

- 44) Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, et al : Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol* 143 : 1405—1415, 1998
- 45) Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, et al : Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 72 : 9714—9721, 1998
- 46) Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J, et al : Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 61 : 331—335, 1999
- 47) Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, et al : Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37 : 3828—3834, 1999
- 48) Meng XJ : Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species : is hepatitis E a zoonosis? *J Hepatol* 33 : 842—845, 2000
- 49) van der Poel WH, Verschoor F, van der Heide R, et al : Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 7 : 970—976, 2001
- 50) Garkavenko O, Obriadina A, Meng J, et al : Detection and characterisation of swine hepatitis E virus in New Zealand. *J Med Virol* 65 : 525—529, 2001
- 51) Wang YC, Zhang HY, Xia NS, et al : Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol* 67 : 516—521, 2002
- 52) Withers MR, Correa MT, Morrow M, et al : Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. *Am J Trop Med Hyg* 66 : 384—388, 2002
- 53) He J, Innis BL, Shrestha MP, et al : Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol* 40 : 4493—4498, 2002
- 54) Hijikata M, Hayashi S, Trinh NT, et al : Genotyping of hepatitis E virus from Vietnam. *Intervirology* 45 : 101—104, 2002
- 55) Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, et al : Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 40 : 1326—1332, 2002
- 56) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362 : 371—373, 2003
- 57) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al : Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 188 : 944, 2003
- 58) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al : Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 84 : 2351—2357, 2003
- 59) Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, et al : Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99 % identity over the entire genome. *J Gen Virol* 84 : 1245—1251, 2003
- 60) Nishizawa T, Okamoto H : Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. *Hepatol Res* 26 : 237—242, 2003
- 61) al-Fawaz I, al-Rasheed S, al-Mugeiren M, et al : Hepatitis E virus infection in patients from Saudi Arabia with sickle cell anaemia and beta-thalassemia major : possible transmission by blood transfusion. *J Viral Hepat* 3 : 203—205, 1996
- 62) Arankalle VA, Chobe LP : Retrospective analysis of blood transfusion recipients : evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 79 : 72—74, 2000
- 63) Xia NS, Zhang J, Zheng YJ, et al : Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey. *Vox Sang* 86 : 45—47, 2004
- 64) Margulies A, Bernuau J, Balayan MS, et al : Non-A, non-B fulminant viral hepatitis in France in returnees from Asia and Africa. *Dig Dis*

- Sci 32 : 1151--1154, 1987
- 65) Asher LV, Innis BL, Shrestha MP, et al : Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 31 : 229 -233, 1990
- 66) Nanda SK, Yalcinkaya K, Panigrahi AK, et al : Etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. *J Med Virol* 42 : 133--137, 1994
- 67) Lau JY, Sallie R, Fang JW, et al : Detection of hepatitis E virus genome and gene products in two patients with fulminant hepatitis E. *J Hepatol* 22 : 605--610, 1995
- 68) Coursaget P, Buisson Y, N' Gawara MN, et al : Role of hepatitis E virus in sporadic cases of acute and fulminant hepatitis in an endemic area (Chad). *Am J Trop Med Hyg* 58 : 330--334, 1998
- 69) Fagan EA, Menon T, Valliammai T, et al : Equivocal serological diagnosis of sporadic fulminant hepatitis E in pregnant Indians. *Lancet* 344 : 342--343, 1994
- 70) Kasorndorkbua C, Thacker BJ, Halbur PG, et al : Experimental infection of pregnant gilts with swine hepatitis E virus. *Can J Vet Res* 67 : 303--306, 2003
- 71) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H : Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 347 : 1456, 2002
- 72) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al : A case report : two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* 25 : 213--218, 2003
- 73) Mast EE, Alter MJ, Holland PV, et al : Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. *Hepatology* 27 : 857--861, 1998
- 74) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al : Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 84 : 851--862, 2003
- 75) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al : Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. *Intervirology* 46 : 308--318, 2003
- 76) Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al : Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 70 : 252--255, 1981
- 77) Khuroo MS, Kamili S : Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 10 : 61--69, 2003
- 78) Khuroo MS, Kamili S : Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 10 : 224--231, 2003
- 79) Khuroo MS, Kamili S, Jameel S : Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345 : 1025--1026, 1995
- 80) Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al : Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys : failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis* 172 : 31--37, 1995

トピックス

1. E型肝炎ウイルスに関する最近の話題： 我国に於いて近頃目覚ましき動物から人への感染

三代 俊治

東芝病院研究部

E型肝炎は疑いもなく人畜共通感染症である。ナマカナマに近い形での肉類摂取を好む日本人の間では zoonotic food-borne transmission が HEV の主たる感染経路として存在して来た。のみならず、事態は更に悪化しつつある。イノシシやシカ等の野生動物が近年日本の森林で急速に増え、HEV の reservoir としての存在感を益々強めつつあるし、BSE への恐怖から人々の食材がウシからブタへとシフトしたこともその一因である。有効なワクチンの出現を最も待望しているのは日本人かもしれない。

はじめに

我国には E 型肝炎など存在しない。存在するとしても非常に希有である。そして、希有ながらも存在する症例の大半は、アジア・アフリカの流行地域へ渡航した旅行者が持ち帰る輸入感染である。……ほんの数年前までは、そう思われていた。

しかしその考えは大間違いだった（筆者を含む肝炎ウイルス屋および肝臓屋の怠慢が、この間違いを招来していた）。たまたま4年前、海外渡航歴のない或る日本人 E 型肝炎患者から「日本土着株」とおぼしき E 型肝炎ウイルス (HEV) が sequencing された¹⁾ ことを契機に、我国に於いて見逃され続けて来た E 型肝炎症例と原因ウイルス株の発掘作業が始まり、その結果、我々は、決して少ないとは云えぬ数の E 型肝炎症例が過去に存在したことを知ると同時に、日本に土着化した HEV 株は単一の系統に留まらない (genotype III と IV の中で複数のサブグループを形成する) ことを知るに至ったのである^{2,3)}。また、そのうちの或る系統の先祖ウイルスが既に1982年に我国に存在

していたことも分かった⁴⁾。劇症肝炎も出ていた^{5,6)}。調べれば調べるほど驚愕が驚愕を呼んだ。と同時に、見落として来たことへの反省の思いも募った。

しかし、「また見つけた」、「また見落としていた」、と一喜一憂する初期段階は瞬く間に過ぎて行った。個々の症例に於ける HEV の感染経路が全く判然としなかったからである。

HEV の感染経路の常識

全ての感染症に、夫々の感染症に特有の感染経路がある。HEV は主には肝臓で副には脾臓や消化管で増殖し糞便中に排出される故、糞口感染様式を取るというのが常識である。そしてこの常識はアジア・アフリカで頻発した集団発生をば見事に説明する。乾期から雨期に移り、大雨が降って河川が洪水を起こし、下水が飲料水に混じることによりその流域の住民に HEV 感染が多発するというシナリオ。あるいは、井戸に下水が混入し、その井戸から飲料水を得ている人々に E 型肝炎が集団発生するというシナリオ。いずれも、嘗て E 型肝炎が "Water-borne hepatitis" (水によって運ばれる肝炎) と呼ばれていた所以を我々に納得させる。しかし、それは、我国で過去に起こり且つ現在も起こり続けている E 型肝炎発生を説明するシナリオには決してなり得ない。我国で見られる E 型肝炎の大半は散発性 (sporadic) なのである。水系汚染があれば、集団発生が起こるべきなのである。

ところがである。昨年 (2003年)、我国にも小規模ながら E 型肝炎の集団発生が起こった。しかも、一度だけでなく複数回。

連絡先

〒140-8522 東京都品川区東大井6-3-22
東芝病院研究部
TEL : 03-3764-8981
FAX : 03-3764-8992
E-mail : shunji.mishiro@po.toshiba.co.jp

水か？違う！

猪ナマギモ肝炎の報告

ウイルス屋やヘパトロジストやエビデミオロジストが越えられなかった壁を、第一線で患者を診ている臨床家が一飛びで越えた。

2003年の某月某日、鳥取市内の或る病院に極めて重症の原因不明急性肝炎患者（Patient A）が入院した。その同じ日に、同じ鳥取市内の別の病院に、同じく非常に重症の原因不明急性肝炎患者（Patient B）が入院した。Patient A はプロトロンビン値が20%以下に低下するという窮地を脱し何とか生還することを得たが、patient Bは後日、劇症肝炎で死亡した。

Patient Aの主治医は、A氏とB氏が飲み友達であること、および両氏が発病数週間前に数回にわたって野生猪のナマギモ（生みの肝臓）を一緒に食べたことをつきとめ、ひょっとすると両患者の肝炎の原因は同一であって、且つ其の原因物質が猪ナマギモの中に含まれていたものではなかったかと考えた。彼の考えは半分当たっていた（残りの半分が間違っていた訳ではない）。即ち、Patient Aは肝炎回復期血清中のHEV抗体が陽性で（急性期血清は残されていなかった）、急性期血清が残されてあったPatient BはHEV RNAが（抗体も）陽性であった。

