

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

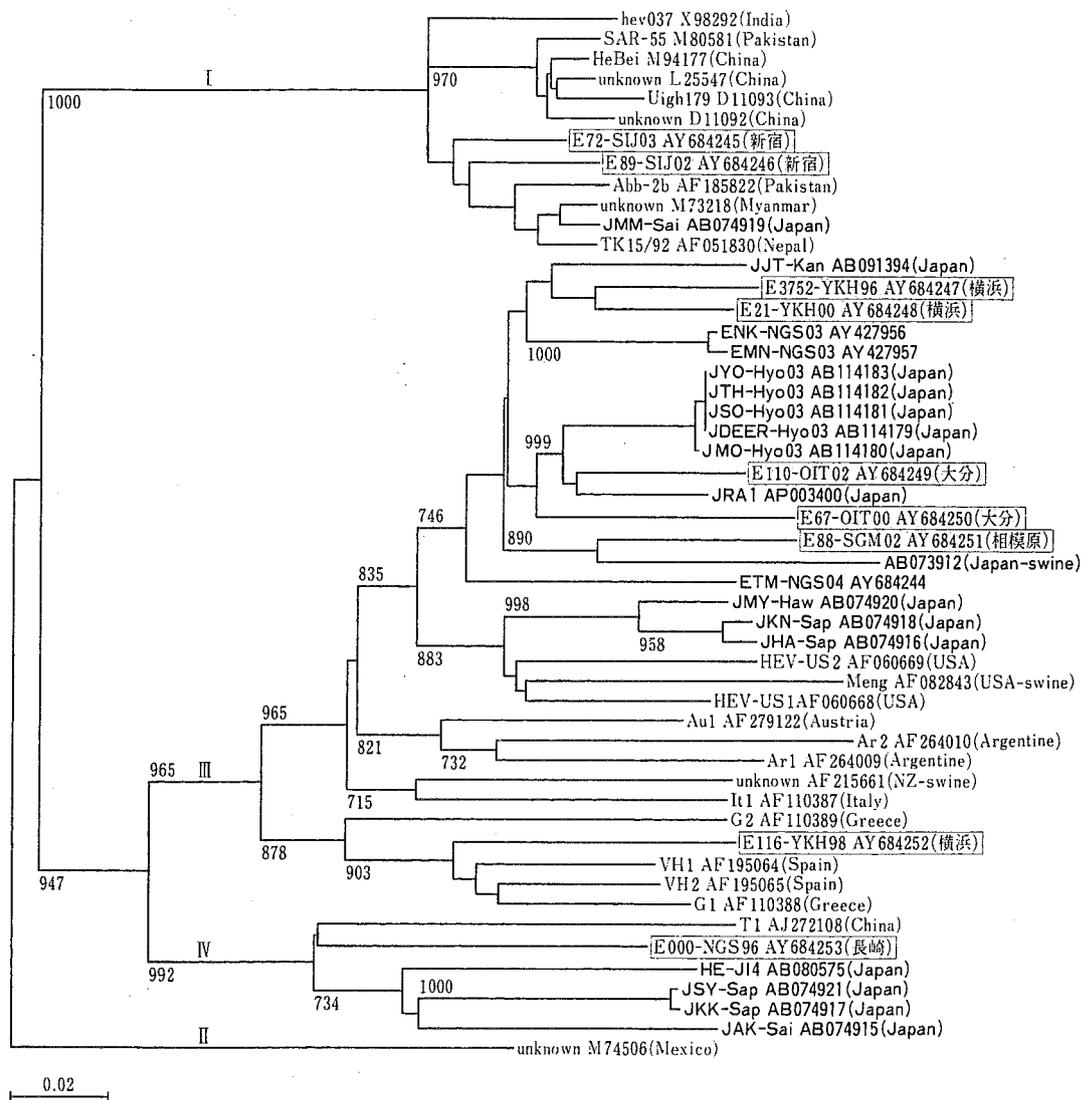


図2 E型急性肝炎9例のHEV遺伝子系統樹解析結果 (ORF1 region 317nt.)
 太字は日本から報告されている株. ボックス内は国立病院研究班のE型急性肝炎より分離された株.

近年の増加傾向が示唆される。また、北海道地域での1998年～2002年の急性肝炎の解析にて、E型肝炎は原因不明急性肝炎の27.1% (16/59)との報告もあり⁹⁾、地域(特に北海道、東北地方)によっては看過できない臨床的、社会的重要性を持っている。

3. 人獣共通感染症としてのE型肝炎

発展途上国において、雨季に洪水が起こると、その後にE型肝炎が大流行することから、E型肝炎は従来水系感染(water-borne)と考えられてきた。ところが先進国でみられる散発性E型肝炎ではこの図式は当てはまらず、むしろ食物感染(food-borne)と考えたほうが自然である。このことは、1990年代前半より、ブタやヒツジ、げっ歯類などでHEV抗体価の高いこと、米国や台湾で養豚に従事する人々の間でHEV抗体陽性率が高い¹⁰⁾¹¹⁾こと、米国や本邦のヒト急性肝炎から分離された株とブタから検出された株の相同性が高いこと、本邦の飼育ブタで3～4ヵ月齢の13～15%がHEV-RNA陽性であったこと¹²⁾、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)が発見された¹³⁾こと、等より間接証拠とされてきた。さらに2003年、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¹⁴⁾ことから、E型肝炎はzoonosis(人獣共通感染症)であることが証明されるに至った。

Takahashiら¹²⁾は全国の養豚場で飼育されているブタ2,500頭を調査し、HEV抗体陽性率は58%ときわめて高いことを報告している。抗体陽性率はブタの月齢に密接に関与し、2ヵ月では7%であるものが、5～6ヵ月齢では90%であった。また、ブタでも感染は一過性であり、生後2ヵ月ごろに感染し、3ヵ月をピークとし、4ヵ月ごろまでウイルス血症が観察された。Yazakiら¹⁵⁾は北海道内の食料品店で販売されていたブタレバー363個を調査し、7個(1.9%)でHEV RNAが陽

性であったと報告している。しかもブタレバーから分離されたHEV株のうち2株は北海道在住のE型肝炎患者から分離されたHEV株に酷似していた。つまり、ブタレバーを十分に加熱しないで摂食した場合、HEVに感染しE型肝炎を発症する可能性が濃厚であることは予想された。最近、不幸にもこのことが立証され死亡例が出ることに至ったケースが発生している(2004年11月28日読売新聞 朝刊)。前出の調査が行われた北海道の一地域に住む13人の親戚同士が焼肉店で会食を行い、牛肉や鶏肉に加えブタレバー、ブタホルモンを食した。このうち1人、60歳代の男性が約6週後にE型劇症肝炎を発症、数日後に死亡した。残る12人の調査の結果、5人にHEV-IgMが検出された。聞き取り調査の結果、感染した6人はブタレバーとブタホルモンのいずれかを摂取しており、感染しなかった7人はどちらにも手をつけていなかったという。

一方、ブタ以外の、主に野生動物についても日本から新たな知見が出てきている。筆者らは、2003年に焼いたイノシシ肉の摂食によると考えられる集団感染事例を経験した¹⁶⁾。この事例においては当初原因不明の急性肝炎で入院した2人の69歳の男性の病歴から約40日前にイノシシバーベキューを行っていたことが判明した。参加した12人を調査した結果、驚くべきことに11人(91.6%)までがHEVに感染し、調査の契機となった2人とは別の3人も他の病院に原因不明の急性肝炎として入院していたことが明らかとなった。動物肉によるE型肝炎の発生が決してまれではないことを示唆する事例である。同時に残る6人はまったく無症状であったことから、HEVは高率に不顕性感染をきたしていることも明らかとなった。

