

佐久川：いや、イタチの仲間かな？
三代：ま、それは調べりゃわかるんで、でも、どっちにしてもネズミは食べるでしょう。
溝上：そうすつと、やはりネズミから？……だけどさ、ネズミからはどうして皆さんウイルスが採れないの？
三代：ネパールでは採れてますよ。
溝上：感染させることは出来るんですか？
岡本：ラットでは感染実験が上手く行ったという報告があります。
三代：あつ、ネコからは未だRNAが採れませんか、岡本先生？
岡本：はい。未だです。
三代：今のネコの話もそうですけど、RNAは未だ採れてないけども、抗体は証明されているという動物がいっぱいいる訳ですよ。HEVは、そういう意味でも、まだまだやるのが残されています。時間が来たし、大体語り終えた気がしますから、今日の座談会はこれで終りに致します。有難うございました。



後記(三代)：座談会の面白さは、本来なら活字にはしないであろうような発言がつい出てしまうところにある。不用意に、間違ったデータを喋ってしまうこともある。そういうファジーな部分をば編集段階で全て修正し、最終的に微塵の瑕瑾もない記録に仕立て直してしまうことも勿論可能だが、そういう事後編集は極力避けた(少しはした)。敢えて避けた理由は、これを読んだ読者からの『ツッコミ』を期待したからである。

そういう意味で、これはスキだらけの座談会記録である。「これはオフレコの話だけ」と前置きがあった発言すら、全部ではないが、載せている(勿論、発言者の了解は取った)(註：取ってないのもある(溝上))。「ウワッハッハッハッ」という笑い声さえ載せた。「……」という沈黙も。

情報だけが欲しいなら、論文を読めばいい。でも、論文には笑い声など載っていない。何故そこで笑ったのか、何故そこで沈黙したのか、そういうイントロンに存在する意味を汲み取って頂ければ本望である。

5. Hepatitis E virus

岡本 宏明

はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus, HEV)の感染に起因する急性肝炎であり,世界中に遍在している¹⁾. HEVは主として糞口(fecal-oral)の感染様式をとることから,衛生環境が整備されていない熱帯・亜熱帯に位置するアジア・アフリカの国々では,雨期の河川の氾濫に伴う水系感染(water-borne transmission)による大小様々な規模の流行が,これまでに頻りに繰り返されてきた. 2004年にもスーダンやイラクで大規模なE型肝炎集団発生が報じられている¹⁾. 一方,上下水道が完備され衛生環境が整った先進諸国では,従前,E型肝炎は「輸入感染症」としてまれに見出される程度であった.ところが,流行地域への渡航歴がない米国在住の急性肝炎患者から,1997年に新種のHEVが分離されたことが契機となって²⁾,必ずしも輸入感染のみならず,国内感染(domestic infection)によるE型肝炎も存在することが先進国で次第に判明してきた.わが国でも2001年以降,海外渡航歴のない患者での散発性E型肝炎の存在が認識されるようになり^{3,4)},ブタや野生動物の肉・内臓摂食後のE型肝炎発症事例が報告されたこともあって^{5,6)},E型肝炎は「人畜(獣)共通感染症(zoonosis)」の一つとして注目を集めるとともに,2003年11月5日から施行された改正感染症法において,診断後直ちに届け出ることが義務づけられている4類感染症に分類されている.

HEVのウイルス学的分類

HEVはエンベロープを持たない直径29~34 nm(約30 nm)の小型球状粒子である.ゲノムは5'末端にキャップ構造があり,3'末端にポリ(A)が付加された約7200塩基長の1本鎖(プラス鎖)RNAである.3つのORF(ORF1, ORF2, ORF3)が存在し,ORF2領域にキャプシド蛋白質がコードされている.以前は,形態学的な類似性からカリシウイルス科に分類されていたが,ウイルス遺伝子RNAの構造や配列の違いに基づいて,最近,新規のウイルス科(属)のヘペウイルス科(ヘペウイルス属)に分類された⁷⁾([http://www.ncbi.nlm.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_hepev.htm)

[nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_hepev.htm](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_hepev.htm)).

HEVの血清型と遺伝子型

HEVの遺伝子配列は多様性が顕著であり,これまでに8種類や12種類に分類する案などいくつかの遺伝子型分類案が提唱されてきたが^{8,9)},最近是全塩基配列が互いに約25%異なることを基準にして,I型からIV型(ローマ数字で表記),あるいは1型から4型(アラビア数字で表記)までの4種類の遺伝子型に大別する方法が一般的である.なお,最新の国際ウイルス命名委員会第8次報告により,後者の表記が提唱されている⁷⁾.一方,キャプシド蛋白質のアミノ酸配列は一致率が約90%以上と高く,1型HEVや3型,4型HEVの感染患者でも,検出用の遺伝子組み換え抗原は1型でも3型でも,また4型でも遺伝子型の違いによらず,HEV抗体の検出率にほとんど差異が認められない.したがって,血清型に関しては,3型や4型のHEV株が分離される以前から想定されていたように,1種類と考えて良さそうである.

HEVの遺伝子型分布には明瞭な地域特異性がある⁹⁾.アジア・アフリカ諸国のE型肝炎流行地域に分布するHEV株は1型,メキシコでの1986年の集団発生に関与したHEV株,およびナイジェリアで1997年から1998年にかけて10例の散発性E型肝炎患者から分離されたHEV株は2型に分類されている.そして,1997年以降,米国,アルゼンチン,英国,イタリア,オーストリア,ギリシャなどの欧米諸国,オーストラリア,韓国などの散発性急性肝炎患者から分離されたHEV株は3型に分類されている.中国は1型HEVの主たる侵淫国の一つであるが,散発性E型肝炎患者の一部から2000年に同定された新種のHEV株は,4型に分類されている.台湾やベトナムでも同様に,散発性E型肝炎患者から4型HEVが分離されている¹⁰⁾.

