

Z00500P3B

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 15-16-17 年度総括研究報告書

総集編

主任研究者 三代 俊治



Key word: "Ino-Shika-Ton"

平成 18 年 (2006) 4 月

目次

	頁
まえがき	1
班の構成	3
I. 研究班発足前の状況	5
II. 感染経路に関する研究	9
III. 感染源に関する研究	19
IV. ワクチン・診断・免疫に関する研究	25
V. HEV 感染全国集計	29
VI. 本邦土着 HEV の起源に関する研究	35
VII. スライド・ショー (selected)	41
あとがき	49

まえがき

あっというまに三年が過ぎ去った。この研究班が来年度以降も継続されるかどうか、今の時点では不明である。継続されない可能性も大いにあるから、これまでの三年間を共に過ごして来た班員・班友の諸兄姉に対して、今が、サヨナラとアリガトウを献辞する最適のチャンスである。

思えば、面白きことどもが我々の眼前に次から次へと出現し、飽きる暇の無い三年間だった。不謹慎に聞こえるだろうことを怖れず云えば、私は十分に楽しんだので、後事は誰かに託してリタイアしてしまいたい。

しかし、リタイアするかもしれない前に少なくとも一つだけ、為しておかねばならぬことがある。それは『三年間の研究成果のまとめ』の報告書の作成である……………

上記は、本書『総集編』の姉妹篇であるところの平成 17 年度報告書の末尾に付した『あとがき』からの引用である。序でに今少し引用を追加すると、

……………『総集編』をば（平成 17 年度報告書と）同様のカタクルシサで作成するつもりは毛頭ない。最後に（残り 1 週間）少しだけ遊ばせて頂こうと思う。せめて総集編ぐらいは読んで面白い報告書にしたいからだ……………

そう宣言し、しかも其の原稿が既に印刷所の手に移ってしまった以上、私は有言実行に努めねばならない。その皮切りとして、本書表紙に花札をデザインしたばかりでなく、"Ino-Shika-Ton"なる「トンでもないとしカ云いようがないノおー」と識者が嘆くかもしれない key word までも其處に添えた。

悪巫山戯でそうしたのではない。眞摯に考えて、此の三年間の我々の E 型肝炎研究成果を最も端的に象徴するキーワードは、矢張り『イノシカトン』だからである。既知 5 種類の肝炎ウイルス中、唯一此の E 型肝炎ウイルスのみが zoonotic virus であるという特殊性に免じて、私の、この、少々奇っ怪なものに見えるかもしれない総集編編集の常識外れを許容して頂きたい。

E 型肝炎は、ハイカラな高踏趣味的アプローチを峻拒する、實にナマグサイ感染症である。三面記事的感染症と云ってもいい。読者諸兄姉に於かれては、週刊誌を読むような軽い気持で此の報告書を読んで頂きたい。そうして貰うことが、本症の最も有効な予防策かもしれない。

平成 18 年 3 月 24 日
主任研究者 三代 俊治

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）

平成 15-16-17 年度

本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究

主任研究者 三代俊治 東芝病院研究部長

班の構成

<班員>

abc 順

	氏名	所属	所属施設内研究協力者
主任研究者	三代俊治 ¹	東芝病院研究部	高橋和明、津田文男、安倍夏生、新井雅裕、木村ゆかり
分担研究者	今井光信 ¹	神奈川県衛生研究所	古屋由美子、佐藤利明、片山丘
同上	金光公浩 ²	日本赤十字社血液事業部	
同上	前久保博士 ¹	手稲溪仁会病院	姜貞憲、大西幸代、松居剛史
同上	溝上雅史 ²	名古屋市大分子情報医学	田中靖人
同上	持田智 ¹	埼玉医大消化器肝臓内科	小池雅美、中山伸朗、稲生実枝、名越澄子、藤原研司
同上	岡本宏明 ¹	自治医大ウイルス学	
同上	武田直和 ¹	国立感染研ウイルス二部	李天成、宮村達男
同上	津田新哉 ¹	農業技術研究機構中央農業総合研究センター	大西純
同上	山口成夫 ¹	農業技術研究機構動物衛生研究所	池田秀利、恒光裕、加藤花名子、宮崎綾子、吉井雅晃
同上	山中烈次 ³	日本赤十字社血液事業部	
同上	矢野公士 ¹	国立病院長崎医療センター臨床研究センター	玉田陽子、八橋弘、石橋大海

