup>8)</sup>。約5,000塩基のORF1は非構造蛋白をコードし、ORF2は72kDaの構造蛋白をコードす

る。ORF3はORF1とORF2の間に位置する (図2b)。HEVには少なくとも4つの遺伝子型が存在することが明らかになっている<sup>9)</sup>。近年、同じ科に属すると考えられる近縁のウイルスがトリだけでなく、ウサギ、ラット、フェレット、コウモリからも分離されている。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。

### ■ A型, E型肝炎の臨床症状

HAVに感染すると、約28日の潜伏期間を経て発症する。A型肝炎の潜伏期間は約4週間で、黄疸症状の現れる前に前駆症状として突然の高熱(38℃以上)と、全身の著しい倦怠感が特徴的である。典型的な症状では、黄疸、肝腫脹、黒色尿、白色便などをみる。小児では不顕性感染や軽症ですむことが多い。6歳以下の黄疸出現率10%以下に対して、成人は40~70%が黄疸になる。成人は臨床症状も肝障害の程度も強い傾向がある。一般的に患者は高い自然治癒力を示し、予後良好な疾病である。2006~2008年に日本で報告されたA型肝炎645例中、死亡例はなかった。発症前から患者の糞便には多量のウイルスが排出されており、潜伏期においても感染は拡大する。ウイルスの排出は発症時に最多となり、発症後2週間あまりで消失すると考えられていたが、RT-PCR法による

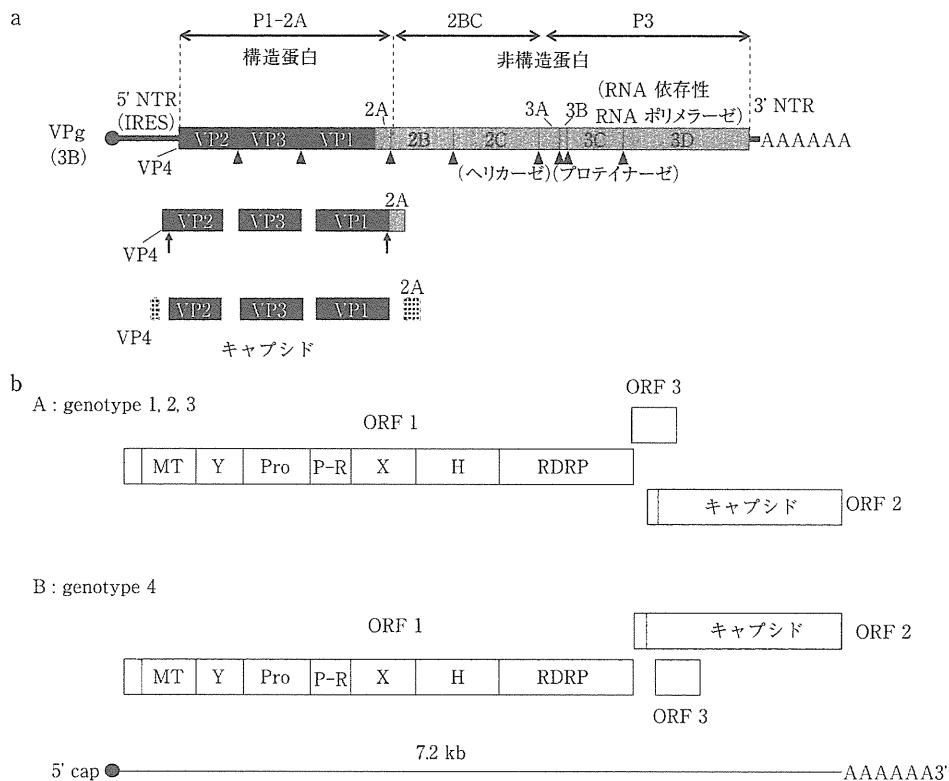


図2 HAV, HEV の遺伝子構造

a: HAV RNA の構造とウイルス蛋白質. ▲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.

b: HEV RNA の構造とウイルス蛋白質. ORF1 は非構造蛋白を, ORF2 は構造蛋白をコードする.