両氏が食した猪ナマギモは残されてなかったから、原因が猪ナマギモにあったという直接証拠こそ得られなかったものの、この事例⁷⁾は本邦初の集団E型肝炎報告例になったと同時に、本邦に於けるHEV感染様式の謎を解く最初の鍵にもなった。

鹿サシ肝炎の報告

上述した鳥取県の猪ナマギモ肝炎事例と踵を接するが如くして、隣県の兵庫で今度は野生鹿のサシミを食べたことが原因と思われるE型肝炎集団発生が起こった。

知り合いの猟師から複数頭の野生鹿の肉をオスソワケしてもらった二家族（甲家と乙家）の7人が、都合3回にわたってその肉をサシミにして食べた。すると、1回目の鹿サシから勘定して6-7週間後に、7人のうち4人（甲家5人中の3、乙家2人中の1）がほぼ同時期に肝炎を発病した。発病者と非発病者の違いは、3回にわたって食べたうちの1回目の鹿サシを食べたか食べなかった（あるいは非常に少ししか食べなかった）かにあった。

本事例に於いて最も特記すべき点は、食べた鹿サシの『食べ残し』が冷凍保存されていたことである。そして、調べた結果、計3回にわたって食べられた鹿サシのうちの1回目の鹿サシのみがHEV RNA陽性で、しかもその塩基配列は4人の患者から取れたHEV RNAの塩基配列と一致したのである⁸⁾。

この事例は、HEV感染が人畜（獣）共通感染（zoonosis）

であり、ヒトが動物から感染する可能性は充分にあるとする。従来から存在してはいたが誰もそれを直接証明することが出来なっていた問題に、世界初の直接証拠を提供することになった。

本事例の報告者達は後に、同地域住民を調査し、鹿肉を一度でも食べた経歴を有する住民はそうでない住民に比べて有意にHEV抗体陽性率が高い（17.7% vs 2.2%）という結果を得て報告した⁹⁾。上述した直接証拠が間接証拠を以て補強されたことになる。

扱て、最初に猪が来て、次に鹿が来れば、三番目は蝶の筈であったが.....

再び猪

上述した鳥取県と兵庫県での小規模E型肝炎集団発生とはほぼ同じ時期に、長崎県の山奥の町でも奇妙なことが起こりつつあった。

地元の老人会が猪バーベキューパーティーを催し、参加者のうちの2名は後に急性肝炎で入院し、数名は医者を受診して肝機能障害を指摘され、彼等のみならず無症状だった参加者の大半も後日の検査でHEVに感染していたことが判明したのである¹⁰⁾。

本事例で特記すべきことは、食べたのがサシミでもナマギモでもなく「一應は火を通した」肉だったことである。

今年（2004年）になってからも、『猪に関連するE型肝炎』は発生し続けており、しかも、患者は必ずしも『ナマで』猪肉を食べた訳ではない（personal communications：矢野公士、道堯浩二郎；厚生労働省E型肝炎研究班2004年度第2回班会議2004.10.23福岡）。

猪か鹿か

猪も鹿も近年日本の森で急速に棲息数を増しつつある。あまりに増え過ぎ、冬場の猟期捕獲だけでは不十分で、猟期外の『害獣駆除』の対象にもなっている。

宿主と宿主の間の物理的距離が短くなればなるほど感染病原体の伝播は起こり易くなる。もし或る一定地域の中で猪が非常に増えて、恰も飼育豚が豚舎の中でお互いの体をこすりあうようにして生きているが如き状況に至れば、その猪集団に於けるHEV感染は、飼育豚集団に於けるそれ（既に周知の如く我国の飼育豚のほぼ100%がHEVに一過性感染する¹¹⁾）と同等の蔓延状態を呈するであろう。

現実にはどうなのか？

兵庫県中部の山奥に棲息する野生猪を対象とした予備的調査によれば、調べた7頭中4頭がHEV抗体陽性で、そのうちの3頭はHEV RNAも陽性であった¹²⁾。紀伊半島南方の山中で狩猟された猪9頭のうち1頭からHEV RNAが検出され¹³⁾、長崎県でも25頭中少なくとも3頭にHEV RNAが検出された¹⁴⁾。関東地方の某県に棲息する猪160頭を調査し、35%がHEV抗体陽性だったというデータも得

られている(池田秀利;厚生労働省 E 型肝炎研究班2004年度第2回班会議 2004.10.23 福岡)。愛媛県に於ける200頭以上の野生猪調査でも、HEV 抗体陽性率19%という数値が得られている(道尨浩二郎等, unpublished results)。かくて、日本の野生猪は、その集団内で HEV の受け渡しをすることにより、集団全体としては HEV のキャリアの役目を果たしていると考えられる。

では、鹿はどうなのか?

報告された唯一のデータによれば、100頭の野生鹿のうち僅かに1頭のみが HEV RNA 陽性であった¹⁵⁾。その調査は、上述した兵庫県での野生猪の調査(7頭中3頭の猪が HEV RNA 陽性)と同じ地域で行われたので、少なくともその地域で見限りに於いては、鹿よりも猪の方が HEV の reservoir としての役割を強く担っていると考えられる。更に云えば、その地域では、猪から鹿への interspecies transmission が起こっている可能性もある(同一系統に属する HEV 株が、同地域の鹿と猪から得られた¹⁶⁾)。猪→鹿→ヒトという、二段階の異種間 HEV 感染(cross-species infection)が起こった可能性を示唆する系統樹解析結果を図1に示す。

猪は、遺伝学的には豚である。後述する如く、豚は HEV の最も強力な reservoir である。猪が、豚と同様に、HEV に対して高い susceptibility を有する宿主であると考えるのは、極めて自然な考え方である。

扱って、猪、鹿、と来て、次は愈々本命の豚である。

豚の HEV 感染

1997年に米国で世界初の HEV 豚株が採取¹⁷⁾されて以来、世界各地の豚が調査された。それにより判明したことは、ヒトに於ける HEV 感染が高率に発生している地域であれ(流行地)そうでない地域であれ(非流行地)、一様に、豚は非常に高率に HEV に感染しているという事実だった(Meng et al¹⁸⁾はこれを"hepatitis E is enzootic in pigs"と表現した)。日本に於ける調査でも、流行地である北海道でも非流行地である本州でも一様に、飼育豚は非常に高率(ほぼ100%)に HEV に感染していた¹¹⁾。

そして zoonosis の観点から非常に興味深かったことは、豚から採れる HEV 株とヒトから採れる株が、夫々の地域毎に類似しているという事実だった。例えば、臺灣の豚株は臺灣のヒト株と¹⁹⁾、スペインの豚株はスペインのヒト株と²⁰⁾、日本の豚株は日本のヒト株と^{21, 22, 23)}、夫々最も似ていたのである。

豚からヒトへ

直接証拠こそ得られていないが、間接証拠は山のように存在する。

ブタを扱う獣医師300人と一般人(献血者)400人を米国の8つの州(Minnesota, Indiana, Nebraska, Iowa, Illinois,

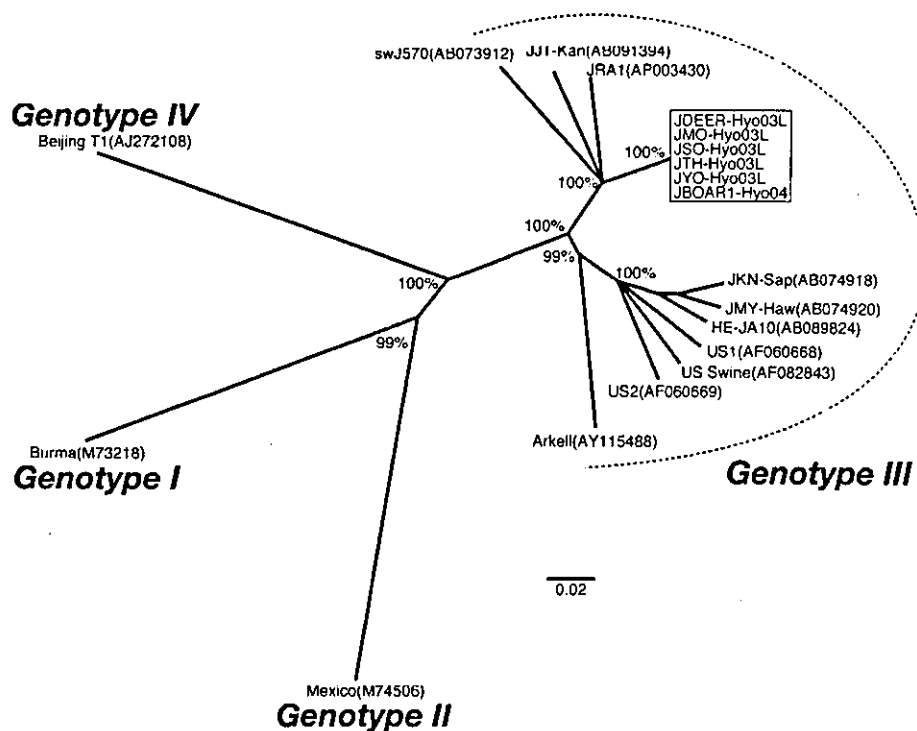


図1. Full-genome HEV sequencesの系統樹(出典¹⁶⁾)。

四角で囲ったクラスターは、猪→鹿→ヒトという二段階のinterspecies transmissionが起こった可能性を示唆している。

Missouri, North Carolina, and Alabama) で比較したところ、前者が有意に高い IgG HEV 抗体陽性率を示したとの報告²⁴⁾ や、旧ソ連邦のモルドバ共和国で、ブタ飼育従事者264人とブタとの職業的接触歴を保有せぬ255人を比較したところ、IgG HEV 抗体陽性率が前者は後者の2倍 (51.1% vs 24.7%) であったとの報告²⁵⁾ は、豚がヒトへのHEVの感染源になっている可能性を示唆している。

