

A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis E in Liver Transplant Recipients in Japan

著者	稲垣 勇紀
著者別名	Inagaki Yuki
内容記述	この博士論文は内容の要約のみの公開（または一部非公開）になっています
発行年	2016
その他のタイトル	日本の肝移植患者におけるE型肝炎ウイルス感染状況と慢性E型肝炎の全国調査
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第7953号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00145556

論文概要

○論文題目

A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and
Chronic Hepatitis E in Liver Transplant Recipients in Japan

(日本の肝移植患者における E 型肝炎ウイルス感染状況と慢性 E
型肝炎の全国調査)

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 大河内 信弘 教授

(所 属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏 名) 稲垣 勇紀

目 的：

E 型肝炎は主に経口経路で伝播するウイルス肝炎として知られ、ヒトに感染する E 型肝炎ウイルス (Hepatitis E virus; HEV) はこれまでに genotype 1~4 の 4 種類が同定されている。genotype 1 及び 2 がヒトにのみ感染し、主に発展途上国での水系感染や、これら地域からの輸入肝炎が問題となるのに対し、genotype 3 及び 4 はブタやイノシシなどを主な保有種とする人獣共通感染症であり、先進国においても土着型 E 型肝炎の原因となっている。

HEV 感染は通常、不顕性あるいは肝炎発症時も自然軽快すると考えられてきたが、近年、妊婦や背景肝疾患を持つ患者における高い劇症化率や致死率の報告が散見されるようになってきた。さらに近年では、HIV 感染患者、血液疾患に対し化学療法中の患者、臓器移植後の患者など、免疫抑制下においては HEV genotype 3 が慢性肝炎、肝硬変を引き起こすことが明らかとなり、先進国においても看過できない。特に肝移植患者においては、移植後の慢性 E 型肝炎は移植後肝硬変、Graft loss へ繋がり、再移植を要する危険性を孕んでいる。

わが国においても 2011 年の抗 HEV-IgA 抗体検査の保険収載以降、土着 HEV 株による散発型、集団肝炎の報告が増加傾向にあるが、わが国を始めとしたアジア諸国では、臓器移植患者における HEV 感染の全国規模調査はこれまで施行されていない。そこでわれわれは、わが国の肝移植患者における HEV 感染の実態を把握するため、全国の肝移植後患者を対象に抗 HEV 抗体、血中 HEV RNA 測定検査を実施した。

対象と方法：

わが国の主要な計 17 の肝移植施設において、過去に肝移植術を受け外来通院中である患者 1893 人を対象とした。対象患者について外来での定期採血時に血清を採取し、血清中の抗 HEV IgG, IgA, IgM 抗体測定、ならびに血中 HEV RNA 測定を行った。

結果：

抗体測定を行った 1,893 人中、抗 HEV IgG, IgM, IgA 抗体の陽性者はそれぞれ 54 人 (2.9%), 1 人 (0.05%), 0 人 (0%)であった。また、HEV RNA を測定した 1,651 人中 2 人 (0.12%)の陽性者を認め、HEV 現行感染が明らかとなった。これらの 2 症例は 6 か月間以上持続する軽度肝障害とウイルス血症を呈しており、慢性 E 型肝炎を来していた。感染ルートについての探索の結果、1 例は移植周術期に輸血された新鮮凍結血漿から、もう 1 例は濃厚血小板から、塩基配列がそれぞれの患者から検出された HEV genotype 3

と 100%一致する HEV が分離され、輸血製剤が感染源と判明した。

考察：

わが国の肝移植患者における抗 HEV IgG 抗体保有率は、国内の健常人での保有率 5.3%と比較し低い傾向であった。17 施設中 11 施設において、移植後 6 ヶ月以上は生鮮食品の摂取を禁止しており、感染源となる生肉などの喫食を控えるなど感染機会が減少していたことや、免疫抑制剤の投与による抗体産生能自体の低下が原因として考えられた。また、欧州諸国から報告されている移植患者の抗体保有率と比較しても、本研究での抗体保有率は低い傾向にあり、欧州と日本での食肉文化の相違が影響していると考えられた。

HEV RNA 陽性の 2 例は、HEV 感染診断時に移植からの経過期間が短く、感染時の末梢血リンパ球数は他のスクリーニング患者と比較して低値であり、免疫が高度に抑制された移植初期での HEV 感染は高率に慢性化するという欧州からの既報と矛盾はなかった。現在わが国では急性 E 型肝炎の診断を目的とした抗 HEV-IgA 抗体検査のみが保険収載となっているが、2 例の慢性感染症例では IgA 抗体がいずれも陰性であり、免疫抑制下での HEV 感染の診断には RT-PCR 法による HEV RNA の検出が必要であることが示唆された。

本研究で判明した移植後慢性 E 型肝炎症例はいずれも輸血製剤が感染源と判明したが、わが国では献血時の HEV スクリーニングを導入しているのは北海道のみである。赤血球、新鮮凍結血漿、血小板のいずれの製剤においても HEV の輸血感染が報告されており、受血者には移植患者に限らず多くの易感染患者が含まれる可能性があることから、輸血後の追跡調査、献血スクリーニング拡大の必要性が示唆された。

結論：

わが国の肝移植後患者における抗 HEV 抗体保有率は低値であったが、2 例の輸血を感染源とした肝移植後慢性 E 型肝炎が同定され、今後の献血スクリーニングの重要性が示唆された。また、免疫抑制患者の肝障害では、HEV 感染を鑑別診断に挙げ、RT-PCR 法による検出検査を実施することが必要である。

(1951 字)