(¹H15, 16, 17 の 3 年間 ; ²H16,17 の 2 年間 ; ³H15 の 1 年間)

<上記以外の研究協力者（班友）>

abc 順

氏名	所属	氏名	所属
阿部敏紀	一心病院（東京）	原田英治	国立療養所東京病院（東京）
相川達也	相川内科（茨城）	橋本直明	東京通信病院（東京）
朝比奈靖浩	武蔵野赤十字病院（東京）	堀亜希子	国保中央病院（奈良）
新敷吉成	富山医科薬科大学（富山）	伊藤敬義	昭和大学（東京）
茶山一彰	広島大学（広島）	市田隆文	順天堂大學伊豆長岡（静岡）

氏名	所属
石川晶久	日立総合病院（茨城）
垣見和宏	東京大学（東京）
狩野吉康	札幌厚生病院（北海道）
加藤秀章	豊川市民病院（愛知）
加藤将	北見赤十字病院（北海道）
川上万里	鳥取大学（鳥取）
北村庸雄	順天堂浦安病院（千葉）
北嶋直人	市立加西病院（兵庫）
正木尚彦	国際医療センター（東京）
松林圭二	北海道赤十字血液セ（北海道）
松田裕之	鳥取日赤病院（鳥取）
松井淳	埼玉醫大（埼玉）
道堯浩二郎	愛媛大学（愛媛）
三原弘	高岡市民病院（富山）
宮川浩	帝京大学溝口（神奈川）
宮地克彦	大阪医大（大阪）

氏名	所属
水尾仁志	勤醫協中央病院（北海道）
中村正治	沖縄県中央食肉衛検（沖縄）
西口修平	大阪市大（大阪）
岡上武	京都府立醫大（京都）
岡田克夫	鳥取県立中央病院（鳥取）
齋藤英胤	慶應大學（東京）
佐久川廣	琉球大学（沖縄）
柴田実	NTT 東日本関東病院（東京）
鈴木一幸	岩手医大（岩手）
田中純子	広島大学（広島）
山田剛太郎	川崎医大（岡山）
山際訓	新潟大学（新潟）
山本和秀	岡山済生会病院（岡山）
山中太郎	板橋中央総合病院（東京）
大和弘明	北見赤十字病院（北海道）

（附記：症例が追加される毎に班友の数は逐次増加して行った。漏れあらば乞御容赦）

＜班員全員、及び一部班友のプロフィールと主な役割分担＞

順不同



I. 研究班發足前の状況

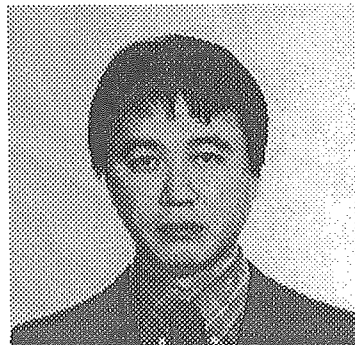
I. 研究班発足前の状況

嘗て E 型肝炎 (hepatitis E、戊型肝炎) は本邦には希有の感染症であると考えられていた。否、今でも希有だから、當時は『希有以下の存在』と見做されていた。即ち、日本国内には E 型肝炎の感染源は存在しない、と。

アジア・アフリカ諸国への旅から帰国して発症した急性肝炎症例なら、それを診た医者も『輸入感染』を疑って E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) 感染マーカーの検査をオーダーしたかもしれないが、然様な海外渡航歴を持たぬ症例の場合には A 型と B 型と C 型の肝炎ウイルス感染マーカーを調べてケリをつけていた。即ち、A か B か C か原因不明か、という四分類である。それが『我國の一般常識』だった。

