

図1 発症早期から観察したE型急性肝炎の臨床経過

41歳男性. 受診直後より血中肝逸脱酵素が急上昇し, 第2病日にHEV血症を認めるも抗HEV抗体は上昇前であった. 急性肝炎早期では, 初診時抗HEV抗体の検討のみでE型を診断できない可能性がある.

V
E型
肝
炎

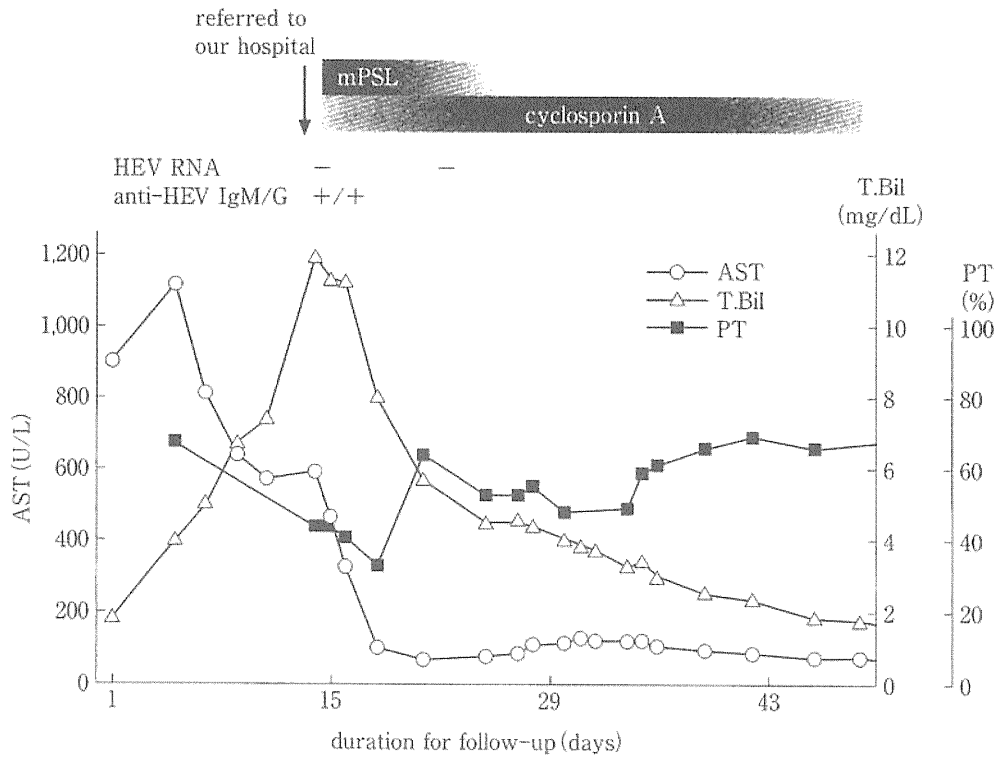


図2 発症2週後に診断したE型急性肝炎重症例の臨床経過

65歳女性. 発症後2週間経過した時点の血清ではHEV RNAは検出されず, IgM, IgG class抗HEV抗体陽性によりHEV急性感染を診断した.

表 1 E 型肝炎重症化に関連する因子
(文献⁵⁾から著者が改変し作成)

項目	症例数		HEV 感染の病型		
			不顕性感染	急性肝炎	
				通常型	重症型+劇症
genotype					
3	135	52	76 ^a	7 ^a	
4	78	7	48	23	
4 の割合 (%)		12	39	77	
年齢					
40 歳未満	63	38 ^c	21	4	
40-59 歳	105	20	70	15	
60 歳以上	74	12	44	18	

^ap=0.0004, vs 不顕性感染 (χ^2 -test)

^bp<0.0001, vs 不顕性感染, vs 通常型 (χ^2 -test)

^cp<0.0001, vs 通常型, 重症型+劇症 (χ^2 -test)

