

Title	ウイルスによる食水系感染症 A型肝炎・E型肝炎
Author(s)	左近, 直美
Citation	makoto. 1999, 108, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/85850">https://doi.org/10.18910/85850</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

# ウイルスによる食水系感染症

## A型肝炎・E型肝炎

大阪府立公衆衛生研究所  
公衆衛生部 ウイルス課

左 近 直 美

### はじめに

流行性肝炎や血清肝炎の存在は古くから知られ、その病因はウイルスによるものであることが疑われていた。1967年にオーストラリア抗原が発見され、肝炎を起こすウイルスの存在が初めて証明された。これが現在のB型肝炎ウイルスである。それ以後、表1に示すように様々な起因ウイルスが発見された。すなわち、経口的に感染するA、E型肝炎ウイルス、血液などを介して感染するB、C、D型肝炎ウイルスである。ここでは食水系感染症によって起こる肝炎の原因であるA型肝炎ウイルス (Hepatitis A virus:HAV)、E型肝炎ウイルス (Hepatitis E virus:HEV) について紹介したい。

これらのウイルスは経口的に侵入した後、

腸管を経て肝臓に達し、肝細胞で増殖する。増殖したウイルスは胆汁とともに再び腸管に移動し便とともに排泄され、便中のウイルスが新たな感染源となる。したがってA型肝炎およびE型肝炎は便に汚染された食品や水の摂取が原因であり、これまでの集団発生の原因としては雨期の増水などによって溢れた汚水による汚染地下水、汚染食物によるものが多く報告されていた。しかし、先進諸国においては、公衆衛生管理の徹底とともに集団発生にこれまでとは異なる感染経路の存在が考えられるようになってきた。その1つとして食品流通および管理の大規模化、集約化にともなって、汚染食品による発生も大規模化し、加工食品媒介性のウイルス感染が新たな問題として浮上している。

表1 ウイルス性肝炎

	肝 炎 の 型				
	A 型	B 型	C 型	D 型	E 型
病原ウイルス科名	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Satellitits	Caliciviridae?
粒子サイズ (nm)	28	42	38~60	36	34
ゲノム	プラスssRNA	dsDNA	プラスssRNA	プラスssRNA	プラスssRNA
伝播					
糞口	+	-	-	-	+
水系	+	-	-	-	+
輸血	-	+	+	+	-
性行為	+	+	+	+	+
垂直	-	+	+	(+)	+
臨床					
急性肝炎	+	+	+	+	+
慢性肝炎	-	+	+	+	-
劇症肝炎	+	+	+	+	+
妊婦の致死率	-	-	-	-	+
キャリアの存在	-	+	+	+	-
ワクチン	+	+	-	-	-

ss : 1本鎖, ds : 2本鎖, プラス : プラス鎖

男性と性交渉のある男性で報告有り

## 1. A型肝炎ウイルス

### 1) 分類・性状

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)の経口感染によっておこる、急性肝炎を主症状とする伝染性疾患である。

HAVはピコルナウイルス科(picornavirus family)のヘパトウイルス属(hepatovirus genus)に属している、1本鎖プラス鎖RNAである。粒子は直径27 nmの小型球型でエンベロープを持たない正20面体構造をとる。1973年にFeinstoneらによって初めてウイルス粒子が検出され、1979年にProvostとHillemanが細胞培養に成功した。HAVの特徴として高い安定性があげられるが、60℃、1時間の加熱で感染性は失われず、完全失活には85℃以上の加熱が必要とされる。乾燥および消毒用アルコールに対しても強い抵抗性を示し、25℃、湿度42%の条件下では1ヶ月間感染性が保持され、またエーテル、クロロホルムなどの溶媒、NP40などの界面活性剤、酸、蛋白分解酵素に対しても抵抗性を示す。HAVの失活にはオートクレーブ処理、紫外線、ハロゲン系消毒剤を用いる。

