

**Fig. 1** Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method<sup>7)</sup> based on the partial nucleotide sequence (412 nt; nt 5987-6398 of the HE-JA10 genome, accession no. AB089824) of the ORF2 region of 34 HEV isolates, using an avian HEV isolate (AY535004) as an outgroup. In addition to the HE-JA06-1017 isolate obtained in the present study which is indicated in bold type for visual clarity, 33 representative HEV isolates are included. The reported isolates are indicated with the isolate name followed by the accession no. in parentheses and the name of the country where it was isolated. Bootstrap values are indicated for the major nodes as a percentage of the data obtained from 1000 resamplings<sup>8)</sup>.

ノタイプ別に既知 HEV 株と比較した結果、これまでにミャンマー、インド、パキスタン、ネパールで分離されている 1a 型との類似性が最も高く、最初の旅行地である中国での分離株 (いずれも 1b 型) とは 90.5–91.3% の一致率に過ぎないことが判明した。そこで、データバンク (DDBJ/GenBank/EMBL databases) に登録されている ORF2 領域の 412 塩基長の配列に基づいて分子系統樹を作製し、系統解析を行なった<sup>7)8)</sup>。Fig. 1 にはその代表株による分子系統樹を示す。その結果からも、

HE-JA06-1017 株がサブゲノタイプ 1a に属することが支持された (Fig. 1)。加えて、ネパール株との類似性が最も高いことが示された。ネパールは本症例の第 2 の訪問国であることから、同国での 1a 型分離株<sup>9)~11)</sup> との一致率を年次別に比較検討した (Table 3)。その結果、1987 年から 2000 年までの 1a 型分離株との一致率は最大でも 99.0% に過ぎなかったが、2002 年の分離株のなかには 99.8% の一致率を示すものも見られ、2005 年の分離株 42 株中 21 株が本症例から分離された HEV 株と 100%

**Table 3** Comparison of the HE-JA06-1017 isolate with the reported Nepalese HEV isolates of subgenotype 1a whose common 412-nt ORF2 sequence is known

Year of isolation	No. isolates compared	Identity (%) (412 nt within ORF2)
1987	1 <sup>a</sup>	94.4
1992	1 <sup>b</sup>	94.4
1997	19 <sup>c</sup>	92.7-97.6
1999	16 <sup>a</sup>	93.2-97.8
2000	14 <sup>a</sup>	93.7-99.0
2002	38 <sup>a</sup>	96.4-99.8
2005	42 <sup>d</sup>	97.6-100 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>From Shrestha et al.<sup>9)</sup><sup>b</sup>Accession no. AF051830.<sup>c</sup>From Shrestha et al.<sup>10)</sup><sup>d</sup>From Shrestha et al.<sup>11)</sup><sup>e</sup>Among the 42 isolates, 21 isolates were 100% identical to the HE-JA06-1017 isolate obtained in the present study.**Table 4** Laboratory parameters, anti-HEV, and HEV RNA in serum and fecal samples obtained periodically from the patient with HEV-associated hepatitis

Days after admission *	Serum						Stool	
	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	T. Bil (mg/dl)	Anti-HEV (OD <sub>150</sub> ) **			HEV RNA	HEV RNA
				IgG-class	IgM-class	IgA-class		
0	960	1067	9.73	> 3.000 (+)	2.664 (+)	2.435 (+)	+	
1				> 3.000 (+)	2.738 (+)	2.283 (+)	+	+
2	268	596	7.70	> 3.000 (+)	2.846 (+)	2.227 (+)	+	
3								+
4	82	327		> 3.000 (+)	2.811 (+)	2.195 (+)	+	
5	64	247	4.56	> 3.000 (+)	2.877 (+)	2.162 (+)	+	+
6								+
7	48	155	3.58	> 3.000 (+)	2.894 (+)	1.795 (+)	+	+
8								+
11	38	84	2.57	> 3.000 (+)	2.741 (+)	1.608 (+)	-	+
15	32	58	2.16	> 3.000 (+)	2.636 (+)	1.225 (+)	-	-
30	23	25	1.46	> 3.000 (+)	2.268 (+)	0.694 (+)	-	

\* The patient was admitted to our hospital on day 0 and was discharged on day 17.

\*\* The OD values of 0.175, 0.440, and 0.642 were used as the cutoff value for IgG anti-HEV, IgM anti-HEV, and IgA anti-HEV, respectively.

の一致率を示した。この 21 株のなかには 2005 年 12 月に分離された株も含まれていた。

入院後経過 (Table 4) : 入院後の安静保持により、患者の肝機能検査値は順調に改善し、5 月 25 日 (入院後 17 日目) に AST 値, ALT 値がほぼ正常値に復したため退院した。入院中はほぼ連日、血清中、糞便中の

HEV RNA の検索を行なった。ウイルス血症は ALT 値がピークを過ぎた入院後 11 日目まで続き、糞便ではさらにその 5 日後まで HEV が検出された。発症を 4 月初旬とすれば罹病期間は約 60 日となり、HEV ウイルス血症では発症 40 日目まで続き、糞便では発症 45 日目まで HEV が排出されていたことになる。

旅行中の飲食：患者のアジア各地への取材旅行は今回が 2 回目、取材旅行であったことより日々の飲食を全て記録していた。それによると雲南では肉まん、牛肉めし、中華飯、チベットでは麺、餃子、乾燥肉、ネパールではダルバート(豆などを使った一種のカレー定食)、ヒツジの肉、ヒエ酒をとっていた。生水、生ものはとっていなかった。しかし、3 月 15 日にカトマンズで行なわれた水かけ祭「ホーリー」に参加し、道端の泥水が口に入り飲んでしまったとのことであった。

### 考 察

HEV の遺伝子型は 1 型から 4 型までの 4 種類に分類されている<sup>12)</sup>。世界各地の HEV の塩基配列の解析がすすみ、アジア・アフリカの未開発地域や発展途上国では 1 型、メキシコやアフリカのナイジェリア、チャド、エジプト、ナミビア、コンゴ民主共和国、中央アフリカ共和国などでは同じく流行株としての 2 型 HEV が分離されている。3 型 HEV は、世界各地での地域固有の散発性 E 型肝炎に関係し、現在までに米国、カナダ、ヨーロッパ諸国、オーストラリア、日本を含む少なくとも世界の 22 カ国で分離されている。それに対して 4 型はアジアに限局し、これまでにブタや野生イノシシを含め、中国、台湾、ベトナム、インド、インドネシア、日本で分離されている。そして、日本ではブタや野生イノシシ、シカ、マンガースでの感染株を含め、3 型と 4 型が主要な感染株であることが明らかになっている<sup>13)14)</sup>。肝炎に罹患した患者の感染地はウイルスの検出と遺伝子型の決定で特定することが可能である。しかし、交通手段の迅速化により今日では旅行者は短期間に広い地域を移動するため、旅行中に感染した肝炎ウイルスの遺伝子型を決定しても、感染地を特定することは必ずしも容易ではない。また、同一遺伝子型内での塩基配列の変異が時間的、地理的にも起きていて<sup>9)15)</sup>、感染した流行地を正確に特定するには症例から採取した HEV RNA の詳細な塩基配列の決定と、同地域での既検出のウイルス株との照合が必要である。Koizumi ら<sup>16)</sup>はベトナムに旅行して発症した E 型急性肝炎症例について採取した HEV RNA の遺伝子型とその塩基配列を決定し、これの分子系統解析より、感染地を推定するとともに、当地での食物摂取状況に焦点をあて感染経路を確認した。

われわれは同様の手法で本例の感染地、感染経路の推定を試みた。本例が罹患した E 型急性肝炎は検出された HEV RNA の遺伝子型がわが国に土着する 3 型、あるいは 4 型ではなく、アジア、アフリカの発展途上

