

図6 抗体保有率から推定した世界におけるE型肝炎ウイルスの分布(文献11を改変)

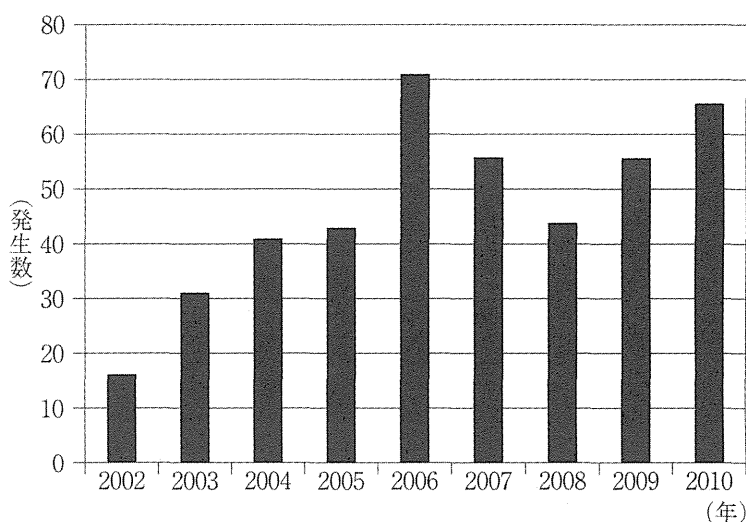


図7 2002年から2010年までの日本におけるE型肝炎患者報告数

E型肝炎は、2003年11月5日からは感染症法の改正によって単独疾患として四類感染症に分類され、無症状病原体保有者を含め、すべての医師に届出が義務付けられている。

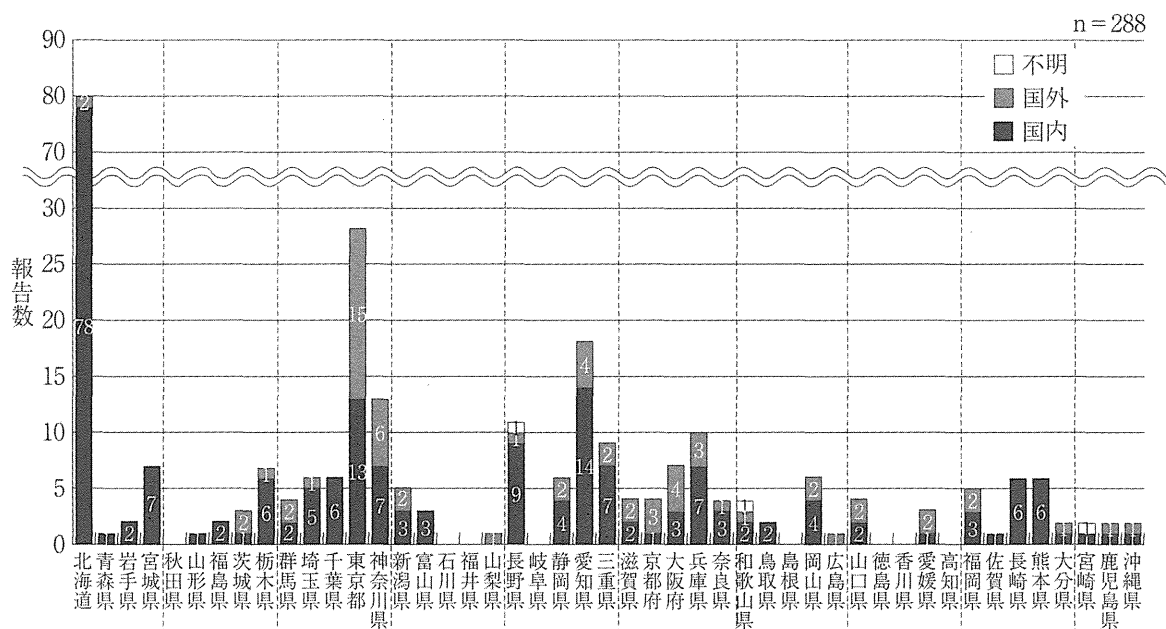


図8 1999年4月～2008年第26週におけるE型肝炎の都道府県別・感染地域別報告数

これらの肉を生、あるいは加熱不十分なままで摂食することによって感染することが判明してきた。これまでの報告によると、日本をはじめとして数多くの国々のブタから抗HEV抗体とHEV遺伝子が検出されている。日本でのブタの抗HEV抗体保有率は月齢とともに上昇し、出荷豚の抗体保有率は90%以上であるが、HEV遺伝子は2、3カ月齢のブタ

からの検出率が高く、6カ月齢のブタからは低い¹⁴⁾。野生イノシシの抗体保有率はブタより低い、保有率が50%に達する地域もある。また、それ以外の動物の調査では、ニワトリ、イヌ、マングース、ラット、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ヤギなどの血清中にIgG抗体が存在することが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの報告は多くの動物がHEVに暴露さ

れている可能性を示すが、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と考えられる。HEV 遺伝子はブタ、イノシシ、シカ、ウサギ、ラットおよびマングースから検出されている。ブタ由来の HEV はサルに感染することが証明されている。また、2004年に北海道の焼肉店での会食後に発生した集団感染事例は食物（ブタ肉）を介した感染様式が存在することが明らかになった例で、この感染事例では劇症肝炎による死亡者がでていた¹⁷⁾。一方イノシシに関しては、鳥取でイノシシの生レバーの摂食が原因と見られる急性型肝炎の発症例と死亡例があり、長崎ではイノシシ肉の摂食に伴う集団感染例が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、福岡での感染例では、冷凍保存されていたイノシシ肉と患者血清中からほぼ遺伝学的に同一の HEV 遺伝子が増幅され、因果関係が証明されている²⁰⁾。これらは 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、E型肝炎が人獣共通感染症であることが明らかになった。

1. 臨床症状

ほかの肝炎ウイルス同様、HEV にとって肝臓が主たるターゲット器官と考えられる。

E型肝炎の臨床症状はA型肝炎と似ている（図9）。潜伏期は15～50日、平均6週間で、これは平均4週間といわれる HAV 感染の潜伏期に比べ、やや長い。ボランティアに糞便材料を経口投与した実験では、投与後約5週間で発症が見られている。悪心、食欲不振、腹痛などの消化器症状を伴う急性肝炎を呈する。症状としては、褐色尿を伴った強い黄疸が急激に出現し、これが12～15日間続いた後、通常発症から1カ月を経て完治する。黄疸に先立ってウイルス血症が出現し、ウイルスは便へも排泄される。A型肝炎と同様、E型肝炎は慢性化しないが、稀にIgM抗体が長時間持続したり、便中への排泄を伴って長期間ウイルス血症状態が続く例も見られる。E型肝炎の特徴の一つとして、妊婦で劇症肝炎の割合が高く、致死率が20%にも達することがある。母子感染に関してははっきり分かっていないが、治癒した妊婦の胎児発育には影響がないとする報告がある。HEV 感染による致死率は1～2%であるが、これもHAVに比べ10倍の高さである。E型肝炎の罹患率は、大流行でも散发例でも青年と大人（15～40歳）で高い。小児における不顕性感染はA型肝炎と比べて低く、対照的である。

