

- 122 Saad MD, Hussein HA, Bashandy MM *et al.* Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt. *Infect Genet Evol* 2007; 7: 368–73.
- 123 Peralta B, Casas M, de Deus N *et al.* Anti-HEV antibodies in domestic animal species and rodents from Spain using a genotype 3-based ELISA. *Vet Microbiol* 2009; 137: 66–73.
- 124 Chang Y, Wang L, Geng J *et al.* Zoonotic risk of hepatitis E virus (HEV): a study of HEV infection in animals and humans in suburbs of Beijing. *Hepatol Res* 2009; 39: 1153–8.
- 125 Liu J, Zhang W, Shen Q *et al.* Prevalence of antibody to hepatitis E virus among pet dogs in the Jiang-Zhe area of China. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 291–5.
- 126 Kuno A, Ido K, Isoda N *et al.* Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. *Hepatol Res* 2003; 26: 237–42.
- 127 Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Usui R, Kobayashi E. Presence of antibodies to hepatitis E virus in Japanese pet cats. *Infection* 2004; 32: 57–8.
- 128 Payne CJ, Ellis TM, Plant SL, Gregory AR, Wilcox GE. Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet Microbiol* 1999; 68: 119–25.
- 129 Kwon HM, Sung HW, Meng XJ. Serological prevalence, genetic identification, and characterization of the first strains of avian hepatitis E virus from chickens in Korea. *Virus Genes* 2012; 45: 237–45.
- 130 Peralta B, Biarnes M, Ordonez G *et al.* Evidence of widespread infection of avian hepatitis E virus (avian HEV) in chickens from Spain. *Vet Microbiol* 2009; 137: 31–6.
- 131 Huang FF, Haqshenas G, Shivaprasad HL *et al.* Heterogeneity and seroprevalence of a newly identified avian hepatitis e virus from chickens in the United States. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4197–202.
- 132 Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, Read DH, Meng XJ. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol* 2001; 82: 2449–62.
- 133 Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H *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* 2008; 48: 1368–75.
- 134 Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H *et al.* Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004; 44: 934–40.
- 135 Li TC, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 170–2.
- 136 Song YJ, Jeong HJ, Kim YJ *et al.* Analysis of complete genome sequences of swine hepatitis E virus and possible risk factors for transmission of HEV to humans in Korea. *J Med Virol* 2010; 82: 583–91.
- 137 Pina S, Jofre J, Emerson SU, Purcell RH, Girones R. Characterization of a strain of infectious hepatitis E virus isolated from sewage in an area where hepatitis E is not endemic. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4485–8.
- 138 Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F *et al.* Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 381–7.

E型肝炎ウイルス

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

要約

E型肝炎ウイルス (HEV) による肝炎, E型肝炎はわが国でも以前から知られている疾患である。しかし, 「稀な輸入感染症の一つ」という知識はもはや古いものになった。この10年余りで, ①わが国でも HEV が土着していること, ②人獣共通 (動物由来) 感染症であること, ③ブタやイノシシなどの動物の肉・内臓の生, あるいは加熱不十分な状態での摂食による感染があること, ④輸血感染もあること, ⑤臓器移植患者では慢性化する事など, E型肝炎についての多くの新しい事実が明らかになり, 培養系も確立された。しかし, HEV の宿主域, HEV 感染の実態や感染源・感染経路など, 不明な点もまだ多い。

1. ウイルス学的特性

E型肝炎ウイルス (HEV) は急性肝炎の原因となる RNA ウイルスであり, ヘペウイルス科 (family *Hepeviridae*) のヘペウイルス属 (genus *hepevirus*) に分類されている [1]。これまで胆汁中や糞便中のウイルス粒子を調べることによって, HEV は直径 29 ~ 34 nm (平均 30 nm) の小型球状粒子であり, エンベロープを持たないとされてきた。浮上密度は塩化セシウム中で 1.33 g/cm³, ショ糖液中で 1.27 ~ 1.28 g/cm³ である。それに対して, 血清中や培養上清中の HEV 粒子は浮上密度が塩化セシウム中で 1.21 g/cm³, ショ糖液中で 1.15 ~ 1.16 g/cm³ であり, 糞便中の HEV 粒子に比べて明らかに軽く, 細胞由来の膜成分に覆われていることが最近明らかになった [2]。すなわち, 生体内で, 膜に覆われた粒子と覆われていない粒子の2種類の形態の HEV 粒子が共存しているのである。

HEV のゲノムは約 7,200 塩基長の一本鎖 (プラス鎖) RNA であり, 3つの翻訳領域 (ORF1, ORF2 および ORF3) を有する。ORF1 はゲノムの複製等に関与する非構造タンパク質を, ORF2 はキャプシドを形成する構造タンパク質をコードしている。ORF3 は HEV の放出に必須のタンパク質をコードしている [2]。