而るに 2000 年末、後に本研究班の主任研究者となる三代俊治等の自験例で、海外渡航歴なく原因不明急性肝炎を發症した 62 歳男性例から HEV が採れた (isolate name は JRA1)。諸外国からの既報株と比較して見るや其の塩基配列が實にユニークなものであると判明して吃驚した高橋和明 (後に班友) 等は、スワー大事、『土着化した HEV が日本にも存在するらしい』と報告した¹⁾。我國の E 型肝炎研究ルネッサンスは其處から始まった。

此處に敢えて『ルネッサンス』と呼ぶ譯は、先年若くして世を去った内田俊和博士 (日大病理) が、夙に 1990 年に於ける HEV 發見當初から精力的にこのウイルスを研究してはいたが、本邦には存在しないという彼自身及び世間の思い込みが邪魔をし、多くのウイルス學者や肝臓臨牀家を此の研究フィールドに参入せしめ得なかったので、



故内田俊和博士 (寫眞提供宮川浩班友)

我國に於ける E 型肝炎研究は久しく低潮時代にあったからである (註: 但し、後に本研究班の班員となった武田直和・李天成等は、その當時から既に、ワクチン開発へ向けての地道な基礎研究を細々と続けて来てはいた)。

そういう時代が約 10 年續いた後で、上述の JRA1 株が發見され、それを契機に俄然本邦に於ける E 型肝炎の掘り起こし作業が始まり、その結果、HEV の國內感染は看過すべからざる頻度で發生し續けて來たらしいことが判明し、しかも日本土着株は単系統ではなく、複数の系統から成るものであることも分かった (後に本研究班の班員となった前久保・岡本・三代等の仕事)^{2,3)}。その土着株の先祖が、少なくとも既に 1982 年には我國に存在していたことも分かった (岡本等)⁴⁾。

此れ即ち、我國で過去に発生した E 型肝炎の大半は見落とされ続けて来たのである。責めは、三代等を含む我國のウイルス肝炎學者の怠慢にある。しかし、その罪滅ぼしとばかりに、2002 年頃から数々のウイルス屋と肝臓屋が E 型肝炎の謎の解明に挑み始めた。

そして遂に 2003 年、厚生労働省が E 型肝炎研究に予算を付けることを決定し、HCV や HBV が主役であり続けて来た『肝炎等克服緊急対策事業』の片隅に、ひっそりと、HEV の研究班が誕生した。

References

- 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.

II. 感染経路に関する研究

II. 感染経路に関する研究

本研究班が発足したのは平成 15 年 (2003 年) であったが、偶然にも (否、半ば必然的に)、まさに其の年に、瞠目に値する出来事が次から次へと日本国内から立て続けに報告された。その年の本研究班報告書は「三年計画初年度である本年の、特筆すべき最大の成果は、謎だった感染経路のうち二つの経路 (一つは zoonotic food-borne transmission, 今一つは blood-borne transmission) が直接証拠を以て明確にされたことにある」と、踊る筆致で書き起こされているが、其の研究成果は、企図されて得られた研究成果では全くない。世の中で生起した或る事象が、慧眼の観察者によって掬い採られ、その事象に由来する物件が専門家に手渡され分析された結果、その事象を科学的に説明することが可能になったという、そういう経緯で得られた研究成果であった。此の経緯の中で最も重要だったのは、『慧眼の観察者』の存在である。次に重要だったのは、其の観察者と専門家との出会いである。

II-1. Zoonotic transmission

ウイルス屋やヘパトロジストやエピ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達が、あざやかに、一飛びで越えてくれた。

II-1-1. 鳥取県：イノシシからの感染

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 (=松田裕之班友) 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 (生まの肝臓) 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譯ではない)。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。

A・B 両氏が共に食した猪ナマギモは残されていなかったから、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 (Matsuda et al⁵⁾) 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。