複製は減弱し肝外へのウイルス放出も減少する
うえ、HEV 特異的液性免疫も動員され、血中
HEV 量は速やかに減衰すると思われ、重症例
ほどその傾向が強いと考えられる。その際には
血中 HEV RNA の検出が PCR によっても困難と
なり、高力価を示す IgM, IgA class 抗 HEV 抗
体陽性によってのみ急性 HEV 感染の診断が可
能となる例が存在しうる。PCR による RNA 検
出と抗体系測定とは診断上互いに補完的であ
ることを考慮し、詳細に聴取した病歴と AST,
ALT の値を参考に肝炎発症後経過期間を推測し
ながら、HEV 感染指標を使い分けることが望
ましい。なお、HEV ウイルス血症の時期には便、
唾液中にも HEV RNA が検出されることが報告
されている⁴⁾。

E 型急性肝炎は第四類感染症と規定され、そ
の発症を保健所を通し都道府県知事へ届け出
ることが法的に求められている。しかし HEV 感
染診断に用いる抗体検査は今もなお保険未承認
であり、保険制度下の医療現場では上記の法的
要請にこたえることは困難である。抗 HEV 抗
体検査が速やかに保険収載され保健行政に法的
整合性が回復されることが望まれている。

b. 重症化に関連する因子(表 1)

他のウイルス性急性肝炎の場合と同様に E 型
急性肝炎例の多くは自然軽快する。したがって、

ごくまれな重症化例の予測、診断と治療が臨床
上の問題となる。

現在まで知られている E 型肝炎重症化の関連
因子を表 1 に挙げる。日本における主要な HEV
genotype は 3, 4 だが、genotype 4 の感染が重
症化に関連することが阿部らの全国集計で明ら
かにされた⁵⁾。それによると、献血 donor を含む
と思われる不顕性感染の 88% は genotype 3 の
感染により、他方 PT 活性 40% 以下の重症型も
しくは劇症例の 77% で HEV genotype 4 が同定
された。更に年齢が高いほど重症例が増加する
ことも示された。

インドとその周辺国においては妊娠(特に第
3 期)が E 型肝炎劇症化に関連すると広く認識
されている。これらの地域における E 型肝炎は
HEV genotype 1 の感染に起因し、妊婦を含む
若年成人に極めて多く発症する。日本国内では
妊婦における HEV genotype 3 の感染事例が 1
例のみ報告されているが、肝炎はごく軽症で
あった⁶⁾。genotype 3 起因 E 型肝炎孤発例が報
告されているヨーロッパでは、Madrid の妊婦
1,040 人を対象とした Lindermann らの報告があ
る。抗 HEV IgG の陽性率は 3.6% であり、抗
HEV IgM のそれは 0.67% と極めて低値であ
った⁷⁾。妊娠と重症化の関連性は、彼我における
genotype, 患者年齢, 社会経済的背景の違いを

考慮しつつ、慎重な検討が更に必要と思われる。そのほかに、E型肝炎重症化に関連するウイルス側因子としてはHEVゲノムにおける特定の塩基置換、宿主側の要因としては脂肪肝などの背景肝疾患の存在が指摘されているが、より多数の重症化例を対象とした検討が求められる。

c. 臓器移植後慢性E型肝炎

2008年2月フランスから臓器移植後の慢性HEV carrierが報告された⁸⁾。肝、腎、膵腎移植を受けた217例中14例でHEV血症が認められ、そのうち8人では持続的な肝障害とウイルス血症、肝線維化が確認された。全例でsteroid, tacrolimusなど2-4種類の免疫抑制剤が投与されており、HEV慢性感染にはリンパ球、CD2, CD3, CD4陽性リンパ球数の減少が関連している可能性が示された。臓器移植後HEV carrierに対する続報は続いており、更に血液悪性腫瘍に対する同種幹細胞移植後のHEV再活性化例も報告されている⁹⁾。これらはいずれも持続的免疫抑制状態が背景に存在することから、同様の背景を有する他の疾患におけるHEV持続感染が更に見いだされる可能性が考えられる。

2. 治 療

a. 重症化例に対する治療

E型肝炎はおおむねself limited hepatitisとして完治するため保存的観察のみで十分である。一方、まれながら存在する、E型肝炎劇症例と劇症化が懸念される重症型の至適治療法はいまだに定まったものはない。もっともA, B, C型急性肝炎重症例における事情も同様といえる。E型以外のウイルス性急性肝炎重症型に対する治療介入時期や方法については現在のところコンセンサスが存在せず、劇症化例に対する抗ウイルス療法の臨床的評価は十分とはいえない。急性肝炎は重症化するほど肝不全進行を背景とした合併症が複雑に重なり合った症候群を呈するが、治療全体における抗ウイルス療法の位置づけは明らかではない。