国に流行する 1 型であったことより、旅行中に感染したものとみなされた。しかし、旅程にあるチベットは HEV 抗体保有率の高い地域であることが知られており<sup>17)</sup>、中国南部<sup>18)</sup>、ネパールの主要な HEV 流行株はいずれも遺伝子型は 1 型である。したがって、検出された HEV の遺伝子型が 1 型であっても患者の感染地域を特定することはできない。最初の訪問国である中国での 1 型 HEV のサブゲノタイプ分布について、新疆ウイグル自治区や中国北部の河北では 1b 型、北京や遼寧省、広東省では 1c 型であることが知られているが<sup>9)18)</sup>、本症例の訪問先であるチベット自治区や雲南省での HEV サブゲノタイプは不明のままである。したがって、これらの地域での感染も完全には否定できないが、チベット自治区や雲南省に地理的に比較的近い広東省でも 1c 型であること、われわれが検出した HEV RNA のサブゲノタイプは 1a 型であり、2005 年にネパール・カトマンズで採取された HEV 株に 100% 一致したことから (Table 3)、はじめてネパールでの感染であると確定することができた。この事実から当地では患者が滞在した 3 月から 4 月にかけても同一株の流行が続いていたことが推測された。

一方、臨床面から、感染源を知るため、詳細な病歴の聴取を行なった。患者は現地での感染症に対する衛生知識もあり、生もの、生水を徹底して避けていたことが分かるが、たまたま、現地で路傍の泥水を掛け合う祭りに参加して泥水を飲んでしまった事実があり、上下水道の完備していない環境での偶発的な泥水の誤飲が感染源となった可能性が高い。ネパールでは軍の訓練のための集団生活で E 型急性肝炎の多発をみた報告がある<sup>19)</sup>。カトマンズでは例年 1 月から 9 月にかけて E 型肝炎の散発発生・小流行が見られ、10 月以降は沈静化し患者発生も殆ど見られなくなるが<sup>9)10)20)</sup>、2005 年は 10 月以降も E 型肝炎の発生が続き、2006 年は E 型肝炎の流行状態にあるという (ネパール肝炎財団 Shrestha 先生、私信)。そのような状況下において、多数の E 型肝炎患者からの排泄物で泥水が汚染されていた可能性が高い。患者がカトマンズ滞在中、室内外にたくさんのイエバエがいて、食卓上の調理した食品が汚染されていたであろうことも否定はできない。Nanda らはインドでの E 型肝炎の流行にはイエバエの関与の可能性を考察しているが<sup>21)</sup>、直接の証明はない。したがって、本例では、感染源が路傍の汚水の誤飲によるとみるのが合理的であると考えられる。

HEV 感染者からの二次感染の見地からは、感染者の

ウイルス血症の期間と感染媒体となる糞便から HEV がいつまで排出されるかが議論されるところである。HEV (当時は流行性非 A 非 B 型肝炎ウイルス) の人体実験としては Balayan 自身による実験が良く知られているが<sup>22)</sup>, HEV ゲノムが分離され, 血清学的・遺伝子工学的的手法による合理的な E 型肝炎の診断ができるようになってからのヒトへの感染実験は Chauhan<sup>23)</sup>らの報告のみである。Chauhan 自ら被験者になって行った実験によるとウイルス血症は HEV 経口摂取後 22 日から, ALT 値が極期を迎えた 46 日前まで続いた。糞便からはウイルス血症が認められなくなったあとも HEV が検出された。われわれの症例もウイルス血症が消失してからも糞便からの HEV の排泄をみていて Chauhan の成績に一致した。糞便からの HEV の排泄が長期間続くことが, 上下水道の完備していない環境を汚染するであろうことは十分に予想される。

貿易のグローバル化とボーダーレスの国際交流が進み, 旅行者の増加に伴って日常診療において輸入感染症に遭遇する機会も稀ではなくなってきた。急性肝炎においても, ウイルス学的手法を駆使して蓄積された知見を基に, 診断, 治療, 予防の対策が講じられるべき時期が到来していると言える。今回われわれは, 中国の雲南省とチベット自治区, ネパール, およびタイを旅行し E 型肝炎を発症した 1 例を経験し, 詳細な病歴の聴取と分子疫学的解析により, HEV の感染地を確定しえた。国内感染 E 型肝炎が注目される昨今, 旅行者 E 型肝炎も急性肝炎の診断上常に念頭に置くべき疾患であることを改めて実感するとともに, 旅行者への更なる注意喚起と感染地特定への分子疫学的アプローチが重要であると思われた。

#### 文 献

- 1) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他. 本邦に於ける E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴: 全国集計 254 例に基づく解析. 肝臓 2006; 47: 384—391
- 2) 岡本宏明. 我が国に於ける E 型肝炎の現況. 肝臓 2006; 47: 379—383
- 3) 岡本宏明. E 型肝炎の現況. 日内会誌 2006; 95: 137—143
- 4) Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. J Clin Microbiol 2005; 43: 49—56
- 5) 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—3218
- 6) Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. Rev Med Virol 2006; 16: 5—36
- 7) Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. Mol Biol Evol 1987; 4: 406—425
- 8) Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. Evolution 1985; 39: 783—791
- 9) Shrestha SM, Shrestha S, Tsuda F, et al. Genetic changes in hepatitis E virus of subtype 1a in patients with sporadic acute hepatitis E in Kathmandu, Nepal, from 1997 to 2002. J Gen Virol 2004; 85: 97—104
- 10) Shrestha SM, Shrestha S, Tsuda F, et al. Molecular investigation of hepatitis E virus infection in patients with acute hepatitis in Kathmandu, Nepal. J Med Virol 2003; 69: 207—214
- 11) Shrestha SM, Tsuda F, Takahashi M, et al. Unpublished observations
- 12) Schlauder GG, Mushahwar LK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. J Med Virol 2001; 65: 282—292
- 13) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. Internal Med 2003; 42: 1065—1071
- 14) 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「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 17 年度総括研究報告書 (主任研究者: 三代俊治).」平成 18 年 4 月
- 15) Inoue J, Takahashi M, Ito K, et al. Analysis of human and swine hepatitis E virus (HEV) isolates of genotype 3 in Japan that are only 81-83% similar to reported HEV isolates of the same genotype over the entire genome. J Gen Virol 2006; 87: 2363—2369
- 16) Koizumi Y, Isoda N, Sato Y, et al. Infection of Japanese patient by genotype 4 hepatitis E virus while traveling in Vietnam. J Clin Microbiol 2004; 42: 3883—3885
- 17) Toole MJ, Claridge F, Anderson DA, et al. Hepatitis

- E virus infection as a marker for contaminated community drinking water sources in Tibetan villages. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 250—254
- 18) Wei S, Xu Y, Wang M, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates in southern China (1994-1998). *J Clin Virol* 2006; 36: 103—110
- 19) Clayson ET, Vaughn DW, Innis BL, et al. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis at a military training camp in Nepal. *J Med Virol* 1998; 54: 178—182
- 20) Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA* 1984; 252: 3140—3145
- 21) Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK, et al. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225—230
- 22) Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23—31
- 23) Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149—150

## A case of imported hepatitis E: Identification of location of HEV infection by the molecular epidemiological approach

Tatsuya Aikawa<sup>1)\*</sup>, Kuniko Miyamoto<sup>1)</sup>, Chisato Ueno<sup>1)</sup>, Maki Kojima<sup>1)</sup>,  
Masaharu Takahashi<sup>2)</sup>, Fumio Tsuda<sup>3)</sup>, Hiroaki Okamoto<sup>2)</sup>

A 30-year-old man visited Yunnan and Tibet Autonomous Region in China, Nepal and Thailand for four months since January, 2006. Soon after moved to Thailand, he noticed brown urine and jaundice and returned to Japan. Since he had IgM class antibodies to HEV and detectable hepatitis E virus (HEV) RNA of genotype 1 in serum, he was diagnosed with hepatitis E. He did not ingest unboiled water and uncooked dishes during the trip at all. However, he participated in the festival “holly” in Nepal and accidentally drank muddy water, which may have been associated with the acquisition of HEV infection. Upon comparison with the reported genotype 1 HEV isolates, the HE-JA06-1017 isolate recovered from this patient was found to be homologous to subgenotype 1a isolates and 100% identical to the 1a isolates that prevailed in Nepal in December, 2005, indicating that this patient contracted HEV infection while traveling in Nepal.