II-1-2. 兵庫県：シカからの感染

2003年、肝臓學會總會のE型肝炎のセッションで座長を務めていた三代は、会場の最前列席に座して熱心にメモを取り続ける一人の男の存在に気付いた。単なる勉強熱心さ以上の何か切羽詰まったような雰囲気がある男にはある。案の定、セッションが終了するや忽ち其の男は三代のところに駆け寄った。「あのおー、實は相談があるんです」と。

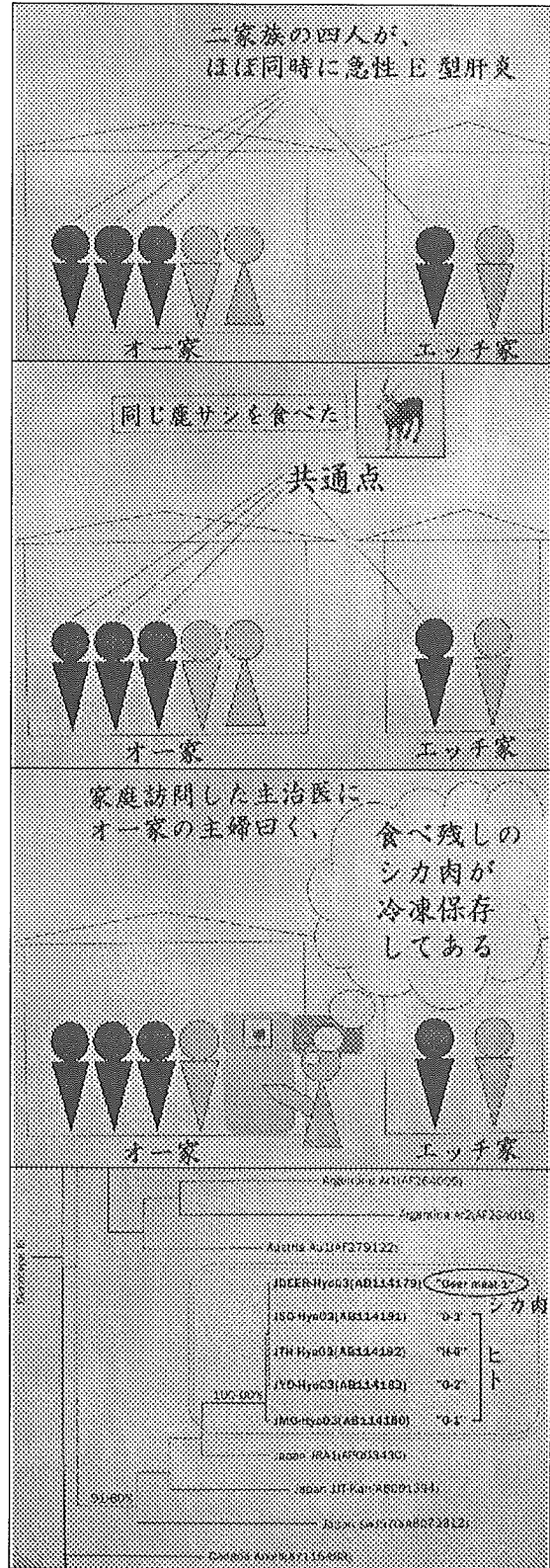
北嶋直人班友（市立加西病院）との出会だった。彼と彼の部下の丁秀鎮（現熊本大学）が経験した『原因不明肝炎の二家族内集団発生』について原因究明に力を貸して欲しい、というのが彼からの相談であり、それは概略以下の如き、實に興味深い事例であった。

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。発病者而非発病者の違いは、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。

上述した鳥取県の事例ではイノシシの生ギモが保存されていなかったが、本事例では、食べた鹿サシの『食べ残し』が冷凍保存されていて、我々はそれを所有している、と北嶋は云った。えっ、それ本當？凄っ！