HEV急性感染時の血中HEV RNAの推移を病態別に観察したうえで抗ウイルス療法の意義を検討する必要がある。

b. 慢性HEV carrierに対する抗ウイルス療法

最近、前述した臓器移植後慢性HEV carrierに対する抗HEV療法について興味深い知見が連続的に発表されている。2010年4月オランダのHaagsmaらは、肝移植後に発症した慢性E型肝炎2例に対しpeg IFNを投与し血中RNAの持続陰性化と肝機能正常化が得られたと報告した¹⁰⁾。7月にはフランスのMalletらから2人のE型慢性肝炎に対するribavirin 4週間投与後の血中HEV陰性化が報告され¹¹⁾、更に11月、Kamarからも6症例に対する3カ月間のribavirin治療成績が発表された。それによると4例で血中HEVは持続陰性化、2例で再燃。主要な副作用は貧血であった¹²⁾。Kamarらのdataは掲載紙の電子版では確認できないが、Malletらの症例ではribavirin開始後の血中HEV量は速やかに低下している。E型急性肝炎重症例に対するribavirin投与は、HEV RNA量の観察下とその可否を検討することが必要と思われた。

3. HEV感染の予防

a. HEV ワクチン

2007年ネパール軍人を対象としたrecombinant HEVワクチンの第2相試験結果が発表され注目された¹³⁾。それに遅れること2年後の2009年、中国からHEV 239ワクチンの第2相試験結果が発表され、2010年9月には第3相試験結果が報告された¹⁴⁾。偽薬投与群(n=48,663)で15人のE型肝炎発症をみたが実薬投与群(n=48,693)ではみられず、両群間で出現頻度に差がある有害事象は接種局所に限られることが報告された。

b. 国内型HEV感染の予防対策

将来HEVワクチンの導入により、流行地域への渡航など曝露機会の増加が予想される場合にはその予防接種が有効性を発揮すると思われる。しかし、国内感染E型肝炎の発症は影響を受けないと予想される。

日本と欧米におけるHEV感染は人獣共通感染経路が重要と思われ、実際に、加熱が不十分なシカ、イノシシ、ブタの枝肉、内臓肉(レバ

一、腸管など)摂取により HEV 感染が発生したと思われる事例は目立つ。他方、阿部らの HEV 感染 216 例を対象とした検討で感染経路不明は 58%⁵⁾であり、著者らの E 型肝炎 37 症例への聞き取り調査でも推定感染時期にブタ内臓肉を全く摂取していない症例は 34%であった¹⁵⁾。HEV 感染予防にはブタ畜舎における HEV 感染状況を調査し有効な防疫対策を講じることに加え、既報以外の HEV 感染経路を探索究明することが求められる。国内感染源の処置が進まない状況では、食肉を十分に加熱調理し、生の肉に触れた食器、箸などを食事に使用しないなど、水際的な感染予防方法に依存せざるを得ない。

おわりに

国内型 HEV 感染第 1 例目が報告され 10 年が経過しても、解明が待たれる問題点は今もなお

多く存在する。一例を挙げると、重症化の可能性が低いとされる genotype 3 HEV による重症例が少数ながら報告されているが、その臨床像に関してはまだ知見が少ない。genotype 4 による肝炎重症化の機序とともにその解明が待たれる。

HEV 感染による急性肝炎のウイルス学的、病態学的解明が進み、他の肝炎ウイルスによる急性肝炎の機序と治療法の検討にも資することが期待される。

謝辞 東芝病院研究部 三代俊治、新井雅裕、高橋和明、安倍夏生先生には PCR、ELISA による HEV 感染指標を、北海道赤十字血液センター 松林圭二先生には HEV RNA の定量をお願いしたことをここに記し深謝いたします。

