

短期間に経験した急性 E 型肝炎の 3 例

市立室蘭総合病院 臨床研修医

土 谷 円 花

市立室蘭総合病院 消化器内科

榮 浪 洋 介 我 妻 康 平

一 色 裕 之 伊 早 坂 舞

佐 藤 修 司 清 水 晴 夫

金 戸 宏 行

要 旨

当科にて 2016 年 5 月から 6 月の約 1 ヶ月間に 3 例の E 型肝炎患者を経験した。3 例とも各種検査にて E 型肝炎ウイルス (HEV)-IgA 抗体陽性であり、重複感染、他疾患の合併を認めなかった。症例 1 で貝の摂食歴、症例 2 で豚肉の摂食歴があり、HEV 感染源である可能性が考えられたが、3 例に共通する原因食品、感染経路などは特定できなかった。食中毒による集団発生以外で同時期に E 型肝炎が発症することは稀であるため、文献的考察を加えて報告する。

キーワード

急性 E 型肝炎、HEV 感染経路

緒 言

国内における E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染は、HEV が人獣共通感染経路をたどって国内で循環しており、HEV 保有動物としてはブタ、イノシシ、ウマなどが報告されている¹⁾。国内感染者の感染経路のうち、ブタや野生のイノシシの肉・内臓肉を非加熱・加熱不十分な状態で摂食したことにより HEV に感染したと考えられる報告例があるものの、半数以上は原因食品が不明である。今回当科にて短期間に急性 E 型肝炎の 3 症例を経験した。同時期に室蘭市内において 12 例の急性 E 型肝炎の発生報告があり、室蘭市内での急性 E 型肝炎の小流行の可能性も考えられたが、保健所の調査では感染源を同定できなかった。当科の 3 症例においても重複感染、他疾患の合併を認めず、検出された HEV 遺伝子型も異なる結果となった。過去に貝類の摂食後に E 型肝炎が発症した症例が数例報告されており、本症例でも自己採取した貝類の摂食歴が判明した症例があったことから、HEV の感染経路として貝類の摂食も考慮する必要性が考えられた。

症 例

症例 1 : 68 歳、男性。

主訴 : 倦怠感、食欲不振。

現病歴 : 平成 28 年 4 月 30 日頃から尿の濃染、倦怠感・食欲不振が出現。5 月 3 日頃に家族に黄疸を指摘され、5 月 10 日に当院消化器内科を受診。急性肝炎の診断で緊急入院となった。

入院時現症 : 意識清明、体温 36.7℃、血圧 142/78 mmHg、SpO₂ 97%、眼球・皮膚に黄染あり。腹部圧痛なし、心窩部に違和感あり。

入院時血液検査所見 : ビリルビン高値、肝胆道系酵素高値、炎症反応の軽度上昇を認めた。EB ウイルス・サイトメガロウイルスは既感染、HA 抗体陰性、抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体は陰性、後日、抗 HEV-IgA 抗体陽性が判明した (表 1)。

入院時画像所見 : 単純 CT・腹部エコーにて肝腫大を認めるも、胆嚢・胆管には異常所見なし。

入院後経過 : 肝庇護薬 (SNMC : 強力ネオミノファーゲンシー)、ビタミン投与、補液、食事療法にて速やかに肝機能は改善し入院第 17 病日にはいずれの検査項目も基準値範囲内まで改善し、症状も消失した。入院 18 病日で退院とし現在も当科外来フォロー中である。後日、自己採取した蕨・ムラサキガイの摂取歴があることが判明し、感染源の可能性が考えられた (図 1)。