2. 遺伝子型と宿主

HEV の血清型は1種類であるが, 遺伝子配列の多

様性が顕著であり, E型肝炎患者から分離される HEV は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 [3]。異なる遺伝子型の HEV 株間で, 全塩基配列は 23.6-27.7% 異なっている。遺伝子型の分布には地域特異性があり, 1型はアジア・アフリカ諸国の E型肝炎流行地域に分布し, 2型はメキシコおよびナイジェリア, ナミビア, エジプト, チャド, 中央アフリカ共和国などのアフリカ諸国に分布している。3型は世界に広く分布しているのに対して, 4型は中国, 台湾, ベトナム, インド, インドネシア, 日本などのアジア地域に限局している。1型と2型の HEV はヒトのみに感染し流行性肝炎の原因となっているのに対して, 3型と4型の HEV はヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し, ヒトでの動物由来感染症としての散発性 E型肝炎の原因となっている。3型 HEV はブタやイノシシ, シカ以外に, ウサギやニホンザル, マングースからも分離されている [4]。新しい遺伝子型 (暫定的に5型と6型と命名) の HEV が国内の野生イノシシから分離されているが, これらがヒトに感染するかどうかは分かっていない。興味深いことに, これら6種類の HEV (1型~6型) と遺伝子配列が大きく異なる HEV がラットやフェレット, コウモリ, ニワトリから分離されており, 動物種固有の HEV と位置づけられている。これら HEV がヒトから検出された報告はない。人間の生活と密接な関係にある家畜 (ウマ, ウシ, ヤギ, ヒツジ) やペット (イヌやネコ) から HEV 抗体が

検出され、これら動物でも HEV 感染が示唆されているが、HEV 遺伝子は同定されておらず、ヒト型 HEV が感染しているのか、それとも種固有 HEV が感染しているのかについて現在、調査研究が行われている [4]。

3. 感染様式

HEV は、主として糞口感染により伝播する。そのため、HEV に汚染された飲食物が感染源となる。まれに、感染初期にウイルス血症を起こしている患者（あるいは不顕性感染者）からの輸血（または臓器移植）により感染することがある。国内感染の E 型肝炎患者における主要な感染ルートは、ブタのレバーやホルモン、野生イノシシやシカの肉を生、あるいは加熱不十分な状態での喫食である [5-7]。しかし、約半数で感染源・感染経路は未解明のままである [4]。

HEV 感染は一過性である。経口感染によるもう一つの肝炎、A 型肝炎では肝炎が遷延化することはあっても慢性化しない。ところが、臓器移植患者などの免疫能が低下した状態にある患者では HEV 感染が高率に慢性化し、急速に肝硬変に進展する場合があることが 2008 年以降、フランスやドイツ、オランダなどの国々から報告されている [8]。

4. 病原性

わが国では年間 12 万人から 18 万人の成人が新たに HEV に感染していると推定されている。その感染の殆どは不顕性であり、一部（1% 程度）が感染後 2～9 週（平均 6 週）の潜伏期を経て、肝炎を発症している。加えて、全国集計の結果、国内感染による肝炎発症例の 13%（22/170）は重症化し、4%（7/170）は劇症肝炎を発症していることが明らかになっている [4]。すなわち、肝炎発症患者の 6 分の 1 は重症ないし劇症肝炎を発症していることになる [4]。E 型劇症肝炎例の予後は不良である。一方、最も重要なリザーバーである飼育ブタでは HEV に感染していても無症状であり、組織学的に肝実質細胞に軽微な変化が見られるに過ぎない [9]。

5. 感染状況

わが国では、20 歳以下の年齢層での HEV 感染は稀であり、成人のうち約 500 万人が既感染者であると推定されている [4]。すなわち、HEV に対する抗体保有者は 5.3%（男 7.8%、女 3.4%）に過ぎず、感受性者が大多数を占めている。それに対して、飼育

ブタでは HEV 感染が蔓延しており、6 カ月齢までにほぼ全頭が IgG クラス HEV 抗体を獲得している。全国の約 4,000 頭の飼育ブタを対象にした調査の結果、3 カ月齢でウイルス血症が最も高頻度に認められ [14%（145/1,060）]、4 カ月齢で 9%（34/360）、2 カ月齢で 3%（11/378）であった [10, 11]。また、野生イノシシは 17%（263/1,545）の抗体（IgG クラス HEV 抗体）陽性率を示し、捕獲時に幼獣・成獣にかかわらず、3.8%（66/1,741）の HEV RNA 陽性率であった [4]。シカについては、HEV に汚染されたシカ肉が E 型肝炎の感染源となることの直接証拠が得られた実例として良く知られているが [5]、捕獲された全国のシカでは抗体陽性率が 1.7%（2/117） [12] あるいは 2.6%（25/976） [13] と低く、その後、HEV RNA 陽性のシカは見つかっていない [4]。