*Kanzo* 2007; 48: 15—21

1) Aikawa Internal Medicine Hospital

2) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine

3) Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital

\*Corresponding author: aikawahp@ops.dti.ne.jp

<短 報>

札幌地域 E 型肝炎例における HEV 感染リスクアンケート調査

大西 幸代<sup>1)4)\*</sup> 姜 貞憲<sup>2)</sup> 荒川 智宏<sup>3)</sup>  
 狩野 吉康<sup>3)</sup> 豊田 成司<sup>3)</sup> 前久保博士<sup>1)</sup>

I. 緒言: E 型急性肝炎(以下 E 型)が人獣共通感染症であることは, シカ生肉摂取による HEV 感染により証明された<sup>1)</sup>. 北海道では市販の豚肝臓から HEV RNA が検出され<sup>2)</sup>, 北見からは「焼き肉パーティー」での集団感染が報告された<sup>3)</sup>ため, 豚肝, 直腸又は結腸(以下豚内臓肉)摂取による HEV 感染の可能性が示された.

豚内臓肉摂取と HEV 感染の関連を解明するため, 札幌の施設で診断した E 型患者に対しアンケート調査を行った.

II. 対象と方法: 1994 年から 2003 年までに手稲溪仁会病院, 札幌厚生病院で診断した E 型急性肝炎 37 例を対象とした. 診断は初期血清を用いて行った PCR による HEV RNA 陽性に拠った.

アンケート調査期間は 2003 年 3 月から 2004 年 10 月迄であった. 回答用紙を予め送付し, 担当者 2 名(大西, 姜)が患者宅を訪問, 家族同席で 40~60 分のインタビューを行った. 回答の客観性を高めるため, 1) 手帳・新聞などを元に当該感染時期を回想し, 場所, 同席者の特定, 飲酒有無など肉類摂取状況の再現を図る, 2) 訪問から 2 週以上経過後に回答内容を再確認する, 3) 担当者は, HEV 感染経路は未だ不明という立場を取り, 特定方向へ回答を誘導しない, ことに留意した.

肉類摂取方法の判定は, 患者, 家族共に, よく加熱して摂取したと認める例を加熱摂取とし, 生肉摂取や, 記憶に自信のない例は全て加熱不十分とした.

本研究は両施設の倫理委員会の承認を得, 患者からインフォームドコンセントを得て行った.

III. 結果と考察: 診断し得た E 型症例は 37 例で, 年齢中央値は 45 歳, 男性 27 例, HEV genotype は 3 型 10 例, 4 型 26 例, 3, 4 型重複 1 例であった. アンケート回答者は 32 名(86%)であり, 年齢中央値 45 歳, 男性 25 例, HEV genotype は 3 型 7, 4 型 23, 重複 1 例であった.

HEV 感染推定時期に, 1) E 型肝炎流行地への渡航, 2) 鹿, 熊, 兎の肉摂取, 3) 輸血, 4) 家族, 職場内発症を認める例はなく, 野生動物やペットとの接触, 山間部のわき水摂取を 14 例に認めた. 5) 精肉摂取は豚 29, 牛 21, 鳥 31, 馬 4 例であった. 6) 生の魚介類摂取は 30 例であった.

HEV 感染推定時期の豚内臓肉摂取方法は, 回答者 32 名のうち, 1) 豚肝の加熱不十分な摂取 4 例, 加熱摂取 7 例, 摂取せず 21 例, 2) 豚直腸結腸では加熱不十分 9 例, 加熱 8 例, 摂取せず 15 例であった. 3) 上記いずれかの内臓肉摂

取については, 加熱不十分 11 例(2 例は重複), 加熱 10 例で, 残り 11 例は内臓肉摂取を認めなかった(Table 1). 一方, 月に一度以上豚肝, 直腸結腸のいずれかを摂取すると回答したのは 17 名(53%)であったが, そのうち加熱不十分と回答したのは 8 名(25%)であった. 一方, 加熱摂取は 9 例(28%), 摂取せずは 15 例(47%)であった.

HEV 感染推定期間中に豚内臓肉を加熱不十分で摂取したと回答した 11 例のうち, 月 1 度以上の習慣的摂取歴があるのは 10 例で, そのうち 8 例は普段も加熱不十分で摂取していた. また, 感染推定期間中に十分加熱して摂取したと回答した 10 例中, 習慣的な摂取歴が 5 例のみみられ, そのうち習慣的には加熱不十分で摂取すると回答した例はなかった. 同じく, 感染推定期間中に豚内臓肉を摂取しなかった 11 例のうち習慣的に加熱不十分で摂取する例はいなかった. 以上から, 豚内臓肉摂取について, 感染推定期間或いは月に一度の習慣的摂取歴がある症例は 23 例(72%)であり, このうち不十分な加熱で摂取していたのは 11 例(34%)であった.

E 型肝炎が人獣共通感染症であることは, その感染経路を解明する上で重要な示唆を与える. 北海道では, 矢崎らが E 型は豚肝の摂取に起因すると述べており<sup>2)</sup>, 水尾らが症例の 78%で発症 1~2 カ月前に加熱不十分な豚内臓肉摂取歴があると報告している<sup>4)</sup>. しかし本調査では, HEV 感染推定時期における加熱不十分な豚内臓肉摂取は 34%の症例にみられ, 他方, 十分な過熱を加え摂取したか, 或いは全く摂取歴がない症例が全体の 2/3 を占めた (Table 1).

Table 1 History of raw or/and undercooked pig internal organs intake before developing disease of 32 patients with acute hepatitis E

	Liver	Intestine	Liver or/and intestines
<b>Intake</b>			
<b>raw or/and undercooked (No, %)</b>	4 (13)	9 (28)	11 (34)
sufficiently cooked (No, %)	7 (22)	8 (25)	10 (31)
No consumption (No, %)	21 (66)	15 (47)	11 (34)

<sup>1)</sup>手稲溪仁会病院内科, <sup>2)</sup>同 消化器病センター, <sup>3)</sup>札幌厚生病院第 3 消化器科, <sup>4)</sup>(現所属)札幌医科大学地域医療総合医学講座, \*Corresponding author: sachiooshi@hotmail.com

<受付日 2005 年 12 月 29 日> <採択日 2006 年 2 月 1 日>

さらに、感染推定時期における食肉摂取の記憶が不確実である可能性を考慮し、月に一度以上の食肉習慣に対しても回答を求めた。豚内臓肉の習慣的摂取はE型症例の17例53%にみられたが、加熱不十分な摂取によりHEV感染リスクが高いと考えられる症例は、8例25%に過ぎなかった。

本研究は感染推定時期の食生活をretrospectiveに尋ねる聞き取り調査であり、様々なバイアスが生じ得る。既にE型肝炎は人獣共通感染症であることが報道されていたため、回答者の肉類摂取の記憶は強められ(recall bias)、調査担当者は豚内臓肉摂取既往を誘導する(interview bias)危険性があった。しかし、このようなバイアスが排除できないにも拘わらず、感染推定時期における豚内臓肉の不十分な加熱摂取は全体の1/3にとどまった。

これらの検討からは、E型症例の2/3では豚内臓肉摂取以外のHEV感染リスクが存在する可能性がある。E型肝炎症例では豚内臓肉摂取に限らず、感染成立期間における食生活について詳細に聴取する必要がある。

IV. 結論：札幌地域のE型肝炎では、不十分な過熱による豚内臓肉の摂取がHEV感染に関連する可能性がある症例は、全体の1/3であった。豚内臓肉摂取以外のHEV感染リスクに関する調査が必要と考えられる。

謝辞：HEV RNA に対するPCR をお願いした東芝病院研究部・三代俊治、高橋和明先生に深謝する。アンケート調査のバイアスに関してご指導頂いた手稲溪仁会病院内科金城光代、北海道大学公衆衛生学講座・西條泰明、岸玲子先生に深謝する。

索引用語：E型急性肝炎，人獣共通感染症

文献：1) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Lancet 2003 ; 362 : 371-3 2) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi

M, et al. J Gen Virol 2003 ; 84 : 2351-7 3) 加藤 将, 種市幸二, 松林圭二. 肝臓 2004 ; 45 : 688 4) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. J Med Virol 2005 ; 76 : 341-9