わが国では,3種類の遺伝子型のHEVが分離されており,多い順に3型,4型,1型となっている.インドやタイ,中国,ネパール,バングラディッシュなどの流行地で感染し帰国後に「輸入」E型肝炎を発症した患者から主として1型HEVが分離されている.もちろん例外もあり,ベトナムで生貝を摂食し,帰国後E型

肝炎を発症した患者から4型 HEV が分離されたという事例もある¹¹⁾。本症例から分離された HEV はベトナムの散发性急性肝炎患者から分離された4型 HEV (V091株)と最もホモロジーが高く、98.8%の一致率であり、わが国で分離された4型 HEV とは87.1-89.3%の一致率を示すに過ぎなかった。一方、海外渡航歴がなく、国内で感染したと想定されるわが国のE型肝炎患者から分離される HEV 株の多くは3型に分類されている。しかし、北海道のE型肝炎患者では4型 HEV の頻度が高い¹²⁾。それら国内感染のE型肝炎患者から分離される3型や4型の HEV はいずれも日本固有株であると推測される。詳しく検討すると、わが国の3型 HEV は、便宜的に、明瞭な集簇性を示し古くから国内に土着していたと想定される1群(3j-1)、米国株と近い関係にあり、なかには分子系統樹上米国株と混在し識別できにくい株もある1群(3j-2)、そしてスペインやオランダ、ギリシアなどのヨーロッパ株に比較的近い関係にある株の1群(3j-3)に細分できるように思われる(Fig. 1)。ちなみに、わが国で1979年および1982年の国内感染例から分離された HEV 株(HE-JHD 1979株と HE-JO-1982株)はともに3j-1型である^{13, 14)}。また、わが国の4型 HEV 株は中国株や台湾株、ベトナム株とは異なる固有のクラスター(便宜的に4j)を形成している。

動物での HEV 感染とその遺伝子型

サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ブタ、イノシシ、シカ、イヌ、ネコ、ネズミなどの種々の動物から HEV 抗体が検出されているが、ウイルス遺伝子が同定されているのは、現時点ではブタとイノシシ、シカ、ネズミ、そしてニワトリの5種類のみである^{5, 15-18)}。ネパールで捕獲された4頭の野生ドブネズミの血清から同国のE型肝炎患者由来の HEV と、ORF 2領域の405塩基の配列において95-96%の一致率を示す1型 HEV が分離されたという報告があるが¹⁷⁾、それに続く報告は世界のどこからも未だない。ニワトリからも HEV が分離されているが、このトリ HEV はヒトおよびブタから分離されている HEV との塩基配列の一致率が約50%に過ぎず、サルには感染しないことが感染実験によって明らかにされている¹⁸⁾。したがって、トリ HEV はヒト HEV とは別種と考えられる。

先進諸国や途上国に拘わらず、ブタでは HEV 感染が蔓延しており、その遺伝子型は3型か4型のどちらかである。興味深いことに、ヒトでの HEV 感染が蔓延し、流行地として知られている国々ではヒト由来 HEV とブ

タ由来 HEV の遺伝子型に乖離が見られる(Table 1)。すなわち、タイでは、ヒトで1型 HEV によるE型肝炎の流行が認められるのに対して、ブタからは3型 HEV が分離され¹⁹⁾、インドやインドネシアもヒトでは1型 HEV の感染が認められるのに対して、ブタからは4型 HEV が分離されている^{20, 21)}。さらにメキシコでは、ヒトでの HEV 株は2型であるのに対して、ブタからは3型 HEV が分離されており¹⁹⁾、ヒトで維持されている HEV 株とブタで維持されている HEV 株の遺伝子型が異なることを示唆している。一方、衛生環境が整備され、E型肝炎が散发性、あるいはまれに小規模の集団発生としてのみ認められる先進国では、ヒト由来 HEV とブタ由来 HEV の遺伝子型が3型ないし4型で一致しているだけでなく、相互に酷似した塩基配列をもつ HEV 株の組み合わせが見出されている。Table 2に例示するように、米国やスペイン、中国、台湾のブタから分離された HEV は、それぞれの国のE型肝炎患者から分離された HEV と遺伝子配列の類似性が最も高いことが知られている^{15, 22-24)}。

わが国のブタ由来 HEV は、E型肝炎患者から分離されている HEV と同様に、3型、あるいは4型に分類され、さらに患者由来 HEV と同様に4つのクラスターに分類される²⁵⁻²⁷⁾。しかも、4つのクラスターそれぞれに遺伝子配列の高い一致率を示すヒト由来 HEV とブタ由来 HEV のペアが見出されており、3j-1型、3j-2型、3j-3型ではORF 2領域の412塩基長の配列において、それぞれ最高98.8%、100%、98.3%の一致率である(Table 2)。

4j型では全塩基配列(7240塩基長)の一致率が99%と極めて高い値を示すヒト由来 HEV とブタ由来 HEV のペアが見つかった²⁸⁾。ヒト由来の HEV 株(HE-JA 1)は北海道在住の海外渡航歴のない散发性急性E型肝炎患者から分離され、ブタ由来の株(swJ 13-1)は北海道にある養豚場のブタから分離されたものであり、両分離株のORF 2およびORF 3のアミノ酸配列は100%の一致率であった。

北海道ではE型肝炎の患者数が国内で最も多く、生か生に近い状態のブタ肝臓や腸管“ホルモン”の摂取後のE型肝炎発症事例が多く知られている^{4, 6, 29)}。加えて、E型肝炎患者が居住する地域の食料品店で販売されていた生の食用ブタ肝臓の363個のうち7個(1.9%)から3型ないし4型の HEV RNA が検出され、実際にブタ肝臓を摂食したあとにE型肝炎を発症した道内の患者のなかには、その患者由来の HEV 塩基配列