症例 2 : 66 歳、男性。

主訴 : 微熱、倦怠感、食欲不振。

表1 症例1 入院時血液検査所見

CBC			Biochemistry			Infection		
WBC	6.17	x10 ³ /mm ³	TP	7.4	g/dL	EB-VCA/IgG	(+)	
RBC	4.82	x10 ⁶ /mm ³	Alb	4.0	g/dL	EB-VCA/IgM	(-)	
Hb	15.7	g/dL	T-Bil	16.0	mg/dL	EB-EBNA IgG	(+)	
MCV	103.0	fl	D-Bil	9.9	mg/dL	CMV IgG-EIA	(+) (Serology)	
MCH	32.7	pg	AST	3585	U/L	CMV IgM-EIA	(-)	
Plt	208	x10 ³ /μL	ALT	3892	U/L			
			ALP	589	U/L			
			γ-GTP	249	U/L			
			TTT	27	K.U			
			LDH	990	U/L			
			BUN	15.1	mg/dL	IgG	1701	mg/dL
			Cr	0.80	mg/dL	IgA	312	mg/dL
			NH3	46	μg/dL	IgM	230	mg/dL
			Na	140	mEq/L			
			K	4.6	mEq/L			
			Cl	102	mEq/L			
			Ca	9.6	mg/dL			
			CRP	1.16	mg/dL			
			Hepatitis virus					
			IgM-HA抗体 (-)					
			HBs抗原 (-)					
			HCV-RNA (-)					
			HEV-IgA抗体 (+)					

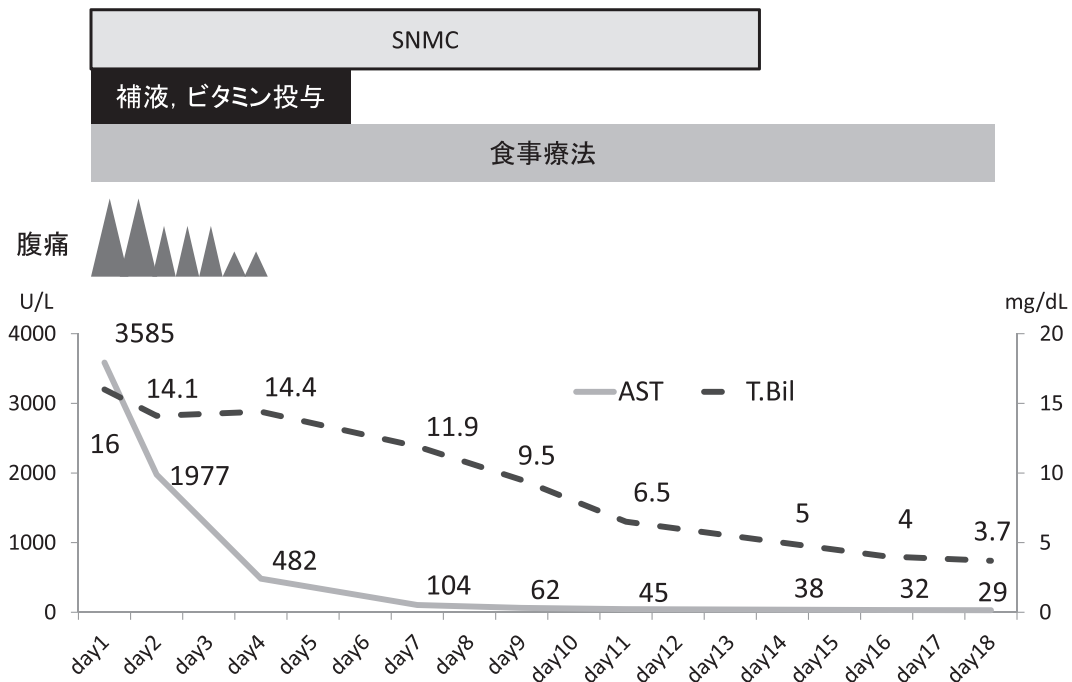


図1 症例1 臨床経過

既往歴：心房細動（ワーファリン内服中）。

現病歴：平成28年5月21日より微熱、倦怠感、食欲不振が出現。23日に近医内科を受診し、感冒の診断で抗生剤等を処方された。同日夜から血尿が出現し翌日同院で抗生剤を変更された。症状は改善するも、血尿が続くため、27日に当院泌尿器科を受診、肝機能障害を認めためたため当科紹介。急性肝炎の診断で当科入院となった。