### 2) 疫学

先進諸国においては上下水道の整備などによる衛生環境の改善、公衆衛生教育の結果、A型肝炎の侵淫度は低下し、大規模な集団発生の報告は減少してきた。しかしながら、世界的にみれば低流行国のほうが少なく、東南アジア、インド、アフリカ、南米などは常在地域である。これらの地域においては症状が軽度あるいは無症候に経過する幼少期に感染を受け、終生免疫を獲得している。一方低流行国においては、成人は幼少期に感染を免れるため、HAVに対して感受性状態になっている。

#### (1) 日本におけるA型肝炎の疫学

本邦での発生の特徴は3月から4月をピークとする季節発生、6～7年を周期とする発生周期、患者平均年齢が30～40歳代であるこ

とが挙げられる。

日本における抗HAV抗体保有状況が1973、1984、1994年と調べられ、これによると調査間隔年数に相応して抗体保有率曲線が高年齢側にシフトしており、わが国のHAV抗体保有率が年々低下していることがわかる(図1)。

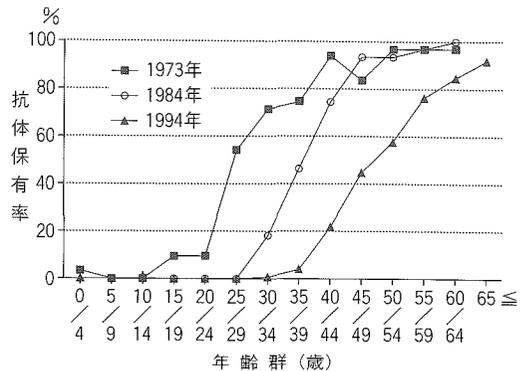


図1 A型肝炎抗体保有状況の推移

(Taylor-Wiedeman et al. Jpn. J. Med. Sci. Biol., 40: 119-130, 1987)

(Kiyohara et al. Jpn. J. Med. Sci. Biol., 50:123-131, 1997)

1994年の調査では40歳未満の抗体保有率は1%以下であり、40歳以上では年齢にともない上昇し、65歳以上では90%以上であった。このことは新規の発生が少ないことを示すとともに、一旦HAVに暴露された場合には即感染者の発生につながることを意味する。また罹患年齢の上昇傾向も報告されるようになり、それにともなって重症例も増加している。今後も抗体保有率曲線が高年齢側にシフトしていく傾向が続くことを考えると、高齢者に多く認められる劇症、重症肝炎の発生増加が危惧される。

#### (2) 国内外の発生状況

厚生省感染症サーベイランス事業対象疾患として、全国で約500の病院定点より毎月の患者発生状況が報告されている。これによると1987年から1996年の年間患者報告数は353人から1,881人で1990年の報告が最も多かった。近年の集団発生例では1993年千葉県の上野市で151人、1995年埼玉県の大宮市で71

人、1995年千葉県福祉更正施設で7人、1997年大阪府の厚生福祉施設で約30人の事例が報告されている。

海外の大規模な集団発生事例としては1983年上海において約30万人の発生が報告されている。近年においては1995年台湾において851人の患者が報告され、そのほとんどが工業学校での集団感染であり、地下水が原因とされた。その他に1996年にはイタリア南東部で年間を通じて発生が認められ、累計5,620人に及ぶ患者報告が見られ、原因としては鮮魚介類が疑われた。さらに1997年米国ミシガン州において153人の集団発生がみられ、そのうち151人が学校給食を食べており、喫食調査からメキシコ産の冷凍イチゴが原因とされた。これを受けて米国では食品の安全性に関する全国行動計画（FOOD SAFETY FROM FARM TO TABLE：A NATIONAL FOOD SAFETY INITIATIVE）にA型肝炎ウイルスの食品衛生対策の必要性を盛り込んだ。その他にもデリバリー店のサラダを原因とする集団発生などが報告されている。