彼からの共同研究の申し出を三代は喜んで受諾した。そして、高橋班友による解析の結果、計3回にわたって食べられた鹿サシのうち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ていたのである⁶⁾。嗚呼、遂に此處に、動物からヒトへのHEV感染の『直接証拠』が得られた！



かくて、この事例は、HEV 感染が人畜共通感染症 (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かった問題に、世界初の直接証拠を提供することになった。北嶋の快挙である。



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⁷⁾。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。

扨て、最初に猪が来て、次に鹿が来れば、三番目には蝶が来る筈であったが ……

II-1-3. 長崎県：再びイノシシ

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 (9 名中 7 名) が後日の検査で HEV に感染していたことが、矢野公士班員等の調査により判明したのである⁸⁾。

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と云える。

扨て、猪、鹿、再び猪、と来て、次は愈々

本命の豚の登場だ。

II-1-4. 北海道：ブタの生レバーからの感染

1997 年に米国で世界初の HEV 豚株が塩基配列決定 (Meng XJ et al. PNAS 1997; 94: 9860-5) 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 (流行地) であれそうでない地域 (非流行地) であれ、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 XJ et al. J Med Virol 1999; 59: 297-302 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 (岡本班員等)⁹⁾。

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 (Wu JC et al. J Med Virol 2000; 60: 166-71)、スペインの豚株はスペインのヒト株と (Pina S et al. J Hepatol 2000; 33:826-33)、そして日本の豚株は日本のヒト株と¹⁰⁻¹²⁾、夫々最もよく似ていたのである。

ヒトがブタから HEV に感染する可能性を示唆する間接証拠は世界中から数多得られていた (例えば、動物飼育に従事する人達は、そうでない人達に比べて HEV 抗体の陽性率が高い、等) が、それらの全てを凌駕する、まことに強烈なインパクトを持つ示唆が、2003 年に日本から得られた。

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実に 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という事実、主治医の矢崎先生達は注目した。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、岡本班員等が HEV RNA の検出を試みたところ、そのうちの 7 個 (1.9%) が陽性であった¹³⁾。

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必ずしも完全一致するものではなかったから、此のスタディー単独では、豚からヒトへの感染の直接証拠にはならなかったが、岡本班員等による別のスタディーで、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%も一致するペアが存在したこと¹¹⁾に鑑みて、ブタからヒトへの感染の、極めて有力な間接証拠であると見做さねばならない。



ところで、此の北見市というのは『日本一のホルモンの街』だそうである。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』と題する記事が載った。それによれば「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」のだそうである。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」とも書いてある。

其の北見市で、後年、『焼肉店での会食後に発生した集団 E 型肝炎 (一名葉劇症肝炎で死亡)』が経験され加藤将班友から報告されることになる¹⁴⁾のだが、上に紹介したルポ記事を書いた朝日の記者は、さぞ震え上がったことだろう。

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タクシー運転手の男性や、単身赴任の自炊生活の中で、下宿で一人寂しく豚肉のシャブシャブを頻回に食していた男性会社員に発生した急性 E 型肝炎例が、班員・班友から後に報告されている¹⁵⁾。

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 (山口班員等¹⁶⁾) 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。

II-1-5. かくてイノシカトンの揃い踏み

扱ってこれで、ヒトへ HEV をトランスミット



する動物として、イノシカ・トンの三種が出揃った。しかも、その三種を我々の眼前に揃い踏みさせる契機となった事象は、2003年に、ほぼ同時に報告された。なぜ同時なのか？偶然と云えば偶然だが、その偶然は半ば必然的に齎された。即ち、然様な動物からヒトへの HEV 感染は、2003 年以前にも起こっていた筈なのであるが、それを知る積極的な努力を我々が為し始めたのが 2003 年だったから、それまでの我々は盲目同然だったのである。眼を開けると色々な景物が同時に我々の網膜に映ずると同様に、半ば必然的に、イノシカ・トン三種揃い踏みという偶然が 2003 年に生まれたのである。

