

[症例報告]

A型肝炎ウイルスの家族内感染の一事例

茂木千代子¹⁾・菊池健太郎¹⁾²⁾・長井美知子¹⁾・芦川鈴子¹⁾・梶山祐介²⁾・高井敦子²⁾

宮川 浩²⁾・三崎貴子³⁾・清水英明³⁾・岡部信彦³⁾・吉田 稔²⁾

¹⁾ 帝京大学医学部附属溝口病院 Infection Control Team

²⁾ 帝京大学医学部附属溝口病院第四内科

³⁾ 川崎市健康安全研究所

(平成 26 年 8 月 18 日受付, 平成 27 年 2 月 19 日受理)

A型肝炎の家族内発症例を経験した。患者は45歳女性、夫が10週間前にA型肝炎を発症していた。患者のA型肝炎ウイルス遺伝子型はIAであり、劇症化に至らず改善した。4週後に検索した5歳の男児の糞便中からHAV-RNAが検出されたが無症状であった。VP1/2A領域のDNAシーケンスでは患者と100%一致していた。男児は2週間毎に糞便の検査を行い、患者発症から8週間後に陰性化を確認した。本邦におけるA型肝炎罹患率の低下により、人々の抗体保有率も低下しているため、家族内感染に注意する必要がある。

Key words: A型肝炎ウイルス, 家族内感染

序 文

A型肝炎は、A型肝炎ウイルス(HAV)に汚染された飲食物の摂取や汚染物の接触により経口的に感染する疾患である。本邦では上下水道の整備により水系感染は激減し、海外渡航時や牡蠣などの海産物からの感染が散発的に認められる¹⁾ことがほとんどとなった。その結果、現在50歳以下の日本人のほとんどはA型肝炎抗体陰性であり、施設内の集団発生や家族内感染等に注意が必要である。今回、夫がA型肝炎を発症した10週間後に妻が発症し、男児にも不顕性感染を生じた家族内感染例を経験し、糞便中のウイルス陰性化まで経過を追えたので報告する。

症 例

患者：45歳、女性。

主訴：発熱、黄疸。

現病歴：1週間前から発熱が出現。眼球結膜の黄染

を認めたため当院受診、肝機能障害を認め入院となった。

家族歴：家族構成は夫と患者(妻)と男児の3人家族。

10週間前に夫が発熱と眼球黄染から近医を受診後に当院に入院となっていた。

夫の当院入院時の腹部エコー検査異常なし、腹部単純CT検査異常なし、IgM型HA抗体陽性でA型肝炎と診断され、9日間入院していた。

海外渡航歴：本人を含め海外渡航歴なし。

理学所見：意識清明。体温37.6℃。眼球結膜の黄染を認めた。

表在リンパ節を触知せず。胸部異常所見なし。腹部は平坦、軟。圧痛を認めず。

入院時検査成績：総ビリルビン6.0mg/dL、AST 489IU/L、ALT 1690IU/Lと著明な肝機能障害を認めた(表1)。プロトロンビン活性は87.3%、腎機能も正常であった。ウイルス学的検索で、IgM型HA抗体が9.4S/COと陽性であった。腹部超音波検査では肝内胆管の拡張を認めなかった。

入院後経過：A型肝炎と診断し、入院後は安静にて経過を追った。

劇症化に至らず、肝機能は徐々に回復し、第19病日に退院となった(図1)。第12病日に患者から採取

著者連絡先：(〒213-8507)川崎市高津区溝口3-8-3
帝京大学医学部附属溝口病院第四内科
菊池健太郎
TEL: 044-844-3333
FAX: 044-844-3546
E-mail: kentaro@med.teikyo-u.ac.jp

表 1. 入院時検査成績。

| Peripheral blood | | Biochemistry | | Serological test | |
|------------------|------------------------------|--------------|------------|------------------|-----------------|
| WBC | 6030 / μ l | TP | 7.9 g/dl | IgG | 1745 mg/dl |
| RBC | 459×10^4 / μ l | Alb | 4.1 g/dl | IgA | 245 mg/dl |
| Hb | 13.2 g/dl | T-Bil | 6.0 mg/dl | IgM | 596 mg/dl |
| Ht | 40.3 % | D-Bil | 3.9 mg/dl | IgM-HA Ab | 9.4 (+) |
| Plt | 37.1×10^4 / μ l | AST | 489 IU/l | HBsAg | (-) |
| | | ALT | 1690 IU/l | IgM-HBc Ab | (-) |
| PTtime | 11.7 sec | LDH | 325 IU/l | HCV-Ab | (-) |
| PT%activity | 87.3 % | ALP | 538 IU/l | CMV-IgM | (-) |
| | | γ GTP | 223 IU/l | VCA-IgG | $\times 80$ (+) |
| | | T-Cho | 159 mg/dl | VCA-IgM | (-) |
| | | TG | 191 mg/dl | EBNA | $\times 20$ (+) |
| | | BUN | 9.1 mg/dl | ANA | (-) |
| | | Cre | 0.59 mg/dl | | |
| | | Glu | 112 mg/dl | | |
| | | CRP | 0.47 mg/dl | | |