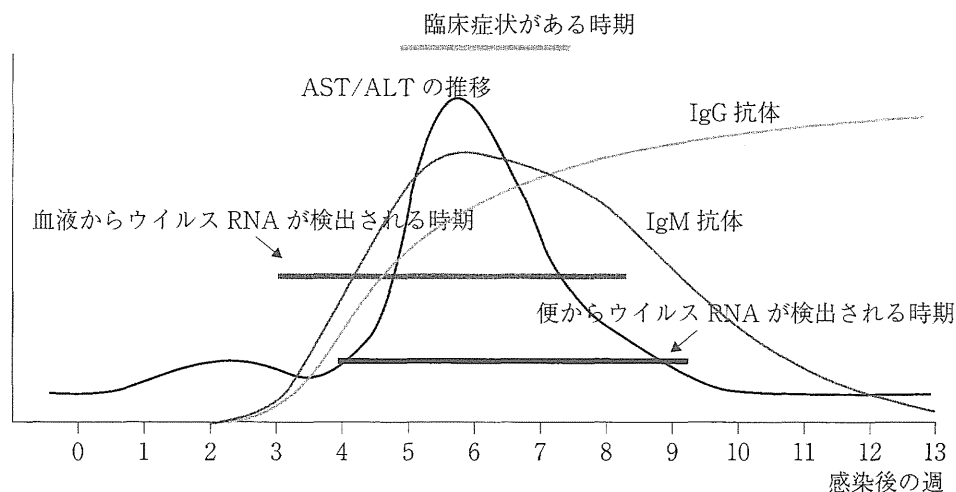


図9 E型肝炎の臨床経過
A型肝炎とよく似た経過をたどるが、潜伏期は平均約1カ月半とさらに長い。

E型肝炎での肝臓の病理所見は、急性期の組織学的病変を示す。胆汁うっ滞性の肝炎像は一つの特徴である。

2. 病原診断

肝炎を発症した時点で、HEV に対する特異的な血中 IgM 抗体が大量に産生されるため、診断にはこの IgM 抗体の検出が迅速かつ最も確実である。抗原には組換えバキュロウイルスで作製した中空粒子を用いる。この粒子を用いた ELISA によって、急性期の患者血清から HEV に特異的な IgM と IgG 抗体を、回復期の患者血清から IgG 抗体を検出することができる。また、この粒子を免疫原として作製した高力価血清を用いて、患者糞便から HEV 抗原を特異的に検出する ELISA も開発されている。上記の中空粒子を用いた ELISA キットは市販されていないが、血清診断は国立感染症研究所で行政検査として受け付けている。また最近になって、国内初の HEV 感染に対する体外診断用医薬品が特殊免疫研究所より発売された。これは ELISA 法により抗 HEV IgA 抗体を測定するもので、HEV 感染診断の補助に用いることができる。

一方、各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて、共通のプライマーを設計し、これを用いた RT-PCR で遺伝子増幅が可能になっている。使われるプライマー、増幅領域は各研究グループで異なっているが、よく使われる領域は ORF1 の N 末端の 500 塩基、および ORF2 の中間部分 500 塩基である。通常、患者血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によって RNA の検出率は異なるが、RNA の検出期間は発症後の 2 週間程度と考えられている。増幅される領域の塩基配列を系統解析することによって遺伝子型を同定できるので、ウイルスの感染源の手がかりにもなる。ただし、HEV の遺伝子は RNA であるため、検出感

度はサンプルの保存条件などに左右される。また、操作中のコンタミネーションにも十分な注意を払う必要がある。

3. 治療・予防

HEV 感染を防ぐためには手洗いの励行、清潔の保証がない飲料水、非調理あるいは加熱不十分な肉類を摂らないことが重要である。特に E 型肝炎流行地域へ行く際は、清潔の保証がない飲料水（氷入り清涼飲料を含む）、非加熱の貝類、皮をむかない非調理の果物や野菜などを摂らないように注意する必要がある。ブタ、イノシシ肉やこれらを原料とする加工肉類にも注意が必要であり、加熱などの十分な調理が必要である。治療としては、ほかの急性肝炎と同様に対症療法のみである。劇症肝炎に対しては、血漿交換などによる治療が必要となる。一般的な予防としては A 型肝炎と同様に、汚染地域と考えられる地域に旅行する場合に、飲料水、食物に注意し、基本的には加熱したもののみを摂取するように心がける。ワクチンはまだ日本では上市されていない。

IV. 感染症法における取り扱い

A 型肝炎、E 型肝炎は四類感染症に定められており、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出る。報告のための基準は以下の通りとなっている。

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、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの

・血清抗体の検出

例：特異的 IgM 抗体が陽性のもの

・病原体の遺伝子の検出

例：RT-PCR 法による遺伝子の検出

文 献

1) Halliday ML et al : An epidemic of hepatitis A

- attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases* 164 : 852~859, 1991
- 2) Jacobsen KH, Wiersma ST : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 28 : 6653~6657, 2010
 - 3) 厚生労働省/国立感染症研究所 : A型肝炎—2006~2008年(速報). IDWR 11 : 14~20, 2009 <http://idsc.nih.go.jp/disease/hepatitisA/2009week12.html>
 - 4) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A et al : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* 51 : 185~191, 2007
 - 5) 猿渡正子, 青木 聡, 野田信二他 : A型肝炎患者(寿司店主)が感染源と思われるA型肝炎ウイルスによる食中毒—岐阜県. IASR 23 : 147~149, 2002 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/23/268/kj2683.html>
 - 6) 古田敏彦, 秋山美穂, 加藤由美子他 : ノロウイルス(ノーウォーク様ウイルス)とA型肝炎ウイルスに汚染されたウチムラサキ貝による食中毒事例. *感染症学雑誌* 77 : 89~94, 2003
 - 7) 貞升健志, 新開敬行, 中村敦子他 : A型肝炎ウイルス(HAV)による食中毒2事例について—東京都. IASR 23 : 273, 2002 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/23/273/dj2731.html>
 - 8) Takeuchi Y, Kobayashi G, Matui Y et al : Outbreak of food-borne infection with hepatitis A virus. *Jpn J Infect Dis* 59 : 346, 2006
 - 9) Hasegawa Y, Matsumoto F, Tanaka C et al : Outbreak of hepatitis A virus infection caused by food served in a restaurant. *Jpn J Infect Dis* 60 : 150~151, 2007
 - 10) 横井 一, 田中俊光, 小林圭子他 : A型肝炎ウイルスによる食中毒事例—千葉市. IASR 32 : 78~79, 2011 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/32/373/pr3733.html>
 - 11) Purcell RH and Emerson SU : Hepatitis E. An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 48 : 494~503, 2008
 - 12) 厚生労働省/国立感染症研究所 : E型肝炎—1999年4月~2008年第26週(速報). IDWR 36 : 14~19, 2008 <http://idsc.nih.go.jp/disease/hepatE/2008week36.html>
 - 13) Li TC, Zhang J, Shinzawa H et al : Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62 : 327~333, 2000
 - 14) 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
 - 15) Meng XJ : Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species : is hepatitis E a zoonosis? *J Hepatol* 33 : 842~845, 2000
 - 16) Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J et al : Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 61 : 331~335, 1999
 - 17) 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事例 : うち一例は劇症肝炎で死亡. *肝臓* 45 : 688, 2004
 - 18) Matsuda H, Okada K, Takahashi K et al : Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 188 : 944, 2003
 - 19) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H et al : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 40 : 869~870, 2004
 - 20) Li TC, Chijiwa K, Sera N et al : Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 11 : 1958~1960, 2005

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

姜 貞憲

手稲溪仁会病院 消化器病センター

1 はじめに

内科医の日常臨床の中で、E型肝炎ウイルス(HEV)の急性感染が他のA, B, C型肝炎ウイルス感染と同様に扱われる時代が到来した。E型肝炎が、稀な輸入感染症としてではなく日本国内で生じる疾患として周知されるに至ったことと、HEV抗体測定が保険の対象となり日常診療で検査が可能となったことによる。

HEV感染を扱う医療施設が飛躍的に増加することにより、限られた医療施設によって記されてきた前史は終了し、HEV感染の臨床と研究は新たに開かれたページの上に展開されていく。

HEV感染症の臨床が大きく変貌する節目となるこの時期に、E型肝炎の臨床研究で提起される問題点の幾つかについて記すこととしたい。

2 IgA型抗HEV測定の有用性と留意点

先に述べたように2011年末からEnzyme linked immunosorbent assay (ELISA)による抗HEV-IgA抗体の測定が保険収載された。今後は、ウイルス感染を疑う急性肝障害症例でA, B, C型肝炎ウイルス感染指標の検査と同時に初期血清に対するIgA class抗HEVが検討されることになる。HEV感染に対する本ELISAの検出力は、68名のE型肝炎症例と2,781名のHEV非感染例に対する検討で感度、特異度共に100%と報告されており¹⁾、実地臨床現場における有用性が期待される。しかし、今後