しかし、もっと強烈な示唆が、昨年 (2003年) 日本から得られた。

北海道の北見市の一病院で経験された10例の E 型肝炎患者のうちの實に9例までもが、発病の2週間～2カ月前に豚レバーを食べていた。そこで、北海道内のスーパー等で市販されている「ナマ豚レバー」を合計363個購入し、HEV RNA の検出を試みたところ、7個 (1.9%) が陽性であった²⁶⁾。この7個の豚レバーから得られた HEV 株は患者から得られたそれと完全一致するものではなかったから、豚からヒトへの感染の直接証拠にはならなかったが、北海道内の別の地域の患者と北海道産の豚との間で HEV ゲノム全長塩基配列が99%一致する事例が存在したこと²²⁾ に鑑みて、極めて有力な間接証拠であると見做さねばならない。

豚の肉や「ホルモン」を食べた後に E 型肝炎を発症したケースは北海道のみに留まらない。例えば東京でも、発病一カ月前およびそれ以前にも頻回にわたってナマ豚レバーを好んで食べていた男性患者や、単身赴任の自炊生活の中で豚肉のシャブシャブを頻回に食していた男性会社員の例が報告されている²⁷⁾。

出荷時 (6カ月齢) の豚の血液中では HEV RNA は既に消失しているが、肝臓や糞便中には HEV RNA が残存している個体も存在するとされる²⁸⁾ ので、巷間の飲食店等で客が食べる豚の食材 (特にレバーと「ホルモン」) や市販の「ナマ豚レバー」には、感染性のある HEV が含まれている可能性を常に考慮し、十分に加熱してから食することを心掛けねばならない。また、食物を口に運ぶ箸と、ナマの食材に触れる箸を、別々のものにする等の注意も当然にして必要である。

猪鹿豚 (イノシカトン) 以外の動物

表1を御覧頂きたい。HEV抗体の存在が報告されている動物は猪鹿豚以外にも多種存在する (牛, 羊, 山羊, 犬²⁹⁾, 日本猿³⁰⁾ およびペット猫³¹⁾) が、HEV あるいは HEV-like virus の存在が証明されている動物種は、猪鹿豚以外では、鼠と鶏である。

鼠がヒト型や豚型の HEV に対して感染感受性のある動物であることは既に感染実験で証明されていた³²⁾ が、野生の鼠から HEVが採れた³³⁾ という事実は、HEV の reservoirs を考える上で大きな示唆を提供することになった。即ち、猪や豚が HEV の有力な reservoirs であると前述したが、その前の reservoir として (あるいは reservoirs 間

表 1. HEV 感染マーカーの検出が報告されている動物種

動物種	HEV antibodies	HEV RNA	References
ヒト	+	+	Many
豚	+	+	[17] and many
猪	+	+	[13], [14], [16]
鹿	+	+	[8], [16]
鼠	+	+*	[33]
鶏	+	+* (Avian HEV)	[34]
牛	+*	Not yet reported	[29]
羊	+*	Not yet reported	[29]
山羊	+*	Not yet reported	[29]
犬	+*	Not yet reported	[29]
猿	+	Not yet reported	[30]
猫	+	Not yet reported	[31]

*日本では未報告。

を繋ぐ vector として)、チョコマカと走り回る鼠の存在を考えねばならなくなったからである。職業が「ビル清掃係」であるということ以外には全く HEV 感染のリスクを有しない女性患者も経験されている²⁷⁾ ので、その可能性は充分にある。

鶏から採れた HEV-like virus (Avian HEV) は HEV に類似してはいるが同一種ではない³⁴⁾。七面鳥には感染し得るが猿には感染し得ない³⁵⁾ ので、ヒトが avian HEV に感染する恐れは無いと考えられる。

おわりに

2004年9月24日の朝日新聞北海道版28面に「うまいものが食べたい」と題する記事があり、その中に、本稿の観点からすれば到底看過することを許されぬ記述を見いだした。「人口11万人の規模にしては多い約70軒の焼肉店が (北見市) にはある。(中略) 米国で確認された BSE と大雪のダブルパンチで、食材も牛から豚に替えた」と書いてある。また、「出てきたのが店自慢の「マルホル」。豚の腸を輪切りにした形からのネーミングだ」とも書いてある。更には、「ホルモンをおいしく食べる方法を聞いた。一切れずつ焼くのではなく、まず七輪の上に山盛りにして、少し焼けた肉を順次、下から上に移して重ねる。箸を休める暇もなくこれを繰り返す」と書いてある。

このルポルタージュを書いた記者の幸運を祈るしかなかった。

文 献

- 1) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishiro S. : Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001 ; 287 : 9-12.
- 2) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, Hino K, Mishiro

- S. : Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 1342-5.
- 3) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. : Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 3209-18.
 - 4) Aikawa T, Kojima M, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. : Identification of indigenous hepatitis E virus from a Japanese patient who contracted sporadic acute hepatitis in 1982. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 1535-6.
 - 5) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. : Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1456.
 - 6) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Takahashi K, Mishiro S. : A case report : two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* 2003 ; 25 : 213-218.
 - 7) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. : Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 944.
 - 8) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003 ; 362 : 371-3.
 - 9) Tei S, Kitajima N, Ohara S, Inoue Y, Miki M, Yamatani T, Yamabe H, Mishiro S, Kinoshita Y. : Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection : an age- and sex-matched case-control study. *J Med Virol* 2004 ; 74:67-70.
 - 10) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H. : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 869-70.
 - 11) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Iita T, Tsuda F, Okamoto H. : Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 2003 ; 84 : 851-62.
 - 12) 北嶋直人, 高橋和明, 安倍夏生, 三代俊治. : 本邦に棲息する野生猪のHEV感染に関する実態予備調査. *肝臓* 2004 ; 45 : 557.
 - 13) 三好龍也, 李天成, 武田直和, 宮村達男, 田中智之. : 野生イノシシの肝臓, 血液からE型肝炎ウイルス遺伝子の検出. *肝臓* 2004 ; 45 : 509-510.
 - 14) 矢野公士. : HEV infection in wild boarについて-2. *肝臓* 2004 ; 45 : 558-559.
 - 15) 三代俊治. : 本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究班平成15年度報告書.
 - 16) Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. : Complete or near complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and 4 patients who ate the deer. *Virology* (in press)
 - 17) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. : A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 9860-5.
 - 18) Meng XJ, Dea S, Engle RE, Friendship R, Lyoo YS, Sirinarumitr T, Urairong K, Wang D, Wong D, Yoo D, Zhang Y, Purcell RH, Emerson SU. : Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population. *J Med Virol* 1999 ; 59 : 297-302.
 - 19) Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Sheen IJ, Chen JY, Tsai WH, Huang YH, Lee SD. : Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2000 ; 60 : 166-71.
 - 20) Pina S, Buti M, Cotrina M, Piella J, Girones R. : HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol* 2000 ; 33:826-33.
 - 21) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Fukai K, Muramatsu U, Yoshikawa A. : Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 289 : 929-936.
 - 22) Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, Miyajima H, Gotanda Y, Okamoto H. : Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99 % identity over the entire genome. *J Gen Virol* 2003 ; 84 : 1245-51.
 - 23) Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. : Identification of a genotype III swine hepatitis E virus that was isolated from a Japanese pig born in 1990 and that is most closely related to Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41:1342-3.
 - 24) Meng X J, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. : Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 117-22.
 - 25) Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, Culver D, Iarovoi P, Robertson BH, Margolis HS. : Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 2001 ; 184:1594-7.
 - 26) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H. : Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 2003 ; 84 : 2351-2357.
 - 27) 新井雅裕, 橋本直明, 宮川浩, 阿部敏紀, 山中太郎, 柴田実, 安倍夏生, 高橋和明, 三代俊治. : 京浜地区E型肝炎国内感染例10例の疫学的特徴とHEV分離株塩基配列. *肝臓* (submitted)
 - 28) 池田秀利. : 本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究班平成15年度報告書.
 - 29) Meng X J. : Zoonotic and xenozoonotic risks of the hepatitis E virus. *Infect Dis Rev* 2000 ; 2:35-41.
 - 30) Hirano M, Ding H, Tran HTT, Li TC, Takeda N, Sata T, Nakamura S, Abe K. : Prevalence of antibody

- against hepatitis E virus in various species of non-human primates : evidence of widespread infection in Japanese monkeys (*macaca fuscata*) . *Jpn J Infect Dis* 2003 ; 56 : 8-11.
- 31) Usui R, Kobayashi E, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. : Presence of antibodies to hepatitis E virus in Japanese pet cats. *Infection* 2004 ; 32 : 57-58.
- 32) Maneerat Y, Clayson ET, Myint KS, Young GD, Innis BL. Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. *J Med Virol* 1996 ; 48 : 121-8.
- 33) He J, Innis BL, Shrestha MP, Clayson ET, Scott RM, Linthicum KJ, Musser GG, Gigliotti SC, Binn LN, Kuschner RA, Vaughn DW. : Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 4493-8.
- 34) Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, Read DH, Meng XJ. : Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol* 2001 ; 82 : 2449-62.
- 35) Sun ZF, Larsen CT, Huang FF, Billam P, Pierson FW, Toth TE, Meng XJ. : Generation and infectivity titration of an infectious stock of avian hepatitis E virus (HEV) in chickens and cross-species infection of turkeys with avian HEV. *J Clin Microbiol*. 2004 ; 42 : 2658-62.

