

開発途上国を中心とした国々への一時的滞在者における 肝炎ウィルス感染の危険性

松平 浩^{1,2} 中島 尚登^{2,3} 湯川 豊一² 伊藤 周二²
上竹 慎一郎² 猿田 雅之² 濱田 篤郎⁴

¹ 厚木市立病院内科

² 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

³ 東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

⁴ 東京医科大学病院渡航者医療センター

(受付 平成 28 年 4 月 9 日)

RISK OF HEPATITIS VIRUSES INFECTION IN TRAVELERS TO DEVELOPING COUNTRIES

Hiroshi MATSUDAIRA^{1,2}, Hisato NAKAJIMA^{2,3}, Toyokazu YUKAWA², Shuji ITO²,
Shinichiro UETAKE², Masayuki SARUTA², and Atsuro HAMADA⁴

¹*Department of Internal Medicine, Atsugi City Hospital*

²*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

³*Department of Medical Insurance Guidance Room, The Jikei University Hospital*

⁴*Division of Traveler's Medical Center, Tokyo Medical University Hospital*

The number of Japanese who travel to developing countries has steadily increased. Therefore, to investigate the risk of infection with hepatitis viruses for 109 Japanese persons temporarily residing in such countries, in the present study we examined variations in antibodies against each hepatitis virus in such persons before they departed overseas and after they returned home. We found that 6.76% of subjects had seroconverted to be positive for antibodies against hepatitis A virus. However, no subjects had been infected with hepatitis B or C virus. Furthermore, 0.92% of subjects had seroconverted to be positive for immunoglobulin G antibodies against hepatitis E virus. When visiting a developing country, we need not only a vaccination against hepatitis B, but also to take measures for oral infected hepatitis A and E. We also considered the health of travelers from the considered the health of travelers from the standpoint of "Travel Medicine"; the idea of preventing disease while residing abroad.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2016;131:105-110)

Key words; developing countries, hepatitis viruses, vaccine, travel medicine

I. 緒 言

国土交通省観光庁による日本人出国者数は、平成27年度には1,621万人¹⁾に達し、渡航先は世界各国に広がっている。従って、その中でも特に開発途上国に滞在する日本人の感染症罹患を防止する方策として、感染症の危険性に比例した対抗策の設立が必要となる。厚生労働省検疫所では、ホームページ上に渡航に際してのワクチン接種の基準²⁾を掲げており、ワクチンが製造されているA型肝炎ウイルス (HAV) とB型肝炎ウイルス (HBV) もこの勧告に含まれている。また世界を15地域に分け、7種類のウイルスとそのワクチン接種の必要性も提示されている³⁾。とくにHAV感染の予防に関しては、わが国でのHAVの抗体保有率の低下のため、オセアニア、北・西欧州、北米以外のほとんどの地域で、とくに40歳以下で途上国に1ヵ月以上の中・長期滞在する人を中心に、ワクチンの接種が勧められている²⁾。また、HBV感染の予防に関しても、オセアニア、北・西欧州、北米以外の地域における長期滞在において、他人の血液に接触する可能性のある渡航者を中心に、ワクチン接種が勧められている²⁾。

こうした現状を踏まえ、今回我々は開発途上国を中心とした国々への一時的滞在者を対象とし、出国前と帰国後の各肝炎ウイルス抗体の変動を検討し、それらの国々の一時滞在における各肝炎ウイルス感染の危険性を検討した。また、近年欧米を中心に渡航者の海外滞在中の疾病予防と啓蒙活動を行う「トラベルメディシン」という概念に

関しても、若干の文献的考察も加え考察した。

II. 対象と方法

対象は企業や国際協力事業からの派遣で、2000年から2004年の5年間に海外26カ国に滞在し、横浜労災病院に併設されていた海外勤務健康管理センター(2010年3月閉鎖)を受診した男性81名、女性28名の合計109名である。医療従事者などの血液を介する業務に携わる対象者はいなかった。世界銀行による2014年の報告³⁾では、Table 1に示すように、26カ国中シンガポールとアラブ首長国連邦以外の24カ国が開発途上国に分類されている。今回我々の検討における対象者の内訳をTable 2に示す。平均年齢は38.8±15.0歳であり、平均滞在期間は17.2±7.4ヵ月であった。滞在地域は、Asiaが11カ国80名 (East Asiaが9カ国、South Asiaが1カ国、Central Asiaが1カ国)、Middle Eastが3カ国4名、Africa5カ国8名、及びLatin Americaが7カ国17名であった。これらシンガポールとアラブ首長国連邦および各開発途上国への出国前と帰国後2ヵ月以内に健康診断を行い、血液性化学検査とともに、HAV、HBV、C型肝炎ウイルス (HCV) およびE型肝炎ウイルス (HEV) の抗体検査を行った。HAVに対してはHA抗体 (HA-Ab) をEIA法で、HBVに対してはHBc抗体 (HBc-Ab) をCLIA法で、HCVに対してはHCV抗体 (HCV-Ab) をCLEIA法で、HEVに対してはIgG型HE抗体 (IgG-HE-Ab) をEIA法で測定した。また、問診にて海外渡航前にHAVとHBV

Table 1. The classifications by The World Bank and Center for Global Development 2014 in place of sojourn area.

