

## 論文の内容の要旨

氏名：本 田 真 之

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Male-Dominant Hepatitis A Outbreak Observed among Non-HIV-Infected Persons in the Northern Part of Tokyo, Japan

（東京北部地区での非 HIV 感染男性間での A 型肝炎の流行について）

### 【背景・目的】

A 型肝炎ウイルス（HAV）は、急性肝炎や急性肝不全を起こし、その感染対策は重要である。HAV は汚染食品や汚染水を摂取することでヒトに感染することが主要な感染経路と考えられてきた。現在、本邦では公衆衛生環境や社会経済状況改善などにより、汚染食品や汚染水を原因とする A 型肝炎患者数は減少してきた。本邦では、一般の人々における HAV 抗体保有率が低く、高齢者でも HAV 抗体陽性者が減少し、HAV に対する免疫保持者が減少している。諸外国では積極的な HAV ワクチン使用により、A 型肝炎発生者数減少が見られるが、本邦では HAV ワクチンのユニバーサルワクチネーションも行われておらず、A 型肝炎の大流行が危惧されてきた。また、A 型肝炎は男性間性交渉者（MSM）を中心とした性行為感染症の一つとしても注目されている。

本邦では、2018 年に A 型肝炎の大流行があり、私も 2018 年から 2020 年の間に A 型肝炎の大流行を経験した。本研究では、日本の東京北部にある日本大学医学部附属板橋病院で観察された HIV 非感染者 A 型肝炎症例の特徴について検討した。

### 【対象・方法】

本研究では、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 4 月 30 日まで日本大学医学部附属板橋病院消化器・肝臓内科に入院した A 型肝炎患者 21 名を対象として解析した。採血データを含む臨床情報は、患者の間診と診療記録から収集、解析した。A 型肝炎は感染症法に基づく四類感染症であり、届出を行う必要がある。今回は東京都健康安全研究センター 微生物部ウイルス研究科にて業務で解析した HAV 遺伝子を提供していただき、臨床情報とともに解析した。統計解析は Student's t test または chi-square test で行い、 $p < 0.05$  で有意差有と判定した。本研究は日本大学医学部板橋病院の臨床研究倫理審査委員会（プロトコル番号 RK-180911-12）の承認を得た。

### 【結果】

- 1) A 型肝炎患者 21 名（平均年齢  $40.7 \pm 12.1$  歳）中 19 名（90.4%）が男性であり、また 7 名（33.3%）が MSM であった。21 名全員が IgM HAV 抗体陽性であり、HIV 抗体陰性者であった。入院時 AST,  $3506 \pm 3406$  IU/L; ALT,  $3692 \pm 2372$  IU/L;  $\gamma$ -GTP,  $416 \pm 199$  IU/L; LDH,  $2002 \pm 2660$  IU/L; Albumin,  $3.9 \pm 0.4$  g/dL; Total bilirubin,  $7.7 \pm 5.1$  mg/dL; CRP,  $1.6 \pm 1.1$  mg/dL; 血小板数,  $17.9 \pm 5.4$  万/ $\mu$ L であった。長期胆汁うっ滞は 1 名（4.8%）で見られた。13 名（61.9%）で体温 38 度以上の発熱を認めた。生魚介類摂取は 21 名 3 名（14.3%）のみに見られた。梅毒および B 型肝炎ウイルス（HBV）既往感染はそれぞれ 3 名（14.3%）および 3 名（14.3%）に認めた。HAV 遺伝子の解析は 21 名中 20 名で施行することが可能であった。HAV Genotype IA subgroup 1 (S1) および S13 がそれぞれ 2 名および 18 名で確認された。HAV Genotype IA S13 は、2015 年に台湾の MSM 間で見られた流行株由来の HAV isolate (KX151459) とクラスターを形成した。
- 2) 急性肝不全(ALF)患者は 21 名中 5 名（23.8%）で見られた。ALF 症例は平均年齢  $46.2 \pm 5.5$  歳、男性 4 名（80%）であった。ALF 症例では非 ALF 症例と比較し AST, ALT, LDH 値が有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。ALF 症例は HAV Genotype IA S13 感染によるものであった。C 反応性タンパク質(CRP) 値は、ALF 症例 ( $2.2 \pm 1.6$  mg/dL) において、非 ALF 症例 ( $1.4 \pm 0.9$ ) よりも高い傾向が見られた ( $p = 0.167$ )。
- 3) MSM 7 名と非 MSM 14 名で臨床像を比較すると各検討項目で有意差は認められなかった。
- 4) 入院期間が 20 日未満の 10 名と 20 日以上以上の 11 名で臨床像を比較したが、各検討項目で有意差はみられなかった。

## 【結論】

2018年から2020年の流行期に見られた今回の HIV 陰性者に見られた A 型肝炎の症例の病態や臨床像は、男性優位であったことおよび重症化例が高率で見られたことが、過去の A 型肝炎の病態や臨床像と大きく異なっていた。男性優位の流行は MSM に関連している可能性があり、日本の首都圏における最近の HAV 感染の傾向であると考えられた。