Recent Topics on Hepatitis E Virus: Emerging, Zoonotic, Animal-to-Human Transmission in Japan

MISHIRO Shunji

Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital,

6-3-22 Higashi Oh-i, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8522, Japan

Phone +81-3-3764-8981

Fax +81-3-3764-8992

E-mail shunji.mishiro@po.toshiba.co.jp

Hepatitis E is undoubtedly a zoonosis. Recent observations suggest that the zoonotic food-borne mode of transmission has played an important role in the spread of hepatitis E virus (HEV) among Japanese people (who in general likes eating everything uncooked or undercooked: *Sushi, Sashimi, Tataki, Namagimo, Shabu-shabu*, etc). Moreover, the situation seems to be worsening. Wild boar (and deer also) has recently been increasing in its number, becoming a more potent HEV reservoir to humans than before. Pork, replacing beef in people's recent fear of BSE, is being consumed increasingly, particularly in Hokkaido. It may be Japanese people that an effective HEV vaccine is most longed for by.

E型肝炎ウイルス感染 — It's omnipresent ! —

三代 俊治 東芝病院研究部部長

Emersonの言葉(*N Engl J Med* 351:2367-2368, 2004)を拝借していえば、E型肝炎ウイルス(HEV)は世界中に遍在(omnipresent)している。2004年もスーダンやイラクで大規模なE型肝炎集団発生が起こった。それは従来からアジア・アフリカ諸国で繰り返し起こった水系感染(water-borne transmission)によるものであった。一方、先進工業国では、水系感染にも輸入感染にもよらない散発性E型肝炎の存在が年々注目度を増しつつある。では先進工業国型E型肝炎は一体どういう感染経路によるものなのか? 2004年11~12月に相次いでパブリッシュされた3本の論文からその答を探る。

フランスが 日本のデータを再現

北海道で発生する非ABC型急性肝炎の実に20~30%もがHEV感染によるものであるというデータが、日本のわれわれを瞠目させたのはつい1、2年前のことであるが、今度はフランス人たちが瞠目する番になった。

Mansuyらによれば、フランス南西部に位置するミディピレネー地方(トゥールーズやルドが有名)で2001~02年に発生した原因不明の急性肝炎431例(直近過去の流行地渡航歴を有しない)を調べたところ、46例(10.7%)がanti-HEV IgG陽性であり、16例にはHEV RNAも検出された¹⁾。HEV genotypeは全例Ⅲ型であり、これまでイタリア、スペイン、ギリシャ、オランダのヒトやブタから報告されていたHEV株の配列に似ていた。HEV RNA陽性患者の多くが中高年(平均年齢=約52歳)の男性(男女比=約4:1)であったことは日本での知見を再現していた。

感染源あるいは感染経路について、本論文には「調査の対象とした地域が『田舎(いなか)』だったから、直接的あるいは間接的なanimal-to-human transmissionが起こった可能性はある」としか書かれていない。ちょっと待て、なにか変だ、と筆者は思う。書くべきだったことを書いていないのではないかと思う。では、書くべきだったこととは?

スペインとの国境を形作るピレネー山脈の東麓、ミディピレネー。この南西フランス地方の名物の1つはgibierである。「gibier(ジビエ[仏語])」とは「田舎フランス風野禽料理」のことである。野生のキジやウズラやウサギやシカやイノシシなどを捕えて食べる料理のことである、と書けばすでに「イノシカ・トン」というキーワード(*Hepatoday* No.5参照)に馴染んでいる日本のわれわれは、ある種の親近感をもってすぐに呷くだろう。「フランスよおまえもか」と。

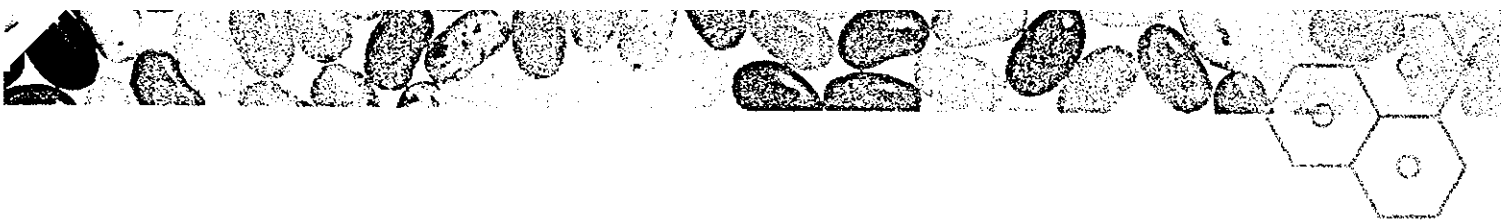
最後まで沈黙を貫くことにはMansuyらもさすがに気が引けたらしく、ディスカ

ッションの最末尾に、さりげなく次の一文を記している。“Studies on animal reservoirs of HEV are in progress”。なるほど。されば次報に期待しよう。

日本の森のなかで 起きていること

2003年の春に兵庫県西部の加西市でシカ刺を食べた人たちにE型肝炎集団発生があったことを昨年の本欄で紹介した(*Hepatoday* No.5参照)。以下に述べるのはその続編である。

Takahashiらによれば、上記のシカが2003年に捕獲されたのと同じ兵庫県中部の森のなかで2004年にイノシシが捕獲され、なんと、そのイノシシもHEVに感染していた²⁾。しかも、あのシカ由来HEV株とこのイノシシ由来HEV株とはgenotypeⅢ内の同一系統に属していた。すなわち約7.2 kbのHEV全長ゲノム塩基配列をシカとイノシシのそれぞれから得て、HEV RNAゲノムの変異速度推定値「 1.40×10^{-3} base substitutions per site per year」(*Hepatol Res* 29:212-215, 2004)に基づいて計算すると、両者の共通直近先祖ウイルスは2002年に存在したと推定されたのである。この知見は、共通棲息圏のなかでシカとイノシシの間に起こったHEVのcross-species transmission(=種の壁を越えた伝播)を強く示唆するものである。近年日本の森のなかで野生動物達(イノシシ、シカ、クマ、サルなど)が急速に増えつつあり、彼らの生活圏は重複の度をますます強めつつあ



る。よって、同種内感染も異種間感染もますます起こりやすい状況になりつつあるといえる。

Animal-to-humanというinter-species HEV transmissionにわれわれの関心はつい向きがちであるが、animal-to-animalという異種間感染の存在の重要性もおろそかにしてはいけない。なぜなら、それによってHEV reservoir speciesが拡大し、もってヒトがHEVに感染するリスクも高まるからである。

シカ → イノシシ、あるいはイノシシ → シカ(こちらの方が可能性が高い)が実際に起こったとすれば、森のなかに棲息するイノシシやシカ以外の動物もHEVに感染している可能性を考えねばならないだろう。前述したフランスからの論文の続報(もし出ればだが)のなかに、もしgibierというキーワードが含まれていたなら、われわれはその答の1つを得ることになるだろう。

輸血による感染もあることはある

新聞やテレビで大きく報道されたからご存じの読者も多いと思われるが、輸血によるHEV感染が希有ながら日本でも発生している(インドなどの流行地では「日常茶飯事」だそうだが)。国内初報告例は2002年に北海道室蘭で発生した事例(*Transfusion* 44:934-940, 2004)であるが、今回の2004年9月の例もやはり北海道(旭川)で起こった。

ところがMitsuiらによれば、今を去る26年前にすでに輸血後HEV感染の国内例が(しかも、北海道ではなく名古屋で)発生していた³⁾。

その調査は、名古屋市内のある透析施設に通院していた416名の患者の保存血清を用いてレトロスペクティブに行われ、4名(1%)の患者が透析期間中にanti-HEV IgG陽性化し、そのうちの3名にはHEV RNAも検出され(いずれ