入院時現症：意識清明、体温 37.1℃、血圧 142/78 mmHg、SpO₂ 97%、眼球・皮膚に黄染あり。腹部は平坦、軟で肝臓を触知せず。

入院時血液検査所見：肝胆道系酵素の高値、ワーファリン内服の影響もあり PT 時間の著明な延長を認めた。後日抗 HEV-IgA 抗体は陽性が判明した（表2）。

入院時画像所見：MRCPにて肝内門脈に沿った T2 強

表2 症例2 入院時血液検査所見（ワーファリン内服中のため参考値）

CBC			Biochemistry			Infection		
WBC	4.92	x10 ³ /mm ³	TP	7.1	g/dL	EB-VCA/IgG	(+)	
RBC	4.45	x10 ⁶ /mm ³	Alb	3.8	g/dL	EB-VCA/IgM	(-)	
Hb	13.7	g/dL	T-Bil	1.7	mg/dL	EB-EBNA IgG	(+)	
MCV	94.9	fl	D-Bil	0.8	mg/dL	CMV IgG-EIA	(-)	
MCH	30.8	pg	AST	966	U/L	CMV IgM-EIA	(-)	
Plt	136	x10 ³ /μL	ALT	1600	U/L	HSV IgG/EIA	(+)	
			ALP	465	U/L	HSV IgM-EIA	(-)	
			γ-GTP	243	U/L	Serology		
			TTT	22.7	K.U	ANA	(-)	
			ZTT	17.7	K.U	AMA	(-)	
			LDH	407	U/L	IgG	2029	mg/dL
			BUN	23.2	mg/dL	IgA	289	mg/dL
			Cr	0.94	mg/dL	IgM	230	mg/dL
			Na	141	mEq/L	Hepatitis virus		
			K	4.4	mEq/L	IgM-HA抗体	(-)	
			Cl	106	mEq/L	HBs抗原	(-)	
			Ca	9.2	mg/dL	HCV-RNA	(-)	
			CRP	1.07	mg/dL	HEV-IgA抗体	(+)	

SNMC

食事療法

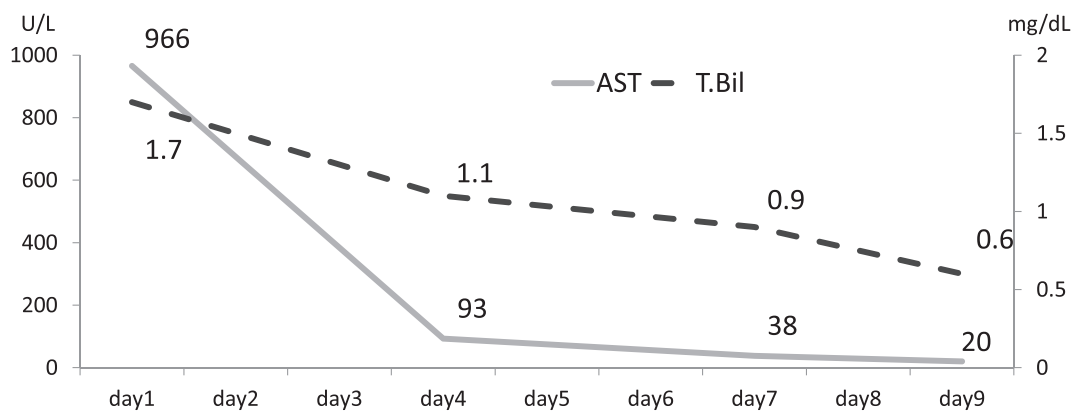


図2 症例2 臨床経過

調高信号を認め、急性肝炎の所見。

入院後経過：肝庇護薬（SNMC：強力ネオミノファーゲンシー）と食事療法にて速やかに肝機能は改善し、入院9日目に退院となった。保健所の調査で豚肉（室蘭やきとり）の摂取歴が判明したが、感染経路を同定するには至らなかった（図2）。