最近、Sonodaら¹⁷⁾は日本全国で捕獲されたイノシシ41頭およびシカ132頭(ニホンジカおよびエゾシカ)の血清および肝臓を検討しHEVの感染状況を報告した。それによると、野生のシカで抗体が検出されたのは1.7%、HEV RNAは検出されなかった。一方、イノシシに関しては35頭中3

頭(8.5%)でHEV抗体が検出され、1頭の血清と肝臓からHEV RNAが検出された(このイノシシはHEV抗体陰性であった)。一方、北嶋ら¹⁸⁾は兵庫県の山奥で捕獲されたイノシシ7頭を検討し、4頭(57%)でHEV抗体が陽性であり、うち3頭でHEV RNAが検出されたとしている。

西日本ではホルモン料理には主に牛を用いるが、北海道や東北地方では、ブタのホルモンやブタレバーを好んで食す風習があり、このような食習慣の違いが「東高西低」といわれるE型肝炎の発生状況と無縁ではない。一方、西日本で少数ながら報告される散発性E型肝炎はイノシシの食歴を有することが多く、西日本における主要な感染経路と考えている。

ブタ、イノシシ等の生食でE型肝炎を発症する例があるのは明らかであり、これらの生食は避けるべきである。また、焼肉にする場合も内部まで十分に加熱されていることを確認することに加え、生の段階で触れるまな板、包丁等の取り扱いには十分注意すべきである。

Ⅲ. 臨床症状

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、急性肝炎の原因となるが、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。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。

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、症例が少ないが、流行地である北海道を中心にいくつか報告されているので紹介する。大西ら⁹⁾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例において重症化し、うち2例が劇症化している。生存した16例では自覚症、黄疸は速やかに消失し、遷延化した症例はなかった。また、顕性黄疸を認めない軽症例が7例であった。また、Okamotoら¹⁹⁾は国内株による感染と考えられる46例を詳細に検討し、①平均年齢59.6歳、②87%が男性、③5例(11%)が劇症化、④(A型肝炎にみられるような)季節性がない⑤北日本に多い、とE型肝炎の特徴について結論している。

一方、先に述べた国立病院研究班における筆者らによる1990年以降の10例の検討では、①平均年齢は49歳と他のウイルス性肝炎に比し高齢で、②男性7例、女性3例と明らかに男性に多く、③ALT、総ビリルビン値のピークの値はA型肝炎とほぼ同等であり、非ABCD型肝炎よりも有意に高値であった。

これらを総合すると、国内型E型肝炎の特徴として、発生頻度は東日本、北海道に高く、中年以降の男性に多く、臨床像は従来から言われているようにA型肝炎に酷似するが、劇症化の頻度はそれよりも高い、といえる。日本国内株によると考えられるE型劇症肝炎はこれまでに10例前後報告されている。ウイルス側因子の劇症化リスクについて、HEV genotype IV型がやや多い傾向にあるが、genotype III型でも報告されており、現在までに定まった見解はない。流行地からは妊娠後期の感染と重症化の関連が報告されているが、日本固有株や先進国株とも言うべきgenotype IIIないしIVに感染した妊婦の報告はなく、国内株と妊娠の関与は明らかでない。

IV. 診 断

たとえ海外渡航歴のない症例であっても、原因不明急性肝炎の鑑別に E 型急性肝炎を加えることが重要である。HEV は細胞培養によるウイルス分離が確立されていない。そのため、RT-PCR 法による HEV 遺伝子検出と ELISA 法による IgM 抗体検出によって診断が行われている。各遺伝子間によく保存される領域の塩基配列に基づいてプライマーを決定し、これを用いた RT-PCR によって HEV RNA を増幅、検出する。ELISA については数年前から Abbott 社、Genlabs 社等がキットを市販しているが、特異性の面でやや問題があった。近年、国立感染症研究所の Li ら²⁰⁾が N 末端から 111 アミノ酸を欠失した Open Reading Frame (ORF) 2 蛋白を昆虫細胞で発現させ、免疫原性を持つウイルス様中空粒子を産生することに成功し、さらにこの粒子を用いて優れた ELISA 系 (IgG, IgM 抗体) を確立している。また、Mizuo ら²¹⁾は日本国内株由来の ORF2 蛋白をカイコの蛹で発現した ORF2 蛋白を用いた IgG, IgM 抗体測定のための ELISA を作成、市販している。いずれも E 型急性肝炎においては IgM, IgG がともに高力価陽性を示し、スクリーニングには有用である。しかしながら、特異性の面ではやはり完全でなく高感度の RT-PCR を用いた HEV-RNA の検出をあわせて行う必要がある。また、急性肝炎発症極早期には、IgM 抗体陽性、RNA 陰性のことがあり、経過観察を要する場合もある。

V. 治 療

E 型肝炎は基本的には self-limiting な疾患であり、通常の急性肝炎と同様、対症療法が中心となる。重症化、劇症化した場合には、劇症肝炎として血漿交換、持続ろ過透析等を行う。A 型肝炎と同様に慢性化することはなく、極期を超えて軽快すれば、予後は良好である。

VI. ま と め

従来、本邦では E 型肝炎は輸入感染症と考えられていた。しかしながら、国内にも genotype III および IV 型に属する固有の HEV が存在し、散发性の急性肝炎の原因になっていることが明らかとなった。たとえ海外渡航歴がなくとも、急性肝炎の原因として E 型肝炎の可能性を念頭に置くことが重要である。これまでに、国内発症の E 型肝炎は主として genotype III と IV に分類されること、北海道、東北を中心とした東日本に多く認められること、ブタを始めとする獣類にも高率に感染が認められ、「人獣共通感染症」であること、劇症肝炎の原因にもなりうることなどが明らかとなっている。HEV は最近、社会的にも大きな話題となっているが、わが国での E 型肝炎研究は未だ著についたばかりであり、必ずしもその全容は明らかにされていない。ことに感染経路、中間宿主、適切な診断システムの確立などは早急に解決すべき課題である。

文 献

- 1) Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, et al : Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72 : 1133-1136, 1997.
- 2) 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* 287 : 9-12, 2001.
- 3) Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al : Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247 : 1335-1339, 1990.
- 4) 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* 85 : 1609-1618, 2004.

- 5) Emerson SU, Purcell RH : Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 351 : 2367-2368, 2004.
- 6) Piper-Jenks N, Horowitz HW, Schwartz E : Risk of hepatitis E infection to travelers. *J Travel Med* 7 : 194-199, 2000.
- 7) CDC : Hepatitis A outbreak associated with green onions at a restaurant—Monaca, Pennsylvania, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52 : 1155-1157, 2003.
- 8) Tanaka E, Takeda N, Tian-Chen L, et al : Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36 : 317-321, 2001.
- 9) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al : A case report : two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepato Res* 25 : 213-218, 2003.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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* 94 : 9860-9865, 1997.
- 14) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362 : 371-373, 2003.
- 15) 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.
- 16) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, et al : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 40 : 869-870, 2004.
- 17) 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* 42 : 5371-5374, 2004.
- 18) Kitajima N, Takahashi K, Abe N, et al : HEV infection in wild boars in Japan. *Kanzo* 45 : 557, 2004 (abstract in English).
- 19) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T : Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42 : 1065-1071, 2003.
- 20) Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, et al : Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62 : 327-333, 2000.
- 21) 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* 40 : 3209-3218, 2002.

