

総説

(臨床環境 7 : 1 ~ 6, 1998)

ウイルス肝炎と環境衛生 (C型肝炎以外)熊谷直樹¹⁾ 土本寛二¹⁾

1) 北里研究所肝臓病研究センター

Viral hepatitis and environmental hygiene (except for hepatitis C)Naoki Kumagai¹⁾ Kanji Tsuchimoto¹⁾

1) Research Center for Liver Diseases, Kitasato Institute

要約

ウイルス肝炎は、その感染経路から大きく二つに大別される。すなわち経口感染を主体とするA型・E型・F型肝炎と、血液等を介して感染するB型・C型・D型・G型肝炎である。A型・E型肝炎の発生には衛生環境の差がもっとも大きく関わってくる。衛生環境の向上によりわが国ではこれらの肝炎は今後「輸入感染症」として位置づけられていくと考えられる。海外の流行地への旅行者に対しては衛生教育とともにワクチンを用いた積極的な予防対策が望まれる。B型肝炎はワクチン等を用いた母子感染防止事業や血液製剤の安全対策が功を奏してわが国では減少しつつあるが、新たに「性感染症」として注目されてきた。D型肝炎は現在わが国ではまれであるが、他の先進国で見られるように今後麻薬などの乱用が引き金となって流行する危険もある。血液や体液の取り扱いに関する知識の浸透が今後これらの肝炎予防に役立つと考えられる。

Abstract

There are two types of viral hepatitis which have been distinguished their etiological, epidemiological and clinical characteristics. The first, enterically transmitted hepatitis (type A, E and F) are transmitted by the fecal-oral route. These hepatitis most often occurs as waterborne epidemics or outbreaks in developing countries. As our country has become into good sanitary conditions recently, incidence of hepatitis A has decreased and occurrence of hepatitis E is very rare. Hereafter these hepatitis viruses will be brought into our country by travelers who return from developing countries. Hygienic education to them and immunoprophylaxis by vaccinations in advance of travel are required for the prevention. The second, parenterally transmitted hepatitis (type B, C, D, and G) is mainly transmitted via blood or blood products. The population of hepatitis B virus (HBV) carriers in Japan has gradually decreased owing to a prevention project of mother to child HBV infection and HBV surveillance in blood and blood products. Recently HBV infection has been widely noticed as one of sexually-transmitted diseases (STD). Although hepatitis D has seldom occurred in Japan, drug abuse will spread hepatitis D infection among HBV carriers, as had been noticed in Italy.

Acute or chronic hepatitis in which any of the five hepatitis viruses (A, B, C, D and E) have been excluded is described as non-A-E hepatitis. New hepatitis viruses have been reported in the hope of explaining non-A-E hepatitis. Hepatitis F virus was recovered from the feces of a patient with hepatitis and was transmitted to primates. But this finding has not been confirmed, and the role of this virus remains unclear. Of much greater importance are novel blood-borne viruses that were recently discovered and named hepatitis G virus (HGV). But no causal relation between HGV and hepatitis has been established so far.

《Key words》 viral hepatitis, enterically transmission, parenterally transmission, sexually-transmitted disease, drug abuse

別刷請求宛先：熊谷 直樹

〒108-8642 港区白金5-9-1 北里研究所病院内科

Reprint Requests to Naoki Kumagai, Dept. of Int. Med. Kitasato Institute Hospital, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642 Japan

I. はじめに

ウイルス肝炎は発見された順に、アルファベット順にA型からG型まで命名されています。それぞれのウイルスの種類・感染経路・肝病変との関係は表1の通りです。これらのウイルス肝炎を「感染症」という立場から、主として生活環境との関係を中心に、その疫学・予防・診断などについて概説を試みたいと思います。

表1 肝炎ウイルスの種類と感染経路・肝病変について

| 肝炎ウイルス | 核酸・ウイルス属 | 感染経路 | 肝病変 |
|--------|-----------------|-------|-------------------|
| A型 | RNA エンテロ | 経口 | 急性肝炎 |
| B型 | DNA ヘパドナ | 血液 | 急性・慢性肝炎 肝硬変、肝癌 |
| C型 | RNA フラビ | 血液 | 急性・慢性肝炎 肝硬変、肝癌 |
| D型 | RNA (植物ウイルス) | 血液 | 急性・慢性肝炎 肝硬変 |
| E型 | RNA カリシ | 経口 | 急性肝炎 |
| F型 | DNA(?) | 経口(?) | 急性肝炎(?) |
| G型 | RNA パラミクソ | 血液 | ? |