症例3：61歳、男性。

主訴：頭痛。

現病歴：平成28年6月1日に頭痛を主訴に当院脳神経外科を受診。血液検査で著明な肝機能障害を認め、急性肝炎疑いで脳神経外科から紹介受診、当科入院となった。

入院時現症：意識清明、体温38℃、血圧183/76 mmHg、

表3 症例3 入院時血液検査所見

CBC			Biochemistry			Infection	
WBC	6.55	x10 ³ /mm ³	TP	7.1	g/dL	EB-VCA/IgG	(+)
RBC	4.74	x10 ⁶ /mm ³	Alb	3.3	g/dL	EB-VCA/IgM	(-)
Hb	15.6	g/dL	T-Bil	5.3	mg/dL	EB-EBNA IgG	(+)
MCV	97.6	fl	D-Bil	3.6	mg/dL	CMV IgG-EIA	(+)
MCH	33.0	pg	AST	3340	U/L	CMV IgM-EIA	(-)
Plt	242	x10 ³ /μL	ALT	2065	U/L	HSV IgG/EIA	(+)
			ALP	917	U/L	HSV IgM-EIA	(-)
			γ-GTP	597	U/L		
			TTT	23.5	K.U	Serology	
			ZTT	14.5	K.U	ANA	(-)
			LDH	1647	U/L	AMA	(-)
			BUN	13.1	mg/dL	IgG	1710 mg/dL
			Cr	0.61	mg/dL	IgA	440 mg/dL
			NH3	60	μg/dL	IgM	135 mg/dL
			Na	136	mEq/L		
			K	4.1	mEq/L	Hepatitis virus	
			Cl	102	mEq/L	IgM-HA抗体	(-)
			Ca	9.1	mg/dL	HBs抗原	(-)
			CRP	5.31	mg/dL	HCV-RNA	(-)
						HEV-IgA抗体	(+)

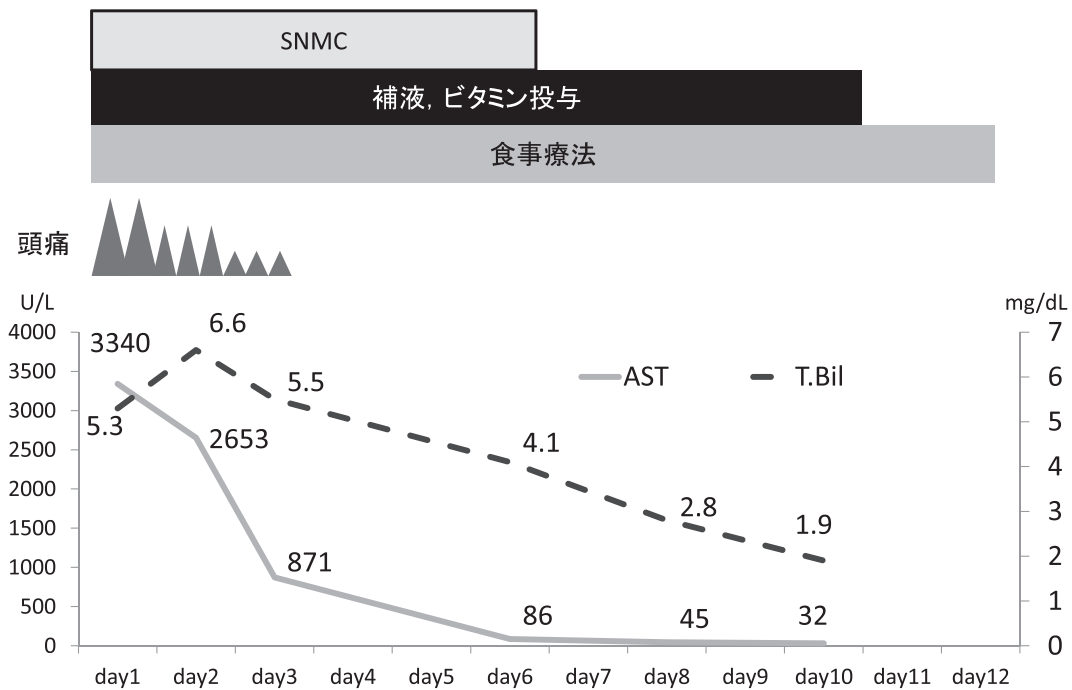


図3 症例3 臨床経過

SpO₂ 97%、眼球・皮膚に黄染あり。腹部平坦、軟、上腹部に軽度圧痛あり。

入院時血液検査所見：著明な肝胆道系酵素の高値、炎症反応の高値を認めた（表3）。後日抗 HEV-IgA 抗体陽性と判明し、急性 E 型肝炎と診断した。

入院時画像所見：単純 CT・腹部エコーにて、肝腫大や

肝萎縮を認めず、胆嚢壁の肥厚、軽度脾腫を認めた。

入院後経過：肝庇護薬（SNMC：強力ネオミノファーゲンシー）、補液、ビタミン投与、食事療法で速やかに症状は改善し、その後肝機能障害も改善。入院 11 日目に退院となった。症例 3 に関しては疑わしい原因食品を特定できなかった（図 3）。