6. 検査方法

E 型肝炎の診断は急性期血清中の HEV RNA または IgM クラス HEV 抗体の検出をもって行われている。酵素免疫測定法（ELISA）による IgM クラス HEV 抗体の検出は非特異的反応による偽陽性が発生しやすい欠点がある。著者らはカイコの蛹で発現させた ORF2 タンパク質（キャプシド抗原）を用いて、従来の IgM クラス抗体の検出よりも特異性の高い IgA クラス抗体測定系を開発した [14]。この測定法が 2011 年 10 月に保険収載され、翌年初頭より臨床現場での E 型肝炎の診断に用いられている。研究用としては、ブタやイノシシ、シカ、ウサギ、ラットなどでの HEV 抗体の ELISA 法による検出系、RT-PCR 法による HEV RNA の定性・定量測定法などが開発されている。

7. 動物の感染対策

飼育ブタでの感染状況、並びにブタ以外の動物から分離される HEV 株がいずれもブタ HEV と同一クラスターに属するという分子系統解析結果から、感染経路は不明であるが、わが国では主として飼育ブタが発端となって、野生のイノシシやシカ、マングースなどへ HEV が感染伝播しているものと想定されている [15]。SPF ブタでも必ずしも、HEV フリーではないことが分かっている（未発表データ）。したがって、飼育ブタでの HEV の感染状況を先ず的確に把握し、それぞれの養豚場の汚染状況に応じた対策を講じること、具体的には HEV フリー施設への子ブタの隔離や消毒の徹底等による施設の HEV 清浄化の実践が感染対策として重要であると思われる。将来的に

は、ヒトへの感染予防にも繋がる対策として、動物への HEV ワクチン接種による感染予防対策の実施が望まれる [16]。

8. ヒトでの感染対策

流行地での HEV 感染の予防には、手洗いの励行に加え、生野菜などの加熱調理されていない食べ物や加熱不十分な魚介類、生水、氷などを摂取しないことである。

国内感染の感染源対策として、養豚場からのウイルスを含んだ汚水等による環境汚染（特に河水や海水）の実態調査、並びにウイルス不活化対策とその検証も重要である。

感染予防対策として、HEV に対する曝露前後の免疫グロブリンの効果についての情報は残念ながら未だないが、重症化例や劇症肝炎による死亡例もあることから、HEV ワクチンのニーズは高まっている。米国のグループは組換え ORF2 蛋白を用いた HEV ワクチンの第 II 相臨床試験をネパールで実施し、95% の HEV 感染防御効果があることを報告したが [17]、商品化の見通しは立っていない。一方、中国の Xia らのグループは大腸菌で発現した 239 アミノ酸からなる ORF2 蛋白質（660 アミノ酸のうちの、N 末端から数えて 368 番目から 606 番目のアミノ酸からなるタンパク質）をワクチンとして用い、被検者と対照者、それぞれ 5 万人規模の第 III 相臨床試験を行い、当該ワクチンの安全性と有効性を示した [18]。中国ではこの HEV ワクチン（Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China）の製造が認可されている。

わが国においては、将来的には E 型肝炎を根絶するための国家的規模での対策として、HEV ワクチンによる、最も重要なリザーバーであるブタからの HEV 感染の根絶およびハイリスク群のヒトでの HEV 感染予防対策の実施が望まれる。しかし、短期的には、HEV 感染の遮断に全力を尽くすべく、動物由来食感染の危険性とその予防対策についての正確な情報を国民に提供するための広報・啓蒙活動が重要である。具体的には、直ちに実行可能な感染予防対策を行動に移すことであり、①動物の肉や内臓を生で摂取しない。摂取する場合には中心部まで十分に火が通るように調理することを遵守し、70℃で10分以上の加熱をする、②交叉汚染を防ぐために、生のまま摂取する食材を扱う「まな板」や「包丁」、「箸」などの調理器具を動物の生肉や内臓と共通にしない、ということも家庭でも飲食店でも実行することである。

実験ブタから術者への感染事例も報告されている [19]。感染防御の観点から、ブタを使用する研究者や

飼育者には、HEV フリーの養豚場からのブタの導入を薦めたい。止むを得ず、HEV 陽性、あるいは感染状況が不明のコロニーから搬入された幼若ブタの糞便や血液を取り扱う際には、個人防衛策としてマスク・手袋の着用および作業終了後の手洗いは励行して戴きたい。

参考文献

1. Meng, X.J., Anderson, D., Arankalle, V.A., Emerson, S.U., Harrison, T.J., Jameel, S., and Okamoto, H. 2011. Hepeviridae, p. 1021–1028. *In* King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., and Lefkowitz, E.J. (ed.), *Virus Taxonomy, Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* ed. Elsevier/Academic Press, Oxford.
2. Okamoto, H. 2013. Culture systems for hepatitis E virus. *J. Gastroenterol.* 48: 147–158.
3. Okamoto, H. 2007. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* 127: 216–228.
4. Takahashi, M., and Okamoto, H. 2013. Features of hepatitis E virus infection in and animals in Japan. *Hepatol. Res.* in press.
5. Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K., and Mishiro, S. 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371–373.
6. Li, T.C., Chijiwa, K., Sera, N., Ishibashi, T., Etoh, Y., Shinohara, Y., Kurata, Y., Ishida, M., Sakamoto, S., Takeda, N., and Miyamura, T. 2005. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1958–1960.
7. Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y., and Okamoto, H. 2003. 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.
8. Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.M., Ouezzani, L., Peron, J.M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.P., Izopet, J., and Rostaing, L. 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 358: 811–817.
9. Halbur, P.G., Kasornrorkbua, C., Gilbert, C., Guenet, D., Potters, M.B., Purcell, R.H., Emerson, S.U., Toth, T.E., and Meng, X.J. 2001. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J. Clin. Microbiol.*