特集 食を介する感染症

2. E型肝炎 (A型肝炎との対比を含めて)

矢野 公士^{*1)} 八橋 弘^{*2)} 石橋 大海^{*3)}

E型肝炎は、これまでもっぱら輸入感染症と捉えられてきたが、先進国においてもE型肝炎ウイルス (HEV) 固有株が存在し、内在することが明らかとなった。また、一部の獣類がHEVを保有していることが明らかとなり、これらを食べることによってヒトに感染を引き起こした事例が発生しており、E型肝炎は新興感染症/人獣共通感染症として脚光を浴びている。

Key Words: HEV / Hepatitis E / Hepatitis A / zoonosis

I はじめに

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。一方、日本、欧米等衛生環境の整った先進国においては、HEVは常在せず、稀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によって引き起こされていることが明らかになってきている。

新興感染症の75%が人獣共通感染症 (zoonosis)といわれているが、HEVは肝炎ウイルスとしては唯一、人獣共通感染症であり、これは疾病対策上きわめて重要な事項である。ブタ、シカ、イノシシ等が重要なreservoirsと目されている。

II E型肝炎ウイルス

HEVは直径約30nm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は非構造蛋白、ORF2はキャプシド蛋白をコードしている。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Hepeviridaeに分類されている⁴⁾。HEVの血清型は一種類とされているが、遺伝子型はこれまでのところ4型に分類されている。HEVゲノムの全塩基配列は、1991年にビルマ株について最初に決定された。その後、インド、ネパール、アフリカ等の熱帯地域より分離されたHEV株は、ビルマ株と90%以上のhomologyを有し、I型と呼ばれる。一方、メキシコ、ナイジェリアから報告されているHEV株はII型である。III型は1996年、最初に

Hepatitis E and Hepatitis A

* Koji Yano, Hiroshi Yatsushashi, Hiromi Ishibashi 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター

¹⁾ 国際医療協力室長, ²⁾ 治療研究部長, ³⁾ 臨床研究センター長

26 (482)

米国で報告され、その後世界各地の先進国から分離されている。Ⅳ型は、もともとⅠ型が主と考えられていた中国において、散発性E型急性肝炎患者から新たに同定されたもので、その後台湾、そして日本を中心に分離されている。4種類の遺伝子型のHEV株は、相互に全塩基配列が約25%異なっている。

Ⅲ 疫学

1. 世界のE型肝炎

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である。これまでに、インド、ネパール、ミャンマーなどでの大流行が記録されており、熱帯、亜熱帯地域の大きな保健衛生上の問題となっている(図1)。ことに、戦争や難民発生に伴う社会混乱下で大流行をきたす傾向にあり、現在、最も問題になっているのは、スーダンやイラクであるといわれている。米国NIHのEmersonとPurcellは⁶⁾疾患の偏在と社会的混乱の密接な結びつきを指摘し、社会の“breakdown”に伴って発生する「社会の日和見感染」であり、衛生

2. E型肝炎(A型肝炎との対比を含めて)

状態のいい先進工業国においても、社会の混乱が生じれば大流行しかねないと警告を発している。

特異性と感度がある程度満足できるHEV抗体測定系を用いた疫学調査では、HEV抗体陽性率はE型肝炎の流行地で20～40%、非流行地で3～20%であると報告されている⁶⁾。これまでほとんど内在しないとされていた本邦でも5～10%の抗体陽性率が確認されており、過去に蔓延していた可能性は否定できない。

興味深いことに、E型肝炎が流行しやすい多くの国が、同じく経口感染をきたすA型肝炎の高浸淫地であるにもかかわらず、後者はさほど社会的に重要視されていない。これは、熱帯の不衛生地域においては、幼児期にほとんどの個体がA型肝炎ウイルス(HAV)の不顕性感染を受けて、終生免疫を獲得するために流行をきたし難いのに対し、E型肝炎はしばしば大流行をきたすためである。しかも罹患するのは中年時期の働き盛りが多いため、社会的なダメージが大きく、またA型肝炎よりも重症化の割合が高く、妊婦では死亡率が20%に達するという背景がある。ヒトのHAVと

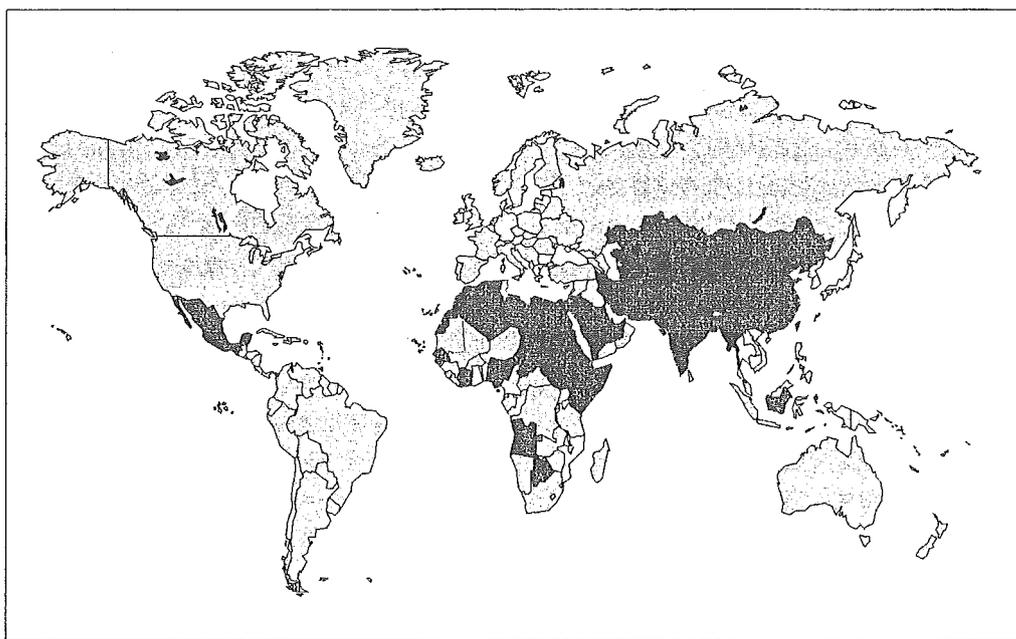


図1 世界的なE型肝炎の流行地

図でマークされている国々は、急性肝炎のうち25%以上がE型肝炎に起因する地域とされる。

(出展 <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/>)

特集 食を介する感染症

HEV に対する抗体の防御能力および持続期間の差などが、この違いを生み出していると考えられる。余談ではあるが、これとは反対に、2003 年の米国ペンシルバニアでの大流行事例が示すがごとく⁷⁾、現代社会において A 型肝炎が問題となるのはむしろ先進工業国である。

2. 日本の E 型肝炎

健常者における抗体陽性率

Tanaka ら⁹⁾ は健常者 1,253 人の HEV, HAV 抗体陽性率を解析し報告している。それによると、HEV 抗体陽性率は 5.43% (68/1,253) であり、男性の感染率が女性に比較して有意に高く、また高齢者の陽性率がやや高い傾向を認めており、A 型肝炎の抗体陽性率とは明らかに異なるパターンを呈していた。このことより、HEV と HAV はともに経口感染するウイルスであるものの、感染力や主な感染経路が異なることが示唆された。また、HEV 抗体保有者の多くに海外渡航歴は認められず、HEV は国内感染したと考えられた。