Developing Country*	East Asia and Pacific	China Mongolia	Indonesia Philippines	Lao PDR Thailand	Malaysia Vietnam
	South Asia	Sri Lanka			
	Europe and Central Asia	Turkey			
	Middle East and North Africa	Jordan	Syrian Arab Republic		
	Sub-Saharan Africa	Ghana Tanzania	Guinea	Kenya	Niger
	Latin America	Costa Rica Panama	Colombia Peru	Dominican Uruguay	Mexico
Developed Country**	East Asia and Pacific	Singapore			
	Middle East and North Africa	United Arab Emirates			

* The World Bank

** Center for Global Development

に対するワクチンの接種の有無は問診で確認した。

III. 結 果

各肝炎ウイルスに対する抗体の、海外現地滞在中の陽転率を Table 3 に示す。HAV に関しては、今回検討の 109 名中、日本出国前に HA-Ab の陽性者が 30 名であり、現地滞在中に HAV に対するワクチンの接種者が 5 名であった。残り 74 名が対

象となり、そのうち 5 名の 6.76% に現地滞在中の HA-Ab の陽転化が認められた。同様に HBV に関しては、出国前に HBc-Ab の陽性者は 12 名であり、現地滞在中に HBV に対するワクチンの接種者が 23 名であった。残り 74 名の対象者のうち、現地滞在中の HBc-Ab の陽転者は認めなかった。HCV と HEV に関しては、出国前の抗体陽性者は認めず、ワクチンは存在しないため、109 名全員が対象となった。HCV では現地滞在中の抗体陽転者は認めず、HEV では IgG-HE-Ab の陽転者は

Table 2. The background and stay area of the 109 subjects.

Average age		38.8 ± 15.0 years								
Sex		Male 81 cases : Female 28 cases								
Average stay period		17.2 ± 7.4 months								
Asia	80 cases	East Asia and Pacific	China	24 cases	Indonesia	23 cases	Lao PDR	3 cases	Malaysia	3 cases
			Mongolia	1 case	Philippines	3 cases	Singapore	14 cases	Thailand	5 cases
			Vietnam	1 case						
		South Asia	Sri Lanka	2 cases						
		Europe and Central Asia	Turkey	1 case						
Middle East	4 cases	Middle East and North Africa	Jordan	2 cases	United Arab Emirates	1 case	Syrian Arab Republic 1 case			
Africa	8 cases	Sub-Saharan Africa	Ghana	1 case	Guinea	1 case	Kenya	4 cases	Niger	1 case
			Tanzania	1 case						
Latin America	17 cases	Latin America	Costa Rica	5 cases	Colombia	1 case	Dominican	1 case	Mexico	7 cases
			Panama	1 case	Peru	1 case	Uruguay	1 case		

Table 3. The positive conversion ratio of each hepatitis virus antibody.

	HA-Ab	HBc-Ab	HCV-Ab	IgGHE-Ab
Subjects	109 cases	109 cases	109 cases	109 cases
Antibody positive cases before departure	30 cases	12 cases	0 case	0 case
Vaccine inoculated cases to home-coming.	5 cases	23 cases	0 case	0 case
Cases with a risk.	74 cases	74 cases	109 cases	109 cases
Cases with a risk of antibody changed to positive.	5 cases (6.8%)	0 case (0.0%)	0 case (0.0%)	1 case (0.9%)

HA-Ab: Hepatitis A virus antibody
 HBc-Ab: Hepatitis B virus core antibody
 HCV-Ab: Hepatitis C virus antibody
 IgGHE-Ab: Immunoglobulin G-class Hepatitis E virus antibody

Table 4. Antibody positive converter ratio of the individual region.