- 39: 918–923.
10. Takahashi, M., Nishizawa, T., Miyajima, H., Gotanda, Y., Iita, T., Tsuda, F., and Okamoto, H. 2003. 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.
 11. Takahashi, M., Nishizawa, T., Tanaka, T., Tsatsral-Od, B., Inoue, J., and Okamoto, H. 2005. Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *J. Gen. Virol.* 86: 1807–1813.
 12. Sonoda, H., Abe, M., Sugimoto, T., Sato, Y., Bando, M., Fukui, E., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., and Okamoto, H. 2004. 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.
 13. Matsuura, Y., Suzuki, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Takashima, I., Yokoyama, M., Igota, H., Yamauchi, K., Ishida, S., Fukui, D., Bando, G., Kosuge, M., Tsunemitsu, H., Koshimoto, C., Sakae, K., Chikahira, M., Ogawa, S., Miyamura, T., Takeda, N., and Li, T.C. 2007. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch. Virol.* 152: 1375–1381.
 14. Takahashi, M., Kusakai, S., Mizuo, H., Suzuki, K., Fujimura, K., Masuko, K., Sugai, Y., Aikawa, T., Nishizawa, T., and Okamoto, H. 2005. 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.
 15. Nakano, T., Takahashi, K., Arai, M., Okano, H., Kato, H., Ayada, M., Okamoto, H., and Mishiro, S. 2013. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: Molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect. Genet. Evol.* 18: 287–298.
 16. Cheng, X., Wang, S., Dai, X., Shi, C., Wen, Y., Zhu, M., Zhan, S., and Meng, J. 2012. Rabbit as a novel animal model for hepatitis E virus infection and vaccine evaluation. *PLoS One* 7: e51616.
 17. Shrestha, M.P., Scott, R.M., Joshi, D.M., Mammen, M.P., Jr., Thapa, G.B., Thapa, N., Myint, K.S., Fourneau, M., Kuschner, R.A., Shrestha, S.K., David, M.P., Seriwatana, J., Vaughn, D.W., Safary, A., Endym, T.P., and Innis, B.L. 2007. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 356: 895–903.
 18. Zhu, F.C., Zhang, J., Zhang, X.F., Zhou, C., Wang, Z.Z., Huang, S.J., Wang, H., Yang, C.L., Jiang, H.M., Cai, J.P., Wang, Y.J., Ai, X., Hu, Y.M., Tang, Q., Yao, X., Yan, Q., Xian, Y.L., Wu, T., Li, Y.M., Miao, J., Ng, M.H., Shih, J.W., and Xia, N.S. 2010. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376: 895–902.
 19. Colson, P., Kaba, M., Bernit, E., Motte, A., and Tamalet, C. 2007. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet* 370: 935.

微生物学



E型肝炎の感染源となりうる食品と留意点

E型肝炎の感染源となる食品には、どのようなものがあるか。最近、ジビエ料理として野生動物の肉が使われているが、食品衛生上などの決まりはないのか。

(和歌山県 T)



生、あるいは加熱不十分な状態で摂食された場合に、ブタや野生のイノシシ、シカの肉や内臓、またカキなどの二枚貝が感染源となりうる。食肉の衛生管理上のHEVに関する規格基準は定められていない

E型肝炎は、E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus; HEV) の感染によって引き起こされる急性肝炎である。古くから我が国では、E型肝炎は発展途上国への旅行者に見られる「輸入感染症」として認識されてきた。しかし、十数年前に渡航歴のない「国内感染例」の存在が確認され、国内の養豚場のブタでのHEV感染が全国的に蔓延状態にあることが明らかになるとともに、ブタや野生動物 (イノシシ・シカ) 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、E型肝炎が人獣共通感染症として認知されることとなった。

現時点でヒトおよびヒト以外の動物から検出されているHEV抗体、HEV遺伝子および遺伝子型を整理して表1に示す。ヒトから1～4型の4種類の遺伝子型のHEVが分離されているが、1型と2型はヒトのみであり、発展途上国での古くからの流行性肝炎の原因となっている。一方、3型と4型は人獣共通感染症としてのE型肝炎の原因となり、ブタや野生のイノシシ・シカ、そしてニホンザルや沖縄のマンガースからも分離されている。新しい遺伝子型 (暫定的に5型と6型と命名) のHEVが国内の野生イノシシから分離されているが、これらがヒトに感染するかどうかは分かっていない。

興味深いことに、ヒトのHEV (1～4型)

