



感染症の話

A型肝炎

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)感染による疾患である。一過性の急性肝炎が主症状であり、治癒後に強い免疫が残される。HAVは糞便中に排泄され、経口感染がほとんどであるため、患者の発生は衛生環境に影響されやすい。A型肝炎は開発途上国に多い疾患であり、先進工業諸国では上下水道等の整備により激減した。しかしながら、HAV感染の少ない状態が長期間継続すると抗体陰性者が増加する。現在日本では50歳以下での抗体陽性者は極めて少ない。最近のA型肝炎の特徴として、罹患年齢の上昇による重症例が増加している。大規模な流行発生は見られないが、散发例はまだ多く、海外渡航者の感染例、施設内発生例、家族内感染例等がある。海外との人的交流、食料品の流通などを考えれば、A型肝炎の予防対策はますます重要になる。日本でも不活化ワクチンが認可されて医療現場で使われるようになった。

疫学

HAVは全世界に分布している。衛生環境が劣悪な地域では乳幼児期の感染が主であり、こうした地域では肝炎発生率が低く、流行もない。上下水道などの整備により、経口感染性疾患は発生の様相に大きな変化が生じるが、A型肝炎も例外ではない。まず、都市部を中心に感染率が低下し、感受性者が蓄積されて流行が認められるようになる。1988年に中国上海市で発生した約30万例の大流行は好例である。生活環境がさらに整備されると大流行の発生が止まる。1973、1984、1994年の血清検体で、一般日本人の年齢別抗体保有状況が調べられた。調査間隔年齢に相当して抗体保有率曲線が高年齢層にシフトしており、日本では過去30年以上の期間、HAV感染が少ないことが明らかにされた〔病原微生物検出情報1997年Vol 18、特集「A型肝炎」(<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>) 図4参照〕。A型肝炎の大規模な流行発生は日本では終焉したが、抗体保有率が非常に低下したために、施設内の集団発生や家族内感染例等が認められ、海外渡航者等の感染例も増加傾向にある。また、罹患年齢とA型肝炎の臨床経過には関連があり、高齢者では重症化しやすいことが問題となっている。A型肝炎には年次変動と季節変動がある。日本では冬から春先にかけての発生と地域集積性が特徴である。

最近の動向については、2000年4月発行の病原微生物検出情報、特集「急性ウイルス性肝炎」(<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>) を参照されたい。

病原体

HAVはピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に所属する。ウイルス粒子は直径27nmの裸の正20面体であり(図1)、ゲノムは5'末端にVPg蛋白、3'端にポリA鎖が結合した約7.5kbのプラス鎖RNAである(図2)。HAV粒子の構造と性状、ゲノムの構造と機能、粒子形成等は基本的には他のピコルナウイルスと共通であるが、成熟粒子にVP4が検出されないこと、VP1/2A接合部が切断されないまま粒子形成が進行するなどの特性がある。ピコルナウイルス科のウイルスはエンテロウイルス属などの4属に分けられていたが、これら4属のウイルスRNAとHAV RNAとの間の塩基配列

相同性が極めて低いために、ヘパトウイルス属が新設された。HAVの遺伝子型は7種類に分けられているが、血清型は1種類しかない。

HAVは培養細胞において増殖性であるが、培養細胞を用いた患者糞便検体からのウイルス分離には長期間かかる。また、継代培養により培養細胞に馴化した株でも、増殖速度は他のピコルナウイルスに比較して遅く、一般的に細胞障害効果(CPE)は示さない。特定の細胞にCPEを示す株もあるが、馴化の過程での遺伝子変異によるものである。生物学的に野生株は肝臓に強い親和性を持っているが、ほかの肝炎ウイルス同様、ウイルスの増殖により細胞を殺すことはない。肝炎は宿主免疫反応を介して起きる。

HAVは酸耐性であり、熱、乾燥などにも強い。エーテルなどの脂溶性物質、界面活性剤、蛋白分解酵素などに耐性であるが、高圧滅菌、UV照射、ホルマリン処理、塩素剤処理などで失活する。また、高度精製HAVは微量の水銀イオンなどにより失活し、抗原活性も失われる。