ウイルス肝炎はその感染経路から経口感染を主体とするA型、E型、F型肝炎と、血液等を介して感染するB型、C型、D型、G型肝炎に大別でき、各群で共通点も多いことからこの順序で述べていくこととします。

1. A型肝炎

A型肝炎ウイルスは直径27nmのエンベロープを持たない正20面体構造をもつ粒子でエンテロウイルスに属しています。その遺伝子構造はプラスの1本鎖RNAです。

A型肝炎は、経口感染が主要感染形式であるため上下水道の整備、化学肥料の使用などの衛生環境の良否がA型肝炎の発症に深くかかわっています。従って東南アジアやアフリカなどの発展途上

国においては常在性の感染症で、大半の人が小児期に感染を受けA型肝炎ウイルス抗体(HA抗体)を保有しています(図1)。わが国においては環境衛生あるいは個人衛生の向上により患者発生は少なくなってきており、感染機会も減ってきたため日本人若年層、特に30歳未満ではHA抗体の保有状況が低いことが報告されています。従って東南アジア諸国などの地域への旅行者などに対する感染予防が課題となってきています。

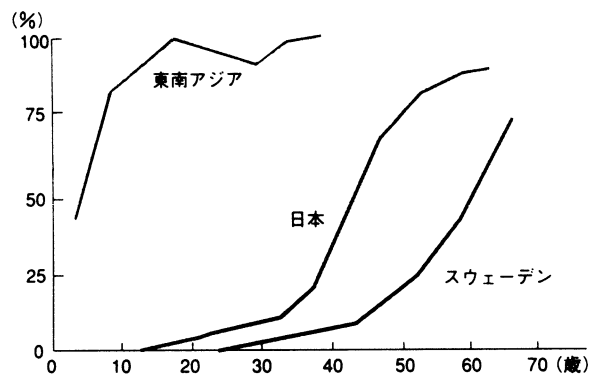


図1 A型肝炎抗体保有率の比較

予防方法としては、環境衛生の向上、衛生知識の普及とともに、以前はヒト免疫グロブリン投与による受動免疫による予防が行われてきましたが、効果が数ヶ月と短いことや、血液製剤であることなどから、最近新たに開発されたA型肝炎ワクチンが汎用されるようになってきました。ワクチンによる能動免疫では数年にわたり抗体価が維持され、感染予防に役立つと考えられます¹⁾。ワクチンの難点は抗体獲得までに時間がかかることです。A型肝炎ワクチンの投与方法はB型肝炎ワクチンに準じて、初回接種後、1ヶ月目に2回目、6ヶ月目に3回目の投与がなされますが、最近比較的高力価のHAワクチンを用いたsingle dose vaccinationの試みもなされつつあり²⁾、今後の検討が待たれます。

A型肝炎の確定診断には、血清中のIgMクラスの抗HAV抗体の確認が大切で、早期の診断は流行の防止、二次感染の予防を行なう上で重要です。糞便中へのウイルスの排泄は潜伏期の最後の

1週間と発症後の1週間に認められますが、その量は発症直前にピークに達します。ただし一部の症例では、ウイルスの糞便への排泄が遷延することがあり注意が必要です。これらの症例では前述のIgM型抗HAV抗体が持続して高い傾向があるといわれています。

2. E型肝炎

E型肝炎ウイルス(HEV)は、エンベロープのない直径27nmの球形粒子で遺伝子構造はプラスの1本鎖RNAでカリシウイルスの仲間と考えられています。HEVは中国西部からインド、パキスタン、ネパール、ミャンマー、タイ、ナイジェリア、アルジェリア、エチオピア、アフガニスタンやメキシコなどの亜熱帯から熱帯地方に分布がみられます(図2)。これまでの世界の流行例もこれらの国々で起こっており、水系感染(糞便に汚染された飲料水等による感染)が主たる原因と考えられています。E型肝炎の臨床像はA型肝炎と類似しています。ただし他のウイルス肝炎と異なる点は、妊婦が感染すると劇症肝炎で死亡する確立が10~20%と高いことです。今後わが国においてはE型肝炎は輸入感染症として注意が必要となってくるでしょう³⁾。現在までのところ有効なワクチンは開発されていないので、E型肝炎好発地域への旅行者などには、十分な衛生教育が必要といえます。具体的には、感染地での井戸水、簡易水道などによる生水を飲まない注意や、生鮮食品や加熱されていない料理に注意することなどです。