国内外の集団発生事例をみるとA型肝炎の低流行国とされている国々での食品媒介性の感染の大規模化が目立ってきている。食品中の汚染実態調査は国内ではほとんどなされていないが1994年にフランスの研究機関においてRT-PCRとハイブリダイゼーション法によって、貝類からHAV-RNAを検出している。加工食品中からHAVあるいはHAV-RNAを検出する方法はいまのところ確立していないが、食品や水からのHAVの検出を行う環境モニタリングは感染源や感染経路の推定に非常に役立つはずである。現在の日本において、HAV高度浸淫地域への渡航増加およびそれら地域からの食品の輸入増加などと、抗HAV抗体保有率の低下からA型肝炎の大規模な発生が懸念されている。

### 3) 臨床

#### (1) 感染経路

A型肝炎は糞便による汚染が主因で起こると考えられ、個人の健康状態、劣悪な公衆衛生環境、濃厚な接触などによって感染は促進される。汚染された食品や水を介しての共通感染源からの集団発生もおこる。経口的に侵入したHAVは肝細胞で増殖後、胆汁を経て、糞便とともに排泄される。潜伏期間は2～6週間、平均約4週間であり、侵入ウイルス量が多いと潜伏期間は短くなる（図2）。潜伏期間中から急性期にかけて便中に大量のウイルスが排泄され、これが新たな感染源となる。

#### (2) 症状

発熱、関節痛、悪心などの感冒様症状として現れ、続いて嘔吐、食欲不振、腹部不快感などの消化器症状、さらに全身倦怠感および38℃以上の発熱、右季肋部鈍痛、濃染尿などを認め、遅れて黄疸がみられる。急性期には肝機能の異常を示すALTが上昇する（図2）。これらの症状は1週間を過ぎると軽減するが、1～2カ月の加療を要し、10%に重症化に至る例、また1%程度が劇症肝炎となる。しかし、A型肝炎は慢性化することはない。また重症例でみられる肝外症状として腎不全が最も多く、その他心筋障害、膵アミラーゼ上昇などの報告もある。これらの重症化例は基礎疾患（糖尿病、脂肪肝など）や重複感染（HBV、HCVなど）が認められる場合において好発する。一般に小児期の感染は無症候に経過するのに対し、成人では症状が顕性化しやすく、症状の軽重は年齢と相関がある。

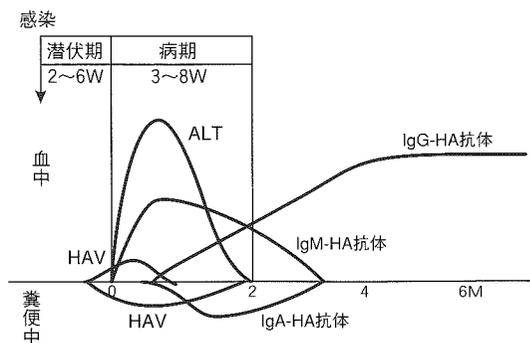


図2 A型肝炎の経過とマーカーの変化

#### 4) 診断

##### (1) 抗HAV抗体を検出

患者の急性期血清中のIgM抗体をELISAで検出して行っており、IgM抗体の陽性を以ってA型急性肝炎と診断される。IgG抗体は血中ALTの減少にともなうて、検出されるようになり、終生検出される(図2)。

##### (2) HAVの検出

HAVの検出法としては電子顕微鏡を用いた鑑別(直接観察や免疫法)、分離培養、RT-PCRそしてELISAがある。A型肝炎の確定診断にHAVの検出を行うことは、分離培養に長期を要し、また発症時にはウイルスの排出量が極端に減少しているなど非常に困難なためにあまり用いられておらず、通常IgM抗体を検出して行っていた。しかし、ウイルスを直接検出することはウイルス感染の直接的な診断としてまた疫学的情報を得るためにも重要なことである。そこでこれまで研究レベルで使われていた微量のウイルス遺伝子を検出するPCR法が臨床、疫学場で用いられるようになってきている。これまでにHAV-RNAを検出するためのプライマーが様々な領域に設計されているが、塩基配列の情報豊富で疫学に応用されているVP1/2A領域の168塩基を増幅するプライマー(+2799, 5'-ATTGAGATTAGACTGCCTTGGTA-3'/-3273, 5'-CCAAGAAACCTTCATTATTCATG-3')が一般化している。PCR法の普及とともにHAV感染症の疫学も分子遺伝学、分子疫学とよばれる新たな分野に変わってきたといえる。