もgenotype III)、そのうちの1名においては1979年に受けた輸血のドナーから得られたHEV株塩基配列と本人のそれとが完全一致していた。

本論文からわれわれが受け取るべきメッセージの1つは、「先進国型散発性E型肝炎の感染経路の1つとして輸血感染もある」というものであることはもちろんだが、そのほかにも(恐らくもっと重要なメッセージが)いくつかあり、それを以下に示す。

(1) HEV日本土着株感染の最古例は1982年の茨城県(水戸)の症例(*J Infect Dis* 186:1535-1536, 2002)とされてきたが、それよりさらに古い例が見つかったこと。

(2) 透析患者はHEVに感染してもほとんど肝炎症状を出さないこと(透析期間中に抗体陽性となった4名の患者のALT最高値はそれぞれ35、21、20、10でしかなかった)。

(3) 透析施設内でのhuman-to-human水平感染は皆無か皆無に近いと考えられたこと。

いずれにせよ、輸血感染は直接証拠を得やすいので派手に扱われがちであるが、わが国でこれまでに集積したE型肝炎例の感染経路のなかでは最も頻度が低いから過大評価してはならない(日本人のHEV感染経路を低頻度から高頻度へと並べると、transfusion < travel to endemic areas < zoonotic food-borne < unknownの順になる)。そうはいつても、2002年の室蘭例や2004年の旭川例におけるように、ALT normal、HEV RNA陽性のドナーが希有ながらも現実に存在するのであるから、なにも手を打たなければ今後も輸血後E型肝炎は発生し続けるだろう。では、打つべき手とは?

理想的にはHEV RNA スクリーニングである。それがいとたやすく打てる手なら明日からでも打つべきである(そうできないのは技術的な問題ではなく実現のために時間とコストがかか

るからである)。有効なワクチンを開発して全国民に接種し感染者をゼロにすれば輸血後E型肝炎もゼロになる(これにはもっと時間がかかる)。次善の策は高頻度に見られる感染経路を遮断することである。すなわち「食の安全性の確保」である。しかし、これもなかなか難しい問題を含んでいる(紙幅が足りない)から、本稿での議論にはここでピリオドを打つ。

文献

1. 流行地への渡航歴がないフランス人におけるE型肝炎

Mansuy JM et al: Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 74:419-424, 2004

2. 野生イノシシとシカとそのシカを食べたヒトから採取されたE型肝炎ウイルス

Takahashi K et al: Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 330:501-505, 2004

3. 透析施設におけるE型肝炎ウイルス感染

Mitsui T et al: Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 74:563-572, 2004

トピックス

9. D型・E型肝炎

佐久川 廣 山城 剛 前城 達次

要 旨

D型肝炎ウイルスはB型肝炎ウイルス保有者に感染し、重症化の原因となるウイルスで、イタリアを始めとして世界中で報告されている。日本においては稀であるが、B型慢性肝炎の急性増悪、特にHBe抗体陽性例では常に念頭に置くべき感染症である。E型肝炎は、以前は日本では稀とされていたが、最近国内での感染者の報告が増えている。多くは豚や鹿の生肉の摂食によると言われ、劇症肝炎例も報告されている。

〔日内会誌 93：2351～2356, 2004〕

Key words : D型肝炎, E型肝炎, 急性肝炎, 慢性肝炎

はじめに

肝炎ウイルスはA～E型まで5種類存在するが、D型とE型は日本において稀な感染症である。しかしながら、近年社会のグローバル化により、肝炎ウイルスにおいてもこれまで稀であった感染症を経験するようになった。本稿では、D型とE型肝炎ウイルス感染について若干の文献的考察を加えて解説する。

1. D型肝炎

1) ウイルスの特徴と分布

D型肝炎ウイルス (HDV) は1本鎖のRNAウイルスで、その塩基の長さは約1.7kbである。HDVが存在するためにはB型肝炎ウイルス (HBV) の表面蛋白であるHBs抗原が必要である。HDVは大きく3つの遺伝子型 (ゲノタイプ) に

分類され、ゲノタイプIは地中海沿岸から東ヨーロッパやアフリカ、中近東、東アジアと広く分布し、II型は日本と台湾のみから報告されている。IIIは南米のアマゾン川流域に分布している。

HDVはHBs抗原蛋白を必要とするが、HBVの感染の多い地域にHDVの感染者が多いわけではない。例えば、東アジアはHBV感染者の多い地域であるが、HDV感染者は少ない。台湾ではHDVの重感染者が多数報告されているが、麻薬常習者や売春婦といったハイリスクの集団で、一般の住民に広く蔓延しているわけではない。中国からもHDVが蔓延した地域の報告はないが、モンゴルは予想外にHDVの感染率が高い (岡本らの調査によるとHBs抗原陽性者の83%にHDV-RNAが検出されている)。日本のHBs抗原キャリアにおけるHDV陽性率は全体で0.6%程度であるが¹⁾、広島県の呉市 (5.0%) や長崎県の上五島 (8.3%)、沖縄県の宮古島 (20.5%) 等から感染者が比較的によく見つかっている。特に宮古群島は感染が蔓延している。

2) 感染様式

HDVはHBVと同様に血液を介して感染する。

さくがわ ひろし, やましろ つよし, まえしろ たつじ: 琉球大学大学院医学研究科分子病態感染症学分野 (第一内科)

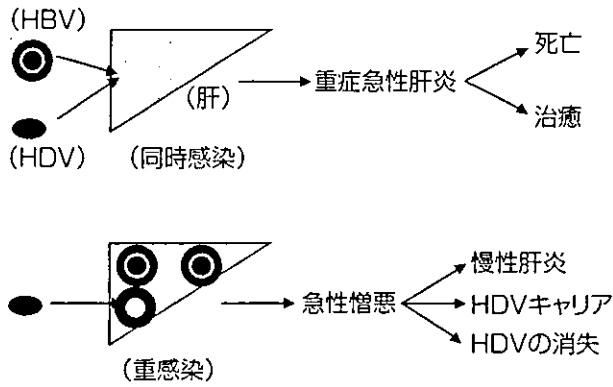


図1. D型肝炎の感染様式と自然経過
HBV：B型肝炎ウイルス；HDV：D型肝炎ウイルス

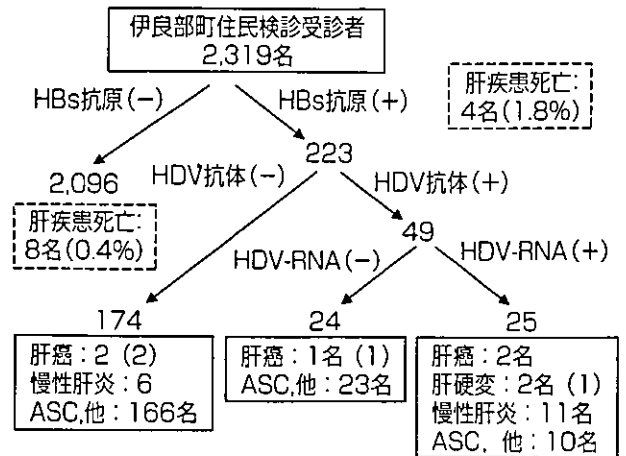
異性間および同性間での性交渉で感染することが最も多いと思われるが、静注の麻薬乱用者は特に危険である。輸血やデイスポーザブルでない注射針、針灸なども感染の原因になると思われるが、このような医療行為による感染は、現在においてはほとんどないと思われる。刺青やピアスなどでの感染はB型やC型と同様に起こり得る。

HBVキャリアの血液中にはHBVのコア粒子やDNAポリメラーゼを内包しない空のHBs抗原(empty particle)が見られるが、HDVはその中に入り込む。感染様式としてはHBVとHDVが同時に入ってくる同時感染とHBVキャリアにHDVが進入してくる重感染とがある(図1)。どちらも感染源はHDV陽性のHBVキャリアということになる。同時感染の場合は、HBVのウイルス量が多くなければ感染は成立しないが、重感染の場合は、HBVのウイルス量は少なくともHDVのウイルス量がある程度あれば感染が成立する。

感染成立後HDVはHBs抗原に内蔵されて肝細胞に取り込まれ、HDV抗原はHBc抗原と同様に肝細胞の核内に入り込む。D型慢性肝炎患者の肝生検標本を免疫染色すると肝細胞の核内にHDV抗原が染め出される。

3) 診断

D型肝炎のほとんどの症例はHBs抗原陽性である。同時感染ではIgM-HBc抗体が陽性となる。



* ()内は死亡例を示す

図2. B型およびD型肝炎ウイルス感染と慢性肝疾患との関連
(沖縄県宮古群島の一離島での調査成績)
ASC：無症候性キャリア

HDV感染はHDV抗体の測定によって証明されるが、抗体の検査はRIA (radioimmunoassay) か EIA (enzyme immunoassay) のキットを用いることが多い。HDV抗体陽性であっても必ずしもHDVが存在するとは限らない。HDV-RNAをPCR (polymerase chain reaction) 法で測定して、ウイルスの存在を確かめる必要がある。HDV抗体の測定は保険適応であるが、残念なことにアボット社が抗体測定キットの製造を中止したため、HDVの重感染が疑われる患者がいてもそれを確かめる手段が極めて限られている(独自にPCRでHDV-RNAを測定するのが最も現実的である)。