IV 非 ABC 型急性肝炎に占める E 型急性肝炎の割合

国立病院急性肝炎共同研究班においては、全国 20 施設におけるウイルス性急性肝炎例を 20 年以上にわたり調査している。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 (免疫グロブリン M) 抗体陽性の 10 例は IgM, IgG (免疫グロブリン G) 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、全例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 が分離された (図 2)。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。ま

た、北海道地域での 1998～2002 年の急性肝炎の解析にて、E 型肝炎は原因不明急性肝炎の 27.1% (16/59) との報告もあり⁹⁾、地域 (特に北海道、東北地方) によっては看過できない臨床的、社会的重要性を持っている。

V 人獣共通感染症としての E 型肝炎

発展途上国において、雨季に洪水が起ると、その後に E 型肝炎が大流行することから、E 型肝炎は従来水系感染 (water-borne) と考えられてきた。ところが先進国でみられる散発性 E 型肝炎では、この図式は当てはまらず、むしろ食物感染 (food-borne) と考えたほうが自然である。このことは、1990 年代前半より、ブタやヒツジ、げっ歯類などで HEV 抗体価の高いこと、米国や台湾で養豚に従事する人々の間で HEV 抗体陽性率が高い^{10, 11)} こと、米国や本邦のヒト急性肝炎から分離された株とブタから検出された株の相同性が高いこと、本邦の飼育ブタで 3～4 カ月齢の 13～15% が HEV-RNA 陽性であったこと¹²⁾、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) が発見された¹³⁾ こと、等より間接証拠とされてきた。さらに 2003 年、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 株の遺伝子配列が、残っていたシカ肉のそれと完全に一致した¹⁴⁾ ことから、E

表 1 国立病院急性肝炎共同研究班調査、非 ABC 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

2. E型肝炎 (A型肝炎との対比を含めて)

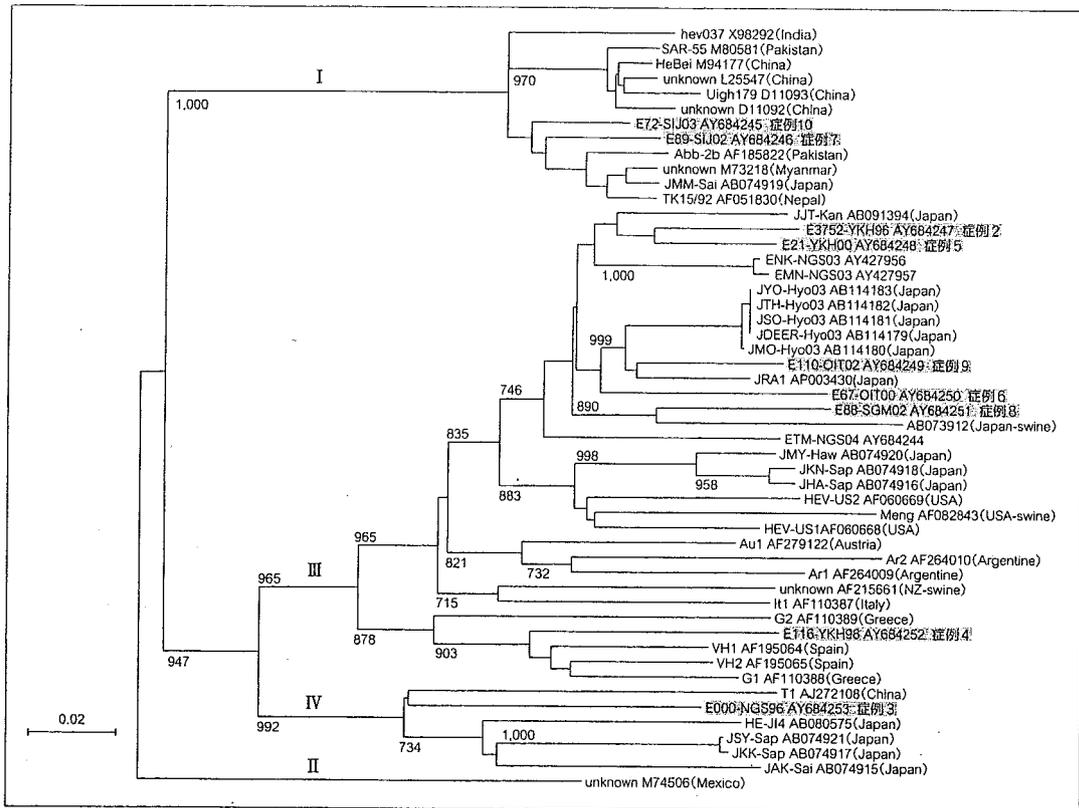


図2 E型急性肝炎のHEV遺伝子系統樹解析結果

ORF1領域317塩基をNJ法で解析した。網掛けは表1に示す急性肝炎共同研究班の症例。

国内感染例(症例2, 5, 6, 8, 9)の全てが, genotype III型にクラスター(近縁株は皆日本で分離された株であることを留意)を形成している。

型肝炎は zoonosis (人獣共通感染症) であることが証明されるに至った。

Takahashi ら¹²⁾は, 全国の養豚場で飼育されているブタ2,500頭を調査し, HEV抗体陽性率は58%ときわめて高いことを報告している。抗体陽性率は, ブタの月齢に密接に関与し, 2カ月では7%であるものが, 5~6カ月齢では90%であった。また, ブタでも感染は一過性であり, 生後2カ月ごろに感染し, 3カ月をピークとし, 4カ月ごろまでウイルス血症が観察された。

Yazaki ら¹⁵⁾は, 北海道内の食料品店で販売されていたブタのレバー363個を調査し, 7個(1.9%)でHEV-RNAが陽性であったと報告している。しかも, ブタレバーから分離されたHEV株のうち2株は, 北海道在住のE型肝炎患者から分離されたHEV株に酷似していた。つまり, ブタレバー

を十分に加熱しないで摂食した場合, HEVに感染しE型肝炎を発症する可能性が濃厚であることが予想された。

最近, 不幸にもこのことが立証され死亡例が出るに至ったケースが発生している¹⁶⁾。前出の調査が行われた北海道の一地域に住む13人の親戚同士が焼肉店で会食を行い, 牛肉や鶏肉に加えブタレバー, ブタホルモンを食した。このうちの1人, 60歳代の男性が約6週後にE型劇症肝炎を発症, 数日後に死亡した。残る12人の調査の結果, 5人にHEV-IgMが検出された。聞き取り調査の結果, 感染した6人はブタレバーとブタホルモンのいずれかを摂取しており, 感染しなかった7人はどちらにも手をつけていなかったという。

一方, ブタ以外の, 主に野生動物についても日本から新たな知見が出てきている。筆者らは,

特集◎ 食を介する感染症

2003年に焼いたイノシシ肉の摂食によると考えられる集団感染事例を経験した¹⁷⁾。この事例においては、当初原因不明の急性肝炎で入院した2人の69歳の男性の病歴から、約40日前にイノシシバーベキューを行っていたことが判明した。参加した12人を調査した結果、驚くべきことに11人(91.6%)までがHEVに感染し、調査の契機となった2人とは別の3人も、他の病院に原因不明の急性肝炎として入院していたことが明らかとなった。動物肉によるE型肝炎の発生が、決して稀ではないことを示唆する事例である。同時に、残る6人はまったく無症状であったことから、HEVは高率に不顕性感染をきたしていることも明らかとなった。