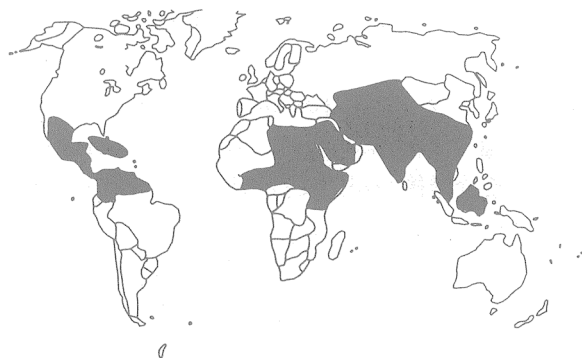


図2 E型肝炎の世界的分布

3. F型肝炎

腸管から感染し流行性肝炎の原因となる肝炎ウイルスとしては以上のA、E型肝炎が知られています。しかし、地域流行または散発性の急性肝炎例での疫学調査からA、E型以外の経腸管感染性肝炎ウイルスの存在が示唆されてきました。最近このような肝炎ウイルスの一つとしてF型肝炎ウイルス(HFV)がDekaら⁴⁾により報告されてきました。HFVは2本鎖のDNAウイルスであることが報告されていますが、遺伝子配列はまだ決定されておらず、その臨床像もまだ明らかではありません。ただしA、E型肝炎ウイルスと同様に急性肝炎のみで慢性化はしないと考えられています。

4. B型肝炎

B型肝炎ウイルス(HBV)は、これまでに分かっている肝炎ウイルスの中で唯一のDNAウイルスです。その遺伝子構造は2本鎖の輪状のDNAウイルスで近似のウイルスをまとめてヘパドナウイルスと命名されています。電顕上直径42nmの球形のウイルスで二重構造を呈しています。

これまでわが国におけるB型肝炎ウイルスキャリアー率は2~3%といわれてきましたが、最近では約1%前後と考えられます。地域的には九州など西日本の方が東日本より高い傾向を認めます。世界的な分布をみると、東南アジアやサハラ砂漠以南のアフリカなどでHBVキャリアー率が高いといわれています。中国ではキャリアー率は約10%ですが、人口が多いので実数としては約1億人のHBVキャリアーが存在すると考えられます(図3)。

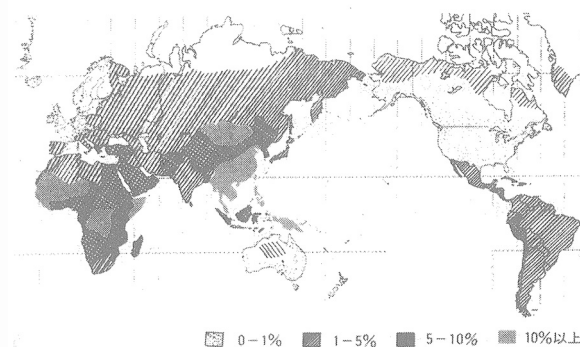


図3 B型肝炎ウイルスキャリアーの世界的分布
(国連Demographic Year Book,1979による)

社会的にみてHBV感染のHigh Risk Groupは表2に示したような人達と考えられます⁵⁾。昭和60年度からB型肝炎母子感染防止事業が実施され(後述)、また血液製剤のチェック、医療施設における手術や内視鏡検査などの事前検査としてのHBs抗原検査などが徹底されるようになり、B型肝炎の発症頻度は減少の一途ですが、最近問題となってきているのは、性感染症としてのB型肝炎です。わが国でも東南アジアなどへの渡航者が帰国後、急性B型肝炎を発症するケースがしばしば認められるようになってきました⁶⁾。

表2 B型肝炎ウイルスに感染するリスクが高い人達

| |
|--|
| Children of HBV-infected mothers |
| Parenteral drug users |
| Sexual partners of chronic HBV carriers |
| Other family members of infected patients |
| Health-care workers |
| Recipients of multiple blood transfusions |
| Haemodialysis patients |
| Individuals with multiple sexual partners (homosexual or heterosexual) |
| Institutionalised individuals (e.g, mentally handicapped, prisoners) |

(文献5より引用)

B型肝炎ウイルスの感染様式は以上のように大きく分けて垂直感染(母子感染)と水平感染(性感染その他)が考えられることから、以下のような予防対策が行なわれてきました。

1) 予防知識の普及

B型肝炎ウイルスの感染は血液などを介しての感染が大部分であることより、日常生活において、血液や体液の取り扱いを常に衛生的に行なう習慣をつけるべく種々の機会を利用して教育活動が実施されています。また特に、血液に汚染される機会の多い医療関係者に対しては、厚生省の研究班により「B型肝炎医療機関内感染対策ガイドライン」が作成されています。さらに医療現場におけ