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

高感度遺伝子検出法を用いた最近の知見では、発症後1~2カ月経過してもウイルスの排出が続く可能性が示唆されている(図3)。A型肝炎に感染すると顕性、不顕性にかかわらず高力価の防御抗体が産生され、終生免疫を得ると考えられている。

E型肝炎の臨床症状はA型肝炎と類似している。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、A型肝炎の潜伏期に比べ、やや長い。典型的な肝炎症状である黄疸は発症後0~10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。注意すべきは、A型肝炎と同様に発症前から便中にウイルスは排出されており、無症状の感染者がHEVを伝播させる危険が存在することである(図3)。黄疸以外の臨床症状は、発熱、嘔吐、食欲不振、腹痛、全身倦怠感などである。E型肝炎の1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。2004年、スーダンの難民キャンプで発生したE型肝炎の流行では、患者数は2,621名、発症率は3.3%、死亡率は1.7%に及んだ。

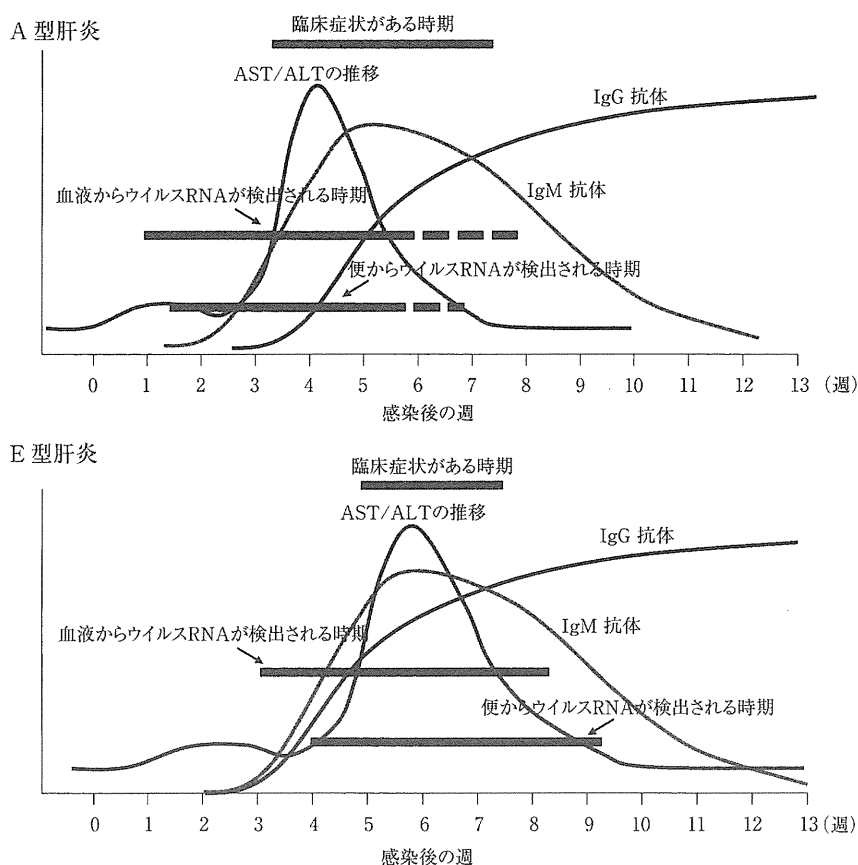


図3 A型、E型肝炎感染マーカーの推移

A型肝炎、E型肝炎の臨床経過。A型肝炎の潜伏期は平均約4週間、E型肝炎の潜伏期は平均約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。

## ■ A型、E型肝炎の疫学

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によると、南アジア、西アジア、アフリカ、南米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<sup>10)</sup>。

日本では衛生環境の改善、特に上下水道の整備

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。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。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<sup>11)</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

n = 111\* (飲食物が記載された経口感染例)