はより多数のHEV感染症例において本ELISAが適用されるため、稀には抗HEV-IgA陰性例にも遭遇する可能性が考えられる。

図1に41歳男性のE型急性肝炎症例の臨床経過を示す。症例は嘔吐で発症、第3病日に発熱、全身倦怠感を主訴として近医を初診、AST 757U/L、ALT 924U/Lを示した。第4病日に急性肝炎の疑いで当院消化器病センターを紹介され、AST 1,950IU/L、ALT 2,080IU/Lを示し入院した。肝炎はさらに増悪し第6病日にはAST 5,770U/L、ALT 5,860U/Lまで上昇したが、幸い7病日以降に自然軽快した。A, B, C型肝炎ウイルスの急性感染が除外され、当院入院時(第4病日)保存血清を対象に東芝病院研究部においてnested PCRでHEV-RNAが検出されたため、E型急性肝炎と診断した。他方、同日の血清に対して行ったELISAでは、抗HEV-IgG、IgM、IgAはいずれも陰性を示し、第5病日にIgM、IgA抗体が低力価陽性、第6病日にIgG抗体陽性が確認された。さらに、日本赤十字北海道血液センター検査課においてreal time PCRを用いてHEV-RNA定量を行ったところ、第3病日HEV-RNAは7.9log copies/mLと極めて高値を示したが、1週間でおよそ2log copies/mL、2, 3週後にも毎週約1log copies/mLずつ減衰した。以上の血液生化学、血清学およびウイルス学的経過からは、感染肝細胞ではHEVが旺盛に増殖し、肝細胞外にも多量に分泌されているが、宿主免疫応答が急速に発動し感染肝細胞ごとHEVが駆除される段階でAST、ALTの血液中への逸脱が進行し、一方、抗体産生が同期的に進行しHEV増殖を阻止する過

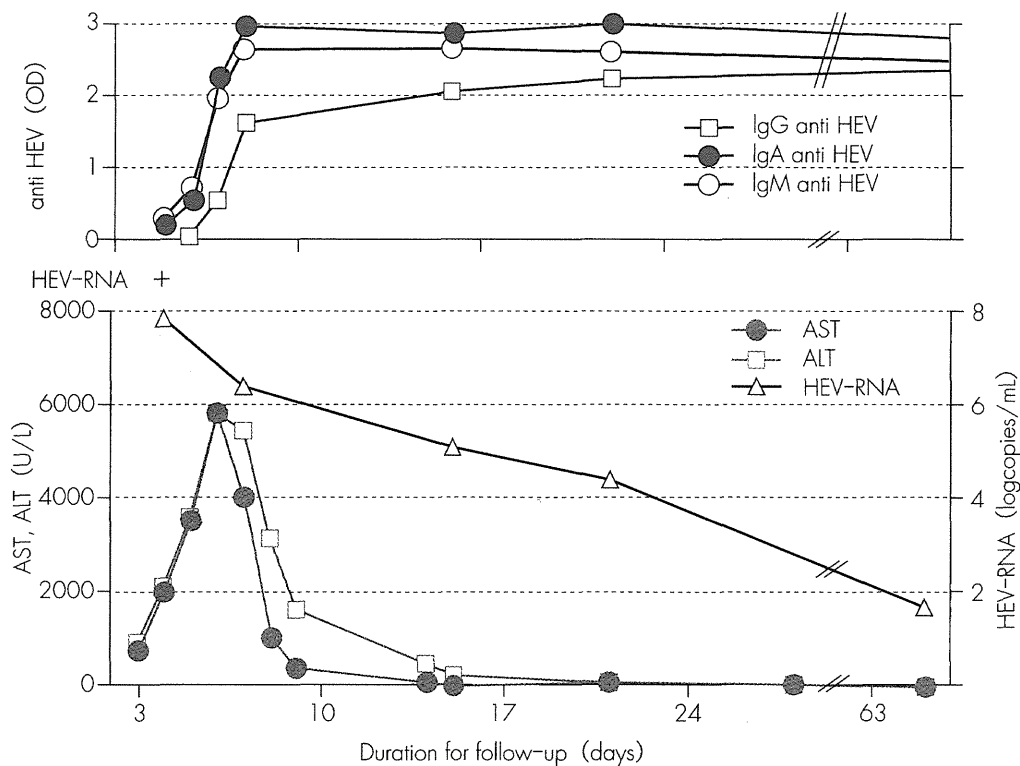


図1 ●病初期から観察しえた41歳男性におけるE型急性肝炎の経過とHEV感染指標の経時的推移

程が観察、推測される。本例における血中HEV感染指標の出現に着目すると、発症第3～4病日には既に著しいHEV血症が見られ、抗HEV-IgM、IgAはやや遅れて5病日以降に検出可能となりその後抗HEV-IgG分画も急増し3者は7病日以降プラトーを呈する。発症直前まで亢進したHEV-RNA複製は肝炎局期に急制動がかけられその後抑制され、第65病日を超える時点ではウイルス血症は終息する可能性が示された。E型肝炎病初期における抗体力価の急峻な立ち上がりの最初期には抗HEV-IgAによるHEV感染診断が困難な時期が短期間ながら存在し、同時期ではPCRによるHEV-RNA検出によってのみHEV感染診断が可能と思われる。

同様な事象は他にも散見される。2009年秋には札幌圏でHEV感染の小流行が観察され報告された²⁾。その際捕捉されたE型肝炎11例のうち35歳男性例では、病初期血清でHEV-RNAが同定されたが、同日の抗HEV-IgM、IgGが弱陽性、IgAは陰性であった。本例では初回採血時AST/

ALTがそれぞれ3,683, 3,294IU/Lであり、翌日は同じく10,716IU/L, 6,914IU/LとASTがALTに比して高いま極めて急激な増加を示したことから、急性肝炎病初期から観察された症例と考えることができる。本例は、図1で示した例と同様に、E型肝炎最初期における、PCRによるHEV-RNA陽性かつIgA分画抗HEV陽転直前のtimingでHEV感染所見が示された例と推測される。

以上から、非A、B、C型急性肝炎症例の病初期では抗HEV-IgA抗体陰性でもHEV急性感染を否定できない場合があることに留意されたい。病初期保存血清を用いてHEV-RNAの検出(PCR)を試みるか、あるいは肝炎回復途中における抗HEV-IgAの再検査が求められる。

3 国内感染例における HEV 感染経路の探索

1) 感染経路探索の実証性

E 型肝炎非流行地域の HEV 感染経路探索における近年最大の成果は HEV の人獣共通感染性の解明である^{3,4)}。今や人獣共通感染 (zoonosis) は、地域ごとに異なる食文化を背景にした HEV 感染様式を理解する上で必要不可欠な key word である。HEV 感染を人獣共通感染症として捉えることにより、感染経路は初めて、ヒトと動物種の両側から検討されることとなった。すなわち、ヒトの食用に供される動物種における HEV 感染有無と、E 型肝炎患者が推定感染時期に摂取した HEV 汚染食品に対する検討という、人獣共通感染を前提とした両方面からの感染経路探索が可能となった。日本国内では、動物種からはブタ、イノシシ、シカなどにおける HEV 感染リスクが検討された。これらのうち最も摂取頻度が高いと思われるブタでは、畜舎に HEV が蔓延している可能性が示され⁵⁾、食用ブタ肝臓の HEV 汚染が明らかになった⁶⁾。他方、HEV 感染潜伏期間が2～8週と比較的長期間なうえ、流通食材も多様であるため、孤発性 E 型肝炎患者の記憶に依存した聴取から感染経路を実証するのは困難である。加えて、聴取する側の予断が調査結果を歪める可能性も低くはない。したがって、臨床現場からの HEV 感染経路探索では E 型肝炎集団発生事例を発掘し、そこで摂取された共通食材の中から HEV 汚染食品を見出すことが重要である。

2) 2006 年網走 mini outbreak

図2には著者らが経験した北海道網走市における E 型肝炎 mini outbreak の全体像を示す。2006 年3～4月に札幌と網走の3医療施設で E 型急性肝炎症例が別々に診療された。当初は3例ともそれぞれ孤発例と考えられたが、札幌市で入院した症例2、3は互いに仕事を介した顔見知りであり、さらに網走市内で入院した症例1を加え3名が2月1日に職場横断的な豚肉、ブタホルモンなどを食す