最近、Sonodaら¹⁸⁾は日本全国で捕獲されたイノシシ41頭およびシカ132頭(ニホンジカおよびエゾシカ)の血清および肝臓を検査し、HEVの感染状況を報告した。それによると、野生のシカで抗体が検出されたのは1.7%、HEV-RNAは検出されなかった。一方、イノシシに関しては35頭中3頭(8.5%)でHEV抗体が検出され、1頭の血清と肝臓からHEV-RNAが検出された(このイノシシはHEV抗体陰性であった)。一方、Kitajima¹⁹⁾は兵庫県の山奥で捕獲されたイノシシ7頭を検討し、4頭(57%)でHEV抗体が陽性であり、うち3頭でHEV-RNAが検出されたとしている。

西日本ではホルモン料理には主に牛肉を用いるが、北海道や東北地方では、ブタのホルモンやブタレバーを好んで食す風習があり、このような食習慣の違いが「東高西低」といわれるE型肝炎の発生状況と無縁ではない。一方、西日本で少数ながら報告される散発性E型肝炎は、イノシシの食歴を有することが多く、西日本における主要な感染経路と考えている。

ブタ、イノシシ等の生食でE型肝炎を発症する例があるのは明らかであり、これらの生食は避けるべきである。また、焼肉にする場合も内部まで十分に加熱されていることを確認することに加え、生の段階で触れる箸、まな板、包丁等の取り扱いには充分注意すべきである。

VI 臨床症状

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カ月を経て完治する。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。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型肝炎においては家族内感染は稀であり、0.7～2.2%と報告されている。

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、症例が少ないが、流行地である北海道を中心にいくつか報告されているので紹介する。Ohnishiら⁹⁾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例において重症化し、うち2例が劇症化している。生存した16例では自覚症、黄疸は速やかに消失し、遷延化した症例はなかった。また、顕性黄疸を認めない軽症例が7例であった。また、Okamotoら²⁰⁾は国内株による感染と考えられる46例を詳細に検討し、①平均年齢59.6歳、②87%が男性、③5例(11%)が劇症化、④(A型肝炎にみられるような)季節性がない、⑤北日本に多い、とE型肝炎の特徴について結論している。

一方、先に述べた国立病院研究班における筆者らによる1990年以降の10例の検討では、①平均年齢は49歳と他のウイルス性肝炎に比し高齢で、②男性7例、女性3例と明らかに男性に多く、③ALT、総ビリルビン値のピークの値はA型肝炎とほぼ同等であり、非ABCD型肝炎よりも有意に高値であった。

これらを総合すると、国内型E型肝炎の特徴として、発生頻度は東日本、北海道に高く、中年以降の男性に多く、臨床像は従来からいわれているようにA型肝炎に酷似するが、劇症化の頻度はそれよりも高い、といえる。日本国内株によると考えられるE型劇症肝炎は、これまでに10例前後報告されている。ウイルス側因子の劇症化リスクについて、HEV genotype IV型がやや多い傾向にあるが、genotype III型でも報告されており、現在までに定まった見解はない。

E型肝炎が男性に多いことは前述した。イノシシやシカの刺身といった、いわゆる「ゲテモノ」食いが、女性に少ないこととの関連も考えられるが、水系感染が主流とされる流行地でもこの傾向は存在する。実際に男性は、女性よりもE型肝炎の感受性が高い可能性は充分にある。最近、筆者らが経験した事例²⁰⁾では男性2名、女性1人が感染源と考えられるイノシシを「ほぼ同量」摂取し、男性2名のうち1名が発症、もう1名は不顕性感染をきたした。ところが、女性に感染成立は認められなかったのである。流行地からは、妊娠後期の感染と重症化の関連が報告されているが、筆者は「重症度の男女差」と「感受性の男女差」には、何らかの関連があるのではないかと考えている。

Ⅶ 診断

たとえ海外渡航歴のない症例であっても、原因不明急性肝炎の鑑別にE型急性肝炎を加えることが重要である。診断に関しては、reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)法によるHEV遺伝子検出とenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法によるIgM抗体検出によって行われている。各遺伝子間によく保存される領域の塩基配列に基づいてプライマーを決定し、これを用いたRT-PCRによってHEV-RNAを増幅、検出する。ELISAについては数年前からAbott社、Genlabs社等がキットを市販しているが、特異性の面でやや問題があった。

近年、国立感染症研究所のLiら²⁰⁾が、N末端から111アミノ酸を欠失したORF2蛋白を昆虫細胞で発現させ、免疫原性を持つウイルス様中空粒子を産生することに成功し、さらにこの粒子を

2. E型肝炎(A型肝炎との対比を含めて)

用いて優れたELISA系(IgG, IgM抗体)を確立している。また、Mizuoら²⁰⁾は日本国内株由来のORF2蛋白をカイコの蛹で発現したORF2蛋白を用いたIgG, IgM抗体測定のためのELISAを作成、市販している。いずれも、E型急性肝炎においてはIgM, IgGがともに高力価陽性を示し、スクリーニングには有用である。しかしながら、特異性の面ではやはり完全でなく、高感度のRT-PCRを用いたHEV-RNAの検出を合わせて行う必要がある。また、急性肝炎発症極早期には、IgM抗体陽性、RNA陰性のことがあり、経過観察を要する場合もある。

Ⅷ まとめ

従来、本邦ではE型肝炎は輸入感染症と考えられていた。しかしながら、国内にもgenotype IIIおよびIV型に属する固有のHEVが存在し、散発性の急性肝炎の原因になっていることが明らかとなった。たとえ海外渡航歴がなくとも、急性肝炎の原因としてE型肝炎の可能性を念頭に置き、鑑別することが重要である。

これまでに、国内発症のE型肝炎は主としてgenotype IIIとIVに分類されること、北海道、東北を中心とした東日本に多く認められること、ブタをはじめとする獣類にも高率に感染が認められ、「人獣共通感染症」であること、劇症肝炎の原因にもなりうることなどが明らかとなっている。HEVは最近、社会的にも大きな話題となっているが、わが国でのE型肝炎研究は未だ緒についたばかりであり、必ずしもその全容は明らかにされていない。ことに感染経路、中間宿主、適切な診断システムの確立などは早急に解決すべき課題である。

文献

- 1) Kwo PY, Schlauder GG, Mast EE, et al.: Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72: 1133-1136, 1997
- 2) Takahashi K, Iwata K, Mishiro S, et al.: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology*