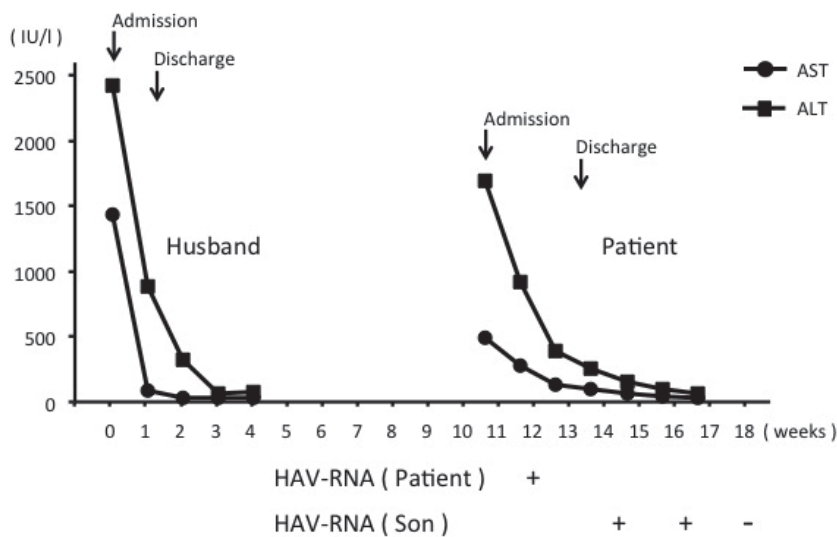


図 1. 患者を含む家族の臨床経過。患者の A 型肝炎発症 10 週間前に、患者の夫が A 型肝炎を発症していた。患者が発症 6 週間後まで男児の糞便中に A 型肝炎ウイルスが検出されたが、A 型肝炎は発症しなかった。ウイルス遺伝子 VP1/2A 領域の一部 150 bp の塩基配列の比較。患者血清および男児の 1 回目の糞便から検出された遺伝子配列は 100% 一致していた。男児の 2 回目の糞便から検出された遺伝子配列には 6 塩基の欠失が認められた。

した血清を用い、川崎市健康安全研究所において QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて RNA 遺伝子抽出を行った後に、PrimeScript One Step RT-PCR Kit (Takara, Shiga, Japan) ならびに Takara EX Taq (Takara), HAV の VP1/2A 領域を標的としたプライマーを用いて RT-PCR 検査を行ったところ HAV 遺伝子が検出され

た。

また、増幅領域内の 343 bp の DNA シークエンス解析の結果、この患者から検出されたウイルスは遺伝子型 IA で 2010 年の国内流行株²⁾と同じクラスターに属することが確認された。

患者が入院する 10 週間前に夫が A 型肝炎で入院していたことから A 型肝炎の家族内感染を疑った。男

児（5歳）は患者の入院期間中は幼稚園を休園していたが、患者の発症から4週間後に採取した男児の糞便を調べたところ、PCR検査でHAV遺伝子が検出された（図1）。

さらにDNAシーケンス解析により、患者と同様にIA-1のクラスターに属すること、患者から検出された遺伝子と100%一致していることが判明した。男児は患者の入院期間および退院後も発症することなく無症候であった。

当該の保健福祉センターにおいてウイルスの排泄状況の確認、ならびに幼稚園での集団生活に際する周囲への蔓延防止の観点から継続的な検査を行う必要があると判断され、2週間毎の再検査を行ったところ2回目の検査でもHAV遺伝子が検出され、継続してウイルスが排泄されていることが確認されたが（図1）、3回目の検査では検出されず、本児が感染源となるリスクは回避された。

興味深いことに、男児から検出されたVP1/2A領域の遺伝子配列を解析したところ、初回の検査では母親から検出された遺伝子と100%一致していたものの、2回目の検査では、2A領域の69番目から74番目の6塩基の欠損が生じていた。

考 察

A型肝炎は経口感染で、家族など接触が密である集団内では発症リスクが高い傾向がある。発症後のウイルスの糞便への排泄期間は数日から長いもので3ヶ月前後³⁾、また感染後の潜伏期間は4週間程度とされている。患者の夫の感染源は不明であり、ウイルスの遺伝子検査も行えなかった。夫の発症から患者たる妻が入院するまで10週間と長期間であった。HAVの経口感染の成立には $10^{6.5}$ のウイルス量が必要とされているが⁴⁾、HAVは酸耐性で、熱や乾燥にも強く、室温下で1ヶ月放置しても感染性は残存するため、間接的に夫婦間感染を生じた可能性が疑われた。患者のHAV遺伝子型はIA型であった。HAVはVP1/2A領域168塩基の塩基配列により、遺伝子型がIA、IB、IIA、IIB、IIIA、IIIB、IV、V、VIの6種類9型に分類されている⁵⁾。IA型はさらに相対率96%以下の6群に分けられ⁵⁾、本症例はIA-1のクラスターに属し、2010年に国内で流行したIA-1のうちのKAWASAKI株（AB644347）²⁾と相同性が高かった。これまでの国内感染例ではIA型が大半を占め、IIIB型がわずかに検出されている。近年では海外からの輸入感染例や輸入食品由来の感染例として、欧米で見られるIIIA型や、中国等で見られるIB型など検出報告がある⁶⁾。