#### 英文要旨

#### Risk Factors for Acute Hepatitis E : a Questionnaire Survey of Patients in Northern Japan

S Ohnishi 1)4)\*, J Kang 2), T Arakawa 3),  
Y Karino 3), J Toyota 3), H Maekubo 1)

1) Department of Internal Medicine, Teine Keijinkai Hospital,

2) Center for Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital, 3)

Department of Hepatology, Sapporo Kosei General Hospital,

4) Present address : Department of Community and General  
Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Hepatitis E virus (HEV) infection is a zoonotic food-borne disease. In Hokkaido, ingestion of raw pork liver or intestines is considered to be responsible for HEV infection. We interviewed patients on animal internal organ intake prior to developing hepatitis E, to investigate into this relationship. Among 32 patients with hepatitis E, four patients had history of raw or undercooked liver, and nine undercooked intestines intake. Two patients ingested both raw liver and undercooked intestines. 11 cases (34%) had no history of eating intestine during latency period. In this series of patients in Sapporo, ingestion of liver or intestine was at most responsible for 34% of patients with hepatitis E and was a predominant risk factor of HEV infection.

Kanzo 2006 ; 47 : 163-164

E型肝炎の現況

岡本 宏明

要 旨

輸入感染症の一つで稀な疾患と見なされていたE型肝炎が、実は人獣共通感染症として国内でも看過できない頻度で発生していることが明らかになった。したがって、E型肝炎は急性肝炎の診断に際し、常に念頭に置かれるべき疾患の一つであると言える。その特徴として、1) 中高年の男性に多く、2) 全国に遍在するが、北海道で最も多く(全体の約40%)、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や、黄疸遷延や血液凝固能異常(プロトロンビン活性:40%以下)を示す重症化例が少なからず認められること、などが挙げられる。ブタやイノシシなどの動物の肉や内臓を生、ないし生に近い状態で摂食したあとのE型肝炎発症例が最も多く、稀ながら輸血感染も確認されているが、今尚約半数の患者で感染源や感染経路が不明である。改正感染症法において4類感染症に分類され、届け出が義務付けられている。〔日内会誌 95:945~951, 2006〕

**Key words**: E型肝炎, E型肝炎ウイルス, 人獣共通感染症, 急性肝炎

はじめに

E型肝炎(hepatitis E)は肝炎ウイルスの一つ、E型肝炎ウイルス(hepatitis E virus [HEV])の感染が原因で発症する急性肝炎である。HEVは主として肝臓で増殖し、胆道系を經由して糞便中に排出されるため、不備な衛生環境下では糞口(fecal-oral)のルートで感染が成立しうる。そのため、アジア、アフリカおよび中米の熱帯・亜熱帯地域では、風土病的疾患として、散发性E型肝炎のみならず、河川の氾濫などによる水系感染(water-borne transmission)に伴う大小様々な規模の流行性E型肝炎が、これまでに繰り返し発生してきた。一方、日米欧等の先進諸国でのE型肝炎は、「輸入感染症」の一つに過ぎないとされ、患者数も少ないことから最近まで殆ど注

目されていなかった。ところが、1997年に流行地への渡航歴がない米国在住の急性肝炎患者から新種のHEV(US1株)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次第に明らかになった。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型肝炎症例の存在が認識され<sup>1,2)</sup>、動物、特にブタでの感染状況が明らかになるとともに、ブタや野生動物の肉・内臓摂食後のE型肝炎発症事例が相次いで報告され、重症化例や劇症肝炎による死亡例の存在もあって<sup>3~5)</sup>、「人獣共通感染症(zoonosis)」としてのE型肝炎がにわかに注目を集めている。本稿では、わが国におけるE型肝炎の実態と現在までに把握されている感染源・感染経路について紹介したい。

1. HEVのウイルス学的特徴

HEVはエンベロープを持たない直径29~34

---

おかもと ひろあき:自治医科大学感染・免疫学講座  
ウイルス学部門



nm (平均 30 nm) の小型球状粒子であり、ヘペウイルス科 (*Hepeviridae* family) のヘペウイルス属に分類されている。その仲間は現在のところ、ニワトリで感染が認められるトリHEV (avian HEV) のみである。ゲノムは5'末端にキャップ構造、3'末端にポリA配列をもつ、約7,200塩基長の1本鎖(プラス鎖)RNAである。HEVの血清型は1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型から4型までの4種類の遺伝子型に大別されている。遺伝子型の世界的分布には明瞭な地域特異性があり、アジア・アフリカの流行地域のHEVは1型に、メキシコやアフリカのエジプト、チャド、ナイジェリア、コンゴ民主共和国、ナミビアなどでの流行株は2型に分類されている。1997年米国在住の急性肝炎患者から新種HEVが分離されたが、それに代表される3型HEVは、世界各地での地域固有の散発性E型肝炎に関係し、これまでに米国、カナダ、ヨーロッパ諸国、オーストラリアなどを含む22カ国で分離されている。さらに、中国や台湾、ベトナムなどのアジアの国々では散発性E型肝炎患者の一部から4型HEVが分離されている。これら4種類の遺伝子型に属するHEV株間で、全塩基配列は互いに約25%異なっている。日本においては、中国やインド、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、渡航歴のない国内感染のE型肝炎患者からは3型ないし4型のHEVが分離されている<sup>1-5)</sup>。なかには、3型と4型の重複感染例もある。

わが国で分離されるHEV株の大多数は3型に属し、分子系統樹上3つのクラスターを形成している(図)。すなわち、明瞭な独立性を示し「日本固有株」と位置付けられる1群、同様に「日本固有株」であることを示唆する集族性を示すが、スペインやデンマーク、ギリシャなどで分離されたヨーロッパ株と比較的近い関係にある1群、そして、米国株に近い関係にあり、一

部は米国株との区別が付き難い株も含まれる1群とに分けられる<sup>6)</sup>。4型HEV株は、わが国で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、独立した一つクラスターを形成し、わが国固有の土着株と考えられている。

## 2. E型肝炎の臨床経過と診断

HEV感染はA型肝炎ウイルスの感染と同様、一過性である。悪性リンパ腫に対する化学療法施行中に輸血後E型肝炎を発症し、ウイルス血症が6カ月以上も続いているという特異な症例が1例報告されているが<sup>7)</sup>、通常、感染が持続・慢性化することはない。感染の多くは不顕性であり、健康成人の2%から10%が過去の感染既往を示すIgGクラスHEV抗体を保有している。感染者の一部は2~9週(平均6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、黄疸等の症状を示すが、自覚症状や他覚所見のみからの他の急性肝炎との鑑別は困難であり、特異的な診断法の適用が必須である。医療機関を受診した時には既にトランスアミナ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、1カ月以内に症状の軽快にともな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、2~6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。

一般にA型肝炎やB型肝炎の血清学的診断は、酵素免疫測定法(ELISA法)による急性期血清でのIgMクラス抗体(それぞれIgMクラスHAV抗体とIgMクラスHBc抗体)の検出によって行われているが、最近の著者らの検討により、E型肝炎においてはIgMクラスHEV抗体測定系よりもIgAクラスHEV抗体の測定系の方が特異性および感度の点で優れていることが明らかになっている<sup>8)</sup>。ウイルス学的確定診断は、遺伝子増幅法