2004 年以降は、コンスタントに、イノシカからヒトへの感染事例が報告され続けている（愛媛の道堯浩二郎班友、長崎の矢野班員等¹⁷⁾）。就中特筆すべきは、武田・李等による『直接証拠』の提供である。既に述べた兵庫のシカ刺し事例に於いてそうであったように、武田等が調査した事例でも、イノシシ肉の食べ残しが保存されていたので、感染源と被感染者との間で HEV の塩基配列を比較することが可能だったのである¹⁸⁾。

ところで、イノシカトン以外の動物からヒトが HEV に感染した事例はないのか？……証拠のある事例は未だ経験されていない。

但し、ヒトへ HEV を transmit した証拠はないものの、HEV に濃厚に感染している動物はイノシカトン以外にも存在する。それについては次章 (III. 感染源の研究) で述べる。

II-2. Blood-borne transmission

II-2-1. ヒトからヒトへの感染は稀有だ

が……

例えば A 型肝炎の場合には、患者からその家族や近親者への二次感染が、稀ならず起こる。しかし、何故か E 型肝炎ではそれが稀だとされて来た。実際、本邦で確認された E 型肝炎でも、家族内二次感染はこれまでのところ一例も経験されていない。HAV と HEV との間の此の差異が奈辺に由来するのか不明であるが、ヒトからヒトへの HEV 感染は起り難いと思われる。

しかしである。ヒトからヒトへの感染が確実に起こり、しかも実際にそういう事例が複数、直接証拠を以って経験されている、そういう感染経路が一つだけ存在する。

それは、輸血だ。

II-2-2. 輸血による HEV 感染

輸血による HEV 感染はインド等の流行地では『日常茶飯事』である (Dr Panda, Dr Acharya, personal communication) とのことだが、其の直接証明は世界の何處からも報告されたことがなかった。

而るに、松林圭二班友 (北海道赤十字血液センター) と高橋和明班友 (東芝病院) 等は、2002 年に室蘭で発生した輸血後肝炎例のドナー血液と患者血液を解析し、両者から得られた HEV の塩基配列が完全一致することを見だし、以て HEV の血行感染を初めて直接証明した¹⁹⁾。更に、岡本班員等は名古屋の某透析施設に保管されていた保存血清を retrospective に調査し、輸血によって HEV に感染した事例が既に 1977 年に我国に存在していたことを示した。同じくレトロスペクティブな調査で、森山光彦 (日大) と班長等は、2000 年の東京に於ける輸血感染の直接証明例を一例見いだした。

リアルタイムでは、2004年に1例、2005年に2例の輸血後肝炎が、いずれも北海道で経験された（前久保班員、金光班員の報告書参照^{20,21)}）。

II-2-3. ドナーの HEV RNA 陽性率

當然のことだが、輸血後E型肝炎が発生するということは、HEV RNA 陽性ドナーの存在を示唆している。いったい、どのぐらいの率で HEV RNA 陽性ドナーは我國に存在するのだろうか？

其の問いに答を出すための第一段階として、先ず、ALT 高値 (>200 IU/L) ドナーが2004年度に金光班員と松林班友等によって調査された結果、九州、中四国、近畿、中北部陸までは0.5%前後、関東甲信越は1.2%、東北2.1%、北海道4.6%という『西低東高』のパターンで、全国に HEV RNA 陽性ドナーの存在することが判明した。引き続き2005年度の課題は、ALT 正常値献血者に於けるそれがどうなのかを知ることにあつたが、金光班員と松林班友等は、献血者全数 HEV NAT 検査という世界初の試みによって、少なくとも北海道に関しては其の答を出した（「約10,000人に1人」）。この数字は、現今日赤が実施している HBV・HCV の NAT screening によって見つかる HBV DNA 陽性ドナー・HCV RNA 陽性ドナーの率を遥かに凌駕する数字である。

技術的には防止することが可能な HEV の輸血感染を拱手傍観し続けるか、あるいは直ちに HEV NAT screening の（世界初の）制度化に踏み切るのか、行政側の決断が問われる局面に至った。本研究班としては、先ずは北海道に限定した形での HEV RNA NAT screening の速やかな開始を厚生労働省に對