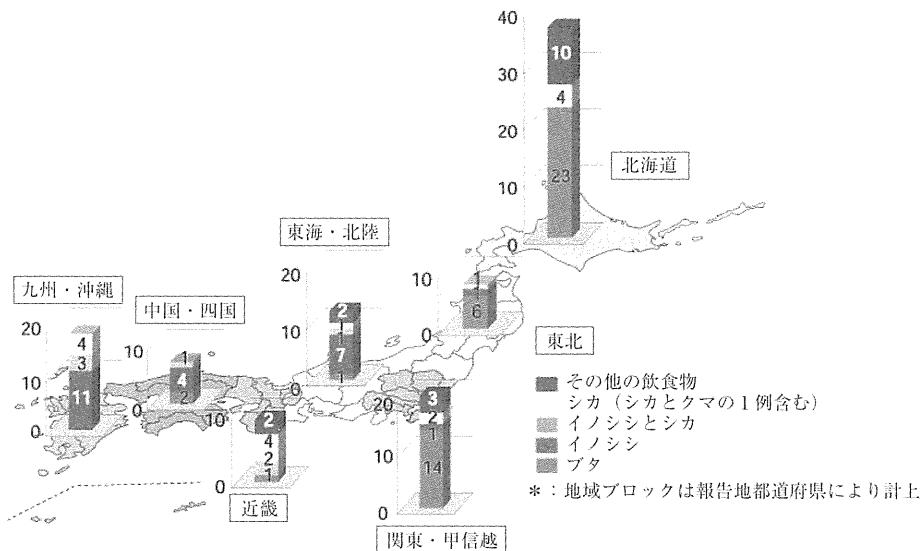


図4 国内・経口感染例の地域ブロック別・感染原因飲食物別報告数  
 国立感染症研究所感染症情報センターのまとめによる。1999年14週から2008年26週までのE型肝炎報告数。  
 北海道での発生が多いことがわかる。

がある。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。

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、北米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1つであると考えられている<sup>12)</sup>。E型肝炎は前述のように糞口経路によって伝播するが、衛生状態がよくない地域では飲用水の汚染が原因である場合が多い。HEVの血清型は1種類であるが、遺伝子配列は多様性が高く、現在までヒトに感染するHEVは4種類の遺伝子型が存在し、その分布には地域特異性がある。

日本では3型が最も多いが、4型もみられる。1型は海外からの輸入感染が報告されている。また、北海道で発生数が多い傾向がある(図4)。E型肝炎は感染症法による分類ではA型肝炎と同じく四類感染症に定められており、診断後直ちに届出の義務がある。国立感染症研究所感染症情報セン

ターのまとめでは、報告されている患者数は年間50例前後であったが、2012年は暫定報告数で116例と、かなり増加した。これは最近、国内初のHEV感染に対する体外診断用医薬品が発売され、診断が容易になったことによるものと推定される。

### ■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明らかになってきている。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が、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ともに上昇し、出荷ブタの抗体保有率は90%以上であるが、HEV遺伝子は、2、3カ月齢のブタからの検出率が高く、6カ月齢では低い<sup>13)</sup>。

興味深いことに、現在までにブタから分離されている株はすべて3型と4型であり、1型あるい

は2型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ことが示されており、ブタ由来のHEVはサルに感染すると考えられている。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<sup>14)</sup>。また、フランスではブタレバーソーセージの生食によりE型肝炎を発症した例が複数報告されており、これらの例では喫食したソーセージからもHEVが検出されている<sup>15)</sup>。

イノシシはブタと非常に近縁の動物であり、やはりHEVに感染することが示されている。野生イノシシの抗体保有率はブタより低く、平均検出率は10%程度であるが、日本各地のイノシシからHEV感染事例が報告されている。抗体保有率はかなり地域によって違いがあり、保有率が50%に達する地域もある。鳥取県ではイノシシの生レバーの摂食が原因とみられる急性型肝炎の発症例と死亡例があり、長崎県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<sup>16,17)</sup>。また、福岡県での感染例では、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<sup>18)</sup>。

兵庫県においてシカの生肉を食べた肝炎患者由来HEVと食べ残しのシカ肉由来HEVとが遺伝子レベルで同一であった事例が報告されており、シカもHEVのリザーバーと考えられていた<sup>19)</sup>。しかし、松浦らは、全国で捕獲された約1,000頭のシカの血清の疫学調査を行い、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値も低いことを示した。さらに、シカの糞便、肝臓組織、血清からHEV遺伝子も検出されなかったことから、シカに関してはHEVのリザー

バーとしての可能性は低いと考えられる<sup>20)</sup>。

他の動物の調査では、ニワトリ、イヌ、マンゲース、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<sup>21,22)</sup>。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、これらの動物がHEVあるいは類似のウイルスに感染しているかについては、感染実験による証明が必要であると考えられる。HEV遺伝子はブタ、イノシシ以外ではシカおよびマンゲースから検出されている。また、同じ科に属すると考えられるHEVと近縁のウイルスがウサギ、ラット、フェレット、コウモリからも分離されているが、これらのウイルスのヒトへの感染性については今後のさらなる検証が必要である。