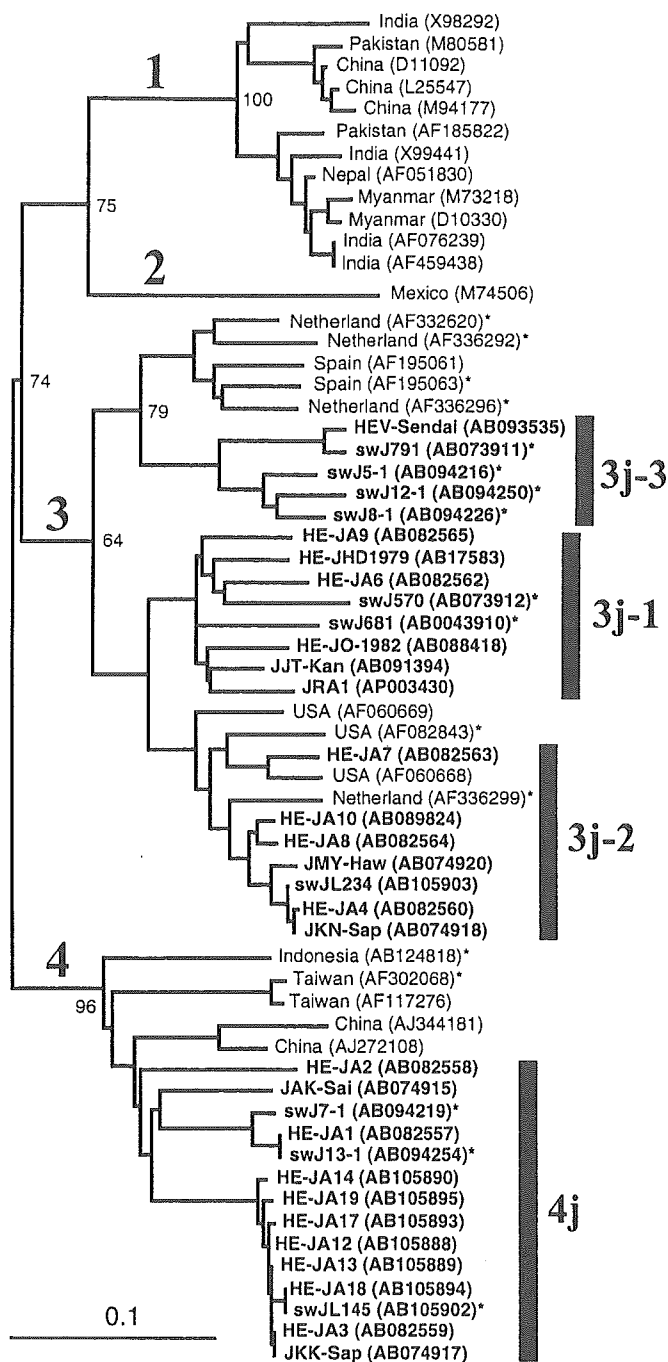


Fig. 1 Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method based on the partial nucleotide sequence of the ORF 2 region (298 nt) of 61 HEV isolates. In addition to 34 representative isolates recovered from patients with hepatitis E and viremic pigs in Japan which are indicated in bold type, 27 reported HEV isolates of genotypes 1-4 whose common 298-nt sequence is known are included for comparison. Accession nos. for all HEV isolates are shown in parentheses. The name of the country where the HEV strain was isolated is shown for HEV isolates of non-Japan origin. Asterisks denote swine HEV strains. Bootstrap values are indicated for the major nodes as a percentage obtained from 1000 resamplings of the data.

Table 1 Detection of genotype 3 and 4 swine HEV RNA from serum and fecal samples of pigs in different geographic regions

Country	Pig age	HEV RNA No. positive/ no. tested (%)	Swine HEV genotype	Human HEV genotype in the country
Thailand	1-6 months	10/46 (22)	3	1
India	2-24 weeks	13/284 (5)	4	1
Indonesia	2-7 months	1/99 (1)	4	1
Nepal	Mixed	3/47 (6)	ND	1
Mexico	2-4 months	8/125 (6)	3	2
China	2-4 months	28/90 (31) ^a		
	<3 months	2/10 (20)	4	1,4
Taiwan	Adult	3/253 (1) ^a		
	<2 months	0/11	4	4
	2 months	3/67 (4)		
	3-4 months	3/255 (1)		
	5-6 months	2/112 (2)		
USA	2-4 months	34/96 (35) ^a	3	3
Spain	Mixed	6/12 (50) ^a	3	3
Canada	2 months	3/6 (50) ^a	3	None
Netherlands	3-9 months	25/115 (22) ^a	3	3
New Zealand	7 weeks	0/17 ^a	3	3
	10 weeks	10/21 (48) ^a		
	12 weeks	7/7 (100) ^a		
Korea	1-4 months	3/128 (2)	3	None
Japan	1 month	0/218	3,4	1 ^b ,3,4
	2 months	11/378 (3)		
	3 months	145/1,060 (14)		
	4 months	34/360 (9)		
	5 months	2/387 (0.5)		
	6 months	0/386		

ND, sequence not determined.

^a Fecal samples^b The genotype 1 HEV strains isolated in Japan were identified from patients with "imported" hepatitis E who had had a history of traveling to endemic countries in Asia.**Table 2** Comparison of nucleotide sequences between HEV isolates recovered from patients with hepatitis E and those from pigs in the country where the patients lived

Country	HEV isolate from:		Nucleotide sequence		HEV genotype
	Human	Pig	Length compared	Identity	
USA	US2	Meng	7242 nt	91.8%	3
Taiwan	TW8E-2	TW11SW	304 nt	99.0%	4
Spain	VH2	E11	304 nt	94.0%	3
China	T1	G8	300 nt	99.3%	4
Japan	HE-JA1 (Hokkaido)	swJ13-1 (Hokkaido)	7240 nt	99.0%	4
	HE-JA18 (Hokkaido)	swJL145 (Hokkaido, raw liver ^a)	824 nt	100%	4
	HE-JA9 (Fukushima)	swJ18-3 (Akita)	412 nt	98.8%	3 (3j-1)
	HE-JA4 (Hokkaido)	swJL234 (Hokkaido, raw liver ^a)	824 nt	98.9-100%	3 (3j-2)
	HE-JA7 (Iwate)	swJIW9 (Iwate)	412 nt	98.8%	3 (3j-2)
	HEV-Sendai (Miyagi)	swJ791 (Tochigi)	412 nt	98.3%	3 (3j-3)

^a HEV isolate recovered from raw pig liver sold in grocery stores as food in Hokkaido.