■ 文 献

- 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) Kwo PY, et al: Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72: 1133-1136, 1997.
- 3) Yano K, et al: Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 53: 70-75, 2010.
- 4) Matsubayashi K, et al: A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 48: 1368-1375, 2008.
- 5) 阿部敏紀ほか: 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* 46: 384-391, 2006.
- 6) 相川達也ほか: 本邦初の妊婦に於ける 3 型土着株による E 型肝炎. *肝臓* 50: 163-165, 2009.
- 7) Lindermann ML, et al: Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol* 82: 1666-1668, 2010.
- 8) Kamar N, et al: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358: 811-817, 2008.
- 9) le Coutre P, et al: Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 58: 699-702, 2009.
- 10) Haagsma EB, et al: Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl* 16: 474-477, 2010.
- 11) Mallet V, et al: Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 153: 85-89, 2010.
- 12) Kamar N, et al: Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 139: 1612-1618, 2010.
- 13) Shrestha MP, et al: Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 356: 895-903, 2007.
- 14) Zhu FC, et al: Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomized, double blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376: 895-902, 2010.
- 15) 大西幸代ほか: 札幌地域 E 型肝炎症例における HEV 感染リスクアンケート調査. *肝臓* 47: 163-164, 2006.

我が国における E 型肝炎の疫学と最近の動向

Epidemiology and recent trend of hepatitis E in Japan

李 天成

Key words : hepatitis E virus (HEV), E 型肝炎, 人獣共通感染症

はじめに

2010年9月号の *Journal of Infectious Diseases* にフランスで figatellu (フィガデル) の摂食による E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus: HEV) の感染事例に関する論文が掲載された¹⁾。フィガデルはフランスのコルシカで生産される伝統的なブタレバーソーセージで、ブタの生肝臓を短時間の薫製で作る高級加工品の一種である。マルセーユのスーパーマーケットで販売されたフィガデル 12 個のうちの 7 個に HEV 遺伝子が検出され、その検出率は 58% にも達した。検出された HEV 遺伝子配列の中には患者から検出されたものと非常に類似するものがあり、フィガデルは E 型肝炎の重要な感染源であることが明らかになった。この感染事例は E 型肝炎の脅威が既に我々の食卓まで忍び寄ってきていることを如実に示している。

日本では E 型肝炎は以前あまり馴染みのない疾患であった。まれに散発的に見つかった症例でも、そのほとんどが海外旅行中に感染し、帰国後に発症したケースであったため輸入感染症と認識されてきた。しかしながら、近年、シカ、イノシシ、ブタからもヒト由来 HEV と遺伝学的に区別できない HEV が次々分離され、イノシシ、シカ由来の HEV は人に感染することが証明されるとともに、E 型肝炎は人獣共通感染

症であることが明らかになってきた。

1. E 型肝炎とは

E 型肝炎は HEV によって引き起こされる急性肝炎である。病原体が同定されるまでには経口伝播型非 A 非 B 型肝炎 (enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis) と呼ばれていた²⁾。1983 年、Balayan らは経口伝播型非 A 非 B 型肝炎患者の急性期の糞便乳剤を A 型肝炎ウイルスに対する IgG 抗体陽性のボランテアに経口投与し、典型的な急性肝炎を再現した。ボランテアの糞便からは、直径 27-30 nm のエンベロープをもたない小型の球形ウイルス粒子が免疫電子顕微鏡法で確認された^{3,4)}。更にこの粒子を静脈注射したサルでも、肝細胞損傷によるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) と AST の上昇がみられた。便と胆汁から同じウイルス粒子が観察され、このウイルス粒子が経口伝播型非 A 非 B 型肝炎の病原体であると断定された。1990 年、Reyes らは感染サルの便と胆汁から cDNA のクローニングに成功し、このウイルスを E 型肝炎ウイルス (HEV) と命名した⁵⁾。

2. HEV の遺伝子構造

HEV はヘペウイルス科 (*hepeviridae*)、ヘペウイルス属 (*hepevirus*) に分類され、単独の種を構成するウイルスである⁶⁾。そのゲノムはプラス

V

E 型肝炎

Tiancheng Li: Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 ウイルス第 2 部

一本鎖 RNA で 5' 末端には cap 構造が、3' 末端にはポリアデニル酸が付加されている。塩基数はポリアデニル酸を除き、約 7,200 塩基である。ゲノムの遺伝子上には 3 つのオープンリーディングフレーム (ORF1, ORF3 および ORF2) が 5' 末端から一部重複しながら配列している。5' 末端の 27 塩基の非翻訳領域に続く、約 5,000 塩基の ORF1 は非構造タンパクをコードする。3' 末端にある約 2,000 塩基の ORF2 は 72 kDa の構造タンパクをコードする領域である。ORF3 は ORF1 と ORF2 の間に位置し、タンパクとしての機能は不明である。HEV には少なくとも 1 から 4 までの 4 つの遺伝子型 (genotype) が存在し、これらのうち genotype 3 (G3) と 4 (G4) が人獣共通・食品由来感染症と関連すると考えられる。