## ■ 予防対策法

かつては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環境の改善により、現在では世界でも最もA型肝炎の少ない国の1つになっている。そのため、現在では抗体を持たないHAV感受性者が大多数となっており、HAVが何らかの理由で日本に流入した場合にA型肝炎の流行が発生する危険性は、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が増加していることにも注意すべきであり、今後は感染源や感染経路対策だけでなく、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。A型肝炎は安全かつ効果の高いワクチンがすでに実用化されており、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考えられる。

E型肝炎に関しては、日本人の抗HEV抗体保有率は低く、E型肝炎が流行している地域で感染する危険性は高い。E型肝炎はこれまでアジア、アフリカなどの衛生環境が整っていない地域の疾患と考えられており、先進国では輸入感染症とみなされてきた。しかし近年、米国、ヨーロッパ、さ



らに日本においてもそれぞれの国や地域に土着した固有株が存在することが判明した。また、HEVはブタ、イノシシなどの動物にも感染する人獣共通感染症であり、感染している動物の肉や内臓を生、あるいは加熱不十分なままで摂食することによって感染することも明らかになってきている。我が国の食習慣から生肉を介して感染する危険性も高いと考えられる。E型肝炎が流行している地域では、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、貝類を摂らないことなどがHEV感染を防止する上で重要である。また、日本においてもシカ、イノシシなどの野生動物の肉やブタレバーなどは生での摂取を避け、なかまでよく火が通るように加熱することが感染を防ぐ上で重要である。E型肝炎ワクチンの開発は発展途上国だけの問題でなく、日本を始め先進各国にとっても必要になりつつあるが、現時点ではまだ日本では実用化に至っていない。

#### 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) Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA *et al.* : Epidemic and endemic hepatitis in India : evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* **2** : 876-879, 1980.
- 3) Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS *et al.* : Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* **20** : 23-31, 1983.
- 4) Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH Jr. *et al.* : Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* **69** : 731-738, 1988.
- 5) Reyes GR, Purdy MA, Kim JP *et al.* : Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* **247** : 1335-1339, 1990.
- 6) Hollinger FB, Emerson SU : Hepatitis A virus. *Fields Virology* 5<sup>th</sup> ed., pp911-947. Knipe DM, Howley PM eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- 7) Glass MJ, Jia XY, Summers DF : 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.
- 8) Reyes GR, Huang CC, Tam AW *et al.* : Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). *Arch Virol* **7** : 15-25, 1993.
- 9) Purcell RH : Hepatitis E virus. *Fields Virology*, 3<sup>rd</sup> ed., pp2831-2843, Fields BN, Knipe DM, Howley PM *et al.* ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- 10) Jacobsen KH, Wiersma ST : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* **28** : 6653-6657, 2010.
- 11) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A *et al.* : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* **51** : 185-191, 2007.
- 12) Purcell RH, Emerson SU : Hepatitis E : An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* **48** : 494-503, 2008.
- 13) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H *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.
- 14) 加藤 将, 種市幸二, 松林圭二 : 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) Colson P, Borentain P, Queyriaux B *et al.* : Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* **202** : 825-834, 2010.
- 16) Matsuda H, Okada K, Takahashi K *et al.* : Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* **188** : 944, 2003.
- 17) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H *et al.* : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* **40** : 869-870, 2004.
- 18) Li TC, Chijiwa K, Sera N *et al.* : Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* **11** : 1958-1960, 2005.
- 19) Tei S, Kitajima N, Takahashi K *et al.* : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* **362** : 371, 2003.
- 20) Matsuura Y, Suzuki M, Yoshimatsu K *et al.* : Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol* **152** : 1375, 2007.
- 21) 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.
- 22) Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J *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.