Table 3 Genotype distribution of HEV isolates recovered from wild deer or boars in Japan

Prefecture	Animal species	Isolate name (accession no.)	HEV genotype
Wakayama	Wild boar	Sakai 9 ^a	3
Hyogo	Wild boar	JBOAR1Hyo04 (AB189070)	3
	Wild deer	JDEERHyo03L (AB189071)	3
Saga	Wild boar	wbJSG1 (AB180052-5)	3
Okinawa	Wild boar	wbOK126 (AB194830), wbOK128 (AB194831)	4

^a Miyoshi T, et al. *Kanzo* 45 : 509–510, 2004.

Table 4 Comparison of various features between patients with HEV genotype 3 and those with HEV genotype 4.

Feature	Patients with HEV of:		P value
	Genotype 3 (n=7)	Genotype 4 (n=25)	
Age (yr)	46.9±15.0	59.3±13.4	NS ^a
Male %	71.4	84.0	NS ^b
Physical findings [no.(%)]			
Jaundice	4(57.1)	23(92.0)	NS ^b
Hepatomegaly	0	6(24.0)	NS ^b
Splenomegaly	1(14.3)	1(4.0)	NS ^b
Laboratory data			
Total bilirubin (mg/dl)			
At first examination	3.0±2.6	8.6±6.7	0.0022 ^a
At peak	5.8±5.7	11.7±9.1	NS ^a
ALT (IU/l)			
At the initial examination	1294±954	2363±1493	0.0373 ^a
At peak	1577±886	2590±1380	0.0338 ^a
AST (IU/l)			
At the initial examination	1041±817	1963±1488	0.0453 ^a
At peak	1310±836	2098±1384	NS ^a
Lowest PT%	94.9±20.4	72.5±27.0	0.0340 ^a
Lowest PT% of ≤40% [no.(%)]	0	7(28.0)	NS ^b
Fulminant hepatitis [no.(%)]	0	2(8.0)	NS ^b

NS, not significant. ^a Welch's *t*-test. ^b Fisher's exact probability test.

(Modified from Mizuo, et al.²⁹)

とブタ肝臓由来 HEV の塩基配列が 98.5–100% (3 型), ないし 100% (4 型) の一致率を示す例も認められた (Table 2)⁶).

わが国では, 野生のイノシシ, シカの肉や内臓を摂食したあとの 3 型ないし 4 型 HEV の感染による E 型肝炎発症事例も報告されている^{5, 30, 31}). そして, 実際に兵庫県や和歌山県, 佐賀県, 沖縄県などで捕獲された野生イノシシやシカの一部から 3 型あるいは 4 型 HEV が分離され (Table 3)^{5, 32}), ブタ以外にも複数種の動物が感染源となりうるということが明らかにされている。

HEV の遺伝子型と病態との関係

HEV の遺伝子型と E 型肝炎の病態との関係については興味深いデータが得られており, 3 型 HEV 感染例に比べて 4 型 HEV 感染例の方がより重症度が高いという傾向がある²⁹). すなわち, 初診時, あるいはピーク時の総ビリルビン値やトランスアミナーゼ値が 4 型 HEV 感染例で有意に高く, 経過中のプロトロンビン活性の最低値は 4 型 HEV 感染例の方が有意に低く, より重症であることが示されている (Table 4). 国内感染の E 型肝炎症例のなかで, 3 型 HEV 感染例の占める頻度が明

らかに高いが、これまでに報告されている E 型劇症肝炎の 9 例中 7 例が 4 型 HEV の感染例であることは、重症化と遺伝子型 4 との関連性を強く示唆している (6. 33~35)。

おわりに

ウイルスの遺伝子型分類は感染ルートの解明のみならず、当該ウイルス感染による疾患病態の差異を把握する手段としても有用であり、既知の多くのウイルス感染症において、遺伝子型の違いによって治療薬剤に対する反応性や疾患病態の重症度が異なることも知られている。HEV 感染においても、3 型よりも 4 型の方がより重症度の高い肝炎を惹起しやすいことが分かってきた。HEV の遺伝子型の臨床的意義を明らかにするうえで、今後の更なる症例の蓄積と、そのウイルス学的分子機序の解明による裏づけが重要である。

文 献

- 1) Emerson US, Purcell RH. Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2367—8
- 2) Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, et al. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clinic Proc* 1997 ; 72 : 1133—6
- 3) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, et al. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001 ; 287 : 9—12
- 4) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 3209—18
- 5) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003 ; 362 : 371—3
- 6) 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* 2003 ; 84 : 2351—7
- 7) Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, et al. Hepevirus. In: *Virus Taxonomy, The Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Edited by Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Elsevier/Academic Press, London, 2004, p851—5
- 8) Wang YR, Ling R, Erker JC, et al. A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol* 1999 ; 80 : 169—77
- 9) Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 2001 ; 65 : 282—92
- 10) Hijikata M, Hayashi S, Trinh NT, et al. Genotyping of hepatitis E virus from Vietnam. *Intervirology* 2002 ; 45 : 101—4
- 11) Koizumi Y, Isoda N, Sato Y, et al. Infection of a Japanese patient by genotype 4 hepatitis E virus while traveling in Vietnam. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 3883—5
- 12) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 2003 ; 42 : 1065—71
- 13) Aikawa T, Kojima M, Takahashi M, et al. Identification of indigenous hepatitis E virus from a Japanese patient who contracted sporadic acute hepatitis in 1982. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 1535—6
- 14) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, 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* 2004 ; 74 : 563—72
- 15) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 9860—5
- 16) Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 5371—4
- 17) 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.* 2002 ; 40 : 4493—8
- 18) Huang FF, Sun ZF, Emerson SU, et al. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian

- HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol* 2004 ; 85 : 1609—18
- 19) Cooper K, Huang FF, Batista L, et al. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 1684—8
- 20) Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, et al. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol*. 2002 ; 36 : 417—25
- 21) Wibawa ID, Muljono DH, Mulyanto, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among apparently healthy humans and pigs in Bali, Indonesia : Identification of a pig infected with a genotype 4 hepatitis E virus. *J Med Virol* 2004 ; 73 : 38—44
- 22) Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, et al. A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol* 1999 ; 80 : 681—90
- 23) Wu JC, Chen CM, Chiang TY, et al. Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: two-year survey in Taiwan. *J Med Virol* 2002 ; 66 : 488—92
- 24) Pina S, Buti M, Cotrina M, et al. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 826—33
- 25) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 289 : 929—36
- 26) 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* 2003 ; 84 : 851—62
- 27) Takahashi M, Nishizawa T, Tanaka T, et al. Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *J Gen Virol* 2005 ; 86 : 1807—13
- 28) 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* 2003 ; 84 : 1245—51
- 29) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 2005 ; 76 : 341—9
- 30) 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* 2003 ; 188 : 944
- 31) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 869—70
- 32) Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 5371—4
- 33) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1456
- 34) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al. A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol Res* 2003 ; 25 : 213—8
- 35) Kato M, Taneichi K, Matsubayashi K. A min-outbreak of HEV infection in those who enjoyed Yakiniku party: one died of fulminant hepatitis. *Kanzo* 2004 ; 45 : 688

特集 肝炎診療を見直す

[座談会]

肝炎診療を見直す

井廻 道夫 熊田 博光 西原 利治 三代 俊治

別刷

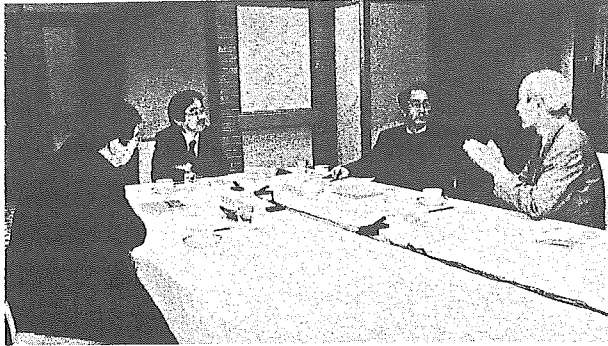
日本医師会雑誌

第134巻・第4号

平成17(2005)年7月

座談会

肝炎診療を見直す



井廻 道夫 昭和大・第2内科=司会

熊田 博光 虎の門病院

西原 利治 高知大・消化器病態学

三代 俊治 東芝病院

(発言順)

平成17年3月1日(火)収録

井廻(司会) この数年でウイルス肝炎に対する治療法がだいぶ変わり、新しい薬が入ってきました。そしてC型肝炎、B型肝炎の診断指針、治療指針が新しくできています。

また、最近では生活習慣病として非アルコール性脂肪肝炎が話題となっていますし、もともと外来の急性肝炎と思われていたE型肝炎が日本にも古くから存在し、しかも劇症肝炎を起こすということが新聞などで取り上げられ、注目されています。

そこで、本日は肝炎診療を見直すということで、この分野の専門の先生方に現況をお話していただきたいと思えます。

■ C型慢性肝炎の治療

● 治療指針の変遷

井廻 最初にウイルス肝炎についてですが、現在は治療法が非常に進歩してきています。まずC型肝炎の治療について、熊田先生からお願いします。

熊田 C型肝炎ウイルスは1989年に見つかり、日本では1992年、世界に先駆けてイン

ターフェロン療法の保険診療が行われるようになりました。当時はC型肝炎が治ってしまうということで注目を浴び、インターフェロン療法が盛んに行われて、大体30%の人が治癒しました。

その時点で、インターフェロンによってどういう人が治って、どういう人が治らないかという疑問が出てきて、はっきりしてきたのが、C型肝炎ウイルスはいくつかのサブタイプに分けられるということです。また、ウイルス量も測定可能になりまして、ウイルス量が100Kcopies/ml以上を高ウイルス量のC型肝炎、以下を低ウイルス量と分類するようになりました。

この分類で治療結果をみてみますと、グループ1 (genotype 1a, 1b) でウイルス量が100Kcopies/ml以上の人は非常に治りにくい。ですから当初、インターフェロン療法がよく行われて、治りやすかったのは、グループ1でウイルス量が多い人以外ということが分かりました。

そしてほぼ10年間は同じような経過でしたが、2001年12月に抗ウイルス薬リバビリ

で、脂肪肝になりやすい日本人は NASH にも罹患しやすいのではないかと推論が可能ではないでしょうか。

井廻 しかも、肥満がどんどん増えてきているということになると、これからは糖尿病などいわゆる生活習慣病と同じような対策が必要になるわけですね。

西原 非常に大切だと思います。遺伝子を検索することによって、未病の時期に脂肪肝や肥満になりやすい体質を簡単にチェックできるようになったのです。

脂肪肝になりやすい、生活習慣病になりやすい体質をもった人がどのように生活習慣病対策をとるか、生徒自身が考える機会を教育の現場で作り出させていただくことこそが、これからの生活習慣病対策の1つの方向性ではないかと思えます。

井廻 肥満になりやすい人には、きちんと生活指導をするということですね。

西原 肥満になってから減量するのは大変難しいので、肥満になる前に「肥満になりやすい体質かどうかを調べることも可能です」、「もし、あなたが肥満になりやすい体質をもっていたらどうしたら防ぐことができるか考えてみましょう」といったメッセージを若者に伝えることが、肥満の予防であり、生活習慣病の予防に直結するのではないかと期待しています。

井廻 肥満になっても、肝障害がない人もいますね。

西原 はい、確かにそのような方は高度肥満の方にもいらっしゃいます。生活習慣病は単一の疾患ではなく、個人個人の体質や生活環境の重なり具合に応じて、たとえば心筋梗塞になりやすい人、糖尿病になりやすい人、あるいは脳梗塞になりやすい人などができてまいります。NASH の場合も、生活習慣病のな

かで肝臓が悪くなりやすい体質の人だとご理解いただければと思います。

三代 質問なのですが、脂肪肝になりやすい遺伝的な素質をもっている人が、アルコールを飲むとどうなりますか。

西原 実は、まだデータをもっていません。

三代 では、NASH の患者さんがアルコールを多量にどんどん飲んだらどうなりますか。病状の悪化は加速されますか。

西原 たぶんそうだと思います。肝障害が発生する機序はかなり違うと思うのですが、アルコールの過剰摂取の場合も脂肪肝の場合も、肝臓は過度の還元状態におかれるわけですので。