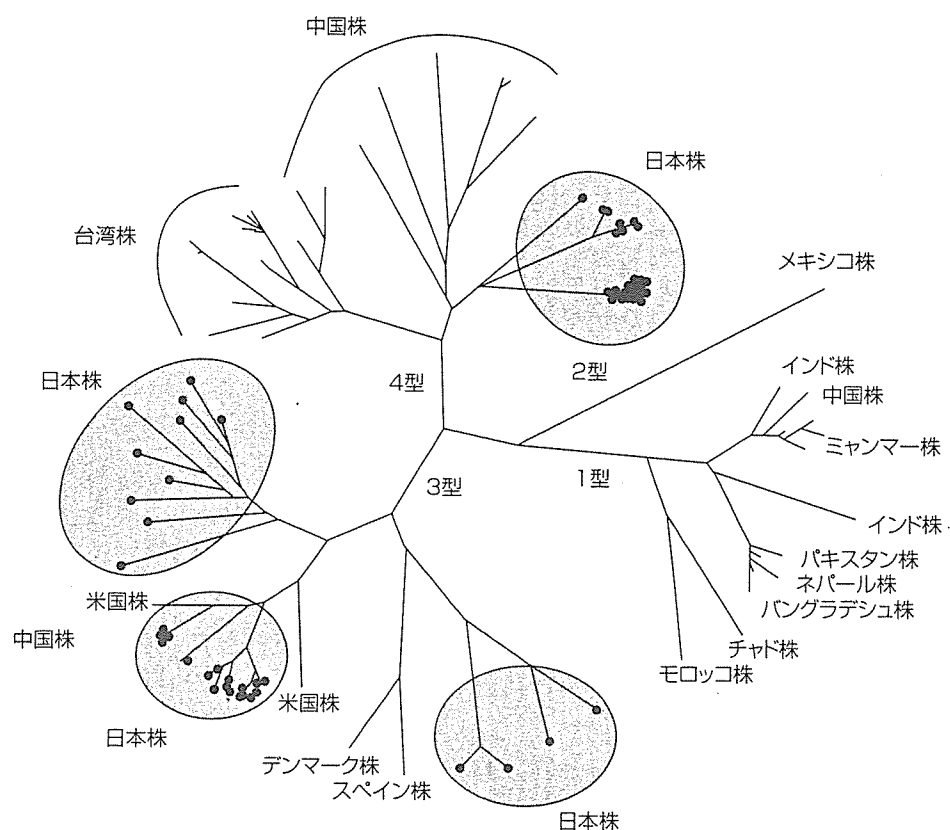


図. E型肝炎ウイルスの分子系統樹

(RT-PCR法)による血中または糞便中のHEV RNAの検出による。HEVは前述のように遺伝子配列の多様性が顕著であることから、保存性の高い配列に基づくプライマーを用いたnested RT-PCRを施行することが感度と特異性を高めるうえで重要である。

なお、E型肝炎は、2003年11月5日より施行されている改正感染症法（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4類感染症に分類されており、第12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、直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る。かかる現況を踏まえ、著者らの研究室では臨床現場からの依頼に応じて抗体測定や核酸検査、遺伝子型解析を実施し、その結果をお返ししている。

### 3. わが国におけるE型肝炎の現況とその特徴

わが国では2001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<sup>1,2)</sup>。そこで、海外渡航歴がなく、かつA型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの感染の証拠がないことから、過去に原因不明とされて

表 1. わが国における国内感染E型肝炎患者(著者らの研究室で解析し確定診断し得た過去5年間の患者の内訳)

発症年	患者数 (男性 / 4 型 HEV 感染者数)		
	全体 [年齢, 歳]	北海道	本州, 四国, 九州, 沖縄
2001年	12 (11/5) [52.2±12.9]	4 (3/3)	8 (8/2)
2002年	19 (16/9) [63.5±10.2]	10 (9/8)	9 (7/1)
2003年	11 (8/6) [58.5±12.0]	7 (5/6)	4 (3/0)
2004年	13 (10/5) [49.7±11.2]	5 (4/4)	8 (6/1)
2005年	10 (8/5) [53.2±9.7]	4 (3/4)	6 (5/1)
合計	65 (53/30) [56.2±12.1]	30 (24/25)	35 (29/5)

いた急性肝炎症例についてE型の可能性を検討したところ、87例中11例(13%)がE型と確定診断され<sup>2)</sup>、同じく原因不明とされていた劇症肝炎症例の18例中3例(17%)がE型であったことが判明している<sup>3)</sup>。さらに、保存検体を用いた調査によって、わが国ではすでに20年以上も前に土着株によるE型肝炎が散発発生していたことも明らかになっている。

上述のように保険適用になった検査用試薬がないために、E型肝炎に対する関心が高まっている現在でもかなりの数の「見のがし例」があると思われるが、2001年1月から2005年12月までの5年間に測定依頼を受け、確定診断しえたわが国での国内感染E型肝炎症例は65例である(表1)。その他に、2000年以前の保存検体の中から発掘し得たE型肝炎症例を追加すると全体で88例となる。それら顕性E型肝炎の特徴を要約すると、1)年齢は25歳から86歳に分布するが(平均56歳)、50歳以上の患者が約70%を占めること、2)男性が約80%を占めること、3)患者は北海道から沖縄まで全国に遍在するが、地理的分布には顕著な偏りがあり、北海道在住の患者が全体の43%を占め、次いで、東北・関東地方に多いこと、4)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や、黄疸遷延や血液凝固能異常(プロトロンビン活性:40%以下)を示す重症化例が少なからず認められること、5)A型肝炎と異なり、患者発生

時期に季節的な偏りが認められないこと、などである。インドなどのE型肝炎の流行地域(1型HEVの侵淫地域)では、妊婦がとくに妊娠第3期にHEVに感染した場合、15~25%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の大多数は中高年の男性で、これまでに妊婦のE型肝炎例は1例も経験されていない。

わが国では3型HEVの感染患者の方が多くにも拘わらず、E型劇症肝炎患者では4型が優位であること、加えて、3型HEV感染例に比べて4型HEV感染例の方が、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感染例の方が有意に低いことから、遺伝子型4と肝炎重症化との関連性が示唆されている(表2)<sup>9)</sup>。しかし、高齢であることや、生活習慣病や肝疾患などの基礎疾患の存在などの宿主側の因子も考慮すべきであり、E型肝炎の重症化因子の解明にはさらなる症例の蓄積が重要である。

#### 4. 動物でのHEV感染

E型肝炎は既知の5種類のウイルス肝炎のなかで、唯一の人獣共通感染症である。サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ネズミ、ニワトリなどの多種類の動物からHEV抗体が検出

表 2. 3 型 HEV 感染患者と 4 型 HEV 感染患者での各種因子の比較

各種因子	HEV 感染患者		P 値
	3 型 (n = 7)	4 型 (n = 25)	
年齢 (歳)	46.9±15.0	59.3±13.4	NS <sup>a</sup>
男性 %	71.4	84.0	NS <sup>b</sup>
検査データ			
総ビリルビン (mg/dl)			
初診時	3.0±2.6	8.6±6.7	0.0022 <sup>a</sup>
ピーク時	5.8±5.7	11.7±9.1	NS <sup>a</sup>
ALT (IU/l)			
初診時	1,294±954	2,363±1,493	0.0373 <sup>a</sup>
ピーク時	1,577±886	2,590±1,380	0.0338 <sup>a</sup>
AST (IU/l)			
初診時	1,041±817	1,963±1,488	0.0453 <sup>a</sup>
ピーク時	1,310±836	2,098±1,384	NS <sup>a</sup>
PT% の最低値	94.9±20.4	72.5±27.0	0.0340 <sup>a</sup>
PT% の最低値 ≤ 40% [no. (%)]	0	7 (28.0)	NS <sup>b</sup>
劇症肝炎 [no. (%)]	0	2 (8.0)	NS <sup>b</sup>

NS, 統計学的な有意差なし, <sup>a</sup>Welch's *t*-test. <sup>b</sup>Fisher's exact probability test.