	HA-Ab	HBc-Ab	HCV-Ab	IgGHE-Ab
Asia	4/50 8.0%	0/53	0/80	1/80 1.25%
Middle East	0/4	0/4	0/4	0/4
Africa	1/6 16.7%	0/5	0/8	0/8
Latin America	0/14	0/12	0/17	0/17

1名の0.92%であった。

地域別の各肝炎ウイルスの陽転率をTable 4に示す。陽転率は抗体を保有していない感染の危険のある対象者中の、滞在中の抗体陽転者の割合で示した。Asia滞在の80名において、HAVに関してはHA-Abを保有していない50名中4名の8.0%が陽転し、HEVに関してはIgG-HE-Abを保有していない80名中1名の1.25%が陽転した。Middle East滞在の4名では、全員が各肝炎ウイルスの抗体を保持していなかったが、抗体陽転者は認めなかった。Africa滞在の8名では、HA-Abを保有していない者は6名であり、そのうち1名の16.7%が陽転した。Latin America滞在の17名では、HA-Abを保有していない者は14名、HBc-Abを保有していない者は12名であったが、各肝炎ウイルス抗体の陽転者は認めなかった。

滞在中に、HA-Ab又はIgG-HE-Abが陽転した症例をTable 5に示す。HA-Abの陽転者5名中3名は中国に、1名はインドネシアに、1名はケニアに滞在した。地域としては、中国とインドネシアはEast Asia、ケニアはSub-Saharan Africaに分類される。5名とも滞在中に明らかな急性肝炎症状は認められず、また帰国後の健康診断では、ケニア滞在の1名にrGTの軽度上昇のみ認められたが、他4名の一般肝機能検査には異常を認めなかった。滞在中にIgG-HE-Abが陽転した症例は、インドネシアに11ヵ月滞在したが、明らかな急性肝炎症状は認めず、また帰国後の健康診断では異常を認めなかった。

IV. 考 察

国立感染症研究所の感染症発生動向調査週報の

A型肝炎⁴⁾の項では、我が国では、上下水道等の整備によりHAV感染が激減し、50歳以下の抗体陽性者が極めて少なくなり、その結果感染者の高年齢化が顕著としている。年間500名前後の患者報告があり、牡蠣が感染源の21.9%を占め、他に海産物と思われる飲食物からの感染が多い。患者全体の約1割が海外渡航からの帰国者で、主な地域は中国・台湾が29%、インド・インド近郊が42%、東南アジアが1%としている。

世界保健機構の統計⁵⁾によると、HBVの持続感染者は全世界で3億人以上存在し、既感染者は20億人を上回る。その中でも中国のHBV感染者数は、世界の感染者数の約10%を占め、約1億3,000万人に達する。我が国のHBV持続感染者は、100万人以上とされている。1986年より始まったB型肝炎母子感染防止事業により、垂直感染による新規患者数は減少傾向にあるが、おもに性行為による急性B型肝炎の患者数は近年変化がない。従来日本人に多いgenotype B,Cだけでなく、慢性化しやすいと言われる欧米型のgenotype Aの患者数が特に都市部を中心に増加しており、問題となっている⁶⁾。

国立感染症研究所の感染症発生動向調査週報のE型肝炎⁷⁾の項では、HEVはアジアにおける流行性肝炎の重要な病因ウイルスとしている。中央アジアでは秋に、東南アジアでは雨期に感染のピークとなる。また水系感染流行がインド、中央アジア、中国、北アフリカ、メキシコ等で報告されている。多発流行地域ではIgG型抗体保有率が80%以上であるが、非流行地域である我が国の平均保有率は5.4%としている。豚、鶏、犬、ラット、牛、羊、等で抗体保有が報告されており、我が国でも猪や豚のレバー、シカ肉の摂取による感染の報告

Table 5. HA and HE antibody converter.

	Age	Sex	Country	Stay period	Hepatitis symptom	Liver function in home-coming
HA-Ab converter	2	Male	China	11 months	No	Normal
	23	Female	China	11 months	No	Normal
	47	Male	China	20 months	No	Normal
	30	Male	Indonesia	19 months	No	Normal
	41	Female	Kenya	17 months	No	rGT increased
IgGHE-Ab converter	45	Male	Indonesia	11 months	No	Normal