3. E 型肝炎の感染様式

E 型肝炎は主に糞口経路によって伝播する。なかでも飲用水の汚染が原因である場合が多い。50 年代にニューデリーで発生した急性肝炎の大流行をはじめ、過去にアジア、北アフリカ、メキシコなどで発生した大流行は汚染飲料水が原因であった。近年、HEV はブタ、イノシシ、シカなどの動物にも感染することが明らかになって、HEV 感染動物由来の肉の摂食による感染ルートも存在している。

また、輸血による HEV の感染例は、血液を介して感染する HCV や HBV より少ないものの皆無ではない。肝炎発症以前の潜伏期に血清中にウイルスが出現することはサルおよびボランテアによる感染実験で以前から示されており、輸血による E 型肝炎の危険性は既に指摘されていた⁷⁾。実際、HEV による輸血後肝炎の発生は過去に中国やインドなどで報告されたことがあり、我が国でも輸血による HEV 感染が報道された。HEV の垂直感染やヒト-ヒト感染はまだ報告されていない。

4. E 型肝炎の臨床特徴

臨床でみられる E 型肝炎はほとんどが急性肝炎あるいは劇症肝炎である。臨床症状は A 型肝炎

炎のそれと似ていて、通常慢性化することはない。潜伏期間は 15-50 日、平均 6 週間で、平均 4 週間といわれる HAV 感染の潜伏期に比べ幾分長い。E 型肝炎の典型的な症状である黄疸は発症後の 0-10 病日目に顕著になる。この時期に AST 値と ALT 値は著しく上昇し、IgG 抗体と IgM 抗体がともに検出される。発症前後の短期間ではあるが、血液と糞便からウイルス RNA を RT-PCR で検出することができる。E 型肝炎の一つの特徴は感染妊婦の死亡率が高いことで、実に 20% に達するという報告もある⁸⁾。E 型肝炎の罹患率は大流行でも散发例の場合でも青年と大人で高く、小児で低いことが知られており、発展途上国での小児の急性肝炎の中には E 型肝炎が相当数含まれていると考えられる。我が国における小児の HEV 感染状況は把握されていない。

5. E 型肝炎は人獣共通感染症

1990 年に Balayan らはヒト由来 HEV アジア株をブタに接種すると感染が成立することを報告した。しかしながら後の研究によって、この研究で使用されたウイルスは、ヒトに由来したものではなく元々ブタがもっていたブタ由来の株であったことが明らかとなった。1997 年、Meng らによって初めてブタから S1 株が分離された⁹⁾。この株は、その直後に全く海外渡航歴のない急性 E 型肝炎患者から分離された US1, US2 株と非常に類似した株であった。ブタ由来の HEV が人に感染するという直接的な証拠はないが、ブタ由来の HEV を接種したアカゲザルではウイルス血症が起こり、便にウイルスが排泄される。したがってブタ由来の HEV はサルに感染する。これまでに、野生動物の肉あるいは内臓の摂食が原因と疑われる E 型肝炎が人の間で数多く報告されているが、シカとイノシシ肉が原因である症例では患者血清と残存したシカとイノシシ肉から同じ配列をもつ G3 の遺伝子が検出されている^{10,11)}。これは HEV が野生動物からヒトに伝播したことを直接証明する重要な症例で、このことはまた、E 型肝炎が人獣共通感染症であることを明確に示している。