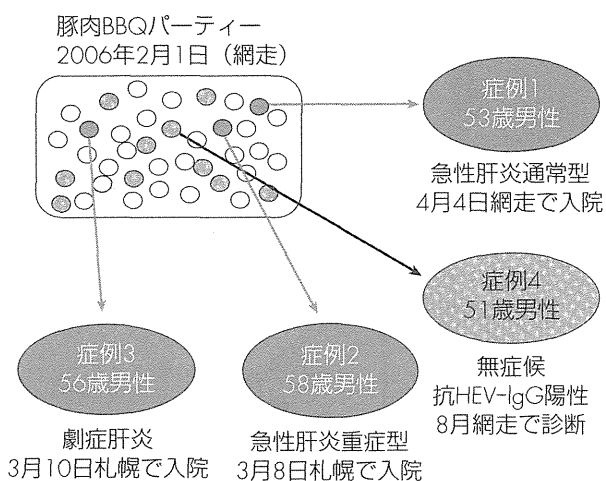


図2 2006年に網走市で発生した E 型感染 mini outbreak

(引用文献7より採用し一部改変)

焼肉パーティーで会食していたことが判明した。さらに、宴会に参加した約40名の会食者のうち協力者11名を対象に血中抗 HEV-IgM, IgG を測定したところ、症例3の同僚1名(症例4、8月に血液採取)が何れも陽性を示し直近の HEV 無症候感染が疑われた。これら HEV 感染者4名には、2月1日の焼肉パーティーを除くと同席して食事をする機会はなかった。症例1, 2, 3から分離された HEV は genotype 4 に属し、部分、または全長ないしほぼ全長 HEV 塩基配列が99.9～100%一致したため、同一系統 HEV 株による感染が強く疑われた。以上から本事例はブタ肉またはホルモンの喫食を介した小規模な HEV 感染集団発生であると診断した⁷⁾。2004年に北見市で発生した HEV 感染集団発生⁸⁾に次いで、ブタ(内臓)肉摂取が感染経路であることを集団発生から実証した事例である。

2006年に全国集計された HEV 感染254例に対する阿部らの検討によると、その感染経路の58%は不明とされており⁹⁾、ブタ、イノシシ、シカなど既知の動物種に関連する HEV 伝播以外に、実際の生活に入り込んだ他の感染経路が存在すると思われる。人獣共通感染を背景とした今一つの新たな HEV 感染経路が、集団発生事例の発掘を介して、臨床の場から実証的に提示されることが強く求めら

れる。

4 HEV 感染研究における分子疫学的手法の普及

1) HEV 北見網走株と地域的感染実態

2000 年代初頭、E 型肝炎非流行国においても HEV 感染が国内発生している事実が示された。症例の海外旅行歴有無からではなく、E 型肝炎患者から分離同定された HEV-RNA の遺伝子型や、部分ないし全長塩基配列に対する検討から感染地域を推定する方法が広く普及した。

図 3 には前述した網走の 2006 年 mini outbreak で同定された 2 株 (JKO-Aba-FH06C, JMM-Aba06C) を含む遺伝子系統樹を示す。網走事例で同定された genotype 4 HEV 株は、既に述べたように塩基配列上の同一性から mini outbreak 共通

の成因株と考えられる。さらに、この遺伝子系統樹からは、網走の 2 株と 2004 年の E 型肝炎集団発生で分離された北見株との近縁性が極めて高く、これらは札幌を含む北海道内や他の地域で分離された株とは区別される単一の cluster (北見網走株) を形成した。以上の事実から genotype 4 HEV 北見網走株は地理的にも近隣である北見網走地域で循環し E 型肝炎集団発生に関与する HEV 株であることがうかがえる。ちなみに同地域における 2 度の集団発生には劇症化 2 例 (うち 1 例死亡)、急性肝炎重症型 1 例が含まれた^{7,8)}。北見網走株は重篤な肝炎の発生に関連する可能性があり、新たな集団発生予防のためには同地域における HEV 感染経路の解明が望まれる。

2) 2009 年秋の札幌小流行

HEV の遺伝子系統解析結果を疫学的解析に利用

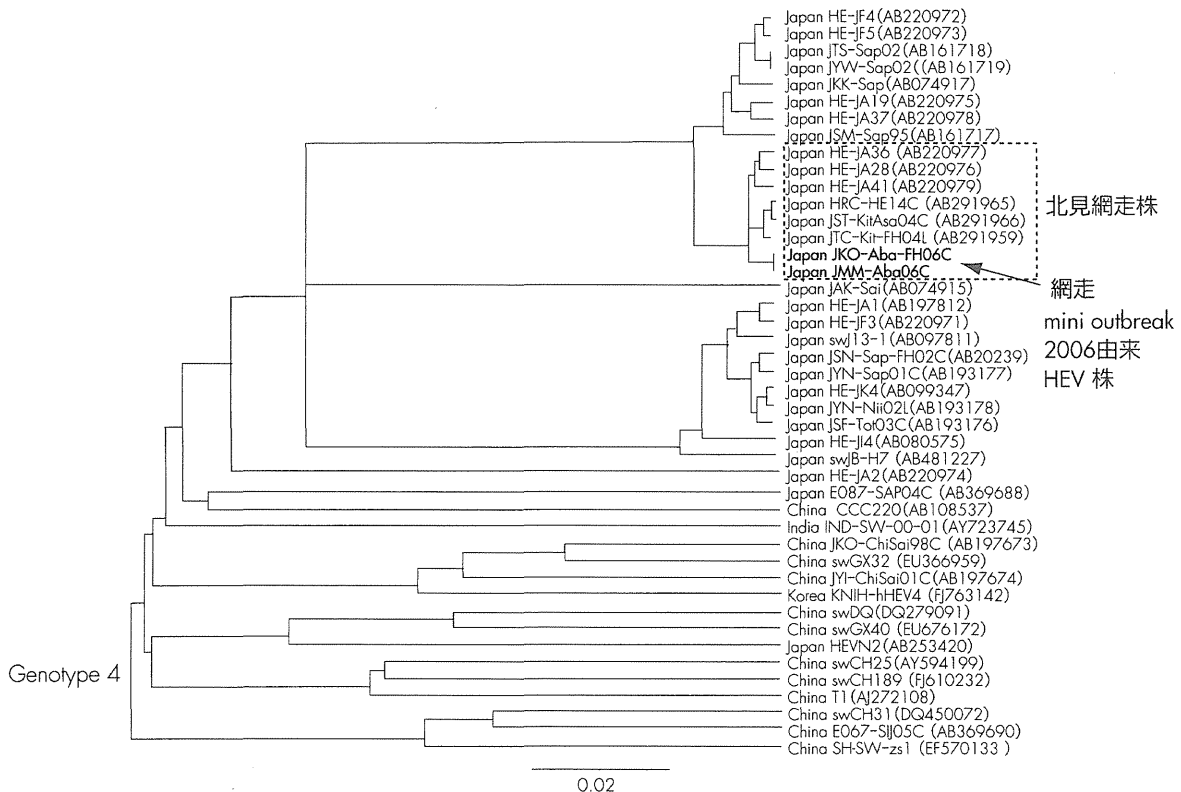


図 3 ● 完全長 HEV ゲノムに対する遺伝子系統解析手法を用い、HEV genotype 4 北見網走株感染による 2006 年網走 mini outbreak が診断された (引用文献 7 より採用し一部改変)

した事例をさらに紹介する。

北海道 E 型肝炎研究会 (道 E 研) は 2009 年秋に札幌圏における E 型肝炎孤発例の同時的連続発生に遭遇した^{2, 10)}。道 E 研は本来、北海道内における HEV 感染診断支援ネットワークとして 2007 年に発足したが、道内の HEV 感染発生動向を一元的かつ real time に把握することとなったために、期せずして症例の連続発生を認識し観察することが可能であった。孤発 11 例から genotype 4 HEV-RNA が検出され、遺伝子系統解析に供された (図 4)。分離された当該 HEV 株は、数年間にわたり札

幌地域でみられた散発例から分離された既知の札幌株に比較的近縁であったが、それらとは区別される同一 cluster を形成した。かくして、2009 年秋に生じた札幌圏における E 型肝炎連続発生は偶然の事象ではなく、遺伝子系統解析から単一系統株による HEV 感染小流行であることが明らかになった。本小流行固有の感染源は特定できなかったが、およそ 200 万人の人口を抱える広域圏内で発生した E 型肝炎の小規模な流行を捕捉しえたことは、分子疫学的手法の存在なしには考えにくい。