表4 近年のE型肝炎の報告件数と原因

場所	考えられる原因	報告件数
北海道 17件	生肉、生内臓肉(レバー・心臓)の摂食	9件
岐阜県 5件	生の魚貝などの摂食	7件
三重県 2件	調理した豚肉の摂食	7件
群馬県 2件	輸血	2件
大阪府 1件	鶏肉、羊肉の摂食	1件
茨城県 1件	イノシシの肉・内臓肉の摂食	1件
	動物不明の内臓肉の摂食	1件

考 察

E型急性肝炎は流行地域における水系感染症とみなされてきたが、本邦のような先進工業国におけるHEV感染は孤発例が一般的であり、集団発生は例外的である。当科にて約1ヶ月間という短期間に、3例の急性E型肝炎患者を経験した。同時期に室蘭市内において12例の急性E型肝炎の発生報告があり、室蘭市内での急性E型肝炎の小流行の可能性も考えられたが、当科の3症例における保健所の調査では感染源を同定できず、重複感染、他疾患の合併を認めなかった。また今回の3症例の遺伝子解析の結果、3症例において遺伝子型は一致しなかった。

E型急性肝炎の臨床像はA型急性肝炎と類似し、HEVに感染すると2～9週(平均6週)の潜伏期を経て、一部の症例で急性肝炎が発症するが、黄疸などの症状のない不顕性感染の方がはるかに多いと考えられている。大部分は急性肝炎で慢性化する例が極めて少ないが、妊婦では劇症化することが多いと報告がある^{1,2)}。

E型急性肝炎の推定感染経路はブタ、イノシシ、ウマなどの生食があるが、国内感染者の感染経路のうち、半数以上は原因食品が不明である¹⁾。2009年から2016年におけるE型肝炎の報告件数とその特徴を医学中央雑誌にてキーワード「E型肝炎 and 原因 or 感染経路」で検索したところ、詳細が明らかな報告件数は28件であった。都道府県別では北海道が17件と最多であった。原因は生肉、生内臓肉の摂食が9件と最多であったが、生の魚貝の摂食も7件報告があった(表4)³⁻¹⁰⁾。ブタは高率でHEVに感染していることが知られている。養豚排水の処理水が流入する河川水とその河口域に生息する貝類を調べると、ブタの糞便中のHEV-RNAと各河川から検出されたHEV-RNA、またその河口域に生息する貝類(牡蠣、イガイ類)のHEVの塩基配列の相同性は極めて高かった¹¹⁾。このことからHEVに感染した豚の糞便に汚染された河川に生息する貝類の摂取によって、ヒトが

HEVに感染する可能性が示唆されている。今回経験した症例1では自己採取したムラサキイガイの摂食歴があった。HEV感染の原因として臨床現場で貝の摂食歴を聴取することも、今後のHEV感染経路を特定する上で重要であると考えられた。

感染マーカーとして血中のHEVの遺伝子RNAと各種HEV抗体の出現とその消長は、HEV RNAの出現が最も早く、IgM型HEV抗体、IgA型HEV抗体が出現した後、IgG型HEV抗体がやや遅れて出現する。HEV RNAが検出可能なのは肝炎の症状が出てから平均21.4日までである。IgG型抗体は持続時間が長く、数年から数十年にわたって検出される。それに対してIgA型HEV抗体とIgM型HEV抗体は発症後の概ね3～6ヶ月で消失することから急性期のHEV感染の診断に使われる。IgA型HEV抗体のほうがIgM抗体より感度が高く(98.8% vs 97.5%)、健常人とE型以外の急性・慢性ウイルス性肝炎患者を含む非E型コントロール例では偽陽性率もIgA型HEV抗体の方が低いことが報告されている(0.1% vs 0.6%)²⁾。2011年よりELISA法による抗HEV IgA抗体の測定が保険収載され、全国の医療施設、外注検査施設で抗HEV IgA抗体検査が可能となった。その結果、HEV診断症例の届出件数が増加し、急性E型肝炎発症の実態を明らかにする糸口となりつつある¹⁾。