その他に抗体検出用のELISAを応用してHAV抗原を検出することも可能であり、集団発生時には一度に多くの検体を検査でき非常に有効である。

HAVの感染経路としては海産物を介した伝播があるが患者便からの家族内感染、特に自己による便の処理が不十分な乳幼児施設や福祉施設内伝播においては感染者の便中のウイルス排泄期間の検討が感染防御の意味から重要であり、診断の他、拡大防止のためにも応

用される。実際、我々は1996年に乳児を介したA型肝炎の集団発生、翌年には厚生福祉施設での集団発生例から、便中HAV-RNAの排泄期間が考えられていた以上に長く、感染防止対策が長期にわたって必要であることを経験した。

これまでHAVの検出はあまり行われていなかったが、簡便なスクリーニング法としてELISA系が確立したことやRT-PCR法が取り入れられるようになるにしたがって、HAVの情報が集積されてきた。またPCR法は従来考えられていたよりも長期にわたってHAVが血中そして糞便中に存在することを明らかにした。臨床の現場では遷延化あるいは劇症化例でウイルスの動態を把握することにも応用され、病態把握の一助となりえ、また集団発生例では感染規模の把握、拡大防止に有用であると考えられる。

#### 5) 予防・対策

これまで述べてきたようにわが国におけるHAV抗体の保有率は低く、ほとんどの人がHAVに対して感受性がある状態である。また、高齢者あるいは基礎疾患を有する患者がHAVに感染した場合は重症化する可能性が高い。さらにHAV浸淫地域への海外渡航の機会が増え輸入肝炎例が増加するほか、汚染食品が流通した場合、感染が大規模になるなど、HAV感染予防対策は重要な課題となっている。対策としては、食品中の汚染を検出することで、食品媒介性の感染を未然に防ぐこと、そして個人としてワクチンの接種を受け、積極的な予防法をとることがあげられる。しかし、加工食品中からHAVあるいはHAV-RNAを検出する方法はいまのところ確立していない。また水中のHAV-RNAの検出では高度に汚染された場合は可能であると考えられるが、現在有効な検査法は確立されてはいない。したがって、ワクチンの接種が最も確実な対策法である。

### (1) 免疫グロブリン

A型肝炎の予防にはこれまで人免疫グロブリンが用いられてきたが、抗体保有率の低下とともに免疫グロブリンの抗体価の低下も懸念されている。我が国ではA型肝炎対策ガイドラインに従い暴露前予防として3.0ないし5.0ml筋注を標準とし、0.05ml/kgを基準として3～5ヵ月ごとに投与することになっている。

免疫グロブリンの作用は速効性に長けている点が特長で、潜伏期間中に投与しても発症を予防することが出来る。しかし持続性には欠けるため長期間の予防には追加接種が必要である。

### (2) A型肝炎ワクチン

我が国では1994年に国産の不活化ワクチンが認可され、16歳以上の者は任意にこれを接種することができるようになり、1995年6月より実用化された。国内3社(デンカ生研株式会社、千葉県血清研究所、(財)化学及血清療法研究所)により製造されている。我が国で開発されたA型肝炎ワクチンは細胞培養による不活化ワクチンで、アジュバントを含まない凍結乾燥製剤である。したがって副作用が少なく、国際的に評価されるワクチンである。初回接種後4週間後に2回目の接種を行うことでほぼ100%に抗体の陽転を認め、24週後に3回目の追加接種を行うことで顕著な追加免疫効果が得られ、長期に渡る報告は今のところ少ないが、最低でも5年間の免疫効果が得られる。海外渡航などのために早期に免疫を獲得したい場合は2回目の接種を2週間後に行うことでもほぼ100%の抗体獲得が得られる。A型肝炎ワクチン対象者として a) 高・中等度の流行国を旅行する人および働く人 b) HAV高度侵淫地域で、周期的な集団発生のある地域の小児 c) 男性と性交渉のある男性 d) 薬物不法使用者 e) 職業的に感染の危険のある者 f) 慢性肝疾患を有する者 g) 血液凝固疾患を有する者 h) その他、食品取扱者などがあげられ、接種を推奨されてい