## IV ウイルス感染症

肝炎ウイルス感染症

## E型肝炎ウイルス(E型肝炎)

Hepatitis E virus

姜 貞 憲

Key words : HEV, 遺伝子型, 人獣共通感染, 感染経路

## 1. 疫 学

E型肝炎ウイルス(HEV)はHepeviridaeに属する全長7.2kbの+鎖RNAウイルスであり、伝播様式は経口感染が基本で非経口的感染は輸血後感染など例外に限られる。E型肝炎の流行地はアジア、アフリカ、中米の熱帯ないし亜熱帯地方であり、上下水道の衛生管理が不十分な地域では、洪水の発生後に水系感染による流行が確認されている<sup>1)</sup>。近年は、欧米やアジア太平洋地域の先進国など非流行地において国内感染し発症するE型肝炎が注目されるに至った。

HEVの疫学は、流行地域と非流行地域において大きく異なる。表1で示すように、E型肝炎

炎発生地域により、流行の有無、感染源と感染経路、宿主背景、ウイルス遺伝子型、肝炎の病型、感染の慢性化などに違いがみられる。日本を含む先進工業国では、HEV感染は孤発例のみとされており、現在判明している感染経路は加熱不十分なブタ、イノシシなどの摂取による。先進国でのHEV感染は中高年男性に比較的多く発症し宿主の高齢が重症化に関与するが、日本では遺伝子型4型HEV株の感染がAST、ALTの高値や重症化・劇症化に関連するとされている<sup>2)</sup>。流行地では妊娠例の重症化が有名だが、非流行地ではいまだ報告がないようである。また、流行地域では急性HAV感染などと並び、慢性肝疾患の既往患者における急性増悪(acute

## IV

ウイルス感染症

表1 発生地域によって異なるHEV感染の背景と臨床像

	発生地域	
	流行地域	非流行地域
発症様式	流行, または孤発性	孤発性
伝播	water borne, 糞口感染	food borne
reservoir	ヒト?	ブタ, イノシシ, シカ
宿主背景	若年成人	中高年男性
ウイルス遺伝子型	1, 2	3, 4
重症化因子		
妊娠	報告多数	不明
遺伝子型		4
年齢		高齢
acute on chronic liver failure	成因	不明
慢性HEV感染	まれ?	免疫抑制剤投与, HIV感染

流行地域: 東南・中央アジア, アフリカ, 中米。

非流行地域: 欧州, 北米, アジア太平洋地域の先進国。

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

0047-1852/13/ ¥60/頁/JCOPY

表2 HEVの感染病態

局在	肝炎の病態	肝炎病型	臨床的特徴
肝病変	無症候		献血時検査 偶然の診断
	急性肝炎	self limited 重症ないし劇症型 acute on chronic liver failure	HEV 遺伝子型 4 型, 高齢, 妊婦が関連 既往慢性肝疾患の背景 重症化リスクあり
	慢性肝炎	硬変化も存在	臓器移植後免疫抑制状態
肝外病変			急性睪炎 皮膚病変 神経障害 血液疾患

on chronic liver failure)の契機となることが指摘されている<sup>3)</sup>が、いわゆる先進国ではそのような病態に対する検討は進んでいない。欧米では臓器移植後の免疫抑制状態におけるE型慢性肝炎の存在が指摘されており、日本においても今後発症が確認される可能性がある。

## 2. 病因と病態

### 1) HEV 遺伝子型と人獣共通感染

ヒトに感染するHEVの遺伝子型はこれまでに1-4型が知られている。表1で示すようにHEV高浸淫地域では遺伝子型1型の感染が主要であり、欧米では3型、日本では3, 4型が主な遺伝子型である。インドは水系感染で伝播する1型HEVの流行地であるが、ブタからは遺伝子型4型HEVが検出され<sup>4)</sup>、人獣共通感染を前提としたHEV reservoirの存在はいまだ確認されていない。欧州では、遺伝子型3型HEVによる孤発例の集積が進捗し同系統の遺伝子型3型がブタから同定されているが、最近遺伝子型4型HEVが、ブタ、ヒトからそれぞれ分離同定された<sup>5,6)</sup>。

### 2) 病 態

HEV感染は急性肝炎の臨床像をとるのが一般的である。しかし近年、前述した慢性肝炎など多彩な感染病態の存在が徐々に明らかになってきた。HEV感染病態を表2に示す。感染症としては当然なことであるが、感染成立をみても

肝炎が発症しないか極めて軽症であるため無症候と見なされる不顕性感染が存在する。それらの実態は献血者におけるHEV感染の検討により解明されてきた<sup>7,8)</sup>。急性肝炎としては自然寛解する多数例から劇症化への経過をたどる少数例まで存在するが、表2に示す要因以外の増悪因子は更に検討を要する。