D型肝炎は稀な感染症であるが、B型慢性肝炎あるいは無症候性HBVキャリアの急性増悪例をみた場合は常に鑑別すべき疾患である。特にHBV-DNA量の増加を伴わないB型慢性肝炎の急性増悪例に遭遇した場合はHDVの重感染を念頭に置くべきである。一般にB型慢性肝炎はある程度以上のウイルス量がなければ肝炎は起こらない。通常は10⁵コピー/ml以上のHBV-DNA量が必要とされる。此れ以下のウイルス量で肝障害をきたす場合は、B型以外の原因による肝障害を考慮すべきである。HDVの重感染は、頻度は稀であ

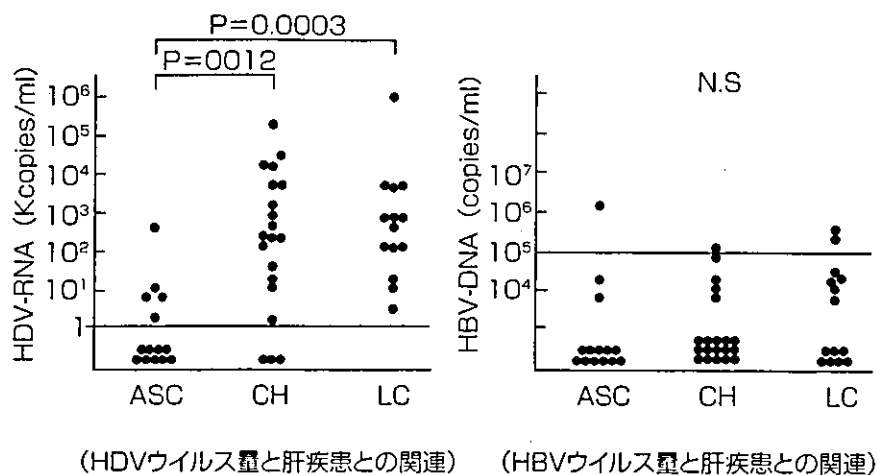


図3. B型およびD型肝炎ウイルス量と慢性肝疾患との関連
HBV-DNA量は慢性肝疾患でも 10^5 コピー/ml以下で、通常肝炎をおこさないウイルス量である。

るが、しばしば重症化する重要な疾患で、しかも抗ウイルス療法が効きにくく、常に鑑別すべき疾患である。輸血歴のある症例、特にHBs抗原がスクリーニングされる以前の輸血歴があればHDVを考慮すべきである。また、静注の麻薬常習者はハイリスクで、HBs抗原陽性であれば必ずHDV抗体を測定すべきと思われる。

4) 臨床像

B型とD型の同時感染の場合は重症型急性肝炎として発症することが多く、死亡率も高い。しかしながら、感染は一過性であり、慢性化することは稀である。一方、重感染の場合は、キャリアの急性増悪と似たような臨床像を呈する。

D型肝炎の重症度はゲノタイプの影響を受ける。アマゾン川流域の南米で報告されているゲノタイプIIIは重症化しやすい。組織学的には小滴性の脂肪変性と好酸性の壊死が特徴で、死亡例も多数報告されている。重感染の初期の急性増悪の時期が過ぎると肝炎は比較的になんかくなる。その中でもゲノタイプII型に感染した症例は比較的肝炎の活動性が弱い。D型慢性肝炎の臨床像はB型よりもC型慢性肝炎に似ており、多くの場合GPTは軽度～中等度の上昇にとどまり、その変動は比較的にかさい。しかしながら、慢性肝炎は徐々に確実に進行する。

我々は1994年から沖縄県の宮古群島の一つの島でHDV感染者の追跡調査を行っている。その島で経験したHDV感染者は全てゲノタイプIIのHDVを有していた。さらにこれらのゲノタイプIIはこれまでに日本本土や台湾から報告されたゲノタイプIIと比較すると塩基のレベルで80～90%の相同性しかなく、同じゲノタイプIIの中で亜型と考えられた²⁾。

同島の住民検診受信者2,319名が調査され、そのうち223名(9.6%)がHBs抗原陽性であった。これらHBs抗原陽性者の中で、49名(22.0%)がHDV抗体陽性で、さらに49名中25名がHDV-RNA陽性であった。慢性肝疾患はHBs抗原単独感染者174名のうちの8名(4.6%)に、またHDV抗体陽性のHBs抗原キャリア49名中の16名(32.7%)に見られた。HDV抗体陽性であっても、HDV-RNAが陰性の場合には、ほとんどの例でトランスアミナーゼの上昇がなく、腹部超音波所見も正常であり、無症候性キャリアと思われる症例であった。一方、同じようにHDV抗体陽性者でもHDV-RNAが陽性であればGPT上昇を示す症例が多く、25例中15名(60%)が慢性肝疾患を有し、そのうち肝硬変が4例、さらに4例中2例が経過観察中に肝細胞癌を合併した(図2)。

HDV抗体陽性者の中でHDV-RNA陽性例と陰

性例を比較すると、両群間にHBV-DNA量には差を認めないが、HDV-RNA陰性例では陽性例に比べて有意にHBs抗原量が少なかった。HDV重感染者でHDV-RNAが消失する症例があるが、これらの症例においてはHBs抗原量の減少がHDVの消失に関連すると思われた。初回診断時のHDV-RNAが陽性であった25例中3例で経過観察中にHDV-RNAが消失したが、これらはいずれも観察開始時にHBs抗原量が低く、さらに経過中にHBs抗原量が減少し、HDV-RNAが消失するという経過を示した。

HDV感染と肝発癌に関しては多くの報告があるが、B型の単独感染と比較すると発癌率が高い。われわれは宮古島の県立病院を受診したHBs抗原陽性者について調査したが、無症候性キャリア(11%)、慢性肝炎(32%)、肝硬変(40%)、肝細胞癌(88%)と病期が進行する程HDV抗体の陽性率が高かった。慢性の症例はほとんどがHDV抗体とともにHDV-RNAが陽性であり、HDVの重感染が病期の進行に深く関わっていると思われた。これまでに10例のHDV抗体陽性肝細胞癌を経験したが、いずれも肝硬変を合併していた。B型の単独感染による肝癌は、例えばC型の肝細胞癌と比較するとより若年者に多く、また肝硬変合併率も低い。我々が経験したHDV陽性肝細胞癌は高齢の肝硬変患者がほとんどで、C型と同様に慢性の持続する感染が肝発癌に強く関与しているものと思われる。

5) 治療

今のところD型肝炎に対する有効な治療はない。B型慢性肝炎の急性増悪の場合は一般にHBV-DNA量が多く、ラミブジンが有効である。しかしながら、HDVの重感染による急性増悪の場合は通常HBV-DNA量の増加はなく、ラミブジンの有効性には疑問がある。グリチルリシン製剤は有効と思われるが、重症例や劇症化した症例には効果を期待しにくい。

慢性のD型肝炎に対してインターフェロンやラミブジンを使用した報告があるが、その有効性

はB型やC型慢性肝炎と比較すると低い。ラミブジンはウイルスの逆転写酵素を阻害する薬剤で、HBVを速やかに減少させるが、逆転写酵素をもたないHDVに対しては効かない。ラミブジンの投与によりHBs抗原量はある程度低下するのでHDVの増殖に対しても多少の効果はあると思われるが、病態を改善させる程HDVのウイルス量が低下しないのかも知れない。HDVの重感染の場合、肝炎の強さに影響を及ぼすのはHBV-DNA量よりもHDV-RNA量の方である(図3)。したがって、デルタ肝炎ウイルス量を低下させるかHBs抗原量を低下させ、間接的にHDV量を減少させなければ、肝炎に対しては効果がないと思われる。

2. E型肝炎

1) ウイルスの特徴と分布

E型肝炎ウイルス(HEV)は1本鎖の+鎖RNAウイルスで、塩基の長さは7.2kbあり、3つのopen reading frame(ORF)を有する。ウイルスの大きさは直径27~34nmで、エンベロープを持たず、A型肝炎ウイルスと同様に比較的酸に強いという性質を有する。これまでに多数のHEV株が報告されているが、各々の株の塩基の比較により、4つのゲノタイプに分類されている。これらのゲノタイプの分布は地域的に特徴があり、ゲノタイプIとIIは熱帯、亜熱帯の発展途上国から(I:アジア, アフリカ; II:メキシコ, ナミビア)、またIIIとIVは先進国から報告されている(III:日本, アメリカ, ヨーロッパ, アルゼンチン; IV:日本, 台湾, 中国)。