る。我々は集団発生において、介護にあたるスタッフへの2次感染例を経験し、発生が起りやすい環境で感染の危険があるスタッフへのワクチン接種の必要性を痛感した。

## 2. E型肝炎

### 1) 分類・性状

E型肝炎は、インドにおける水系感染性集団急性肝炎発生がA型およびB型でないことが確認され、新たに経口感染非A非B肝炎として1970年代に推定されたことに始まる。HEVは直径27～34nmの球型ウイルスでその分類は現在明らかにされていない。7.2kbからなるプラス鎖一本鎖RNAを遺伝子として持つ。

### 2) 疫学

東南アジア、インド、アフリカ、メキシコ、モンゴルなどで集団発生がみられ、これら集団発生での患者の年齢分布は15～34歳が中心であったが、すべての年齢層において患者は認められている。また、HEV抗体の検出が可能になって、これらの国では集団発生だけでなく、日常的にも散発性のE型肝炎がみられることがわかってきた。散発例の中には未調理の生鮮魚介類の喫食が関わっているケースもある。

日本におけるE型肝炎の発生は海外で感染した例を認めるだけであるが、実際の感染状況は抗体保有調査を待たなければならない。

### 3) 臨床

E型肝炎の潜伏期は2～9週間で平均約40日でA型肝炎より長い傾向がある。IgM抗体は感染後1週間から検出可能で4週間でピークに達する。IgG抗体は感染後2～4週後にピークとなり、6ヶ月以内に半減する。IgG抗体がどれだけの期間持続し、検出できるのかは不明であるが、14年後でも陽性であったとの報告がなされている。

臨床症状はA型肝炎に類似しており、1～

2ヶ月で治癒し、予後は良好であり、持続感染はないとされている。また小児では軽症であることも類似している。E型肝炎の最大の特徴であり問題となるのが、妊婦での劇症化率、死亡率が高いことであり、妊婦における死亡率は17～30%と報告されている。

診断はHEVの構造蛋白領域の発現蛋白を抗原としたELISA系が用いられている。

#### 4) 診断

HEV抗体の検出によって診断される。細胞培養によるウイルス増殖が成功していないことから、構造蛋白領域の発現蛋白を抗原としたELISA法が用いられている。

HEVの検出はIEM、IFAおよびRT-PCR法が用いられている。

#### 5) 予防

ワクチンの開発がすすめられているが、完成はまだである。したがって、予防対策としてはHEV汚染地域と推定される場所では飲料水、食物に注意するほかない。A型肝炎

同様、E型肝炎流行地で得られたヒト免疫グロブリンが効果を示すと考えられているが、確定したものではない。

本邦では1997年から食中毒検査にウイルス検査が義務づけられ、原因物質としてウイルスが認知された。その検査には、ウイルスが食品中で増殖しないため、そこに存在する少量のウイルスを検出することが求められる。HAVに限らず、食水系感染によって下痢をおこす、一般にSRSV (Small Round Structural Virus) といわれているウイルスについても同様に、食品中のウイルスの有効かつ迅速な検出方法の確立が望まれている。

HAVは症状も重く、治癒までに長期間を有することから、流行国へ旅行する際にはワクチンの接種を推奨するとともに、積極的な防御策を心掛けてほしい。またHEVについては疫学、性状など明らかにされつつある段階である。妊婦における劇症肝炎の好発から、原因解明および有効なワクチンの開発が求められる。