特集◎ 食を介する感染症

- ogy 287 : 9-12, 2001
- 3) Reyes GR, Purdy MA, Bradley DW, et al. : Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247 : 1335-1339, 1990
 - 4) Huang FF, Sun ZF, Toth TE, 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* 85 : 1609-1618, 2004
 - 5) Emerson SU, Purcell RH : Running like water--the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 351 : 2367-2368, 2004
 - 6) Piper-Jenks N, Horowitz HW, Schwartz E : Risk of hepatitis E infection to travelers. *J Travel Med* 7 : 194-199, 2000
 - 7) CDC : Hepatitis A outbreak associated with green onions at a restaurant-Monaca, Pennsylvania, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52 : 1155-1157, 2003
 - 8) Tanaka E, Takeda N, Yoshizawa K, et al. : Seroprevalence study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36 : 317-321, 2001
 - 9) Ohnishi S, Kang JH, Mishiro S, et al. : A case report : two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepato Res* 25 : 213-218, 2003
 - 10) Withers MR, Webster WD, Boak MB, 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
 - 11) Hsieh SY, Lin DY, Liaw YF, 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 : 3328-3334, 1999
 - 12) Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto 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
 - 13) Meng XJ, Tsareva TS, Haynes JS, et al. : A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 9860-9865, 1997
 - 14) Tei S, Kitajima N, Mishiro S, et al. : Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362 : 371-373, 2003.
 - 15) Yazaki Y, Mizuo H, Okamoto H, 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
 - 16) Kato M, Taneichi K, Matsubayashi K : A mini-outbreak of HEV infection in those who enjoyed Yakiniku party : one died of fulminant hepatitis. *Kanzo* 45 : 688, 2004
 - 17) Tamada Y, Yano K, Ishibashi H, et al. : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 40 : 869-870, 2004
 - 18) Sonoda H, Abe M, Mizuo H, 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* 42 : 5371-5374, 2004
 - 19) Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S, et al. : HEV infection in wild boars in Japan. *Kanzo* 45 : 557, 2004
 - 20) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T : Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42 : 1065-1071, 2003
 - 21) Masuda J, Yano K, Kohno S, et al. : Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of hepatitis in Nagasaki, Japan. *Hepato Res* 2005 In press
 - 22) Li TC, Zhang J, Kim K, et al. : Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62 : 327-333, 2000
 - 23) Mizuo H, Suzuki K, Itoh K, et al. : Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40 : 3209-3218, 2002

「日本醫事新報」別刷 第四二二六号（二〇〇五年七月二日発行）

E型肝炎ウイルスについての最近の話題

自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学
教授 岡本宏明

学から
基礎医学

E型肝炎ウイルスに ついての最近の話題

自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学

教授 岡本宏明

E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus; HEV) は、一九八三年に免疫電顕法によって同定された流行性非A非B型肝炎 (enterically transmitted non-A, non-B-hepatitis) の原因ウイルスである。正式にE型と呼ばれるようになったのは、一九九一年にウイルス遺伝子の全塩基配列が決定されたことにより、科学的な根拠に基づいた合理的・特異的診断が可能になったからである。HEVは主として肝臓で増殖し、胆管を経由して糞便中へ排出されるため、主な感染様式は糞口感染 (fecal-oral transmission) である。

E型肝炎はアジア・アフリカの衛生環境が整備されていない熱帯・亜熱帯地域の風土病的疾患であり、これらの地域では雨期の河川の氾濫に伴う水系感染 (water-borne transmission) による大小さまざまな規模の流行が、これまでに幾度となく発生してきた。二〇〇四年にもスーダンやイラクで大規模なE型肝炎集団発生が起こった。一方、先進国でのE型肝炎は、つい最近まで「輸入感染症」の一つにすぎず、稀有であると考えられていた。ところが、一九九〇年代末以降、流行地への渡航歴がない患者から新種のHEVが分離されたことが契機となって、先進国でのE型肝炎は、必ずしも輸入感

染のみならず国内感染もあることが米国、次いで欧州で次第に判明してきた。わが国でも、今世紀に入って輸入感染によらない散发性E型肝炎の存在が認識されるようになり、ヒヒ、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「人畜(獣)共通感染症 (zoonosis)」としてのE型肝炎がにわかに注目を増している。

HEVのウイルス学

HEVはエンベロープを持たない直径わずか二九〜三四 nm (約三〇 nm) の小球状粒子である。ゲノムは約七二〇〇塩基長の一本鎖(プラス鎖)RNAである。以前は、形態学的な類似性からノロウイルスが属する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を踏まえ、最近、国際ウイルス命名委員会によって新しいウイルス科(属)のヘペウイルス科(ヘペウイルス属)への分類が決定された。HEVの血清型は一種類とされているが、遺伝子配列は多様性が

顕著であり、1型〜4型までの四種類に大別されている。それら四種類の遺伝子型の分布には明瞭な地域特異性があり、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、メキシコでの一九八六年の集団発生およびナイジェリアでの散发感染に関与したHEV株は2型、そして欧米諸国の散发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。そして、中国はE型肝炎の代表的な浸淫国の一つであるが、散发性E型肝炎患者の一部から二〇〇〇年に新種のHEV株が同定され、4型に分類されている。日本においては、インドやネパール、バングラデシュなどの流行地で感染し、帰国後に発症した「輸入」E型肝炎の患者から主として1型HEVが分離されているが、後述のように、国内感染のE型肝炎患者からは3型か4型のHEVが分離されている。

E型肝炎の臨床経過と診断

HEV感染は一過性であり、感

染が持続・慢性化することは少ない。感染は多くの場合不顕性であるが、感染者の一部は二〜九週（平均六週）の潜伏期を経て急性肝炎を発症する。発症時には全身倦怠感、発熱、食欲不振、嘔吐、発黄、褐色尿等の症状を示すが、症状のみからの他の急性肝炎との鑑別は困難である。医療機関を受診した時にはすでにトランスアミンアーゼ値や総ビリルビン値が上昇し、血中のIgM、IgAおよびIgGクラスのHEV抗体も陽転している。通常、一カ月以内に症状の軽快に伴って末梢血および糞便中のHEVは消失する。その後、IgMおよびIgAクラスのHEV抗体濃度は低下し、二〜六カ月以内に陰性化するが、IgGクラスのHEV抗体は年のオーダーで持続する。

E型肝炎の血清学的診断は、急性期血清中での酵素免疫測定法（ELISA法）によるIgMクラスHEV抗体の検出により行われるが、筆者らの検討³⁾ではIgAクラスHEV抗体の測定系のほうが特異性および感度の点で優れている。ウイルス学的確定診断は、遺

伝子増幅法（RT-PCR法）による血中または糞便中のHEV RNAの検出による。

なお、E型肝炎は現行の感染症法（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律）において四類感染症に分類されており、第一二条の規定により、「診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断がなされたものについて、ただちに最寄りの保健所長を経由して都道府県知事へ届け出なくてはならない」とされている。しかし、現時点では体外診断用医薬品として保険適用になったHEV抗体測定試薬やHEV RNA測定試薬は皆無であり、その早急な登場が臨床現場で望まれている。

わが国での国内感染 E型肝炎とその特徴

わが国では二〇〇一年以降、国内感染のE型肝炎散発例の存在が認識されるようになった³⁾。海外渡航歴がなく、非A非B非C型ということから、過去に原因不明

とされていた急性肝炎症例について検討したところ、八七例中一例（一・三％）がE型と確定診断され、同じく原因不明とされている劇症肝炎症例の一八例中三例（一七％）がE型であったことが確認されている³⁾。さらに、保存検

体での調査によって、わが国では二〇年以上も前にすでにE型肝炎が散発発生していたことが明らかになっている。しかも、これらのどの症例からも3型ないし4型に属するわが国固有の土着株と想定されるHEV株が分離されている。筆者らが現時点までに把握できているわが国での国内感染E型肝炎の特徴を要約すると、①中高年以上（平均五九歳）の男性に多いこと（男性が約八〇％）、②全国に遍在するが、患者の地理的分布には顕著な偏りがあり、北海道の患者が全体の約五割を占め、次いで、東北・関東地方に多いこと、

③大多数は比較的短期間のうちに軽快治癒するが、劇症肝炎による死亡例（約五％）や、黄疸遷延や血液凝固能異常（プロトロンビン活性四〇％以下）を示す重症化例

（二〇〜一五％）が認められること、④A型肝炎と異なり、患者発症時期に季節的な偏りが認められないこと、などである。

E型肝炎の流行地域では、妊婦が特に妊娠第3期にHEVに感染した場合、一五〜二五％が劇症肝炎により死亡することが知られているが、わが国のE型劇症肝炎による死亡例はいずれも中高年の男性で、妊婦例は一例も経験されていない。