6. 我が国における HEV 抗体保有率

我が国は E 型肝炎の非流行地域と考えられており、既に幾つかの抗体保有率調査が行われている。著者らは 900 人の健常人の IgG 抗体保有率を ELISA で調べた。検体は A 県、B 県、C 県から集められ、0-70 歳までの年齢が含まれるものである。A 県と C 県の血清では 29 歳以下の年齢グループで IgG 抗体は全く検出されなかった。B 県で 2 例の IgG 抗体陽性例が検出された。この年齢グループの抗体保有率は 0.4% (2/534) であった。一方、30 歳以上のグループでは IgG 抗体保有率は年齢とともに高くなる。A 県、B 県および C 県の抗体保有率はそれぞれ 1.9%、14.1% および 3.5% で、地域間で抗体保有率に差がみられた。3 つの地域の平均抗体保有率は 5.4% であった¹²⁾。Takeda らは全国 7 つの血液センターの献血者から 12,600 血清検体を集めて抗 HEV IgG 抗体保有率を調べた。その結果、431 例 (3.4%) は HEV IgG 抗体陽性であった。東日本では 5.6% であったのに対し、西日本では 1.8% で東日本での抗体保有率は有意に高かった。抗体保有率は男性では 3.9%、女性では 2.9% であった。また、年齢の増加とともに抗体保有率が高くなる傾向がみられた。日本における抗体保有率は低く、今後輸入感染や食物を介する HEV 感染の可能性は十分考えられる。注意が必要である。

7. 非 A 非 B 非 C 型肝炎における E 型肝炎

これまで信頼できる確定診断法がなかったため、E 型肝炎の患者発生が正確にとらえられてこなかった。過去 10 年間にわたって国内で収集された 98 例の非 A 非 B 非 C 型急性肝炎患者の IgG 抗体および IgM 抗体を測定した結果、23 例 (23.5%) は IgG および IgM 抗体がともに陽性で E 型肝炎と診断された。HEV 流行地域への渡航歴の有無により非 A 非 B 非 C 型急性肝炎における E 型肝炎の発症率を比較すると、HEV 流行地域への渡航歴の全くない 32 例では 3 例 (9.4%)、渡航歴不詳な 10 例では 3 例 (30%)、発症

するまで 2 カ月ほどの間に HEV 流行地域への渡航歴がある 56 例では 17 例 (30.4%) が E 型肝炎と診断された。更に、患者血清から RNA を抽出し、ORF1 および ORF2 の一部を RT-PCR で増幅後、塩基配列を解読し系統解析した。渡航歴のない 3 例の遺伝子型は G3 で、国内感染と考えられた。一方、海外渡航歴がある 17 の遺伝子型は G1 と G4 であって、輸入感染例と考えられた。渡航歴不詳な 3 例は我が国固有株と異なる G1 であるため、輸入感染例と推測された。岡本らの研究グループは 87 例の海外渡航歴のない非 A 非 B 非 C 型急性肝炎から 11 例 (13%) の E 型肝炎を検出している。

いずれにしても、HEV は非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の一つの重要な原因ウイルスである。これまでの国内感染例と思われる E 型肝炎には以下の特徴がある。①患者はほとんど 40 歳以上の高齢層の男性である。②発症時期は季節と明瞭な関係はない。③ALT と AST 値は高い (1,000 IU/L 以上)。④患者数における地域の差がある。⑤患者の大部分は生肉あるいは加熱不十分な肉を食べている。⑥遺伝子型は G3 と G4 である。

8. 我が国の動物における HEV 感染状況

a. ブタでの感染状況

我が国ではブタから G3 と G4 の HEV 遺伝子が検出されている。ブタの平均抗体保有率は約 60% であるが、月齢によって異なり、2 カ月齢のブタが 7%、3 カ月齢のブタが 40%、4 カ月齢のブタが 87%、5 カ月齢と 6 カ月齢のブタは 90% というように月齢とともに上昇する。HEV 遺伝子の検出率からみると、2、3 カ月齢のブタから遺伝子の検出率が高く、6 カ月齢のブタからのそれは低い。北海道で市販されている豚レバーからの HEV 遺伝子検出率が 1.9% であることもこの結果と一致している。

動物衛生研究所の調査では、ブタ糞便中の HEV 遺伝子は 2-3 カ月齢のブタから高率に検出され、特に、3 カ月齢では検査した半数以上のブタが陽性を示した。また、検出率は低いが出荷時 (6 カ月齢) の糞便からも陽性例が確認さ