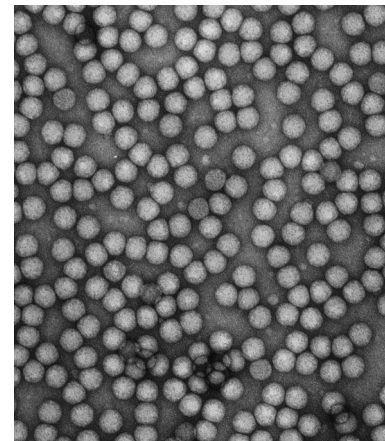


図1. 精製A型肝炎ウイルス(HAV)の電子顕微鏡像
HAVは直径27nmの正二十面体構造を持つRNAウイルスで、ピコルナウイルス科に属する。

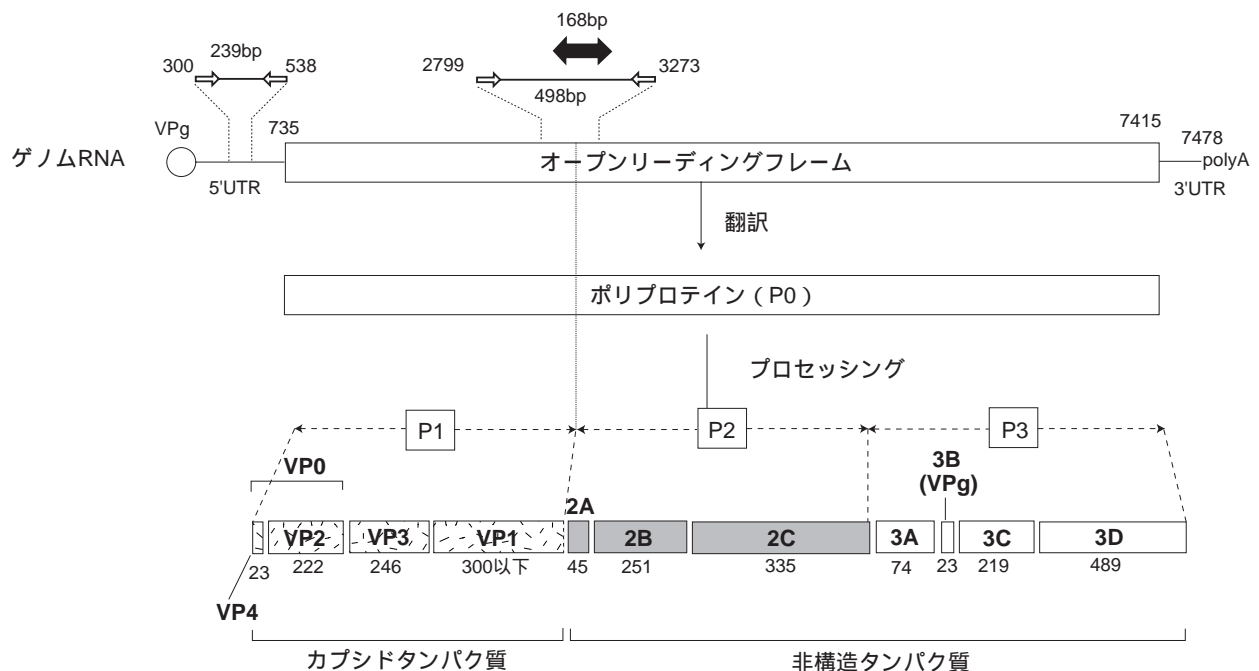


図2. HAVの遺伝子構造と翻訳蛋白

⇔: 著者等が行っているRT-PCRによる遺伝子増幅部位
 ⇔: 遺伝子型の解析に用いられている部位

臨床症状

HAVは経口感染性である。潜伏期間は2～6週であり、発熱、倦怠感等に続いて血清トランスアミナーゼ(ALTまたはGPT、ASTまたはGOT)が上昇する。食思不振、嘔吐等の消化器症状を伴うが、典型的な症例では黄疸、肝腫脹、黒色尿、灰白色便等を認める。まれに劇症化し死亡する例を除き、1～2カ月の経過の後に回復する。トランスアミナーゼの正常化に3～6カ月を要する例や、正常化後に再上昇する例もあるが、慢性化せず、予後は良好である。

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

病原診断

A型肝炎の診断には血中のIgM型HAV抗体を確認すれば良い。固相化抗ヒトIgM抗体に患者血清を反応させ、さらにHAV抗原、標識HAV抗体を順次反応させるELISAやRIA法を用いた簡便なIgM捕捉キットが市販されている。IgM型抗体は発症から約1カ月後にピークに達し、3～6カ月後には陰性となる。重症例ほどIgM型抗体価は高く、発症6カ月以降にも検出される例がある。また、治癒が遷延化する例ではIgM型抗体持続期間も長い。

IgG型とIgA型抗体はA型肝炎の診断には無用であるが、IgA型抗体は感染後1～2年間、IgG型抗体はさらに長期間持続するので、特殊な血清疫学調査に有用である。一般的な血清疫学調査、γグロブリン(ISG)やワクチン接種対象者の選択などには、全クラスのHAV抗体を測定する競合抑制ELISA等が用いられる。なお、検出されるHAV抗体はウイルス粒子と結合する防御抗体であり、過去の感染またはワクチン免疫を意味する。

細胞培養によるウイルス分離には長期間が必要なため、診断目的には適さない。発症ごく初期の患者糞便中には、ELISAで測定可能な量(1ml当たり 10^8 粒子以上)のHAVが含まれることもある。ウイルスRNAを検出するRT-PCR法では、微量のHAVの検出が可能である。発症後2週間以内の糞便検体や血液中のウイルスRNAを抽出して、RT-PCR法でcDNAを増幅して遺伝子解析を行えば、感染経路の推定などに役立つ。

治療・予防

原則として急性期には入院し、安静臥床する。入院中は血液検査等で重症化、劇症化、肝外症状の有無を観察して、症状に応じた治療法がとられる。

予防としては、手洗いの励行などの一般的予防法に加え、ISG(抗体価の問題はあるが)やワクチンを用いた積極的予防法が推奨されている。ただし、ISGによる予防効果は数カ月以内である。したがって、ISGは患者家族や、患者と同一施設内でHAV感染の可能性の高い場合に緊急的に用いるのが適当である。

ワクチンとしては、培養細胞馴化株を精製してホルマリン処理した不活化ワクチンが世界的に使用されている。日本で開発されたワクチンは、アジュバントやチメロサルなどを含まない凍結乾燥品である。0、1、6カ月の3回の皮下または筋肉内接種を受ければ、抗体獲得率はほぼ100%であり、防御効果は少なくとも数年以上続く。

発生動向調査について

急性ウイルス肝炎は4類感染症全数把握疾患であり、診断した医師は7日以内に保健所に届け出る必要がある。報告のための基準については、感染症週報1999年第49週:通巻第1巻 第36号、感染症の話「急性肝炎」を参照のこと。

(国立感染症研究所ウイルス製剤部 戸塚敦子)