と遺伝子配列が大きく異なるHEVがラットやフェレット、コウモリ、ニワトリから分離されており、動物種固有のHEVとみなされている。これらHEVがヒトから検出された報告はない。人間の生活と密接な関係にある家畜 (ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ) やペット (イヌやネコ) からHEV抗体が検出され、これら動物でもHEV感染が示唆されているが、HEV遺伝子は同定されておらず、ヒト型HEVが感染しているのか、それとも種固有HEVが感染しているのかについて現在、調査研究が行われている。

E型肝炎の感染源となる食品

HEVは宿主動物の肝臓や腸管で増殖し、糞便中に排泄される。増殖部位ではウイルス量も多く、それだけレバーやホルモン (腸管) の感染リスクは高い。感染時には流血中にもウイルスが存在することから、血液を含む限り肉 (筋肉) を含め、どの臓器にも感染性はあると考えるべきである。

表2に、生、あるいは加熱不十分な状態で摂食された場合に感染源となりうる主な食品を示す。国内の市販ブタ生レバーの1.9～4.9%からHEVが検出されており、培養細胞を用いた筆者らの実験で感染性が証明されている¹⁾。生ホルモン (腸管) からHEVが検

表1 動物種ごとのHEV抗体とHEV遺伝子の検出状況

動物種	HEV抗体	HEV遺伝子	HEV遺伝子型
ヒト	+	+	<u>1型</u> , <u>2型</u> , <u>3型</u> , <u>4型</u>
ブタ	+	+	<u>3型</u> , <u>4型</u>
イノシシ	+	+	<u>3型</u> , <u>4型</u> , <u>5型*</u> , <u>6型*</u>
シカ	+	+	<u>3型</u>
マングース	+	+	<u>3型</u>
サル	+	+	<u>3型</u>
ウサギ	+	+	3型類似(ウサギ固有)
ラット	+	+	ラット固有*
フェレット	+	+	フェレット固有*
コウモリ	+	+	コウモリ固有*
ニワトリ	+	+	ニワトリ固有*
ウマ, ウシ, ヤギ, ヒツジ, イヌ, ネコ	+	-**	

我が国で分離された報告があるものに下線をつけた。

*ヒト型HEV(1~4型)と遺伝子配列が大きく異なっている上、ヒトから分離された報告もない。

**現在までにHEV遺伝子は分離されておらず、ヒト型HEV(1~4型)が感染しているのか、それぞれの動物種固有のHEVが感染しているのかは不明である

表2 E型肝炎の感染源となりうる主な食品

生、あるいは加熱不十分な状態で摂食された場合の下記食品

- 1.ブタ:レバー, ホルモン(腸管), 精肉, ブタ生肉ソーセージ(ドイツ), ブタ生レバーソーセージ(フランスのフィガデーリ) など
- 2.イノシシ:肉, 内臓
- 3.シカ:肉, 内臓
- 4.カキなどの二枚貝

出されており、HEVに汚染されたホルモンを十分に加熱せずに喫食した場合にはウイルスに感染する危険性がある。屠畜場へ出荷される時期(一般に生後6カ月齢)のブタの血液中からは、HEVは検出されなかったことから²⁾、ブタレバーや腸管に比べると精肉からの感染リスクは低いと考えられるが、それがゼロであるという保証はなく、精肉についても加熱不十分な状態での摂食はHEVの感染防止という観点からも勧められない。養豚場で飼育されているブタでは、一般に生後2~4カ月が感染時期であり、3カ月齢のブタでのHEV

検出率が最も高いが、野生動物では感染時期は不定であり、イノシシでは幼獣、成獣ともにHEVが検出される。国内の全国調査では3.3%の野生イノシシからHEV遺伝子が検出されている。我が国の野生シカでのHEV抗体陽性率は低いですが、シカ肉からヒトへの直接伝播が報告されていることから油断はできない。

ノロウイルスやA型肝炎ウイルスと同様、媒介食品中ではHEVは増殖しないが、カキやシジミなどの二枚貝では、中腸腺にウイルスが捕捉・蓄積され、濃縮されたウイルスが

十分な感染力を持つようになる場合もある。実際、ヤマトシジミ（国内）やカキ（韓国）におけるHEVの検出事例も報告されている。

食品衛生上の規制状況

現在の食肉の衛生管理は、食品衛生法に基づいて大腸菌数や大腸菌群数等を指標にして行われており、HEVに関する規格基準は定められていない。また、諸外国においても、HEVに関して食品の規格基準を定めている事例はない。かかる状況において、国民への啓発を目的として、厚生労働省は「E型肝炎に関するQ&A」(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2a.html>)をインターネット上で公開している。また、内閣府の食品安全委員会(<http://www.fsc.go.jp/>)は「食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～ブタ肉におけるE型肝炎ウイルス～」(改訂版：2012年1月)を作成公表し、情報提供を行っている。

感染予防および診断の観点からの留意点

感染予防の観点から、動物の肉や内臓を摂食する場合には十分に加熱し、中心温度を

70℃以上とすることが推奨されている。生の肉類と加熱済みの肉類は分けて取り扱い、取り扱う箸や皿も区別して使用することが勧められる。

また、我が国では2011年10月にE型肝炎の診断薬が保険収載されたが、国内感染事例において、原因食品が推定または確定されている例は約半数に過ぎず、感染経路の全貌はまだ明確になっていないことも踏まえ、動物の肉や内臓の喫食歴のない肝炎・肝障害患者においてもE型肝炎の可能性を疑い、検査を行うことが本疾患の実態ならびに病態の全容解明につながるものと期待される。

●文献

- 1) Takahashi H, et al : Arch Virol 157 : 235, 2012.
- 2) Takahashi M, et al : J Gen Virol 84 : 851, 2003.