2) 感染様式

HEVはA型肝炎ウイルスと同様に経口的(糞口感染)にするが、その感染源には多少違いがある。上水道の発達していない発展途上国ではA型と同様に飲み水を介して感染し、時に流行性に発症するが、感染率はA型に比べると低い。

先進国においては主に動物の生肉の摂食が感

表. E型肝炎患者の臨床像および豚レバーの摂食習慣, 時期

症例	年齢, 性	診断	ゲノタイプ	豚レバーの摂食		
				有無	頻度	最後の摂食日
1	72, 男	AH	IV	有	1年に2~3回	1~2ヶ月前
2	46, 男	AH	IV	有	月に2回	2週間前
3	57, 男	AH	IV	有	2~3回	1~2ヶ月前
4	51, 男	AH	III	有	2~3回	1~2ヶ月前
5	72, 男	AH	III	有	月に1回	1ヶ月前
6	64, 男	FH	IV	不明	不明	
7	61, 男	AH	IV	有	1回だけ	41日前
8	58, 男	FH	IV	有	1年に1~2回	1ヶ月前
9	86, 男	AH	IV	有	7日間連続で	19日前
10	56, 男	AH	IV	有	月に1回	1ヶ月前

AH: acute hepatitis; FH: fulminant hepatitis

(Yazaki et al. J Gen Virol, 2003)

染の原因となる。HEVは多くの動物に感染しているが、食用となる動物としては豚が最も感染率が高い。豚と人間から分離されたウイルスの塩基配列を比較したところ高い相同性があったことより、人畜共通感染症と見なされるようになった。

日本においては北海道と東北（特に岩手）に感染者の報告が多いが、その原因はよく判っていない。というのは、北海道や東北以外で飼育されている豚も高率にHEV感染しており、生後4カ月以降では約9割の豚が感染している。しかしながら、HEVは豚の体内に長く留まっているわけではなく、血清中にHEV-RNAが検出されるのは生後3~4カ月齢の豚である³⁾。ただし、糞便中には6カ月齢（一般に食用の豚は6カ月例以降）でもHEV-RNAが証明されると言われている。したがって、この年齢でも胆汁中にはウイルスが排出されていることになり、肝臓中にもウイルスが存在すると思われる。豚のレバーは通常網焼きやバーベキューで調理しているが、半煮えの状態だと内部にHEVが死滅せずに残っているため感染が成立すると思われる。豚以外にはイノシシや鹿の生肉の摂食による感染が報告されている。兵庫県で報告された鹿の生肉による感染は、摂食した生肉の一部が冷凍保存されており、その生肉からHEV-RNAが検出され、

しかも患者のHEV-RNAと塩基配列が完全に一致し、野生動物から人間への感染が直接証明された⁴⁾。

A型と同様に貝類でも感染する可能性はあるが、本邦では今のところその報告はない。家族内の感染や施設内での集団発症は稀とされている。HEV-RNAは血液中からも証明されることから輸血による感染も起こりえる。日本においても輸血後に起こったE型肝炎の報告がある。

3) 診断

まずは疑うことが重要である。急性の原因不明の肝炎を見たら、E型は必ず除外すべき疾患である。E型肝炎の潜伏期間は2~9週で、平均6週と言われている。したがって、この期間にアジア、アフリカといった途上国への渡航歴があれば可能性は高くなる。しかしながら、国内でも感染するので、渡航歴のない症例でも疑う必要がある。動物の生肉の摂食は重要な病歴である。刺身でなくても網焼きなどで半煮えの状態ですれば感染が成立するので、このような病歴を丹念に聴取することが重要である。

血清学的診断はHEV抗体の証明による。対応抗原として、ORF2蛋白やウイルス様中空粒子などが用いられている。一般にIgGとIgMのHEV抗体があるが、E型急性肝炎の診断にはIgMクラス抗体の検出が必須である。IgGの抗体のみが

陽性の場合には感染の既往と考えてよい。しかしながら、抗体の特異性は十分に検証されていないために既往感染かどうかの判定は注意を要する。患者の血清中にHEV-RNAが検出されればE型急性肝炎の診断はより確実であるが、血清中には約2週間しか検出されない。したがって発症早期の血清を測定あるいは保存することが重要である。

4) 臨床像

急性の肝炎として発症するが、その重症度はさまざまで、不顕性感染から劇症化する症例までである。一般に小児では軽症で、成人は重症化する傾向がある。途上国では妊婦の重症化例が報告されているが、その原因はよく判っていない。とくに妊娠の後期に感染すると劇症化しやすく、母子ともに死亡率も高いと報告されている。先進国においては妊婦の重症化例の報告は検索した範囲内ではなかった。

本邦におけるE型肝炎は男性に多い。矢崎らは、札幌と北見の2つの病院を2001年1月から2002年12月の期間に受診した散発性急性肝炎38症例のうち10例(26%)がE型で、同時期に受診したA、BおよびC型急性肝炎患者は各々3(8%)、5(13%)、1例(3%)であったと報告している。これら10例はいずれも男性で、発症の1~2カ月前に豚レバーの焼肉を摂食しており、そのうち2例が劇症化し死亡している(表)⁵⁾。他の報告もほとんどが男性であり、中年以降の症例が多い。中高年男性に多い理由は良く判っていないが、豚などの動物の生肉の摂食がこれらの群に多いことが関係していると思われる。

日本において劇症肝炎に占めるE型の割合は約2%であるが、重症化の割合はA型と比較して高いと報告されている。また、慢性肝疾患患者がE型肝炎に罹患した場合は重症化しやすいと報告されている。

5) 治療と予防

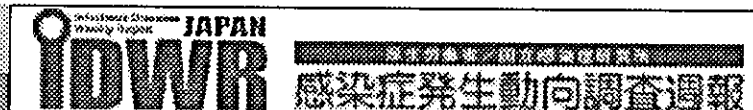
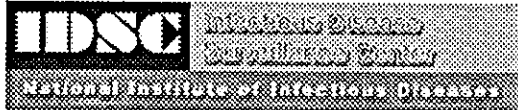
E型肝炎に対する特別な治療はない。安静のみで軽快する症例が多いが、劇症化した場合は肝移植を含めた集中治療が重要である。ワクチンはいずれ開発されるであろうが、今のところ感染経路をよく理解して、それを予防するしかない。

途上国に旅行する際は生物の摂食は避けるべきである。生水は当然であるが、料理はよく火を通したものを食べる必要がある。また、国内においても生肉の摂食は避け、特にレバーは十分に火を通してから食すべきかと思われる。

文 献

- 1) 岩波栄逸, 他: ウイルス性肝炎 D型肝炎の疫学. 肝胆膵 23:393-398, 1991.
- 2) Watanabe H, et al: Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease. J Gen Virol 84: 3275-3289, 2003.
- 3) Takahashi M, et al: Swine hepatitis E virus strains in Japan from four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. J Gen Virol 84: 851-862, 2003.
- 4) Tei S, et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 362: 371-373, 2003.
- 5) Yazaki Y, et al: Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. J Gen Virol 84: 2351-2357, 2003.

V. ホームページ情報、新聞報道等



[感染症の話トップページへ](#)



感染症の話

2004年第13週号 (2004年3月22日~28日) 掲載

◆E型肝炎

E型肝炎は、従来、経口伝播型非A非B型肝炎とよばれてきたウイルス性の急性肝炎で、その病原体はE型肝炎ウイルス (HEV) である。E型肝炎の致死率はA型肝炎の10倍といわれ、妊婦では実に20%に達することがある。また、日本、ヨーロッパ諸国、北米大陸においては非A非B型肝炎といえばC型肝炎を意味するが、発展途上国では事情が異なり、大部分はE型肝炎であるといわれる。E型肝炎はアメリカ、日本、ヨーロッパ等の先進各国では散発的に発生し、その大半は輸入感染症と考えられてきた。しかし最近、アメリカ、日本において全く渡航歴の無いE型急性肝炎患者が見つかるようになってきたことから、従来、非流行地と思われる地域にもHEVは既に土着していると考えられる。

疫学

HEVはアジアにおける流行性肝炎の重要な病因ウイルスである。中央アジアでは、E型肝炎はA型肝炎と同じく秋にピークに達するが、東南アジアでは雨期に、特に広い範囲の洪水の後に発生する。伝播は糞口経路で、主に水系感染である。1955年、ニューデリーで共通感染源による流行が発生したが、これは飲用上水の糞便汚染が原因であった。この流行では、黄疸性肝炎と診断された症例だけでも29,000人に及んだ。これに似た水系感染流行がインド、中央アジア、中国、北アフリカ、メキシコなどでも報告されている。

E型肝炎の多発地域でのIgG抗体保有率は通常80%以上である。一方、E型肝炎の非流行地域と考えられている日本で、900人の健康人のIgG抗体保有率をELISA法で調べたところ、地域間に抗体保有率の差が見られたが、平均抗体保有率は5.4%であった。ヒト以外の動物では、アメリカをはじめ、日本、台湾、中国、韓国、インド、ネパール、カナダ、オーストラリア、スペインなどの国々の豚から血中HEV抗体が検出されている。豚以外の動物では鶏、犬、ラット、牛、羊、山羊、ニホンザルなどでやはり血中HEV抗体が報告されており、多くの動物がHEVに暴露されている可能性がある。一方、HEV遺伝子が検出されたのは豚、ラット、それにシカだけである。