E
型
肝
炎

れた。一方、抗体検査では調査した 31 農場中 30 農場で HEV の浸淫が確認され、HEV 陽性農場には SPF 農場も含まれていた。また、1980-90 年代に採取されたブタ血清も高率に抗体陽性を示した。これらのことから、HEV は日本のブタ集団に広く浸淫しており、SPF ブタも例外ではないこと、HEV の感染は 1-3 カ月齢の仔豚に集中して起こっていることが明らかとなった。一般的なブタの飼養管理方法として、出生仔豚は 1 カ月齢までに離乳し、離乳仔豚は育成豚舎に移動して数十頭規模で群飼される。この群飼段階で HEV は水平感染していると考えられる。

ブタにおける HEV の病原性は低いと考えられる。ブタ由来 HEV3 型のブタへの実験感染では、肉眼病変として肝門リンパ節ならびに腸管膜リンパ節の腫大、組織病変としてリンパ球-形質細胞性肝炎と肝実質細胞壊死が認められるが、臨床症状や ALT などの肝臓由来酵素の上昇は確認されていない。ウイルス遺伝子は肝臓、胆汁、糞便や血清などから感染後約 1 週より数週間検出される。

b. イノシシでの感染状況

現在、日本において狩猟や有害鳥獣駆除により捕獲されたイノシシやシカは食肉として広く流通している。イノシシやシカの捕獲数は年間 20-30 万頭とされる。イノシシは西日本を中心に、本州、四国、九州、沖縄に広く生息している。イノシシにおける HEV の感染事例が多数報告されている。静岡、愛知、長野、和歌山、兵庫、佐賀、長崎、西表島など数多くの地域のイノシシから HEV 遺伝子が検出され、平均検出率は 10% 前後である。静岡、愛知では 4 型が多く検出されたが、他の地域ではほとんど 3 型であった。HEV 抗体保有率は 5-50% で地域間の差も大きい。

以上のように、日本のイノシシでは HEV は広く浸淫しており、捕獲されたイノシシからの HEV 遺伝子の検出率は出荷時期のブタのそれに比べて非常に高い。ブタにおいては 1-3 カ月齢に集中して HEV の水平感染が起こっており、このような感染時期の集中化は群飼養という管

理方法に起因すると考えられる。一方、イノシシ社会は単独個体から母子グループまで様々なパターンがあるとされるが、当然ながら養豚のような過密状態での生活様相ではない。このため、HEV の感染時期はブタに比べて多様であることが想定される。また、ブタの出荷月齢はほぼ一定であるのに対し、捕獲されるイノシシの年齢は様々である。これらのことがイノシシにおける HEV 遺伝子の検出率が高い要因となっていると考えられる。

c. シカでの感染状況

兵庫県においてシカの生肉を食べた肝炎患者由来 HEV と食べ残しのシカ肉由来 HEV とが遺伝子レベルで同一であった事例が、動物からヒトに HEV が伝播することを証明した最初の直接証拠となり、シカも HEV のリザーバーとして考えられていた。しかし、松浦らは全国各地域から捕獲された約 1,000 頭シカの血清を集め疫学調査した結果、シカにおける HEV IgG 抗体保有率は 2.6% しかなく、陽性検体の OD 値も低く、抗体価の分布もブタやイノシシで観察される二峰性がみられない。各地域間での抗体保有率も有意な差がみられなかった。重要な点はシカの糞便、肝臓組織、血清から HEV 遺伝子が検出されなかったことである。したがって、シカは HEV のリザーバーとしての可能性が非常に低いと考えられる¹³⁾。

d. その他の動物での感染状況

沖縄で捕獲されたマングースから HEV 遺伝子(3 型)が検出されていて、その抗体保有率は 8.3% である。HEV 抗体は牛、サル、羊、山羊、猫、犬、ラットなどで陽性例が報告されているが、HEV 遺伝子が検出されていないため、実際に HEV 感染によるものかどうかはまだ明確にされていない。抗体検査方法が統一されていないため、これらの報告で検出されている抗体が HEV に特異的なものであるか否かは再度適切な抗原を用いて確認する必要がある。また、これらの動物の HEV に対する感受性は最終的には感染実験で証明する必要がある。著者はげっ歯類のマウスに HEV を尾静脈から接種したが、いずれも感染しなかった。この結果はマウスが