◆回答

自治医科大学医学部感染・免疫学講座主任教授
(ウイルス学部門教授)

岡本宏明

特

集

人獣共通感染症

Gastrointestinal
Research

人獣共通感染症としての E 型肝炎

高橋雅春* 岡本宏明*

Summary

E型肝炎は E型肝炎ウイルス (HEV) の感染による急性肝炎である。発展途上国では遺伝子型 1 型あるいは 2 型の HEV が水系を介して糞口感染することにより流行性肝炎を引き起こすのに対して、先進諸国では遺伝子型 3 型および 4 型の土着の HEV がブタやイノシシをリザーバーとする人獣共通感染ウイルスとして散発性の急性および劇症肝炎を惹起している。食用として市販されているブタの肝臓や捕獲された野生のイノシシの肉や肝臓の一部から HEV RNA が検出され、これら動物の肉・内臓を非加熱または加熱不十分な状態で喫食した後の E型肝炎症例があいついで報告されている。加えて、これら食材中の HEV の感染性が細胞培養系で証明されている。わが国では E型肝炎における HEV の人獣共通感染 (動物由来感染) の重要性が世界に先駆けて認知され、E型肝炎の診断薬も保険収載されている。

Key words

E型肝炎 急性肝炎 劇症肝炎 ブタ イノシシ 肝臓

はじめに

E型肝炎は E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus: HEV) の感染により引き起こされる急性肝炎である¹⁾。HEV は糞便とともに体外に排泄されるため、E型肝炎は衛生環境が整っていない熱帯・亜熱帯地方の発展途上国地域における水系を介した糞口感染による風土病的流行性疾患として位置づけられ、従前、先進諸国においてはアジア・アフリカの流行地域で HEV に感染した人が帰国した後に発症する輸入感染症と考えられ、ほとんど注目されなかった。しかしながら、1997 年にその後の E型肝炎および HEV に関する研究を大きく推進させることになる 2 つの重要な発見がな

れた。

第一の発見は、Meng ら²⁾が米国のブタからヒトの HEV に類似したウイルスを分離したことである。第二の発見は、米国の海外渡航歴のない急性肝炎患者から、E型肝炎の流行地域に分布する HEV 株 (遺伝子型 1 型および 2 型) よりも前述の米国のブタから分離された HEV 株に類似した新しい遺伝子型の HEV 株 (遺伝子型 3 型) が分離されたことである³⁾。これらの発見が発端となって、その後、欧米各国やわが国において、非 A 非 B 非 C 型急性肝炎患者や飼育ブタなどから、土着の HEV 株 (遺伝子型 3 型および 4 型) があいついで分離された。そして先進諸国にも固有の HEV 株が常在し、それまで原因不明とされてい

* TAKAHASHI Masaharu, OKAMOTO Hiroaki/自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門

た散発性の急性および劇症肝炎患者の一部はじつはE型肝炎であったこと、また、HEVは肝炎ウイルスのなかで唯一の人獣共通感染ウイルスであり、先進諸国においては飼育ブタや野生動物（イノシシ、シカなど）がHEVのリザーバーとなり、汚染された肉や内臓を喫食することによりヒトに感染することが明らかになった。本稿では、人獣共通感染症としてのE型肝炎についてわが国における知見を中心に概説する。

1 HEVのウイルス学的特徴

HEVは直径が約30nmのエンベロープをもたない小型の球形ウイルスで、ヘペウイルス科(family *Hepeviridae*)のヘペウイルス属(genus *Hepevirus*)に分類されている¹⁾。ヒトのHEVはゲノムの塩基配列によって4種類の遺伝子型に分類されている。遺伝子型1型はアジア・アフリカの発展途上国に、2型はメキシコおよびアフリカ諸国に分布している。1型および2型HEVは、主として水系感染することにより流行性肝炎の原因になっている。また、3型はアフリカを除いて世界的に分布する一方、4型の分布は中国、台湾、ベトナム、インドネシアなどのアジア地域に限局している。1型および2型HEVはヒトにのみ感染するのに対し、3型および4型はヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し、人獣共通感染ウイルスとして先進諸国における散発性E型肝炎の原因になっている⁴⁾。