三代 NASH から ASH になってしまう。それとも ASH on NASH ですか。

西原 そうということですね。だから今は、少し太めの方がお酒を飲みながらチョコレートを食べる、そういう状況が少し問題だろうと思います。

三代 私はアルコールも好きなのですが、チョコレートも大好きです。ところが相当アルコールを飲んでも脂肪肝にならないのですよ。NASH にもならないし、ASH にもならないのですが、これは遺伝的なものでしょうか。

井廻 そうですね。やせた人にも脂肪肝はありますよね。ウイルスも陰性、銅代謝、鉄代謝、すべて問題ないけれども、腹部超音波検査を行ってみると著明な脂肪肝で、そして組織をみると NASH 像があるというのは、やはり遺伝的体質が非常に重要なのだと思います。

■ E 型肝炎

● 日本における実態

井廻 では E 型肝炎の話題に移りましょ

う。E型肝炎については新聞にも出て大きな話題となっていますが、2004年は一体何例くらい出たのですか。

三代 実際のところは分からないのです。

井廻 以前からあったのでしょうかけれども、急に話題になりましたよね。

三代 以前からあったのに気が付かないでいて、気が付いたのが最近なのか、本当に最近増えたのかということが大きななぞだったのですが、厚生労働省の研究班で初めてまとまった数の症例を集めることができました。1979年から2005年の1月まで含めて全部で193例です。いちばん若かった感染者は15歳で、いちばん年上は83歳です。男女比は4対1で男性が多い。

それから、年齢は50歳前後がちょうど平均値になりまして、30歳から70歳くらいまでの間が全体の90%くらいです。今まで教科書的にはE型肝炎はyoung adultの病気といわれていましたが、日本では中高年層が多かったわけです。

外国と比べてみましても、たとえばフランスにもE型肝炎の散发例が結構ある地域があります。フランスとスペインとの国境にピレネー山脈がありますが、その麓のミディ・ピレネー地方で、地方庁所在地がトゥールーズ、ルルドの泉などで有名な所です。そこは山岳地帯に入っていますから、ジビエ料理が有名なのです。

井廻 それはどういう料理ですか。

三代 野生動物を捕って食べるフランスの田舎グルメです。その地方ではわりにE型肝炎が起こっているのですが、2004年の11月のレポートによると、E型肝炎ウイルスのRNAが陽性だった症例をまとめてみたら、男女比が4対1で男、そして平均年齢が52歳と日本とピッタリ同じでした。

日本のデータに戻りますと、集めた193例のなかには不顕性感染、それから急性肝炎、急性肝炎重症型、劇症肝炎もいる。そのおのおのの категорияで年齢の頻度をとっていくと、明らかに重症度が増すに従って年齢も高くなってくる。つまり、かつてA型でいわれていたのと同じように、重症化にagingが関係しているといえます。

それからもう1つは、A型もE型もどちらも経口感染する肝炎ウイルスで、臨床的にも区別がつかないくらい似たウイルス同士なのですが、A型では明らかな季節性があります。しかしE型でみてみると、明らかに季節性がないのです。

最近増えたかどうかという問題については、集めた症例を横軸に年度をとって、縦軸に度数をとって引いてみると、明らかに最近のほうに山があるのです。しかし、これは調べ始めたのは最近であって、1979年や80年代の症例もあるにはあるが、それはたまたま保存血清があったものに関して調べ直して発見したもので、これを流行と解釈するのは危険だと思います。

井廻 E型肝炎は最近、急に増えたというわけではないと考えられるのですね。

三代 国立病院機構長崎医療センターの矢野公士先生たちが全国の二十何か所の国立病院を束ねた研究グループがありますが、定点観測をやっていますから、そのデータを信用すると、E型肝炎は1980年代くらいからコンスタントにあり続けている。最近増えたという傾向はないのです。ところが問題がありまして、このグループには北海道と岩手県の病院が抜けていたのです。流行地のデータが抜けていたわけですから、これも正確な状況を反映しているとはいえません。

それで、ウイルス遺伝子の型を調べたとこ

ろ、おもしろいことが分かったのです。それは、北海道は圧倒的に4型が多くて、本州は3型が多いのです。2003年に、私たちはE型肝炎ウイルスの変異速度を推定することができたのですが、それに基づいて名古屋市立大学の溝上雅史教授たちが分子時計法で解析した結果、3型も4型も日本に入ってきたのは1900年前後、日本が開国して肉を食べるようになったころのことです。

そして4型は最近の20年以内、札幌でいうと1992年くらいから急に拡散速度が速くなって広がり始め、一方、3型は本州でlow levelでコンスタントにあり続けている。4型はなぜか最近の北海道で、急に増え始める要因ができて増えているということではないかと思えます。

井廻 劇症肝炎は4型に多いのですか。

三代 4型に多いのです。不顕性感染、急性肝炎、急性肝炎重症型プラス劇症肝炎という3つのカテゴリーに分けて4型の比率をみると、21%、38%、76%で、4型は明らかに重症例が多い。

それがどうしてなのかはよく分からないのです。ただ、ゲノムの構造をみると4型はちょっとユニークなのです。1型、2型、3型は、オープンリーディングフレーム1と2と3は3つとも皆フレームが違うのですが、4型だけは1と3が同じフレームなのです。ですから、ウイルスに秘密があるのかもしれませんが。

●感染経路

三代 それで、E型肝炎は感染症ですから、193例の推定された感染経路を調べてみました。そうしますと、そのうちの4例、2%は輸血が原因です。

それから8%くらいが輸入感染です。以前は日本の症例のほとんどがそうだとおもわれて

いたのですが、わずか8%しかない。どこに行っただかというところ、バングラデシュ、インド、ネパール、中国などです。

最も多いのが動物からの感染で26%です。そのなかで、何を食べて感染したのかというと、いちばん多いのがブタ、次がイノシシ、シカの順です。そのほかに動物種不明もあります。これは、明らかに何かの動物の刺身を食べただけけれども、何の動物だったか分からないというものです。それから飼っていたネコから感染した可能性がある症例が1例あります。