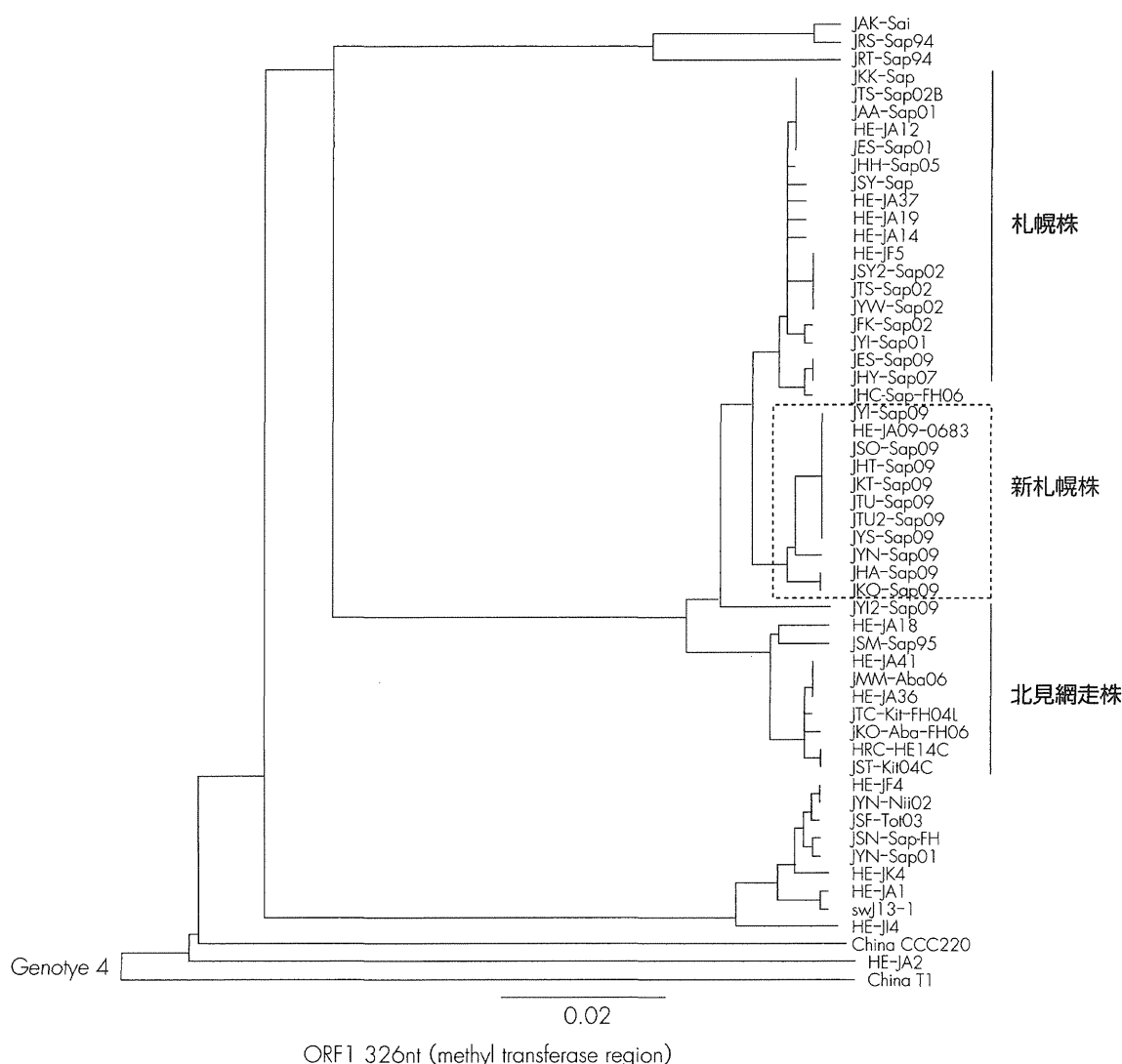


図 4 ● 2009 年秋札幌小流行は E 型肝炎患者から分離同定された HEV ゲノム解析から単一系統 HEV 株
 によることが確認された
 (引用文献 2 より採用し一部改変)

5 結びにかえて—解決すべき臨床的諸問題

現在、解決を待つ臨床的問題点を思いつくままに挙げる。

E 型急性肝炎重症化に関連する要因の解明、重篤な症例における HEV-RNA dynamics の理解を背景とした至適な治療法の開発、免疫抑制状態で発症する慢性 HEV 感染の実態究明が求められる。ブタ（内臓）肉以外の感染経路探索が明確な結果を示し感染予防へ道筋を示さなければならない。さらに抗 HEV-IgA で捕捉されにくい急性 HEV 感染例の臨床像も事例研究を重ね明らかにされる必要がある。

これらの臨床的課題は全て、基礎的研究との緊密な連携によって初めて解決を見ることが可能と考えられる。

【謝辞】

本稿を終えるにあたり、道 E 研に協力していただいた全ての北海道内医療施設、HEV 感染指標を検討して下さった東芝病院研究部と自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門、TaqMan PCR による HEV-RNA 定量をお願いした日本赤十字社北海道血液センターの皆様と、E 型肝炎重症例の診療を共にする手稲溪仁会病院消化器病センターの同僚たちへ深謝致します。

□文献

- 1) Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) in highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 49-56.
- 2) 小関 至, 姜 貞憲, 水尾仁志, 他. 2009 年秋に札幌圏で発生した E 型肝炎小流行の臨床的・ウイルス学的・分子疫学的解析. *肝臓.* 2012; 58: 78-89.
- 3) Meng XJ. Zoonotic and xenozoonotic risks of the hepatitis E virus. *Infect Dis Rev.* 2000; 2: 35-41.
- 4) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003; 362: 371-3.
- 5) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al. Swine hepatitis E virus strains in Japan from four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol.* 2003; 84: 851-2.
- 6) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol.* 2003; 84: 2351-7.
- 7) Miyashita K, Kang J-H, Saga A, et al. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatol Res.* 2012, in press.
- 8) Matsubayashi K, Kang J-H, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic foodborne route. *Transfusion.* 2008; 48: 1368-75.
- 9) 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; 46: 384-91.
- 10) 姜 貞憲, 松居剛志, 佐賀啓良, 他. genotype 4 単一系統株による札幌圏内 E 型肝炎小流行. *肝臓.* 2010; 51: 51-3.

ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用

E 型肝炎は増えているか

—どのように診療するか—

姜 貞憲

手稲溪仁会病院 消化器病センター／かん・じょんほん

はじめに

E 型急性肝炎は、亜熱帯の流行地域で洪水発生後に飲料水が下水で汚染されて流行する水系感染症として世界に紹介された。したがって、衛生状態の良い欧米や日本などの先進工業国では、E 型肝炎ウイルス hepatitis E virus (HEV) の国内感染例は存在しないとされ、E 型肝炎は久しく輸入感染症とみなされてきた。しかし、1990 年代後半から欧米の非旅行者における HEV 感染の報告が相ついだ。日本においては、2001 年、海外渡航歴のない成因不明急性肝炎男性例から遺伝子型 3 の HEV-RNA を分離同定した Takahashi らの報告¹⁾によりはじめて国内発症型 E 型肝炎の存在が示され、その後の HEV 感染に関する基礎および臨床研究に画期的転換をもたらした。

それ以降、非 ABC 急性肝炎を示す新たな症例に対する real time な HEV 感染が検討され、他方、かつての成因不明症例に対する後方視的検討も同時に進行し、日本国内型 HEV 感染の実相が解明されてきた。その過程でシカ、イノシシ、ブタが国内における HEV reservoir であることが判明し、国内型 E 型肝炎が人獣共通感染経路をたどって発生していることが示された。

2011 年末からは enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit による抗 HEV-IgA 抗体の測定が保険収載され、全国の医療施設および外注検査施設で抗 HEV-IgA 検査が可能になった。これにより、A, B, C 型肝炎ウイルス

検査と同様に HEV 感染指標の検査が日常的に行われている。感染症法により診断後保健所への届出が義務づけられる一方、感染検査には公的保険が未適応という制度上の矛盾は、2011 年末にようやく解消された。