して提言する。

II-3. その他の感染経路

イノシカトンを経験した者とする "zoonotic food-borne transmission" と、国内の HEV RNA 陽性ドナーを経験した者とする "blood-borne transmission" の他には、インド・バングラデシュ等流行地への渡航者が旅先で感染し歸國後に発症する "imported infection" という古典的な感染経路が確認されている。しかし、他所で述べる全国集計の結果によれば、上記した三つの感染経路のどれにも該当しなさそうなケースが全体の半数以上を占めているから、我々が未だ把握していない感染経路の存在を、これからの研究であぶり出して行かねばならない。

References

- 5) 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.
- 6) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-3.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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* 2005; 46: 224-5.
 - 15) 加藤将、種市幸二、松林圭二. 焼肉店での会食後に発生した E 型肝炎ウイルス集団感染：うち 1 例は劇症肝炎で死亡. *肝臓* 2004; 45: 688.
 - 16) 山口成夫. 家畜に於ける HEV 及び HEV-like virus 感染の実態把握. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 15 年度報告書.
 - 17) Masuda JI, Yano K, Tamada Y, Takii Y, Ito M, Omagari K, Kohno S. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res* 2005; 31: 178-183.
 - 18) Li T-C, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T: Hepatitis E Virus Transmission from Wild Boar Meat. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1958-1960.
 - 19) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004; 44: 934-40.
 - 19) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. 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: 563-572.
 - 20) 前久保博士. 輸血により感染発症した E 型急性肝炎症例の検討. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 17 年度報告書.
 - 21) 金光公浩. 献血者集団における HEV 感染の実態解明. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 17 年度報告書.

Ⅲ. 感染源に関する研究

III. 感染源に関する研究

ヒトへの HEV の感染源たり得る動物種 (HEV reservoirs) については、国内外から数々の研究報告が存在するが、本研究班の班員及び班友による研究成果は、主にブタ、イノシシ、シカ、ネコ、マンガース、及びヒトに関するものであった。就中、シカとマンガースについては、世界初の報告となった。

III-1. ブタ

我国の食用ブタのほぼ 100%が飼育中に HEV に感染する⁹⁾。その感染は一過性で、食肉として出荷される 6 ヶ月齢時には大半のブタがウイルス陰性になっているが、血中では陰性でも複製母地臓器 (肝臓、脾臓、消化管粘膜等) や糞便中¹⁶⁾にはまだウイルスが残存しているという個体も稀ながら存在する。市販されているブタレバーの中には HEV RNA 陽性のものが若干含まれており、それを食して感染したと推定される事例も北海道から報告されている¹³⁾。

現在までに判明している HEV reservoirs の中で、ブタは、ヒトへの感染源として最も重要視すべきものである。例えば、インドネシアで行った調査で、ブタを食べるヒンズー教徒とブタとの接触すらタブー視されているイスラム教徒との間には、約 10 倍の抗体陽性率の差異があった (20% vs 2.0%)²²⁾。

III-2. イノシシ

関東²³⁾・紀州²⁴⁾・兵庫^{25, 26)}・山口²⁷⁾・愛媛²⁸⁾・徳島²⁷⁾・福岡¹⁷⁾・長崎²⁹⁾・佐賀²⁷⁾・沖縄 (西表島)³⁰⁾等の野生イノシシがこれまでに調査されているが、程度の差こそあれ、どの地域でも 10-50%のイノシシが HEV 抗体陽性であり、HEV RNA 陽性個体も見つか

っている。また、イノシシは、ヒトへの感染源になるのみならず、同じ森に棲息するシカへの感染源になったことを証明するデータも得られた³¹⁾。

III-3. ヒト

日本人の HEV 抗体陽性率は上記のイノシシのそれに近いが、ヒトは感染源としては弱い。即ち、これまでに本邦で human-to-human transmission が証明された事例は輸血例に限られており、A 型肝炎でよく見られたような『患者家族内での二次感染』は未だ我国では一例も経験されていない。