ここまですら確定もしくは推定できた感染経路で、残りの60%ちょっとは感染源不明です。現段階でも、E型肝炎ウイルスになぜ感染したのか分からない症例が半数以上を占めているのが現状です。私たちの知らない感染経路がある可能性があるのも、もっと解明していかなくてはいけないと思っています。

井廻 不明なものも多いですが、分かっているところでは動物感染が多いのですね。

三代 先ほどのフランスのレポートに戻りますが、その感染経路としてはジビエ料理、つまり野生動物を食べることがあげられます。もう1つは、その地方はトリュフが有名な所なのです。トリュフはブタに探させるのですが、探させたブタの糞便から感染している可能性もある。

ちなみに日本のブタは、生まれてから6か月目で屠殺されて食肉として出荷されるまでの間に、ほとんどすべてがE型肝炎ウイルスに感染するのです。北海道の養豚場でも関東でも、どこで調べてもそうなのです。それなのに、なぜ北海道は非常にヒトの感染例が多くて、それ以外の地域は少ないかという問題がなぞだったのですが、やはりこれは食べ方の違いではないかと考えられます。

井廻 北海道ではかなり生のところを食べているということですか。

三代 本州でホルモンというウシ、北海道ではブタなのです。その違いがある。それからもう1つは、大阪で生ホルモンという、これは常識的には一度湯がいてあるそうですが、北海道では本当に生なのだそうです。このように食習慣が地域によって違うので、それが反映しているのではないかと思います。

井廻 だから、ブタはよく火を通して食べる、と昔からいわれているのですね。

三代 あと、イスラムはブタを食べるのを禁止していますよね。実際、インドネシアで調べたのですが、ヒンズー教徒とイスラム教徒でE型肝炎ウイルスに対する抗体の陽性率を調べてみたら、圧倒的にブタを食べるヒンズー教徒のほうが高いのです。

井廻 日本では、抗体陽性者はどのくらいいるのですか。

三代 初めて信頼できそうなデータが取れつつあるのですが、それは献血者で調べています。そうするとIgGクラスの抗体でみたときには、全国ならせば5%くらいです。ただ、これは地域差があって、北海道は高く、西低東高の傾向がみられます。

それから輸血感染例が起こっていますから、ALTが正常のドナーの間でどのくらいRNAをもっている人がいるかを調べる必要があります。これはまだ着手したばかりですが、たとえばALTが200を超える、B型でもC型でもないものを母集団にしてHEV RNAを試みると、全体でならして1%がもっています。

井廻 ALT上昇というのは、急性感染をみているわけですね。それとも慢性的な患者ですか。

三代 いいえ、急性感染のウィンドウ期に近い早期か、あるいは後期かです。

井廻 E型肝炎は原則的には経口感染で、A型と同じですね。たまたま急性感染のウィンドウ期にあった人の血液で感染が起こった。

三代 そうですね。ただ、透析施設で感染したという症例もありますから、血液感染も見落としてはいけないのです。

●予防対策

井廻 そうしますと、予防という点ではいかがでしょうか。

三代 予防と治療ですね。少ないけれども劇症肝炎で亡くなる患者さんもおられますから、やはりE型肝炎にspecificに効く抗ウイルス薬を何とか作りたいですね。

井廻 今のところは全く既知のものはないのですね。

三代 ありません。予防的には、アメリカで作られたワクチンのフィールドトライアルがネパールで行われています。

井廻 タイプは一緒ですか。

三代 1型でやっているのですが、なかなか発表されないところをみると、あまり思わしい結果ではなかったのではないかと考えています。日本でも、ワクチンの候補になりそうな抗原は良いものができています。そういうものを使ってワクチンを開発しようとしているところです。

ただ、ワクチンの効果に関しては否定的な意見をもっている人が多いのです。というのは、一過性の感染症でありながら、インド辺りでは1人で3回感染したというレポートもありますので、ひょっとすると Dengue 熱のときのようなことが起こっているのかもしれない。

井廻 あるいはインフルエンザみたいなもの

のかもしれないということですね。

いずれにしても予防としては、ブタなどを食べるときはしっかりと火を通しましょうということですね。特に、お年寄りには食事には十分に注意していただきたい。感染して、劇症肝炎になってしまったらどうしようもないですから。

西原 妊婦が感染した場合、劇症肝炎を発症し、死亡する例が高いという話がありますが、いかがでしょうか。

三代 はっきりしたことはよく分かりません。1978年にインドのカシミールで5万人くらいの大規模な急性肝炎の流行がありました。それがE型肝炎だということすら最近では疑わしいといわれています。そのなかでは、妊婦で劇症肝炎を起こして亡くなった人がた

くさんいたということは事実のようです。

井廻 30%くらいでしたか。

三代 20数%です。ただ、はっきりしたことはよく分からないのです。

井廻 日本での妊婦へのE型肝炎感染例は報告されておらず、実際に妊婦にE型肝炎ウイルスが感染した場合に劇症化しやすいかどうかは不明ですが、高齢者では重症化しやすいということは明らかですので、特に高齢者ではE型肝炎ウイルスの感染予防は重要ということになるでしょうか。

本日は、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎の治療法から、食道静脈瘤を伴う早期のPBC、NASH、E型肝炎まで、最新の話題について有意義なお話をさせていただきました。ありがとうございました。

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 27 (別刷)

消化器 3 ウイルス性肝炎

急性肝炎の診断と治療 (各論) :

(4) E型肝炎

矢野 公士 八橋 弘

最新医学社

第4章 急性肝炎，劇症肝炎の診断と治療

急性肝炎の診断と治療（各論）：

(4) E型肝炎

要旨

かつて，専ら輸入感染症ととらえられてきたE型肝炎は，先進国においてE型肝炎ウイルス（HEV）固有株が存在することが明らかとなり近年注目されている．また，一部の獣類がHEVを保有していることも明らかとなり，さらにこれらを食することによってヒトに感染を引き起した事例が発生し，E型肝炎は人獣共通感染症であることが判明した．HEVは感染後2～9週の潜伏期を経て急性肝炎を引き起すが，慢性化することはない．劇症化率は2～3%とされる．現時点の診断法としては，IgM型とIgG型のHEV抗体価陽性，および逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法によるHEV-RNA陽性を確認することが望ましい．

はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス（HEV）の感染により引き起される疾患であり，急性肝炎の病態を呈する．HEVはアジアにおける流行性肝炎の最も重要な病因ウイルスと位置づけられ，主に糞便に汚染された水を介して流行すると考えられる．一方，日本，欧米など衛生環境の整った先進国においては，HEVは常在せず，まれに認められる輸入感染症としての位置づけであった．ところが，1997年に米国で，ウイルス常在国への渡航歴のない急性肝炎患者から新種のHEV株（US1株）が分離され¹⁾，2001年には日本でも海外渡航歴のない症例から日本固有と考えられる株（JRA-1株）が報告された²⁾．その後，この日本株は次々と発見され，これまで原因不明とされてきた急性肝炎の一部はHEVによって引き起されていることが明らかになってきている．さらに重要なことは，HEVは肝炎ウイルスとしては唯一，人獣共通感染症（zoonosis）の原因ウイルスであることであり，ブタ，シカ，イノシシなどが重要なreservoirsと目されている．

● キーワード

新興感染症
人獣共通感染症
E型肝炎
経口感染症

E型肝炎ウイルス

HEV は直径約 30 nm の外殻を持たない小型の球形粒子で、遺伝子は約 7,200 塩基の線状プラス鎖の RNA である³⁾。5' 末端にはキャップ構造があり、3' 末端にはポリ A 配列が付加され、翻訳領域には 3 個の open reading frame (ORF) が存在する。ORF1 は非構造タンパク、ORF2 はキャプシドタンパクをコードしている。ORF3 の機能は不明である。

形態的にノロウイルスに類似していることから、かつては暫定的にカリシウイルス科に分類されていたが、最近、独立したウイルス科のヘプエイウイルス科 (Hepeviridae) に分類されている⁴⁾。血清型は一種類であるが、遺伝子配列の多様性に基づいて I 型から IV 型までの 4 種類の遺伝子型に分類されている。これまでに我が国で海外渡航歴のない症例から分離されているのは III 型、ないし IV 型の HEV である。1990 年代に入って、ブタやヒツジ、げっ歯類などで HEV 抗体価の高いことが報告されていたが、1997 年に米国のブタから患者由来の US1 株と非常に近縁な関係にある HEV (Meng 株) が発見され、さらに最近、日本シカの生食によって発症した E 型肝炎より分離された HEV 株が、残っていたシカ肉のそれと完全に一致した⁵⁾ ことから、E 型肝炎は人獣共通感染症 (zoonosis) であることが証明されるに至った。

日本株の疫学

国立病院急性肝炎共同研究班においては全国 20 施設のウイルス性急性肝炎全例を 20 年以上にわたり登録、血清保管している。このうち、1990～1999 年に非 ABC 型肝炎とされた 342 例の初診時血清を検討した。その結果、HEV-IgM 抗体陽性 10 例 (2.9%)、HEV-IgG 抗体陽性は 64 例 (18.7%) であった。IgM 抗体陽性の 10 例は IgM、IgG 抗体力価が共に高く、全例において血中 HEV-RNA 陽性であったことから、E 型急性肝炎と診断された。

10 例の中には劇症化例や、死亡した例はなく、全員、一過性感染で回復した。10 例中 7 例が関東地区、3 例が九州地区居住者であり (表 1)、海外渡航歴のない症例では genotype III の HEV が分離され

表1 国立病院急性肝炎共同研究班調査, NonABC 型急性肝炎 342 例中 E 型急性肝炎と診断した 10 例の詳細

No.	発症年	年齢(歳)	性	海外渡航歴	居住地域
1	1992	55	男	なし	習志野
2	1996	45	女	なし	横浜
3	1996	58	男	中国	長崎
4	1998	45	男	タイ	横浜
5	2000	51	女	なし	横浜
6	2000	79	女	なし	大分
7	2002	26	男	バングラデシュ	新宿
8	2002	54	男	なし	相模原
9	2002	52	男	なし	大分
10	2003	22	男	インド	新宿

た(図1)。米国疾病対策センター(CDC)の定義づけるE型肝炎浸淫国は、急性肝炎に占めるE型肝炎の割合が25%以上であることを考えると、日本の急性肝炎の原因としてE型肝炎の占める割合は決して高くはないが、この10例のうち6例までが2000年以降に発生しており、近年の増加傾向が示唆される。A型肝炎ウイルス(HAV)は家族内感染が50~75%と高率であり、家族内、密接なコミュニティー内で比較的容易に拡散する。

同じ経口感染でありながらE型肝炎において家族内感染はまれであり0.7~2.2%と報告されている⁶⁾。

症状

E型肝炎の潜伏期は2~9週間とされる。症状は基本的にA型肝炎に類似し、黄疸を伴った発熱、全身倦怠感、食欲不振などの症状を呈する。これが約2週間続いた後、通常発症から約1ヵ月を経て完治する。A型肝炎同様、急性肝炎像のみ呈し、慢性化することはない。これまでの流行地での報告によると、E型肝炎の特徴は好発年齢が15~40歳の若年成人であること、重症化の頻度がA型肝炎に比し高いことが特徴である。また死亡率は1~2%で、特に妊娠後期に罹患した場合の死亡率は20%に達するとされる。

一方、本邦における、日本固有株によるE型肝炎症例の臨床像については、いまだ集積症例数が少ないが、流行地である北海道を中心に幾つか報告されているので紹介する。大西らの北海道地域での16例(genotype III 6例, genotype IV 10例)の検討によれば、罹患年齢中央値は45歳(19~69歳)、男性11例、女性5例。発熱は6例、うち4例で38℃以上の高熱を認めた。また4例において重症化、うち

図1 E型急性肝炎9例のHEV遺伝子系統樹解析結果(ORF1 region 317nt.)