結 語

約1ヶ月の間に当科で急性E型肝炎の症例3例を経験した。3例に共通する原因食品、感染経路などは特定できなかったが、豚肉の摂食や貝の摂食歴がある症例があった。今後は以前から知られているブタ、シカ、イノシシの他に、貝の摂取歴も聴取すべきと考えられた。

文 献

- 1) 姜 貞憲: E型肝炎の実態と診断法の進歩. Mod Physician 33: 511-514, 2013.

- 2) 岡本宏明：E 型肝炎の現況. 総合臨 60: 95-101, 2011.
- 3) 梅村真知子, 渡邊 豊, 小川浩司, 山本義也, 矢和田敦, 榮浪克也, 長佐古友和, 川村直之, 工藤峰生, 松林桂二, 狩野吉康, 姜 貞憲, 水尾仁志, 岡本宏明, 高橋和明, 安倍夏生, 新井雅裕, 三代俊治：函館地区で発生した E 型急性肝炎に対する臨床的, ウイルス学的, 疫学的検討 —函館 4 病院における症例探索から—. 肝臓 55: 349-359, 2014.
- 4) 小関 至, 姜 貞憲, 水尾仁志, 赤池 淳, 大村卓味, 狩野吉康, 松居剛志, 佐賀啓良, 渡辺正夫, 三浦洋輔, 倉 敏郎, 常松 泉, 松林圭二, 坂田秀勝, 岡本宏明, 高橋和明, 新井雅裕：2009 年秋に札幌圏で発生した E 型肝炎小流行の臨床的・ウイルス学的・分子疫学的解析. 肝臓 53: 78-89, 2012.
- 5) Inagaki Y, Oshiro Y, Hasegawa N, Fukuda K, Abei M, Nishi M, Okamoto H, Ohkohchi N: Clinical features of hepatitis E virus infection in Ibaraki, Japan: autochthonous hepatitis E and acute-on-chronic liver failure. *Tohoku J Exp Med* 235: 275-282, 2015.
- 6) 伊藤英樹, 真田 徹, 山口大輔, 大田真紀代, 水野龍義, 後藤靖和, 奥田偉秀, 堀本雅祥, 鈴木都男：当院で経験した E 型急性肝炎の 1 例. 済生会千里病医誌 22: 3-6, 2012.
- 7) 須佐 梢, 丸橋隆行, 西本奈津美, 石川怜依奈, 関上智美, 三井健揮, 横濱章彦：輸血が原因の E 型肝炎ウイルス感染症例. 日輸血細胞治療会誌 62: 291, 2016.
- 8) 岡野 宏, 前川直志, 小林 真, 山脇 真, 二宮淳, 中野達徳, 浦城聡子, 田中秀明, 白木克哉, 竹井謙之, 高橋雅春, 岡本宏明：三重県で発生した HEV genotype 1a 株による急性 E 型肝炎の 2 例. 肝臓 57: 81-88, 2016.
- 9) Okano H, Nakano T, Sugimoto K, Takahashi K, Nagashima S, Takahashi M, Arai M, Okamoto H: High genomic similarity between European type hepatitis E virus subgenotype 3e strains isolated from an acute hepatitis patient and a wild boar in Mie, Japan. *Hepato Res* 44: 694-699, 2014.
- 10) 渡部直樹, 西垣洋一, 富田栄一, 高橋和明, 中野達徳, 鈴木祐介, 林 秀樹, 渡邊 諭, 加藤則廣, 内木隆文, 新井雅裕, 三代俊治：岐阜市近郊で短期間に異なる遺伝子配列を持つ E 型肝炎ウイルス株によって発症した急性 E 型肝炎の 6 例. 肝臓 55: 713-716, 2014.
- 11) 柴崎美穂, 平田典子, 森田重光, 岸田直裕, 秋葉道宏：貝類からの E 型肝炎ウイルスの検出状況. 麻生大誌 21・22: 74-75, 2011.