がされている。

欧米では1970年代から、渡航者の海外滞在中の疾病予防と啓蒙活動を行う「トラベルメディシン」という概念に基づき、渡航先の医療情報の提供、予防接種、携帯医薬品の処方、帰国後の健康状態の把握などといった医療を行う「トラベルクリニック」が作られ始め、その概念も一般市民に浸透しつつある。しかし本邦では近年、海外旅行の一般化、ビジネスにおける海外勤務の増加など海外渡航は日常的になってきてはいるものの、その概念の浸透はまだ乏しいのが現状である。また本邦における旅行スタイルが、従来までの先進国への渡航を中心としたものから、開発途上国への渡航も含め多様化したことに伴い、2005年より旅行業者に、パック旅行の旅客に対する現地の安全情報の提供が義務付けられており、渡航中の健康状態に関して徐々に関心が高まってはきている。しかし、個人手配での開発途上国への旅行やビジネスにおける渡航などに関しては、義務付けられているワクチンの予防接種以外注意が払われていない可能性が高い。また、そのような開発途上国へ渡航する人々と我々医療従事者が接する機会も乏しく、医療従事者にも「トラベルメディシン」の意識や知識が不足しているともいえる。Steffenらは1ヵ月以上開発途上国に滞在した旅行者1万人以上にアンケートを実施して、何らかの健康問題が起こる確率が50～60%、実際に何らかの疾患に罹患する確率が20～30%、その疾患に対して医療機関を受診する確率が約8%、平均15日就業できなかった確率が約3%であったと報告している⁸⁾。さらに、下痢症の発症率は20～60%、HAVの罹患率は0.04%としている⁹⁾。また、Khurooの報告では、4～10週間の開発途上国を訪れた日本を含めた先進国の旅行者におけるHAV感染率は0.03～0.06%で、HBVの感染率はその1/10としている¹⁰⁾。今回の我々の検討では、平均17.2ヵ月の開発途上国の滞在で、日本人のHAVのHA-Abの陽転率は6.7%とSteffenらの報告と比して非常に高い確率であった。これは、Steffenらの調査がアンケートによるものであり、実際HAVに罹患していたにもかかわらず、下痢などの症状のみであったり、不顕性感染であって医療機関を受診しなかった旅行者も多数いた可能

性があるのに対し、我々の調査は血液検査を含めた渡航前後の健康診断による調査であり、臨床症状を呈さないHAV感染者も確実に拾い上げる事が可能であった違いによるところも大きいと思われる。一方、今回の我々の調査ではHBVのHBc-Ab及びHCVのHCV-Abの陽転者は認めなかった。この事は、今回の対象者において、感染経路が経口であるHAVとHEVの感染のリスクは伴ったが、血液・体液を介しての感染であるHBVとHCVに関しては、医療行為などにおいて他者の血液に暴露される機会がなかった事、性行為などによる既感染者との粘膜レベルでの接触の機会が認められなかったことなどが影響していると思われる。対象者に医療従事者や旅行者などが含まれていた場合、結果は大きく変わっていた可能性が高い。また、今回の検討では肝炎の陽転者数が少なかったため、地域間における感染のリスクの比較などは行えなかった。中でも非開発途上国であるシンガポールとアラブ首長国連邦の二国への渡航者においては、各種肝炎ウイルスの感染者は認めなかったものの対象者数が少なかったため、開発途上国滞在者との感染リスクの比較検討は行えなかった。今後は症例数および対象者の範囲を拡大し、症例を蓄積する事により、詳細な検討を行っていく予定である。

V. 結 語

今回の結果からは、平均17.2ヵ月の開発途上国を中心とした国々への滞在にて、経口感染を来たすHAVとHEV感染のリスクが示された。一定期間の開発途上国への渡航をする際は、HBVワクチンはもちろんのこと、経口感染するHAVに対するワクチン接種も積極的に行っていく方が良いと思われた。また、海外渡航の際には「トラベルメディシン」の意識を持つ事が、渡航者だけでなく医療従事者にも必要と思われた。

本研究の要旨は第21回日本消化器関連学会週間(JDDW, 東京)にて報告した。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 国土交通省観光庁. 日本人海外旅行者数. http://www.mlit.go.jp/kankocho/siryou/toukei/in_out.html. [accessed 2016-03-17]
- 2) 厚生労働省検疫所. 海外渡航のためのワクチン. <http://www.forth.go.jp/useful/vaccination.html>. [accessed 2016-03-17]
- 3) The World Bank. Country and Lending Groups. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>. [accessed 2016-03-17]
- 4) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報 A型肝炎. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_14/k04_14.html. [accessed 2016-03-17]
- 5) World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. <http://www.wpro.who.int/hepatitis/whovb0131.pdf#search=Introduction+of+hepatitis+B+vaccine+into+childhood+immunization+services>. [accessed 2016-03-17]
- 6) 四柳宏, 山田典栄, 奥瀬千晃, 安田清美, 小池和彦. B型肝炎の病態解明最前線 HBV 遺伝子型と急性肝炎. 臨床消内. 2009; 24: 661-5.
- 7) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報 E型肝炎. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/k04_13/k04_13.html. [accessed 2016-03-17]
- 8) Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis.* 1987; 156: 84-91.
- 9) Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers—need for regular updates. *J Travel Med.* 2008; 15: 145-6.
- 10) Khuroo MS. Viral hepatitis in international travelers: risks and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21: 143-52.