わが国のE型肝炎患者から分離されるHEV株の多くは3型に属し、分子系統樹上「日本固有株」であることを示唆する集簇性を示している。4型HEVは中国のほか、台湾やベトナムなどで分離されているが、わが国の4型HEV株は特に北海道在住の患者から多く分離されており、中国株や台湾株、ベトナム株とは異なるクラスターを形成し、わが国固有の土着株であると考えられる。

HEVの遺伝子型とE型肝炎の病態との関係については、データが未だ十分に蓄積されていないが、3型HEV感染例に比べて4

型HEV感染例のほうが、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感染例のほうが有意に低く、より重症であることが示されている。これまでに報告されているE型劇症肝炎の八例中六例が4型HEVの感染例であることは、重症化と遺伝子型4型との関連性を示唆する興味深い事実である。また、重症化の宿主因子として、生活習慣病などの基礎疾患の存在が指摘されている。

動物でのHEV感染

サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ブタ、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、ウイルス遺伝子が分離されているのは世界各地の飼育ブタとネパールのネズミ、そしてわが国の野生のイノシシとシカのみである。ネパールのネズミの血清から1型HEVが分離されたという報告があるが、それを支持する追試のデータはない。ニワト

りからも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%にすぎず、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。したがって、ニワトリHEVがヒトに感染するおそれはないと考えられる。先進諸国や途上国にかかわらず、ブタでのHEV感染は蔓延しており、米国のE型肝炎患者から分離されたHEVは、米国のブタから分離されたHEVと遺伝子配列の類似性が最も高いことが示されている。台湾や中国、スペインでも同様に、互いに類似性の高いHEV株がヒトとブタから分離されている。

わが国でもブタでのHEV感染は高頻度に認められ、北海道から沖縄まで全国的に蔓延状態にある²⁹⁾。HEV感染はブタでも一過性であり、生後二カ月から四カ月（稀に五カ月）の時期にウイルス血症となつている。ほとんどの飼育ブタが出荷時の月齢六カ月頃までにHEV感染を経験し、HEV抗体を保有しているが、出荷時のブタ

血清からはHEV RNAは検出されていなく（しかし、増殖部位である肝臓ではまだウイルスが残存している可能性はある）。

閉鎖された豚舎内で、しかも高い密度で飼育されていることが感染時期を規定し、全体での感染率を高めているものと考えられる。すなわち母ブタからの移行抗体で守られていた生後二カ月までの時期を過ぎると、どの仔ブタもほぼ時を同じくして、感染ブタから排泄された糞便中のHEVに経口的に感染しているものと想定される。したがって、個体でのHEV感染は一過性であっても、いったん汚染された豚舎では感染環が維持され、感染持続状態にあると推測される。

HEVの感染源と感染経路

現時点でも国内感染E型肝炎例の約半数は、感染源や感染経路を特定できない。しかし、残りの大多数はブタや野生のイノシシ、シカなどの動物の肉や内臓を摂食した後の発症事例であり、以下に

詳述するような証拠から、食物を介してのHEV感染が強く疑われている。

ブタからヒトへのHEV感染を裏づける直接証拠は未だないが、それに匹敵する密接な関連性を示す証拠が得られている。まず、感染実験によって、ブタHEVがヒトに最も近い哺乳動物であるチンパンジーに感染しうることが実証されている。また、わが国のブタから分離されたHEVは、E型肝炎患者由来のHEVと同様に、3型あるいは4型に分類され、ヒト由来のHEVと全遺伝子配列およびアミノ酸配列がほぼ完全に一致するHEV株が、患者居住地の近隣地域に位置する農場のブタから分離されている。

さらに、臨床観察に基づく知見であるが、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³⁰⁾の摂取後のE型肝炎発症事例が多く知られている。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三六三個のうち

七個(一・九%)からHEV RNAが検出され、実際ブタ肝臓を摂食した後にE型肝炎を発症した道内の患者から分離されたHEVとブタ肝臓由来HEVの塩基配列が九九ないし一〇〇%一致していた³⁾。

シカやイノシシなどの野生動物の肉や肝臓を摂取した後のE型肝炎集団発生事例が西日本で報告されている⁴⁾。兵庫県の事例では食べ残しのシカ肉が冷凍保存され

ており、HEVに感染したシカの生肉が感染源であったことを示すウイルス学的な証拠も得られている⁵⁾。HEV感染が蔓延している飼育ブタと比べると、野生のイノシシやシカでのHEV感染率は明らかに低い。野生の動物での一過性感染としてのHEV感染のサイクルが自然界でどのように維持されているのかは不明であるが、ブタ以外にも感染宿主となりうる動物が複数種存在し、それらの動物の肉や内臓の摂食を通じて人獣共通感染症としてのE型肝炎が発生しうることは確かである。

稀ではあるが、食物を介する感染に次いで多いのが、輸入感染症

としてのE型肝炎、そしてさらに稀な頻度ではあるが、感染初期にはウイルス血症が出現することから、輸血による感染もありうる。筆者ら⁶⁾は、一九七九年の時点でわが国において輸血による「日本土着HEV株」の感染事例があったことを報告している。

E型肝炎の治療と予防

治療法は急性期の対症療法のみであり、特異的な治療法はない。劇症肝炎例については血漿交換や人工肝補助療法、肝移植などの特殊な治療が必要となる。

免疫グロブリン製剤には予防効果はない。ワクチンは市販されていないが、開発の最終段階にある。わが国では、国立感染症研究所の武田らのグループ⁷⁾がHEVの中空粒子を作製する技術を開発し、そのウイルス様粒子をカニクイザルに経口投与することにより、HEVに対する感染防御効果が認められたことを報告している。実用化に向けた研究に関しては米国NIHのグループが先んじてお

り、組み換えHEVワクチンを用いた第Ⅲ相臨床試験をネパールで展開している。DNAワクチンも開発され、カニクイザルでHEVに対する感染防御効果も確認されている¹⁴⁾。

容易に実行可能な感染予防対策としては、E型肝炎の流行地域では、清潔かどうかの保証がない飲料水(氷入り飲料水も含まれる)や非加熱の貝類、非調理の野菜などを摂取しないことである。また国内では、ブタの内臓(肝臓やホルモン)、野生のイノシシ、シカなどの肉や内臓を摂取する場合には、表面だけでなく中心部まで十分に加熱することが重要であり、まな板や箸の取り扱いにも留意することである(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2a.html>)。

抗ウイルス薬とワクチンが開発されれば、その疾患は「制御段階」に入ったといえる。B型肝炎がその好例である。E型肝炎については、われわれはまだどちらも手の中にする事ができていないが、感染源とその侵入門戸を明らかにす

ることにより、一般社会での具体的な予防対策の推進、さらにはHEV感染の制御に役立てることができると期待されている。感染源および感染経路のさらなる解明は急務であり、集団レベルでの、すなわち感染宿主であるヒトと動物(ブタ、イノシシ、シカなど)でのウイルスの存続と拡散の機序の解明は今後の重要な課題である。

【文 献】

- 1) Takahashi K, et al: Virology 287: 9, 2001.
- 2) Mizuo H, et al: J Clin Microbiol 40: 3209, 2002.
- 3) Yazaki Y, et al: J Gen Virol 84: 2351, 2003.
- 4) Tei S, et al: Lancet 362: 371, 2003.
- 5) Takahashi M, et al: J Clin Microbiol 43: 49, 2005.
- 6) Suzuki K, et al: N Engl J Med 347: 1456, 2002.
- 7) Mizuo H, et al: J Med Virol 76: 2005 (in press).
- 8) Takahashi M, et al: J Gen Virol 84: 351, 2003.
- 9) Takahashi M, et al: J Gen Virol 86: 1807, 2005.
- 10) Meng XJ: Curr Top Microbiol Immunol 278: 185, 2003.
- 11) Matsuda H, et al: J Infect Dis 188: 944, 2003.
- 12) Mitsui T, et al: J Med Virol 74: 563, 2004.
- 13) Li TC, et al: Vaccine 22: 370, 2004.
- 14) Kamili S, et al: J Infect Dis 189: 258, 2004.