されている。このHEV抗体は、ヒトHEV型組み換えカプシド (ORF2) 抗原を用いたELISA法によって検出されたものであるが、その抗体の存在は直ちにこれら動物でのヒトHEVの感染を示すものではない。なぜならば、ニワトリから分離されているトリHEVはヒトHEVとの塩基配列の一致率が約50%に過ぎず、別種のHEVであるにも拘わらず、交叉反応によりヒトHEV抗原を用いた抗体測定系でもニワトリで抗体が検出され、ヒトHEVの感染によるのか、それとも未知の近縁ウイルスの感染によるのかの識別が抗体測定ではできないからである。

しかし、現時点で、ヒトから分離されたHEVと同種のウイルスは、飼育ブタ、イノシシ、シカ、マンガースからも見出されている (表3)。特に、ブタでは先進国や途上国に拘らず、3型ないし4型HEVの感染が蔓延しており、わが国でも北海道から沖縄まで全国的にブタでのHEV感染は高頻度に認められる<sup>6)</sup>。ヒトと同様に、ブタでもHEV感染は一過性である。母ブタからの移行抗体が消失する生後2カ月から4カ月 (まれに5カ月) の時期にウイルス血症となってい

表 3. 各種動物でのHEV抗体とHEV RNAの検出

HEV抗体が検出された動物種	分離されたHEVの遺伝子型
飼育ブタ	3型と4型 (世界的に分布*) [多数]
イノシシ	3型と4型 (日本) [30頭]
シカ	3型 (日本) [1頭]
マンガース	3型 (日本) [1頭]
ドブネズミ	—
ウマ	—
ウシ	—
ネコ	—
イヌ	—
サル	—
ニワトリ	トリHEV

\*タイ国では、ヒトで1型HEVによるE型肝炎の流行が見られるのに対して、ブタからは3型HEVが分離され、インドやインドネシアでもヒトでは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。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が分離されている。

る。生後3カ月から6カ月までのブタでのHEV抗体陽性率は71% (2,150/3,009) であり、殆どの飼育ブタで出荷時の月齢6カ月頃までにHEV

抗体が陽性となるが、6ヵ月齢のブタ血清中からはHEV RNAは検出されていない(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)。

これまでに1頭の野生シカから3型HEVが分離されているが<sup>3)</sup>、HEV抗体陽性率は2%(2/117)と低い<sup>10)</sup>。また、豚舎という閉鎖区域で飼育されているブタと比べると、野生のイノシシでのHEV感染率は9~39%と低いが、兵庫県、徳島県、愛媛県、山口県、佐賀県、沖縄県などで捕獲された合計30頭のイノシシから3型ないし4型のHEVが分離されている<sup>10,11)</sup>。野生動物でのHEVの感染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することは確かである。

## 5. 動物からヒトへの感染

わが国では、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あとのE型肝炎発症事例があり、以下に述べるような事実から、食物を介してのHEV感染、あるいは濃厚な接触による感染が強く疑われている。

ブタからヒトへのHEV感染を裏付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示されている。まず、感染実験によって、ブタHEVが、ヒトに最も近縁な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<sup>12)</sup>。また、わが国のブタから分離されたHEVは、国内感染E型肝炎患者由来のHEVと同様に、3型(3つのクラスターそれぞれに対応)、あるいは4型に分類されるだけでなく、クラスターそれぞれについて、ヒト由来のHEVと塩基配列が完全に、あるいはほぼ完全に一致するHEV株がブタから分離されている<sup>6)</sup>。さらに、北海道ではE型肝炎の患者数が国内で最も多いことは先に述べたが、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

症事例が多いことに着目し、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を363個購入し、HEV RNAを検出したところ、7個(1.9%)でHEV RNAが検出された。しかも、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から分離されたHEVの塩基配列と市販ブタ肝臓由来HEVの塩基配列が99%ないし100%一致していた<sup>4)</sup>。北海道のE型肝炎患者では、ブタ内臓肉を生、あるいは加熱不十分な状態で喫食し、感染したと推測される患者が93%(27/29)を占めており、北見市の焼肉店での集団感染の事例は記憶に新しい。

シカやイノシシなどの野生動物の肉や肝臓を摂食したあとのE型肝炎集団発生事例が西日本で報告されている<sup>3,13)</sup>。珍味ということで、運良く食べ残しのシカ肉やイノシシの肉が冷凍保存されていたケースがあり、摂食後にE型肝炎を発症した患者由来のHEVと保存されていた肉から分離されたHEVとがほぼ完全に一致したということが、動物からヒトへのHEV感染の動かざる証拠となっている<sup>3,14)</sup>。

## 6. その他の感染経路

HEV感染は一過性であることから、輸血を介しての感染の機会は少ないと考えられる。しかし、不顕性感染が多く、E型肝炎発症例も少なからず存在することが明らかになった日本において、潜伏期間中での献血に起因する輸血後HEV感染も理論的には起こりうる。実際、北海道では2002年以降、4例の輸血後E型肝炎症例が報告されている。著者らも、HEV感染が少ないとされている本州中部で、1979年に輸血により「3型日本土着株」の感染事例があったことを見出している<sup>15)</sup>。最近、英国からも輸血後E型肝炎例が報告された<sup>16)</sup>。したがって、輸血によるHEV感染は極めて稀ではあるが、感染ルートの一つとして念頭に置く必要がある。

## 文 献

## 7. E型肝炎の治療と予防

E型肝炎に対する特異的な治療法はなく、急性期の対症療法のみである。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。ワクチンは開発途上にあり、ヒトでの有効性が実証されたHEワクチンは未だ市販されていない。

感染予防対策として、E型肝炎の流行地域に旅行した際には、清潔かどうかの保証が無い飲料水(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、中心部まで十分に火が通るように加熱することが重要であり、血液が付着したまな板や皿、箸などの取り扱いにも留意が必要である。

## おわりに

E型肝炎は、2004年のチャドやスーダン、イラクでの大規模な流行が示すように、戦争や難民発生などによる社会の混乱に伴う流行もありうる。上下水道が完備した先進国でも、本稿で詳述した人獣共通感染症としてのE型肝炎のみならず、浄水場での浄化プロセスにトラブルが生じた場合には、その上水道を利用している地域住民がHEVに集団感染する可能性もある。今や、E型肝炎は世界に遍在し、わが国でも身近な疾患であると言える。感染源および感染経路のさらなる解明は急務であり、感染宿主であるヒトと各種動物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。

- 1) Takahashi K, et al: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287: 9-12, 2001.
- 2) Mizuo H, 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.
- 3) Tei S, et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371-373, 2003.
- 4) 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.
- 5) Suzuki K, et al: Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 347: 1456, 2002.
- 6) Takahashi M, 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.
- 7) 田村彰教, 他: 輸血後E型肝炎症例・慢性化の解析. 第53回日本ウイルス学会(2005年11月). 抄録 p.334 (P2108).
- 8) Takahashi M, et al: Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 43: 49-56, 2005.
- 9) Mizuo H, 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* 76: 341-349, 2005.
- 10) Sonoda 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.
- 11) 三代俊治: E型肝炎. *Current Therapy* 23: 946-949, 2005.
- 12) Meng XJ: Swine hepatitis E virus: Cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol* 278: 185-216, 2003.
- 13) Matsuda H, et al: Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 188: 944, 2003.
- 14) Li TC, et al: Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 11: 1958-1960, 2005.
- 15) 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.
- 16) Boxall E, et al: Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 16: 79-83, 2006.

## HEV 感染者の病態 —急性肝炎を中心に—

姜 貞憲

手稲溪仁会病院消化器病センター

### はじめに

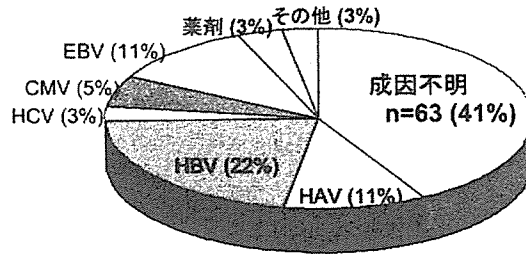
1990年代後半まで、E型急性肝炎は衛生環境が整わない開発途上国における風土病的な流行性肝炎と考えられていた<sup>1-3)</sup>。しかし、最近10年間の研究の進捗によりHEV感染は流行地域とされていた熱帯ないし亜熱帯地方のみならず、所謂先進工業国においても存在することが知られてきた<sup>4-6)</sup>。2001年には日本でも、海外渡航歴のないE型肝炎孤発例からgenotype IIIに属するHEV株(JRA-1)が分離され<sup>7)</sup>、国内型HEV株によるE型肝炎第1例として注目された。それ以降、全国の多施設から流行地域への渡航歴がないE型肝炎孤発例の発表が相次ぐこととなった。その過程でE型肝炎症例は他地方に比べ東北、北海道に多い可能性が示された。