2 わが国の一般健常者におけるIgGクラスのHEV抗体陽性率

HEV感染者の多くは不顕性のままHEV抗体を獲得し、ウイルスは排除される。全国30都道府県で採取された22,027例の健康診断検体(20~108歳)を用いて、わが国の一般健常者におけるHEV感染状況の調査をおこなったところ、IgGクラスHEV抗体の陽性率は5.3%であり、約20人に1人にHEV感染既往が認められた。また、

男性のIgGクラスHEV抗体陽性率は7.8%、女性では3.4%であり、男性で統計学的に有意に高い抗体陽性率が認められた⁵⁾。各年齢層で比較すると、20~60歳代までは年代が高くなるにしたがって抗体陽性率は上昇し、60歳代以上では7%前後でほぼ一定の陽性率を示した。また、40歳代以上ではいずれの年齢層においても男性で有意に高い抗体陽性率が認められた(図1)。年齢層による抗体陽性率の上昇と人口統計から、わが国では年間に約150,000人(男性108,000人、女性42,000人)が新たにHEVに感染していると推定された。また、IgGクラスHEV抗体陽性率について地方別に検討したところ、北海道から中部地方では抗体陽性率が7%前後であるのに対し、近畿、中国、四国地方では3%前後と低値を示し、九州地方では約5%であった⁵⁾。

E型肝炎は人獣共通感染症であり、後述のようにHEVはブタをリザーバーとして汚染された肉や内臓を食することによりヒトに感染することが明らかになっているが、調査をおこなった30都道府県において各県ごとのIgGクラスHEV抗体の陽性率は、ブタの飼養頭数(<http://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/tikusan/index.html>)およびブタ肉への月間支出額(<http://www.2tcn.ne.jp/~honkawa/7238.html>)と正の相関性(相関係数:0.5104および0.5102)を示しており、ヒトへのHEV感染におけるブタの関与を示唆する興味深い結果となった(図2)。九州地方全体では抗体陽性率は5%であったが、ブタの飼養頭数日本一の養豚県である鹿児島県のみでの抗体陽性率は12%と高値であった。

3 E型肝炎の病態とわが国における患者の特徴

HEV感染は多くの場合不顕性で終息するが、感染者の一部は2~9週(平均6週)の潜伏期の後に全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、発熱、発黄、褐色尿などの自覚症状をもって発症し、トラ

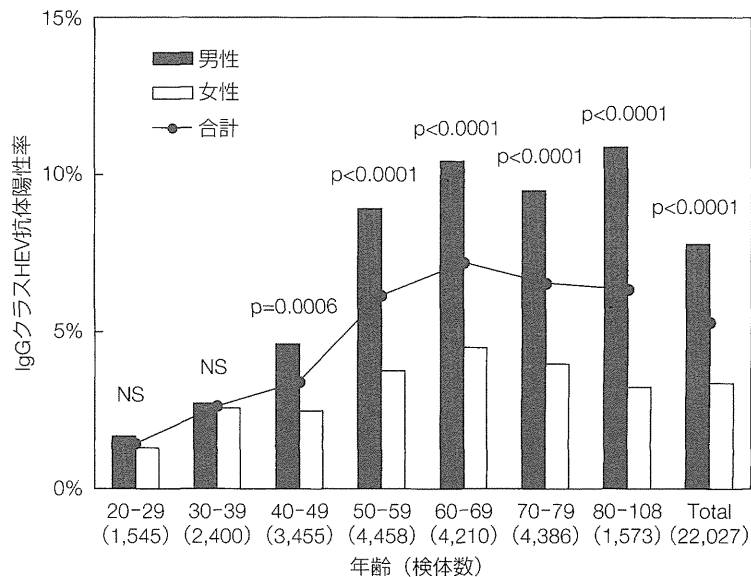


図 1. わが国の一般健常者における IgG クラス HEV 抗体陽性率 (Takahashi M *et al*, 2010⁵⁾より改変引用)

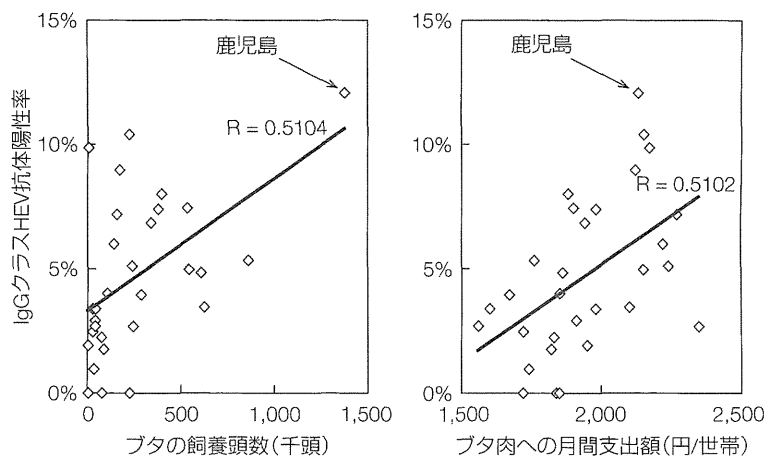


図 2. 都道府県別 IgG クラス HEV 抗体陽性率とブタ飼養頭数およびブタ肉消費量の関係

ンスアミナーゼ値および総ビリルビン値の上昇により急性肝炎と診断される。E 型肝炎の診断は、IgM および IgA クラス HEV 抗体の検出 (血清学的診断)⁶⁾ および HEV RNA の検出 (ウイルス学的診断)⁷⁾ によりおこなわれる。E 型肝炎患者の多く