HEVに対して感受性をもたないことを示唆している。

9. 日本における輸血後E型肝炎

これまでに日本の国内では少なくとも4例の輸血後E型肝炎の発生が確認されている。実際はこの4例以外にも輸血後E型肝炎のケースはあると思われる。E型肝炎の潜伏期間は6週間といわれ、また不顕性感染も多く、HEV不顕性感染者あるいは感染者が潜伏期間に献血するのが輸血後感染の主な原因である。ただし、輸血によるE型肝炎の発症率は輸入感染と動物由来感染より低いと思われる。輸血後E型肝炎の対策として、B型やC型の肝炎ウイルスで行われているのと同じようにNATスクリーニングというウイルス核酸検査は一つの選択肢である。

10. 環境におけるHEVの汚染状況

HEVは糞口ルートによって感染するため、HEVに感染されたブタやイノシシなどからも環境へHEVが排泄される可能性が考えられる。著者らは環境中のHEVの汚染を調査するため、日本の河川で取れたシジミを対象として調査した結果、1カ所のシジミからHEV遺伝子が検出された。また、河川水から直接HEV遺伝子が検出された報告もあり、環境にもHEV汚染が広がっている可能性も考えられる。

11. 最近の動向

中国ではウサギからヒト由来HEVと非常に類似するウイルス株が分離された¹⁴⁾。ウサギから分離された株は塩基レベルで3型HEVと約80%の相同性を持ち、抗原性はヒト由来のものと類似している。ヒトへの感染性はいまだ明らかにされていない。また、ドイツでは最近、貯水池で捕獲したノルウェーラットから、遺伝子構造上ではヒト由来HEVと非常に類似するウイルスが分離された。塩基レベルではヒト由来HEVとの相同性は55%しかないので、このウイルスはhepatitis E-like virusと呼ばれている。日本でもつい最近、静岡県浜松市天竜区で捕獲したイノシシから新しいHEV株が分離された。この株の塩基配列は既存の株と71.2-78.2%の相同性しかなく、新しい遺伝子型であると考えられている¹⁵⁾。今後これらのウイルス株の抗原性、病原性、および宿主などに関する解析が注目される。

おわりに

HEVは発見されてから約30年が経過したが、細胞培養系が確立されたのはごく最近になってからである。また、理想な動物モデルは樹立されておらず感染増殖のメカニズムや病原性などはまだ解明されていない。多くのE型肝炎患者の感染ルートが不明である。正確な診断方法を用いての更なる疫学調査が今後にも必要である。

■ 文 献

- 1) Colson P, et al: Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 202(6): 825-834, 2010.
- 2) Jameel S, et al: Enteric non-A, non-B hepatitis: epidemics, animal transmission, and hepatitis E virus detection by the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 37(4): 263-270, 1992.
- 3) Balayan MS, et al: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20: 23-31, 1983.
- 4) Bradley D, et al: Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 69: 731-738, 1988.
- 5) Reyes GR, et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335-1339, 1990.
- 6) ICTV approved Virus Orders, Families and Genera. (<http://www.ictvdb.iacr.ac.uk/Ictv/fr-fst-g.htm>)
- 7) Chauhan A, et al: Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 341: 149-150, 1993.



E型肝炎

- 8) Khuroo MS, et al: Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 70: 252-255, 1981.
- 9) Meng XJ, 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.
- 10) Tei S, et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371-373, 2003.
- 11) Li TC, et al: Hepatitis E virus transmission from wild Boar Meat. *Emerg Infect Dis* 11(12): 1958-1960, 2005.
- 12) Li TC, et al: Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62: 327-333, 2000.
- 13) Matsuura Y, et al: Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol* 152(7): 1375-1381, 2007.
- 14) Zhao C, et al: A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol* 81(8): 1371-1379, 2009.
- 15) 高橋和明ほか：従来未知の遺伝子型“genotype 5”を代表すると思われる野生猪由来 E 型肝炎ウイルス塩基配列. *肝臓* 51: 536-538, 2010.

平成 23 年度 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)
「経口感染する肝炎ウイルス(A 型、E 型)の感染防止、遺伝的多様性、および
治療に関する研究」総括・分担研究報告書

発行日：2012 年 3 月

発行者：研究代表者 岡本宏明

自治医科大学医学部 感染・免疫学講座ウイルス学部門

発行所：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

印刷：第一印刷株式会社

本報告書に掲載されております論文および図表には著作権が発生しております。ご利用にあたりご留意下さい。