本稿では、札幌地域におけるE型肝炎の実態を検討するために行った、手稲溪仁会病院消化器病センターと札幌厚生病院第3消化器科による共同研究の成果を中心に紹介する。

### 1. E型急性肝炎臨床研究の端緒

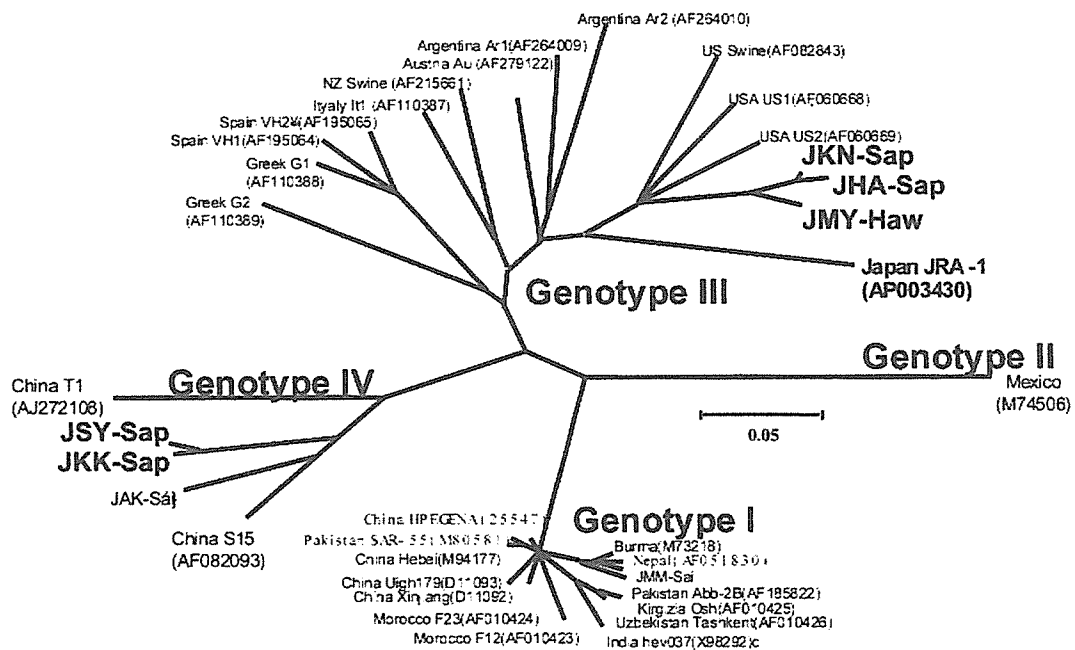
札幌地域西部に位置する手稲溪仁会病院では、1996年以降2001年まで年間25例ほどの急性肝炎例を診断していたが、それらの約40%では成因为不明であった(図1)。そこで、成因不明急性肝炎症例を対象にE型肝炎の頻度を調査するため、前述の国内発症E型肝炎例を報告した東芝病院研究部との共同研究を2001年7月から開始した。その結果1999年から2001年春迄に診療した成因不明急性肝炎5症例の初期血清からHEV RNAが検出された。分離されたHEV RNAのうち3株はgenotype III、2株がIVに各々属していた(図2)。女性は1例のみでHEV潜伏期間中ハワイへの渡航歴が存在し、男性4例には海外渡航歴がなく、重症型が1例存在した。年次別には1998年に症例はなく、99年1例、2000年3例、01年6月時点で1例であった。以上の限定的な結果から、札幌地域における成因不明急性肝炎例にはE型肝炎が存在することが判明し、重症例も含まれていたことから、札幌におけるE型肝炎の実態を解明する臨床的意義があると考えられた。さらに、成因となるgenotypeはE型肝炎流行地域とは異なるIII、IVであり、少なくとも4例は国内でHEVに感染したと考えられるため、患者居住地域におけるHEV感染経路を究明する必要があると考えた。また、分離されたJKN-Sap, JHA-Sap, JMY-Hawは日本国内型として最初に報告されたJRA-1同様genotype IIIに属するが、遺伝子系統樹上はJRA-1とやや離れて存在し、3者は互いに隣接していた。さらに、genotype IVに属する2株も塩基配列上相同性が高い可能性があり、これらHEV株は比較的狭い領

域で循環していることも想定された。



1996年1月から2001年9月迄に診療した急性肝炎152例中成因不明は40%以上であった。

図1 急性肝炎の成因別分類



最初に診断した5症例から検出されたHEVはⅢ、Ⅳの genotype にそれぞれ属していた。

図2 E型肝炎5症例から分離されたHEV RNAの遺伝子系統樹

そこで、より多くの症例を対象として、E型肝炎の臨床像を明らかにする目的で、札幌厚生病院第3消化器科との共同研究を開始した。



2. E 型急性肝炎の臨床像

両施設における成因不明急性肝炎のうちその初期血清が保存されている134症例を対象として検討を行った。東芝病院研究部に依頼し HEV RNA に対する PCR を行ったところ、調査した血清の1/4にあたる37例で RNA が検出され、genotype IIIとIVの比は概ね1対3であった（図3）。表1に37症例の患者背景を示す。症例は中年男性に多く海外渡航歴は2名のみであり、血液を介した感染リスクは見られず、家族内発症、食肉産業従事者、獣肉摂取歴は認めなかった。これらの臨床像を両施設で診断されたA、B型急性肝炎症例と比較して検討した（表2）。E型肝炎はA、B型に比べ、患者平均年齢が有意に高く（A型より約7歳、B型より14歳高齢）、A型よりも男性に多い傾向があった。従って、札幌では、中年男性の成因不明急性肝炎ではE型の可能性がやや高いと思われた。しかしそれ以外の肝機能検査所見や最低プロトロンビン活性等の平均値では、E型とA、B型の間に診断に結びつくような明瞭な差を見出すことは実際には困難と考えられる。

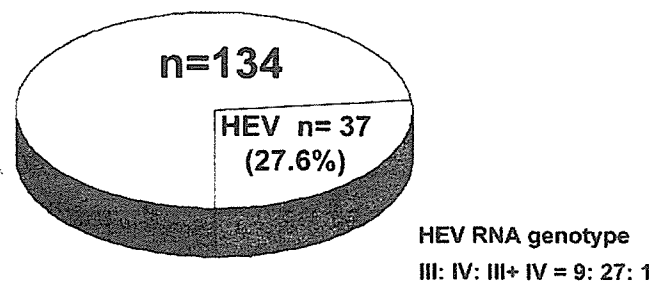


図3 札幌2施設の成因不明急性肝炎におけるE型の割合とHEV RNA genotype

表1 E型急性肝炎症例の背景

性別, M, F	28, 9
年齢	47.4 ± 12.1
海外渡航歴	Indonesia 1 Hawaii 1
輸血歴	0
Intravenous drug abuse	0
刺青	0
HBV 保因	2
家族内発症	0/32*
畜産、食肉加工、販売業	0/32*
獣肉摂取	0/32*
ブタ肉、内臓肉摂取習慣	9/32*

\*患者32名に対しアンケートおよび自宅訪問により聴き取り調査

表2 E型急性肝炎の臨床像  
-A,B型との比較-

	AH-A	AH-B	AH-E	p value, vs. A or B
症例数	34	57	37	
年齢	39.8 ± 12.3	33.5 ± 12.5	47.4 ± 12.1	<0.0001 vs. B** 0.0121 vs. A*
性別, M/F	18/16	42/15	28/9	0.0663
AST (IU/L)	3065.2 ± 3520.4	2290.2 ± 2163.1	2697.9 ± 2558.5	n.s.
ALT (IU/L)	3059.5 ± 1805.9	3287.4 ± 2304.5	3343.5 ± 3164.4	n.s.
ALP (IU/L)	649.3 ± 494.1	423.7 ± 155.8	624.5 ± 322.0	0.0001 vs. B**
γ-GTP (IU/L)	327.9 ± 169.3	170.0 ± 123.5	350.9 ± 290.2	<0.0001 vs. B**
T.bil (mg/dl)	6.3 ± 4.0	9.7 ± 9.3	8.4 ± 7.2	n.s.
PT (%)	71.6 ± 22.4	72.9 ± 29.5	66.9 ± 28.3	n.s.
入院期間 (日)	15.8 ± 6.5	23.7 ± 11.4	22.9 ± 9.8	0.0065 vs. A**