る針刺し事故などに対しては、抗HBヒト免疫グロブリン(HBIG)や後述するB型肝炎ワクチン(HBワクチン)の速やかな投与で発病予防の処置が積極的になされています。

2) 血液安全対策

輸血による感染を防止するため、全献血血液について、HBs抗原およびHBc抗体の検査が行なわれ、感染力のある血液は除かれています。しかし問題は、献血者が感染後潜伏期初期にあると抗原や抗体がまだ十分に検出されないケースがあることで、B型肝炎に限らずこのような各種感染症のいわゆるウインドウ期にある血液の取り扱いが今後の課題といえます。

3) ワクチン

B型肝炎ワクチン(HBワクチン)の普及によりB型肝炎に感染する危険の高い人達(表2)に対して積極的に予防投与がなされるようになってきました。今後米国などのように性感染症としてのB型肝炎発症予防のために、一般の若年者に対しても積極的なワクチン接種をわが国でも行なっていくか否かは意見の分れるところと考えられます。また新たなHBVキャリアーの発生を防ぐべく、昭和60年度から母子感染を起こすおそれのある妊婦を発見し、その妊婦から出生した子に対してHBIGとHBワクチンの投与を行なうB型肝炎母子感染防止事業が実施され着実な効果をあげています。

私どもの研究所でも、1987年よりWHOウイルス型肝炎研究協力センターとして東南アジアおよび南太平洋諸国を対象にHBウイルスの母子感染防止のための技術指導およびHBワクチンの無償供与を続けてきました。これらの国々におけるHBVキャリアー率は10~30%と高率でした。そこで現地でHBVキャリアーの人達から血液を集め、血漿分離後わが国に持ち帰りワクチンを精製して供給を行ないました。その結果母子間の垂直感染は約90%から5%以下にまで改善することが出来ました。

これまでB型肝炎ワクチンは成人に対して、初回、1ヶ月後、6ヶ月後の計3回の投与で約90%の人が抗HBs抗体を獲得しましたが、残り約10%

の免疫が得られない、いわゆる **nonresponder** に対する対策が課題となってきました。そこで私どももその対策の一つとして、ワクチンの免疫原性を高める試みを行ないました^{7,8)}。すなわち抗原単独よりも抗原・抗体complexの形の方が、オプソニン現象などが増強されることを応用しました。まず *in vitro* の系で **nonresponder** の方の末梢血リンパ球をHBs抗原およびHBs抗体で刺激したところ、7例中5例で *de novo* にHBs抗体の産生が認められました。そこで実際に **nonresponder** の方にHBワクチンとHBIGの両者を同時投与し4ヶ月後にブースターをかけたところ、7例中3例で抗体価の上昇が観察され能動免疫の成立が確認されました⁸⁾。

ワクチンそのものの改良という観点から新たに *pre-S* 含有ワクチンの開発も進められてきました。これはHBVキャリアーの臨床経過を観察した結果、ウイルスが消失し肝機能が正常化した症例では血中に *pre-S1*, *pre-S2* 抗体が出現することから⁹⁾、これらの抗体がHBウイルスのクリアランスに関与していると考えられて検討が始められたものです。当研究所でも *pre-S* 含有ワクチンで誘導される抗体が *in vitro* でHBウイルスを中和する能力を持つことを証明しました¹⁰⁾。実際に同ワクチンを投与すると、*pre-S* 抗体はHBs抗体よりも早期に出現し、HBs抗体出現までのウインドウ期をカバーする利点も示唆されました¹⁰⁾。

ワクチン投与方法についても、従来の投与スケジュールでは半年を要するため、初回接種後2週目、6週目と投与する *short dose interval* によるHBワクチン接種が検討されましたが、従来の方法と比較して早期に抗体が獲得されることが証明されました。さらにチンパンジーを用いた実験で同投与方法でウイルス感染後に接種を開始しても発病を抑制できる可能性が示唆されました¹¹⁾。

B型肝炎の診断は容易ですが、一見急性肝炎様でも、初感染なのかHBキャリアーからの発症なのか判断に悩むケースも時にあります¹²⁾。このような場合には、詳細な問診とともに母親など家族の方の検査が必要になることもあります。急性B型肝炎の場合、肝機能が正常化しても血清中にHBs抗体が出現するまで経過を観察することが肝