現在、HEVにはG1からG4まで4つの遺伝子型が報告されているが、理由は不明であるが、豚から検出された遺伝子型はG3とG4だけである。

感染実験では、種を超えてHEVの感染が成立するとの報告がいくつかある。G3とG4のヒト由来HEVをブタに静脈注射すると、臨床的には無症状に経過するが、肝組織は明らかな肝炎を呈し、血液、肝臓などの組織からHEVの遺伝子が検出される。ヒトHEVに対する抗体も急速に上昇する。このことから、ヒトHEVがブタで複製することが示唆されている。興味深いことに、G1とG2のHEVでは感染が成立しない。つまり、遺伝子型によって、HEVの宿主に対する感受性が異なることが推測される。ブタ由来のHEVがヒトに感染するかどうかはまだ明らかではないが、ブタ由来のHEVを接種したアカゲザルではウイルス血症がおり、便にウイルスが排泄される。

わが国でも、イノシシの生レバーの摂食が見られる急性型肝炎での死亡例が報告されるなど、これまでに動物由来のHEVがヒトに感染することを間接的に証明する症例がいくつか報告されている。市販の豚レバーを調べた結果、1.9%

Updated Info

この記事は
2004年第19週
を改訂して発行
しました。

からHEV遺伝子が検出され、さらに10人のE型肝炎患者について豚レバーの摂取歴を調べたところ、発症の2～8週間前に9人の患者が生豚レバー、あるいは加熱不十分の豚レバーを食べたことがあると答えている。また、野生のシカ肉を生で食べた4人がE型肝炎を発症したことが報告され、患者血清と残存したシカ肉から、ほぼ同じ配列を持つG3の遺伝子が検出されている。これは、動物からヒトに感染することが直接証明された初めて症例でもある。このように、E型肝炎が人獣共感染症である可能性が強く示唆されている。しかし、シカの抗体保有率やHEV保有状況などはまったく把握されておらず、感染状態は依然として不透明である。

病原体

HEVは直径約38nmのエンベロープを持たない小型球形のウイルスで、内部に約7.2Kbのプラス一本鎖RNAを遺伝子として持っている。形態学的にはノロウイルスに類似し、かつてカリシウイルス科に分類されていた。しかし、ウイルス遺伝子上のウイルス蛋白の配置、特に非構造蛋白の機能ドメインの配置がカリシウイルスとは全く異なることが明らかになり、2002年の国際ウイルス命名委員会では一時的に、「E型肝炎様ウイルス属（“Hepatitis E-like viruses”；一時的な命名であるので、ダブルクォーテーションでくくられる）に分類されている（<http://www.ictvdb.iacr.ac.uk/ictv/frfstg.htm>）。

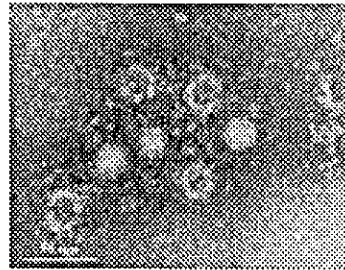


図1. HEV粒子の電子顕微鏡像 直径は約38nmである。この図では抗体によってウイルス粒子が凝集しているように見える。

HEVが効率よく増殖する培養細胞系は確立されておらず、その複製機構はあきらかではない。チンパンジー、タマリン、ミドリザルのほか、アカゲザル、カニクイザルなどが感受性を示す。これら感染サル胆汁中には多量のウイルスが排泄され、研究の出発材料として有用である。精製ウイルスの塩化セシウム平衡密度勾配遠心法での比重は 1.35g/cm^3 、蔗糖密度勾配遠心法での沈降定数は $176\text{ s} \sim 183\text{ s}$ である。図1に感染サルの胆汁中にみられたウイルス粒子を示す。

臨床症状

他の肝炎ウイルス同様、HEVにとって肝臓が主たるターゲット器官と考えられる。E型肝炎の臨床症状はA型肝炎と似ている（図2）。潜伏期間は15～50日、平均6週間で、これは平均4週間といわれるHAV感染の潜伏期に比べ、やや長い。ボランティアに糞便材料を経口投与した実験では、投与後約5週間で発症が見られている。悪心、食欲不振、腹痛等の消化器症状を伴う急性肝炎を呈する。症状としては、褐色尿を伴った強い黄疸が急激に出現し、これが12～15日間続いた後、通常発症から1カ月を経て完治する。

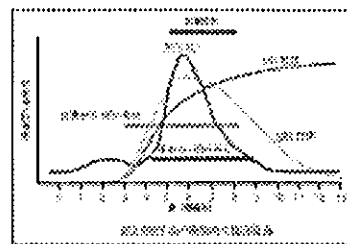


図2. E型肝炎の典型的な臨床経過

黄疸に先立ってウイルス血症が出現し、ウイルスは便へも排泄される。A型肝炎と同様、E型肝炎は慢性化しないが、稀にIgM抗体が長時間持続したり、便中への排泄を伴って長期間ウイルス血症状態が続く例も見られる。

E型肝炎の特徴の一つとして、妊婦で劇症肝炎の割合が高く、致死率が20%にも達することがある。母子感染に関してははっきり分かっていないが、治療した妊婦の胎児発育には影響がないとする報告がある。HEV感染による致死率は1～2%であるが、これもHAVに比べ10倍の高さである。E型肝炎の罹患率は、大流行でも散発例でも青年と大人（15～40歳）で高い。小児における不顕性感染はA型肝炎

と比べて低く、対照的である。E型肝炎での肝臓の病理所見は、急性期の組織学的病変を示す。胆汁うっ滞性の肝炎像は一つの特徴である。

病原診断

各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて、共通のプライマーを設計し、これを用いたRT-PCRで遺伝子増幅が可能になっている。使われるプライマー、増幅領域は各研究グループで異なっているが、よく使われる領域はORF1のN末端の500塩基、およびORF2の中間部分500塩基である。通常、患者血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によってRNAの検出率は異なるが、RNAの検出期間は発症後の2週間程度と考えられる。しかし、発症1カ月後に検出されたケースも報告されている。増幅される領域の塩基配列を系統解析することによって遺伝子型を同定できるので、ウイルスの感染源の手がかりにもなる。ただし、HEVの遺伝子はRNAであるため、検出感度はサンプルの保存条件などに左右される。

また、操作中のコンタミにも十分な注意を払う必要がある。

肝炎を発症した時点で、HEVに対する特異的な血中IgM抗体が大量に産生されるので、診断にはこのIgM抗体の検出が迅速、かつ最も確実である。抗原には組換えバキュロウイルスで作製した、平均密度1.285g/cm³、直径約23~24nmの中

空粒子を用いる(図3)。この粒子を用いたELISAによって、急性期の患者血清と感染サル血清からHEVに特異的なIgMとIgG抗体を、回復期の患者血清と感染サル血清からIgG抗体を検出することができる。また、この粒子を免疫原として作製した高力価血清を用いて、患者糞便からHEV抗原を特異的に検出するELISAも開発されている。したがって、この中空粒子は、ネイティブな粒子に近い抗原性と免疫原性を持つ粒子であることも明らかになった。

海外ではAbbott、Gene Labなどから診断薬が販売されているが、わが国へは輸入されていない。上記の中空粒子を用いたELISAは市販されていないが、血清診断は下記で行政検査として受け付けている。

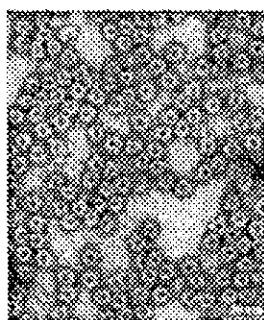


図3 . HEV のウイルス様中空粒子 (VLP)

組換えバキュロウイルスでウイルス構造蛋白 (ORF2) を発現することによって、この粒子を無限に産生することができる。直径は約24nmである。

【連絡先】

国立感染症研究所ウイルス第二部第一室
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1
電話 : 042-561-0771 (内線357)
ファクス : 042-561-4729、あるいは042-565-3315
電子メール : ntakeda@nih.go.jp

治療・予防

治療としては、他の急性肝炎と同様に対症療法のみである。劇症肝炎に対しては、血漿交換などによる治療が必要となる。一般的な予防としてはA型肝炎と同様に、汚染地域と考えられる地域に旅行する場合に、飲料水、食物に注意し、基本的には加熱したもののみを摂取するように心がける。ワクチンはまだ開発されていない。

感染症法における取り扱い

平成15年11月に感染症法が改正され、従来の「急性ウイルス性肝炎」は4類感染症の「E型肝炎」、「A型肝炎」、および5類感染症の「ウイルス性肝炎 (E型肝炎)