男児の糞便からHAV遺伝子が検出され、VP1/2A領域の遺伝子配列を解析したところ、患者と同じくIA-1に属し、かつ遺伝子配列は患者と100%一致していたため、家族内感染と診断した。既報では家族内感染は子供からが多いとされている⁷⁾が、本事例は大人からだった。

A型肝炎は小児では不顕性感染や軽症例であることが多いとされているが、年齢による症状の重症化など、病態は依然として不明な点が多い。

本事例でも男児の糞便から長期間のウイルス排泄が確認されたにもかかわらず、急性肝炎特有の症状は認められなかった。保健福祉センターとの連携協力により、幼稚園に対し、消毒法の指導、資料配付によるA型肝炎の説明などを実施し、また、HAV遺伝子が検出されなくなるまで確認し、幼稚園の蔓延防止ができた意義は大きいと考えられる。

またその中で、経時的なウイルス遺伝子の変化を確認することができた。

今回検出された6塩基欠失の遺伝子についてその役割は不明であるが、HAVのVP1 capsid proteinが合成される過程で、2A領域がcleavageされると報告されているため⁸⁾、その過程を見ている可能性と、同領域のN末端に欠失が生じた場合、感染性が失われるとの報告もあり⁹⁾、ウイルスの消失過程を見ている可能性がある。男児においてHAV自体は、その2週間後の糞便から検出されなくなっていた。臨床ウイルス学的にも貴重な感染事例として、今回報告した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 北橋智子, 田中俊光, 宇田川悦子. 1999. 千葉県沿岸の自生カキからのHAV, SRSV, アストロウイルス遺伝子の検出. 感染症学雑誌 73: 559-564.
- 2) Ishii, K, T Kiyohara, S Yoshizaki, et al. 2012. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. J. Clin. Virol. 53: 219-224.
- 3) Yotsuyanagi, H, K Koike, K Yasuda, et al. 1996. Prolonged fecal excretion of Hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by Polymerase chain reaction. Hepatology 24: 10-13.
- 4) Purcell, RH, DC Wong, M Shapiro. 2002. Relative infectivity of hepatitis A virus by the oral and intravenous routes in 2 species of nonhuman primates. J. Infect. Dis. 185: 1668-1671.
- 5) Robertson, BH, RW Jansen, B Khanna, et al. 1992. Ge-

- netic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J. Gen. Virol.* 73: 1365-1377.
- 6) 新開敬行. 2011. 食水系感染症病原体の検査法 12—E型およびA型肝炎ウイルス. *モダンメディア* 57: 219-223.
- 7) 山下照夫, 栄 賢司, 石原佑式, 他. 1992. A型肝炎ウイルスの家族内感染 1990年に愛知県で発生した患者とその家族について. *感染症学雑誌* 66: 781-785.
- 8) Cohen, L, D Bénichou, A Martin. 2002. Analysis of deletion mutants indicates that the 2A polypeptide of hepatitis A virus participates in virion morphogenesis. *J. Virol.* 76: 7495-7505.
- 9) Harmon, SA, SU Emerson, YK Huang, et al. 1995. Hepatitis A viruses with deletions in the 2A gene are infectious in cultured cells and marmosets. *J. Virol.* 69: 5576-5581.

A household transmission of hepatitis A

Chiyoko Motegi¹⁾, Kentaro Kikuchi¹⁾²⁾, Michiko Nagai¹⁾, Suzuko Ashikawa¹⁾,
Yusuke Kajiyama²⁾, Atsuko Takai²⁾, Hiroshi Miyakawa²⁾, Takako Misaki³⁾,
Hideaki Shimizu³⁾, Nobuhiko Okabe³⁾, Minoru Yoshida²⁾

¹⁾Infection Control Team, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

²⁾The Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University Mizonokuchi Hospital

³⁾Kawasaki City Institute for Public Health

We have experienced the onset case of type A hepatitis among family members. The patient was female at age of 45 and her husband already had hepatitis A 10 weeks ago. The patient's symptom was improved without becoming severe and her hepatitis A viral genotype was 1A. Four weeks after her admission, HAV-RNA was found in feces of her son at age of 5, but he had no symptom. It was matched 100% with the patient for DNA sequence of VP1/2A area. We have confirmed it as negative after we conducted the fecal examination every two weeks for her son.

It needs to be carefully monitored for intrafamilial transmission because antibody retention ratio has been declining due to a lowering of hepatitis A prevalence rate in Japan.