HEV高浸淫地域では、背景肝に代償性慢性肝疾患が存在する場合、急性HEV感染がacute on chronic liver failureの契機となる可能性が指摘されている<sup>3)</sup>ことは先に述べた。先進国でも慢性的肝炎ウイルスキャリア、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝障害などの既往を有する症例に急性HEV感染が発症し同様の病態を呈する可能性がある。

表2に示すように、肝炎ウイルス感染による肝外病変は以前から指摘されているが、HEV感染においてもまれながら報告されている。

## 3. 診 断

HEV感染診断は患者血液を対象としたPCRによるHEV RNAの同定、あるいはIgM, IgA型抗HEV抗体の検出による。日本では、2011年末からenzyme linked immunosorbent assay (ELISA)による抗HEV IgAの測定が保険で承認され、2012年には日常臨床の場で広範に普及したと思われる。抗HEV IgAは開発試験にお

いて感度、特異度ともに極めて高いことが報告されており<sup>9)</sup>、飯野らによる検証でも診断上の有用性が確認された<sup>10)</sup>。発症後極めて早期で、AST、ALTが今もなお上昇途中のE型肝炎では、血中抗IgA、IgM型HEV抗体価がまだ増加しない時期が短期間存在する。その際にはPCRによるHEV RNAの検出のみがHEV感染診断の方法となる。急性感染初期にはASTなどを用い病態をよくとらえ、適切な時期にELISAを行う必要がある。そのようなまれな場合を除くと、一般臨床では、IgAクラスの抗HEVに対するELISAにより大半の症例で診断可能と思われる。

#### 4. 治療と予後

日本におけるHEV感染では、HAV感染と同様に保存的治療が主に行われている。しかし、劇症肝炎への進行例も報告されており<sup>11)</sup>、前述の重症化関連因子を念頭にHEV遺伝子型や症例における背景(肝疾患既往や年齢など)を検討する必要がある。慢性HEV感染ではribavirinの投与によりウイルスの増殖抑制が可能とされ、良好な治療成績が報告されている<sup>12,13)</sup>。最近では、急性HEV感染が契機で発症したacute on chronic liver failure<sup>14)</sup>や、重篤なE型急性肝炎<sup>15)</sup>に対しribavirinを投与したとの症例報告が存在する。

日本におけるHEV感染の予後に関する検討は少ない。2006年に発表された阿部らの報告は、全国的規模で後ろ向きに収集されたHEV感染254例に対する解析結果である<sup>2)</sup>。北海道血液センターで実施された献血者におけるHEV感染

診断例を含むため、通常の臨床では捕足しにくい無症候性感染を包含するユニークなdataを示している。性別と病型情報を有するHEV感染243症例のうち劇症肝炎は16例(6.6%)とされており、死亡症例数については触れられていない。無症候のHEV感染例を除いた172例を対象とすると、保存的に回復した通常型急性肝炎は全体の78.5%(n=135)を占め、重症化(PT活性最低値40%以下)は12.2%(n=21)、劇症肝炎は9.3%(n=16)で認めた。例年行われている劇症肝炎全国集計における内科的治療による救命率(30-40%)を単純に当てはめると、死亡しない肝移植を受けたE型肝炎症例は全体の約6.0%という計算になる。

阿部らの報告における通常型急性肝炎以上の172例は、保存血清が存在する成因不明例に対して後にHEV感染が診断されたと考えられ、通常よりもやや重篤な症例が多く含まれている可能性がある。したがってE型急性肝炎全体における劇症化率が9.3%、死亡率が6.0%とする結果は実際よりも高いと推測することができる。

2012年に普及した新たなIgA classの抗HEV抗体検査により、HEV感染診断はA、B、C型肝炎ウイルスの感染診断と同時にされるようになった。今後全国的な規模で調査集計が行われるならば、HEV感染の実相がより明瞭に示されることに疑いはなく、日本における急性肝炎の病型分布とともにその予後が明らかになると思われる。

## IV

### ウイルス感染症

#### ■ 文 献

- 1) Khuroo MS: Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 68: 818-823, 1980.
- 2) 阿部敏紀ほか: 本邦に於ける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.
- 3) Kumar A, et al: Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol* 23: 59-62, 2004.
- 4) Arankalle VA, et al: Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol* 36: 417-425, 2002.
- 5) Hakze-van der Honing RW, et al: First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 6: e22673, 2011.