HEV 感染が容易に診断できるようになった環境の下で、明らかになりつつある E 型肝炎の実態と臨床を取り巻く諸問題についてごく簡単に記す。

4 類感染症届出数にみる E 型肝炎の実態

1. E 型肝炎届出数は増えているか

HEV が日本における急性肝炎の成因の一つであることは間違いなしと思われるが、E 型急性肝炎が日常臨床の場でどれほど発生しているかは明らかといえない。

日本における E 型肝炎の実態について考える手がかりとして、感染症法による 4 類感染症届出数の推移が参考になる。

E 型肝炎は 2003 年 11 月から 4 類感染症に分類され医療機関にはその届出が法的に義務づけられた。国立感染症研究所感染症情報センターのホームページには感染症発生動向調査週報 (IDWR)²⁾が up load され、各年次の E 型肝炎症例の届出累計数を知ることができる。2004 年度から 2012 年 40 週までの届け出数の年次別推移をみると、2005 年から 2011 年までの 7 年間では日本全国からおおむね年間 40～60 例ほどが届けられた(図 1)。しかし、2012 年の届出症例数は 40 週の時点ですでに 93 例とされてお

- 国内型 E 型肝炎は人獣共通感染を背景としている。
- E 型肝炎は感染症法上 4 類感染症の一つとして届出が義務づけられている。
- 2012 年の E 型肝炎届出数は増加を示した。

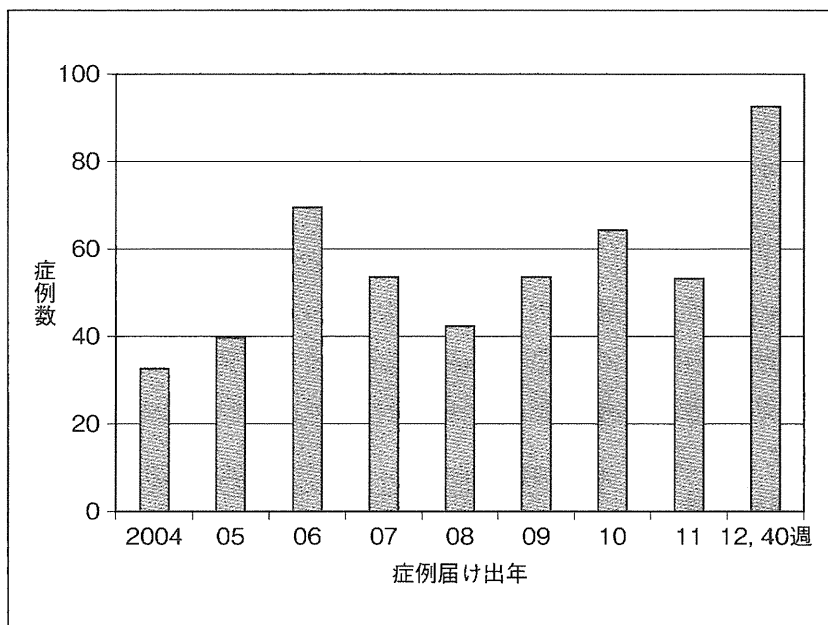


図1 E型肝炎届出症例数の年次別推移

(国立感染症研究所感染症情報センターHPの感染症発生動向調査週報[IDWR]より改変引用. 2012年は40週までの累計届出数を示す)

り、2012年末には累計届出数が100例に届くものと推測される。

2012年におけるE型肝炎届出数の増加の背景をさらに探してみる。

北海道はHEV高侵淫地域と見なされている。国立感染症研究所感染症情報センターのIDWRから作成した最近9年間の届出数の推移(図2)からみると、確かに北海道からの届出数は多い。2004年以降に全国から届出されたE型肝炎508例のうち160例(31.5%)が北海道から届出されており、2012年には40週時点でも35例が届けられていた。しかし、2012年40週時点では、関東甲信越から29例、中部北陸から14例の届出があり両地域からの増加も目立つ。一方、近畿以西からの届出数は例年と比べ変化がないようである。以上から、2012年にE型

肝炎届出症例数が増えた背景には、北海道、関東甲信越および中部北陸地方からの届出数増加が存在すると考えられる。

東日本でE型肝炎届出数が多いのは2012年に限ったことではない。

E型肝炎症例届出数の年次別推移を地方別に検討すると、2006年ごろから明らかなのは北海道、関東甲信越からの届出数が一貫して多いという事実である。両地域に東北を加えた東日本からの届出数は2004年から2011年までの期間に合計274例であり、これは同じ期間の全届出数413例の66.3%に達する。したがって2012年における症例数増加は、それまでも全届出数の2/3を占めた東日本でさらに症例数が増えたことがその一因と考える。

加えて、中部北陸でのE型肝炎届出数は最

- 4類感染症届出数によると、E型肝炎は東日本に多く、中部北陸地区でも増加傾向を認める。
- E型肝炎症例の約半数ではHEV感染経路が不明である。
- HEV感染は新たに保険収載されたIgA型抗HEV抗体検査により行われる。

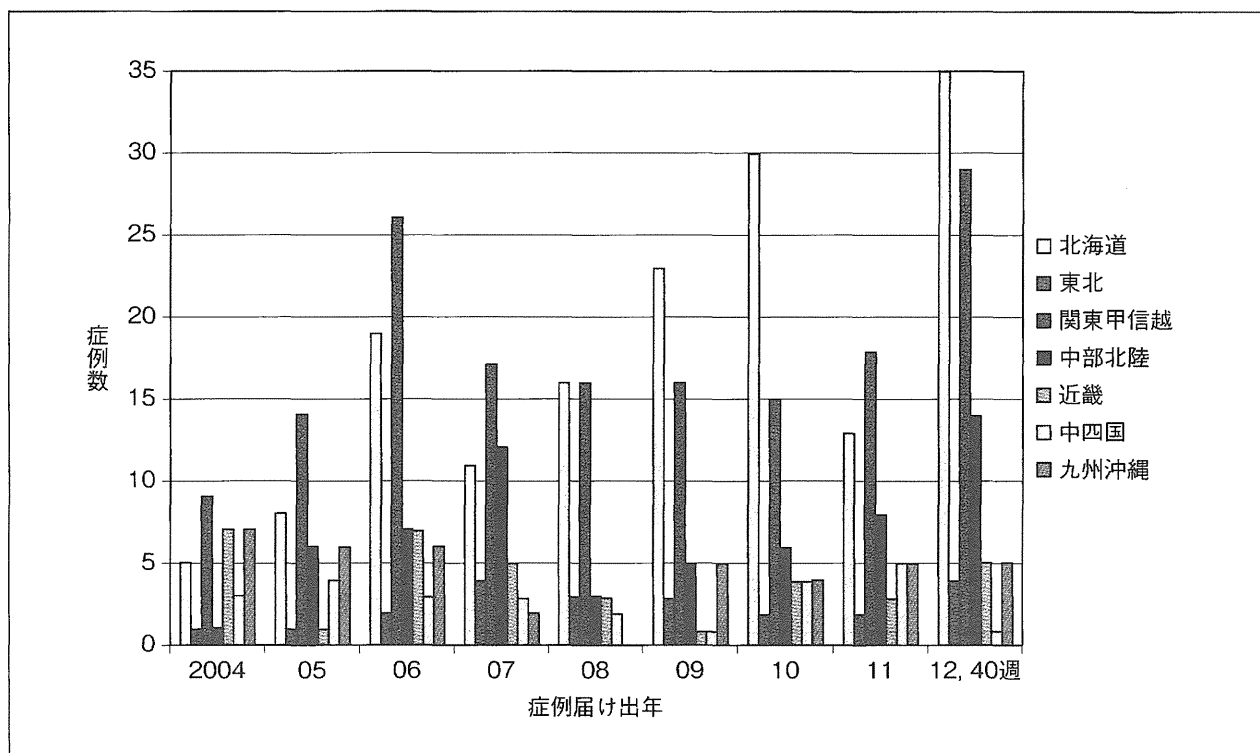


図2 地方別E型肝炎届出症例数の年次別推移

(国立感染症研究所感染症情報センターHPの感染症発生動向調査週報[IDWR]より改変引用。2012年は40週までの累計届出数を示す)

近3年ほど東日本のそれに類似した増加傾向を示しており、近畿以西との違いが存在するように見える。感染検査の保険収載に伴う今後の推移が注目され、HEV感染経路を考える上からも興味深い。

それでは、これまで届出が多かった地域で2012年度に入りとりわけ症例数が増えたのは何故だろう。

筆者の推測であるが、2011年末から保険適応とされたHEV検査件数の増加が2012年の届出数増加を後押ししているのではないだろうか。E型肝炎は2004年に感染症法改正に伴い