III-4. シカ

第二章で述べた兵庫県での事例が脚光を浴びたのでシカは非常に注目されたが、ヒトあるいは他の動物への感染源としては弱く、抗体陽性率も RNA 陽性率も、シカはイノシシの 1/10 程度でしかない^{27, 31)}。

III-5. マンガース

沖縄のマンガースはかなり高率に HEV に感染している (抗体陽性率は約 20%で、1 匹からは RNA も採れている) が^{32, 33)}、ヒトがマンガースを食べることは先ずないので、ヒトへの感染源としては弱い。但し、マンゲー

スの行動半径は広いので、ブタやイノシシ等の各種動物に HEV を感染させる spreader として機能している可能性がある。実際、同じ沖縄のブタから採れた HEV 株の一つは、マングース由来 HEV 株と類似する塩基配列を有していた³²⁾。

III-6. ネコ

ジャコウネコ科の動物であるマングースに HEV が検出されたのだから、ネコから採れても不自然でないが、これまでのところ未検出である。しかし、日本のペット猫の約 20% が HEV 抗体を保有するとされ³⁴⁾、ペット猫から接触感染したと推定されるヒト感染例が一例報告されてもいる³⁵⁾。

III-7. その他の動物

ニホンザルやネズミからも HEV 抗体が検出されたとの報告が、日本国内からあった(班員・班友以外)が、HEV RNA 検出例は未見である。但し、ネパールからはネズミ、エジプトからはウマで HEV RNA 陽性例があったとの報告がある。また、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌから抗体が検出されたとの外国からの報告もある(RNA は未見)。

III-8. 市販食品

可能性としては、上述した全ての動物に由来する食品が感染源になり得るが、これまでに報告されている『感染源となった市販食品』は、上述の、北海道で市販されていた『生ブタレバー』だけである(約 2% が HEV RNA 陽性)。シカの刺身を食べて感染した事例が確認されているが、そのシカ刺しは市販のものではなく、猟師から分与されたものであった故、厳密な意味での『食品』とは言い難

い。イノシシ生ギモによる感染事例の場合も同様である。

狩猟で捕獲した動物を能動的に食べて感染する場合(=自己責任)と、市販食品を受動的に食べて感染する場合(=他者責任)との間には一線を画し、峻別して考えるべきであろう。

References

- 22) Surya IGP, Kornia K, Suwardewa TGA, Mulyanto, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J Med Virol* 2005; 75: 499-503.
- 23) 山口成夫. 家畜に於ける HEV 及び HEV-like virus 感染の実態把握. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 17 年度報告書.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 北嶋直人. 兵庫県の野生猪における HEV 感染状況に関する実態調査. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 17 年度報告書.
- 27) Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, Sato Y, Bando M, Fukui E, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. 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: 5371-5374.
- 28) 道堯浩二郎. 愛媛県におけるイノシシの感染状況に関する実態調査. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫學に関する研究班平成 17 年度報告書.
- 29) 矢野公士. HEV infection in wild boar

- について-2. 肝臓 2004; 45: 558-559.
- 30) 中村正治, 平良勝也, 大野 惇, 平良雅克, 高橋和明, 三代俊治. 西表 (イリオモテ) の野生リュウキュウイノシシから検出された genotype 4 HEV. 肝臓 (in press)
- 31) 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 four patients who ate the deer. *Virology* 2004; 330: 501-5.
- 32) Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, Arai M, Mishiro S. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res* 2006; 34: 137-140.
- 33) Li T-C, Saito M, Ogura G, Ishibashi O, Miyamura T, Takeda N: Serological evidence for hepatitis E virus infection in mongoose. *Am J Trop Med Hyg* 2006; in press.
- 34) 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.
- 35) Kuno A, Ido K, Isoda N, Satoh Y, Ono K, Satoh S, Inamori H, Sugano K, Kanai N, 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* 2004; 26: 237-242.