\*: by  $\chi^2$  test\*\*: by Student's *t*-test

次にE型肝炎の重症化率と転帰をA、B型のそれと比較した(表3)。プロトロンビン活性が40%以下を重症型と定義すると、E型急性肝炎の重症化率は16.2%であり、B型と同等或いはそれ以上と推測される。また、死亡率も同様の傾向を示していたことから、E型急性肝炎は少なくともB型と同程度の確率で急性肝不全に進行しうることが示された。

表3 E型肝炎の重症化率と転帰  
-A,B型との比較-

	PT活性 ≤ 40%	死亡率
AH-A	2/34 (5.9%)	0/34 (0%)
AH-B	7/57 (12.3)	2/57 (3.5)*
AH-E	6/37 (16.2)	2/37 (5.4)**

\*: 生体部分肝移植後に死亡

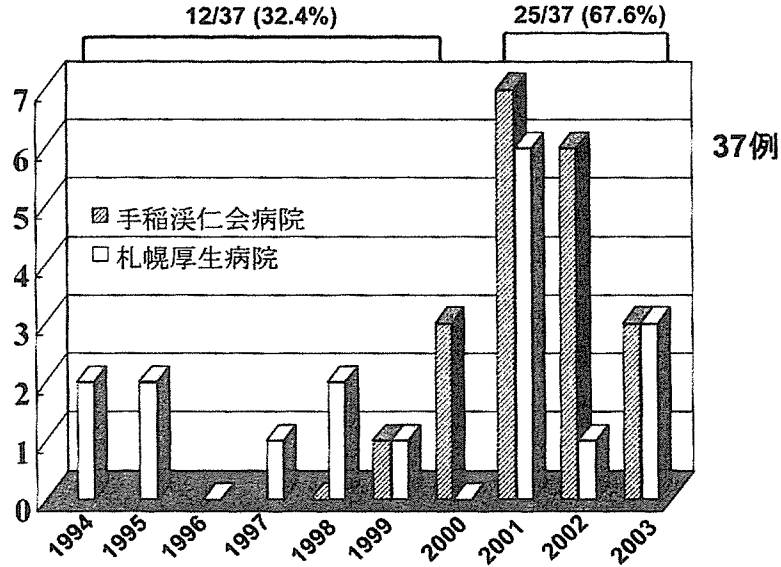
\*\*: 生体部分肝移植後、虚血性心疾患で各1名死亡

### 3. E型肝炎症例数の年次別推移とHEV感染経路

HEV感染経路の解明に役立つ目的で札幌市内の2施設におけるE型肝炎症例を年次別に検討した。

札幌厚生病院では1994年から、手稲溪仁会病院では1998年以降の急性肝炎成因不明例の保存初期血

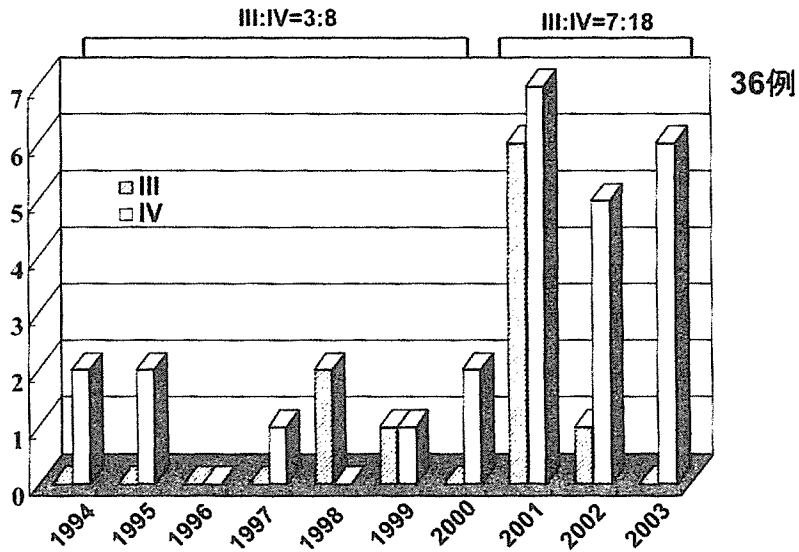
清を使用することができた。両施設における年次別症例数の推移を図4に示す。



両施設とも2001年以降の症例数が増加した。

図4 E型急性肝炎症例数の年次別推移

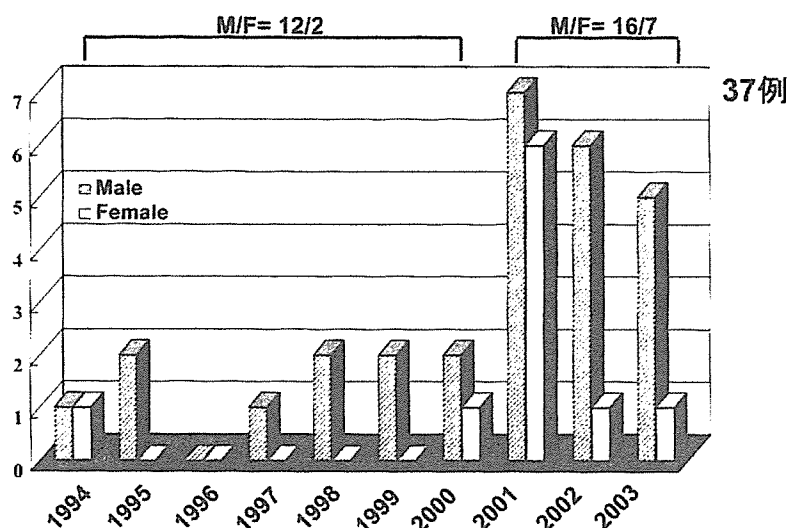
E型肝炎は、1994年から2000年迄は概ね年1-2例の発症をみた。しかし2001年以降は両施設とも症例数が急に増加し2003年には減少傾向が見られた。2001年以降の症例は全症例の67.6%を占めていた。HEV RNA genotype 別には全体でIVが優位だが2001年度に限るとIIIも増加していた(図5)。



2001年に genotype IIIが増加していた。

図5 遺伝子型別症例数の年次別推移

さらに性別症例数の年次別推移では、2000年までは女性症例は極めて少ないが、2001年度は症例数の性差がなくそれ以降は再び男性優位となっていた（図6）。



2001年における女性例の増加が際立っていた。

図6 性別症例数の年次別推移

これらの事実から以下の如く推測した。札幌地域におけるE型肝炎は、少なくとも1994年から、genotype IVに感染した男性に担われ少数例ながら既に存在していた。このことから、1994年から2000年までに限ると、肝炎を生じるようなHEV伝搬は、主に男性が多く感染しやすい経路に拠っていたと想像できる。一方、2001年以降の症例数増加は、genotype IVも増加したがⅢの感染も増え、男性と共に女性症例数が飛躍的に増加するなど、2000年迄とその背景が明らかに異なっていた。このことから2001年度は、従来存在した感染経路の他に、性差を伴わない新たな感染経路によるHEV感染機会が増加したと推測できる。

2003年7月、シカ生肉の摂取によりE型肝炎が集団発生した事例が兵庫県から報告されたため、E型肝炎は人獣共通感染症としてにわかに注目された。HEV非侵淫地域である日本では、人獣共通感染を背景としたHEV伝搬経路は極めて重要と考えられる。

当科では昨年迄E型肝炎症例及び、同じく経口感染が想定されているA型肝炎症例を疾患対照としてアンケート調査及び自宅訪問聴き取り調査を行ってきた。これらの疫学調査結果を解析するにあたり、前述した、2001年度におけるHEV感染背景の変化に着目すべきである。HEV感染潜伏期間の食肉動向や食肉嗜好性を2000年迄の症例とそれ以降の症例に分けて新たに詳細な検討を現在行っているところである。