4類感染症の一つに指定されたが、HEV感染検査は保険収載されておらず、2011年までは特定の施設においてのみ診断が可能であった。しかし、2011年末には抗HEV抗体IgA分画の測定系が保険収載され、2012年度は抗HEV測定系が全国的に普及したと思われる。元々E型肝炎症例数が多かった地域ではHEV診断件数が実態に応じて増加し、その結果届出件数が増えたと推測する。この推論が正しければ、2013年以降のE型肝炎届出数も2011年までに比べて高いレベルで推移する可能性がある。国立感染症研究所HP上のIDWRは、今までに

- 4類感染症届け出数ではE型肝炎はA型に比して少ない。
- A型肝炎に比べE型肝炎の流行年は明らかとはいえない。

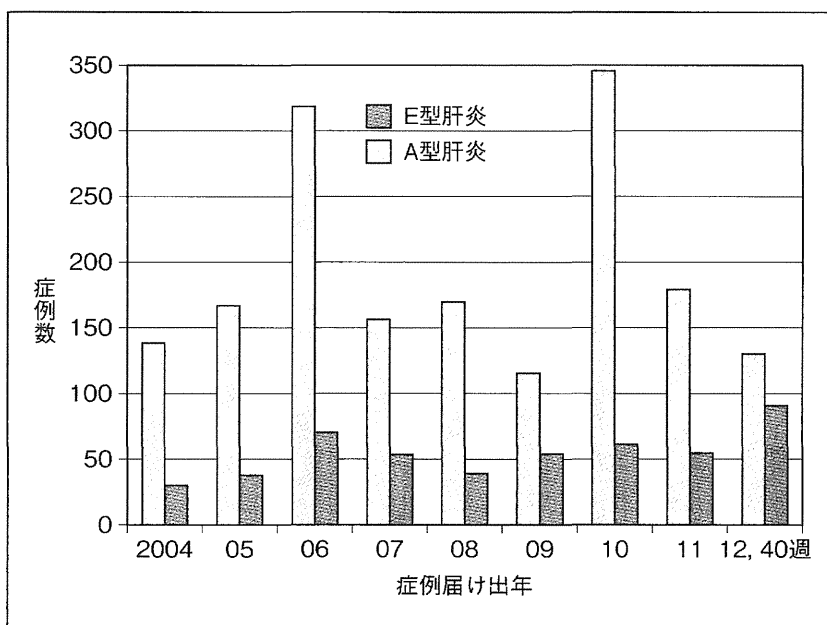


図3 4類感染症として届け出されたE型、A型肝炎症例数の年次別推移

(国立感染症研究所感染症情報センターHPの感染症発生動向調査週報[IDWR]より改変引用。2012年は40週までの累計届出数を示す)

ましてE型肝炎発生の実態を反映する貴重なdataを提供してくれると思われる。

2. E型はA型よりも少ない?

HEVは経口感染が基本的な伝播経路である点がA型肝炎ウイルス(HAV)と共通するため両者は比較して論じられることが多い。感染症法においてもA型と同じ4類感染症として扱われている。日本におけるE型肝炎の実態についても、A型との比較によってより端的な理解が得られやすいと思われる。国立感染症研究所ホームページに示されたIDWR²⁾ではA型肝炎の発生動向も記されている。図3に2004年以降の届出数をE型と比較した。

A型肝炎は、年間の届出数が300例を超える流行年(2006, 2010年)を除くと、毎年110~170例ほどが報告されている。2012年40週の

比較ではE型93例に比べA型は131例であった。2011年までの4類感染症届出では、HAV感染診断は保険診療によるため施設を選ばず、診断が特定の施設に偏っていたHEV感染とは異なる。したがって、E型症例数がA型に比して遥かに少ないといえるかどうかは不明である。2012年以降はHAV, HEV感染が同様の条件の下で診断されることとなるため、両者の比較が容易になると思われる。

E型急性肝炎の臨床像と診療上の問題点

日本におけるE型肝炎の臨床像は国内における254例のHEV感染を対象とした2006年の全国集計³⁾で最も詳細に述べられている。

E型肝炎は東日本に居住する中高年男性に好

- E 型肝炎の重症化関連因子は、男性、高齢、HEV 遺伝子型 4 の感染である。
- HEV 感染経路の約半数は不明である。

発し、PT 活性 40% 以下を重症型と診断する場合にその重症例は全体の 1/5 に相当する。重症化関連因子としては、男性、高齢、HEV 遺伝子型 4 の感染が指摘されている。

しかし、臨床像についてはさらに解明すべき問題がある。HEV 感染が好発する中高年男性では、脂肪性肝疾患やアルコール性肝障害などがすでに存在する可能性がある。これらの既往が E 型肝炎の予後に与える影響は不明である。また、HEV-RNA における特定の塩基配列が重症化に関連する可能性も指摘されたが⁴⁾、筆者らが経験した症例では関連は見出せず⁵⁾、塩基配列との重症化との関連にはさらに検討が必要である。また、上記の重症化関連因子はいずれも遺伝子型 4 の HEV 感染と関連すると思われる。しかし、遺伝子型 3HEV による E 型肝炎重症例も存在し、その重症化関連因子に対する検討は不十分である。

急性肝炎の診療で重要なことは成因診断による観察・治療方針の策定と、重症化の予測と至適治療であり、E 型肝炎でも同様である。

E 型では重症化例の至適治療法がまだ確立されていない。臓器移植後免疫抑制状態で発症する E 型慢性肝炎では Ribavirin の有効性が指摘されている。しかし、HEV 感染に限らず、急速に進行するウイルス性急性肝炎重症例における抗ウイルス薬の有効性はいまだに十分な根拠をもって示されていない。急性 HEV 感染に対する Ribavirin 投与効果には疑問の余地があり、定まった評価は得られていないと考えられる。

国内発症型 E 型肝炎の感染経路としては、

ブタ、イノシシ、シカの肉や肝臓など内臓を十分加熱せずに摂取する事例から人獣共通感染経路を背景とする food-borne route が想定されている。しかし、これらの加熱不十分な摂取がみられた症例のすべてにおいて HEV 感染経路が食肉に関連するとしても全症例の半程度にとどまる。食肉摂取以外の、異なった感染経路が隠されていると考えざるを得ない。人獣共通感染を背景にしながらも食肉によらない新たな感染経路を見出すことは容易ではないが、集団感染事例の探索を通じたより実証的な検討が求められる。

IgA 型抗 HEV 抗体による E 型肝炎診断

前述のごとく ELISA による抗 HEV-IgA 抗体検査が保険適応となり HEV 感染診断はこの医療現場でも可能となった。

Takahashi らによる開発段階における本抗体測定系の検討では、68 名の E 型肝炎症例と 2,781 名の HEV 非感染例に対し感度、特異度ともに 100% であった⁶⁾。本報告では、15 例の E 型肝炎症例から得られた連続血清に対し、IgA 分画抗 HEV 抗体の検出を経時的に試みている。抗 HEV-IgA は、1 例において発症 62 日後に未検出を示したが、それ以外の 14 例では発症 50～144 日後にも検出が確認された。発症後 8 週以内であれば抗 HEV-IgA により HEV 感染が確実に診断されることが示された。ただし、発症早期と推測される非 ABC 急性肝炎では、IgA 分画抗 HEV 抗体の産生、分泌が十分ではない

ため疑陰性を示す可能性もあり，その場合は AST が peak を超えた時点で HEV-IgA 抗体を再度検討する必要がある．より多数の HEV 感染症例において本 ELISA が使用されるため，抗体陰性の頻度やその機序がさらに検討されると考えられる．

文 献

- 1) Takahashi, K. et al. : Full-genome nucleotide sequence of hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* **287** : 9-12, 2001
- 2) 国立感染症研究所 HP : IDWR 速報データ
- 3) 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* **47** : 384-391, 2006
- 4) Inoue, J. et al. : Analysis of the full-length genome of genotype 4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol* **78** : 476-484, 2006
- 5) Miyashita, K. et al. : Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan : Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatol Res* **42** : 870-878, 2012
- 6) Takahashi, M. et al. : Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) in highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* **43** : 49-56, 2005.