要です。

5. D型肝炎

D型肝炎ウイルス (HDV) は直径約36nmの球形粒子で表面の被膜はB型肝炎ウイルスのHBs抗原です。すなわちD型肝炎ウイルス粒子の形成にはB型肝炎ウイルスの助けが必要なわけですが、感染様式には2通りあり、B型肝炎ウイルスと同時に感染する場合と、B型肝炎ウイルスのキャリアーに感染する場合とがあります。B型肝炎にD型肝炎ウイルスの重感染が起こると一般的に症状が重くなるので注意が必要です。HDV感染症の分布は基本的にはHBV感染症の分布に重なります。確かにアフリカ諸国や中南米のアマゾン川流域などのHBVキャリアー率が高く、衛生環境の悪い地域においては高いHDV抗体保有率が認められます。しかし同じく高いHBVキャリアー率を有する中国、パキスタンや日本など極東地域におけるHDV抗体保有率は非常に低率です (日本ではHBVキャリアーの約1%以下といわれています)。その理由としてこれらの地域へHDVの侵入がないことや人種の相違、ウイルス株の違いなどが考えられています。一方もともとHBVキャリアー率が低く、衛生環境も良い欧米諸国の一部 (イタリア、ギリシャ、スウェーデン、アイルランドなど) で高いHDV感染率が観察されます。これらの先進国におけるHDVの主な伝播経路は麻薬乱用による薬物の回し打ちであるといわれています¹³⁾。従って今後わが国でも麻薬乱用者が増加し、そこにHDVの侵入があった場合には、HDV感染が着実に拡大する可能性があります。

6. G型肝炎

最後に最近発見されたG型肝炎について簡単にふれておきます。G型肝炎ウイルス (HGV) は、約9.5Kbのプラス鎖の1本鎖RNAウイルスでC型肝炎ウイルスあるいはそれに近いフラビウイルスあるいはペスチウイルスとの類似性が高いといわれています。HGVはB型やC型と同様に血液を介して感染すると考えられます。しかしHGVは感染が成立しても肝機能異常が認められないかあっても肝炎の症状は軽微であると考えられています¹⁴⁾。しかし他方では劇症肝炎の発症との関係を

示唆する報告もみられます。現在までの所、HGVは真の肝炎ウイルスであるか否か検討中の段階といえます¹⁵⁾。

II. おわりに

以上各種ウイルス肝炎について疫学や予防を中心に述べてきましたが、全体に共通していえることは、環境衛生の整備と衛生知識の普及がウイルス肝炎予防の基本と考えられることです。特に今後様々なウイルス感染症の伝播が社会問題となっていくことが想定される中で、血液や体液の取り扱い方に関する基本的な知識を医療機関のみならず、広く一般生活の場でも浸透させていく努力が必要ではないかと考える次第です。

文献

- 1) Fujiyama S, Iino S, et al: Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology* 15:983-988, 1992
- 2) Lee SD, Chan CY, et al: Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *AJG* 91:1360-1362, 1996
- 3) 田中 隆、門奈丈之: E型肝炎の疫学—本邦輸入感染症としての視点から—。 *日本臨床* 53:895-900, 1995
- 4) Deka N, et al: Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 68:7810-7815, 1994
- 5) Wright TL, Lau JY, et al: Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 342:1340-1344, 1993
- 6) 鶴沼直雄: HBVの感染経路と予防対策—STDとしての感染。 *日本臨床* 53:357-361, 1995
- 7) 大原 信、原 歩、他: Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT) AssayによるHBワクチン接種者、非接種者におけるHBs抗体分泌細胞の検討。 *日消誌* 86:966, 1989
- 8) 熊谷直樹、土本寛二、他: HBsワクチンと抗HBs免疫グロブリン同時投与による抗HBs抗体産生の誘導と non-responderへの応用。 *日消誌* 86:897-904, 1989
- 9) Budkowska A, Dubreil P, et al: Anti-pre-S responses and viral clearance in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 15:26-31, 1992
- 10) 町田篤彦、津田文男、他: Pre-S2含有B型肝炎ワクチン (TGP-943) により誘導されるPre-S2抗体のin vitro HBウイルス中和活性。 *基礎と臨床* 26:69-74, 1992
- 11) Wahl M, Hermodsson S, et al: Hepatitis B vaccination with short dose intervals—a possible alternative for post-exposure prophylaxis? *Infection* 16:229-232, 1988
- 12) 大石温子、熊谷直樹、他: Asymptomatic carrier から劇症化したB型肝炎の1例。 *肝臓* 36:706-711, 1995
- 13) 岩波栄逸、津田富康、他: HDV感染症の疫学的研究。 *日本臨床* 53:759-767, 1995
- 14) Alter HJ, Nakatsuji Y, et al: The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 336:747-754, 1997
- 15) Miyawaki Y, Mayumi M: Hepatitis G virus—A true hepatitis virus or an accidental tourist? *N Engl J Med* 336:795-796, 1997