Medical Practice

2006 vol. 23 no. 1 別冊

本邦における E 型肝炎の動向

三代俊治

東芝病院研究部 / みしろ・しゅんじ

東京 文光堂 本郷

本邦における E 型肝炎の動向

三代俊治

東芝病院研究部/みしろ・しゅんじ

はじめに●

我国の感染症法で E 型肝炎は四類感染症に分類され、「診断した医師の判断により症状や所見から当該疾患が疑われ且つ病原体遺伝子検出あるいは血清抗体検出がなされた場合には直ちに届け出る(無症状病原体保有者を含む)」ことになっているが、この法令を遵守する医師は必ずしも多くない(寧ろ「非常に少ない」と推察される。不遵守の理由は大いに首肯できる。即ち、E 型肝炎の診断系(HEV RNA 検出も antibodies 検出も)が未だ保険収載されていない故に、A 型・B 型・C 型肝炎に比べて E 型肝炎は、明らかに検査不足からである。従って、臨床現場からの届け出を受動的に待っているだけでは、我国に於ける本疾患の実態はなかなか見えて来ない理屈である。では打開策は？

データベース●

この数年来、筆者等は、我国で発生した E 型肝炎例を能動的に掻き集める努力をしてきた。過去に『原因不明』と診断留保されていた急性あるいは劇症肝炎例の保存血清を調べ、その中から少なからぬ数の E 型肝炎例を発掘することができたし、リアルタイムにも、全国諸施設から送付されて来る検体について HEV RNA & antibodies を調べ、相当数の E 型肝炎例を拾い上げることが出来た。論文や学会で発表された症例については、その主治医から詳細情報を入手した。厚生労働省班会議の班員乃至班友からも、夫々の施設で経験された症例の詳細を任意登録して頂いた。

そのようにして、昨年度末までに総計 193 例の本邦 E 型肝炎例が集積した(参考：厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業『本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究』平成 16 年度総括研究報告書)。このデータ

ベースから何が見えて来たかを以下に述べる。

デモグラフィック●

1. 男に多い(男 154, 女 39)

フランスからの報告でも男女比は約 4:1 で、日本と同等であった。

2. 中高年に多い(最若 15 歳, 最老 83 歳, 平均 51 歳)

従来 E 型肝炎は『ヤング・アダルトの病氣』とされてきたが、我国のデータでもフランスのデータ(平均年齢 52 歳)でも本病は『中高年の病氣』である。年齢に関して今一つ重要な所見は、加齢と肝炎重症度が相関していたことである。即ち、好発年齢層(=全体の 50% 以上を占めると定義)を重症度の低い群から高い群へ順に列挙すると、不顕性感染 20~49 歳, 急性肝炎軽症型 40~59 歳, 急性肝炎重症型 40~69 歳, 劇症肝炎 60~69 歳であった。

3. 北海道に多い(全体の約半数の 87 例が北海道)

最南端の沖縄まで全国津々浦々で E 型肝炎は発生してきたが、最多は北海道である。

4. 季節性は無い

A 型肝炎に於いて見られる如き、発生動向の月別変動は、本病には見られない。

ジェノタイプ●

1. 地域性がある

HEV のジェノタイプは大別して I 型から IV 型まで 4 種類存在するが、本邦で見つかるのは主に III 型と IV 型であり(但し輸入感染例からは I 型も見つかる)、その地域分布には特徴がある。即ち、北海道に多く存在する HEV は IV 型であるが(III:IV=27:54)、本州(正確に云えば『津軽海峡以南』)では III 型が圧倒的多数を占めており

- 中中年男性に多く見られ、頻度にもジェノタイプにも地域差がある。
- 過半数の症例では感染経路が不明である。
- 判明した中では動物由来感染が最多である。

IV型は稀である(III:IV=68:11)。

2. 重症度と関連がある

ジェノタイプに関する今一つの興味深い知見は肝炎重症度との相関である。端的に云うと、IV型の方がIII型よりも重症化率が高い。即ち、IV型の頻度を、重症度の低い群から高い群へ順に列挙すると、不顕性感染21%、急性肝炎軽症型38%、急性肝炎重症型+劇症肝炎76%であった。急性肝炎軽症型の中だけで比較しても、IV型感染群はIII型感染群に比べて、ALT平均値が約1,000 IU/L高く、総ビリルビン平均値は2.5 mg/dL高く、プロトロンビン時間平均値も5%延長していた。ウイルス学的にIII型とIV型の間には一線を画することができる(例えばORF3のフレームが違う)ので、virulenceの相違が存在しても不思議ではない。

感染経路●

1. ヒトからヒトへの感染例は皆無

A型肝炎では、患者家族の間に二次感染が続発する等のhuman-to-human transmissionが稀ならず起こってきたが、E型肝炎に関しては、以下に述べる輸血感染を除いては、human-to-humanが未だ一例も本邦からは報告されていない。

2. 輸血による感染はある

HEVはfecal-oralの感染様式をとるという常識から、blood-borne transmissionは軽視されてきたが、確実な証拠(=ドナーとレシピエントのHEV塩基配列が一致)を以て輸血による感染と判断されたケースが本邦にも4例存在した(註:その集計後にも1例発生したから計5例)。そのうち過去3年間に発生したのは3例であり、それは全て北海道で起こった。故に現在、北海道に限定

して日赤はHEVのNATスクリーニングを試験的に施行している。

3. 輸入感染も勿論ある

輸血による感染の約4倍の頻度で、流行地への渡航者に発生した本病が見られた。渡航先はインド、中国、バングラデシュ、ネパール、タイ、パキスタンである。

4. 動物由来感染例はもっと多い

輸血による感染の約13倍、輸入感染の約3.5倍の頻度で、zoonotic transmission例が見られた。その殆どはfood-borne transmissionで、食べた動物種を頻度順に列挙すると、ブタ(60%)、イノシシ(26%)、シカ(10%)、動物種不明(4%)であった。今や疑いもなくhepatitis E = Zoonosis(人畜共通感染症)であり、上記以外の動物由来食品が感染源になっている可能性は充分にある。

5. しかし感染経路不明例が大半

集計した193例中の123例(64%)に於いては、然るべき感染経路を特定し得なかった。その中には、「動物肉を調理中に経皮的に感染」した可能性を疑われたケース等も含まれているが、『過半数は感染経路不明』というのが現時点での我国のE型肝炎発生の実態である故、輸血歴や海外渡航歴や肉食歴が無い症例であっても、HAV・HBV・HCVの関与が否定された場合にはHEVの検査を行うべきである。

Animal Reservoirs ●

上述したブタ、イノシシ、シカ以外にも、ネパールのネズミ、エジプトのウマ、沖縄のマンガースからもHEVが採れているし、抗体が検出された動物種はもっと多い。HEVは地球上の動物に蔓延している。