ウイルス肝炎のすべて

I 総論

1. わが国における ウイルス性急性肝炎の動向

八橋 弘*¹⁾ 玉田 陽子*²⁾ 長岡 進矢*³⁾ 阿比留 正剛*⁴⁾

急性肝炎とはおもに肝炎ウイルスが原因で起こる急性の、び慢性疾患で、黄疸、食欲不振、嘔気嘔吐、全身倦怠感、発熱などの症状を呈する。肝炎ウイルスとしては、A、B、C、D、E型の5種類が確認されている。感染経路はA型とE型が経口感染、B型、C型、D型は血液、体液で感染する経血液感染である。急性肝炎の予後は一般に良好だが、急性肝炎患者の約1～2%の患者は劇症化し、一度劇症化すると高率に死亡する。本稿では、過去30年のわが国のウイルス性急性肝炎の発生動向について、散発性、輸血後に区分して概説するとともに、トピックスとして、最近のA型肝炎、B型急性肝炎の発生動向についても紹介する。

Key Words : 急性肝炎, 散発性急性肝炎, 輸血後急性肝炎, A型肝炎,
欧米型B型急性肝炎

I はじめに

急性肝炎とはおもに肝炎ウイルスが原因で起こる急性の、び慢性疾患で、黄疸、食欲不振、嘔気嘔吐、全身倦怠感、発熱などの症状を呈する。肝炎ウイルスとしては、A、B、C、D、E型の5種類が確認されている。感染経路はA型とE型が経口感染、B型、C型、

D型は血液、体液で感染する経血液感染である。D型急性肝炎はその診断そのものが困難で正確な感染状況は把握されていないが、HBV (B型肝炎ウイルス) と共存した形でしかウイルスが存在しえないこと、感染者そのものが少ないことから、わが国ではきわめてまれと考えられている。急性肝炎の予後は一般に良好だが、急性肝炎患者の約1～2%の

Epidemiology of acute viral hepatitis in Japan

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

¹⁾ 治療研究部長 Hiroshi Yatsuhashi ²⁾ Yoko Tamada

³⁾ 肝炎治療研究室長 Shinya Nagaoka ⁴⁾ 肝臓内科医長 Seigo Abiru

I 総論

患者は劇症化し、一度劇症化すると高率に死亡する。

本稿では、過去30年のわが国のウイルス性急性肝炎の発生動向について、散発性、輸血後に区分して概説するとともに、トピックスとして、最近のA型肝炎、B型肝炎の発生動向についても紹介する。

II 国立病院機構肝疾患ネットワークでのウイルス性急性肝炎の発生動向調査

全国31施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワークでは多施設共同研究（課題名：国立病院機構共同臨床研究、本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究：主任研究者・八橋弘）として、ウイルス性急性肝炎の発生動向についての調査を行っている。

国立病院機構の急性肝炎調査研究班（以下、本研究班と略す）での具体的な調査方法とは、まず単年度ごとの前向き観察研究として毎年1月1日～12月31日までの期間、各施設に急性肝炎として入院した患者の症例登録を行い、各起因ウイルス別の症例数とその頻度について集計を行う。集計上、ウイルス性急性肝炎は、感染経路から大きく輸血後半年以内に発症した輸血後と、それ以外の散発性の2群に分類し、さらに起因ウイルスとして、A型、B型、C型、非ABC型肝炎の4群に分類し、さらに非ABC型肝炎例の中からHEV（E型肝炎ウイルス）抗体とHEV RNAの検出を行ってE型肝炎の診断を行っている。

III 散発性急性肝炎の動向

1980～2010年までの過去31年間、本研究班参加施設で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,524例で、うちA型が1,612

例（35.6%）、B型が1,294例（28.6%）、C型が385例（8.5%）、非ABC型が1,233例（27.3%）であった（表1）¹⁾。また、同期間に保存血清を用いてHEV抗体とHEV RNAの検出を行った非ABC型肝炎症例955例中、56例（5.9%）をE型肝炎と診断した。

過去31年間の集計結果を単純に頻度の高いものから並べると、A型、B型、非ABC型、C型の順となるが、わが国のウイルス性急性肝炎の発生頻度は時代とともに変化している。その変化の一番の要因はA型肝炎の発生動向が過去31年間に大きく変化していることである。図1に示すように、A型肝炎に関しては1983年（162例）と1990年（187例）に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。1980～1989年、1990～1999年、2000～2009年と10年ごとに集計を行うと、図1の円グラフに示すように、A型肝炎の発生頻度は、1980～1989年には38%、1990～1999年には48%であったが、2000～2009年には17%へと減少している。1995年以後、1983年と1990年に確認されたA型肝炎の流行が認められない点だが、わが国の散発性急性肝炎の特徴と言える。

近年のA型肝炎の発生数の減少にともない、2000年以後のわが国の散発性急性肝炎の発生頻度は図1の円グラフに示すように、頻度の高いものから、B型、非ABC型、A型、C型の順となっている。

IV A型肝炎の最近の動向

A型肝炎のおもな感染媒体は汚染された水および食べ物であり、わが国では貝類（生牡蠣）の生食後の感染事例が多く報告されているが、国外では、レタス、グリーンオニオンなど生鮮野菜や冷凍イチゴなど輸入生食材が感染源となった集団発生例が報告されてい

HBV (B型肝炎ウイルス) HEV (E型肝炎ウイルス)

表1 散発性急性肝炎の型別年次推移(1980～2010年:31施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計
1980	44 (30.6)	55 (38.2)	16 (11.1)	29 (20.1)	144
1981	50 (33.4)	42 (28.0)	17 (11.3)	41 (27.3)	150
1982	37 (28.2)	55 (42.0)	13 (9.9)	26 (19.8)	131
1983	162 (57.7)	51 (18.1)	16 (5.7)	52 (18.5)	281
1984	57 (32.8)	66 (37.9)	9 (5.2)	42 (24.1)	174
1985	33 (20.9)	51 (32.3)	18 (11.4)	56 (35.4)	158
1986	65 (33.5)	54 (27.8)	21 (10.8)	54 (27.8)	194
1987	31 (17.9)	62 (35.8)	18 (10.4)	62 (35.8)	173
1988	86 (45.3)	46 (24.2)	17 (8.9)	41 (21.6)	190
1989	122 (51.9)	47 (20.0)	16 (6.8)	50 (21.3)	235
1990	187 (65.8)	39 (13.7)	14 (4.9)	44 (15.5)	284
1991	115 (55.8)	37 (18.9)	15 (7.3)	37 (18.0)	204
1992	77 (54.6)	27 (19.1)	9 (6.4)	28 (19.9)	141
1993	84 (52.8)	27 (17.0)	16 (10.1)	32 (20.1)	159
1994	64 (49.6)	23 (17.8)	13 (10.1)	29 (22.5)	129
1995	40 (33.6)	24 (20.2)	17 (14.3)	38 (31.9)	119
1996	20 (26.7)	22 (29.3)	3 (4.0)	30 (31.9)	75
1997	49 (43.4)	25 (22.1)	9 (8.0)	30 (26.5)	113
1998	30 (21.9)	37 (27.0)	7 (5.1)	63 (46.0)	137
1999	52 (43.3)	27 (22.5)	7 (5.8)	34 (28.3)	120
2000	15 (17.7)	34 (39.0)	8 (9.2)	30 (35.3)	87
2001	39 (30.0)	45 (34.6)	17 (13.1)	29 (22.3)	130
2002	45 (38.5)	29 (24.8)	8 (6.8)	35 (29.9)	117
2003	23 (22.5)	31 (30.4)	12 (11.8)	36 (35.3)	102
2004	14 (11.0)	60 (47.2)	11 (8.7)	42 (33.1)	127
2005	12 (9.8)	39 (34.8)	8 (7.1)	53 (47.3)	112
2006	19 (17.8)	49 (45.8)	11 (10.3)	28 (26.2)	107
2007	6 (5.9)	49 (48.0)	7 (6.9)	40 (39.2)	102
2008	5 (4.6)	45 (41.7)	6 (5.6)	52 (48.1)	108
2009	8 (7.0)	53 (46.1)	17 (14.8)	37 (32.2)	115
2010	21 (19.8)	43 (40.6)	9 (8.5)	33 (31.1)	106
計	1,612 (35.6)	1,294 (28.6)	385 (8.5)	1,233 (27.3)	4,524

本研究班では単年度ごとの前向き観察研究を行っている。1980～2010年までの過去31年間、本研究班参加施設で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,524例で、うちA型が1,612例(35.6%)、B型が1,294例(28.6%)、C型が385例(8.5%)、非ABC型が1,233例(27.3%)であった。

(文献1より)