は 1 ヶ月以内に軽快治癒するが、劇症肝炎による死亡例や黄疸遷延・血液凝固能異常を示す重症化例が患者の 10~20% に認められる。

2012 年末までにわれわれが解析した、北海道から沖縄までの国内感染 E 型肝炎患者 199 症例に

ついて集計したところ、つぎのような特徴が明らかになった。①全国的に発生しているが、その分布には顕著な偏りがあり、北海道の患者が全体の1/3を占め、ついで東北地方や関東地方の患者が多く、西日本では少ない傾向がある、②男性患者数が優位で全体の80%を占める、③患者の平均年齢は約57歳であり、50歳以上の患者が約70%を占める、④199症例中22症例(11%)は重症型肝炎(肝性脳症は認められないもののプロトロンビン時間が40%以下に低下)、7症例(4%)は劇症肝炎と診断された、⑤遺伝子型は3型および4型で、その分布には顕著な偏りがあり、北海道では4型が約80%を占めるのに対して、東北地方以南では3型が約85%を占める、⑥4型HEV感染患者では3型の患者と比較して、統計学的に有意に高いalanine aminotransferase (ALT) 値および総ビリルビン値の上昇とプロトロンビン時間の延長が認められ、臨床的により重症化する傾向があった⁸⁾。また、国内感染E型肝炎患者199症例からの食歴の聴取では、75症例(38%)がブタの肝臓またはホルモン(腸管)を、12症例(6%)がイノシシの肉または内臓を非加熱または加熱不十分な状態で喫食しており、全体の44%にあたる88症例でブタ、イノシシあるいはシカ由来の食物が介在したHEV感染が疑われた⁸⁾。

4 ■ ブタからヒトへのHEVの感染

われわれは北海道から沖縄まで、全国1道20県の117の農場の1~6ヵ月齢のブタ3,925頭の調査をおこない、すべての道県および全体の93%にあたる109農場でIgGクラスのHEV抗体陽性のブタの存在を確認し、ブタのHEV汚染は全国規模で広がっていることが明らかにした⁸⁾。IgGクラスHEV抗体の陽性率は1~2ヵ月齢で10%、3ヵ月齢で48%、4ヵ月齢で86%、5ヵ月齢で83%、6ヵ月齢で84%と月齢とともに上昇した(表1)。また、HEV抗体価は4ヵ月齢でピークを示し、その後低下する傾向が認められた。HEV RNAは

表 1. わが国のブタにおける月齢ごとのHEV感染状況

月齢	IgG クラス HEV 抗体陽性	HEV RNA 陽性
1	21/218 (10%)	0/218
2	71/698 (10%)	11/378 (3%)
3	509/1,060 (48%)	145/1,060 (14%)
4	583/680 (86%)	34/360 (9%)
5	732/883 (83%)	2/383 (1%)
6	326/386 (84%)	0/386
合計	2,242/3,925 (57%)	192/2,785 (7%)*

*HEV RNA 陽性の192頭中、180頭は遺伝子型3型、12頭は4型のHEVが感染していた。
(Takahashi M *et al.*, 2013⁸⁾より改変引用)

2ヵ月齢で血中に出現し、3ヵ月齢で陽性率は14%になり、その後陽性率は低下し、6ヵ月齢ではすべて陰性であった。以上の結果は、母ブタからの移行抗体が消失する1~2ヵ月齢の子豚にHEVが感染し、2~4ヵ月齢で末梢血中にHEVが現れるが、抗体を獲得し6ヵ月齢までにHEVは末梢血中から排除されることを示している。ブタにおいてもヒトと同様に個体レベルではHEV感染は一過性であるが、豚舎という閉鎖区域内においてHEV感染ブタから排泄されたウイルスが感受性のある子豚に新たに感染することにより、豚舎レベルで感染環が長期にわたって維持されていると考えられる。わが国のブタから分離されたHEVの遺伝子型はいずれも3型または4型に属していた。

E型肝炎患者数が多い北海道⁹⁾および三重県¹⁰⁾において、食用として市販されているブタの肝臓の調査をおこなったところ、それぞれ1.9%(7/363)および4.9%(12/243)がHEVに汚染されており、同じ地域の患者から分離されたHEV株との塩基配列の一致率は最大で100%であった。HEV感染ブタの肝臓の摂食は、HEV感染の重要な危険因子であると考えられる。

われわれ¹¹⁾は、ヒト肝癌細胞株PLC/PLF/5細胞およびヒト肺癌細胞株A549細胞を用いて

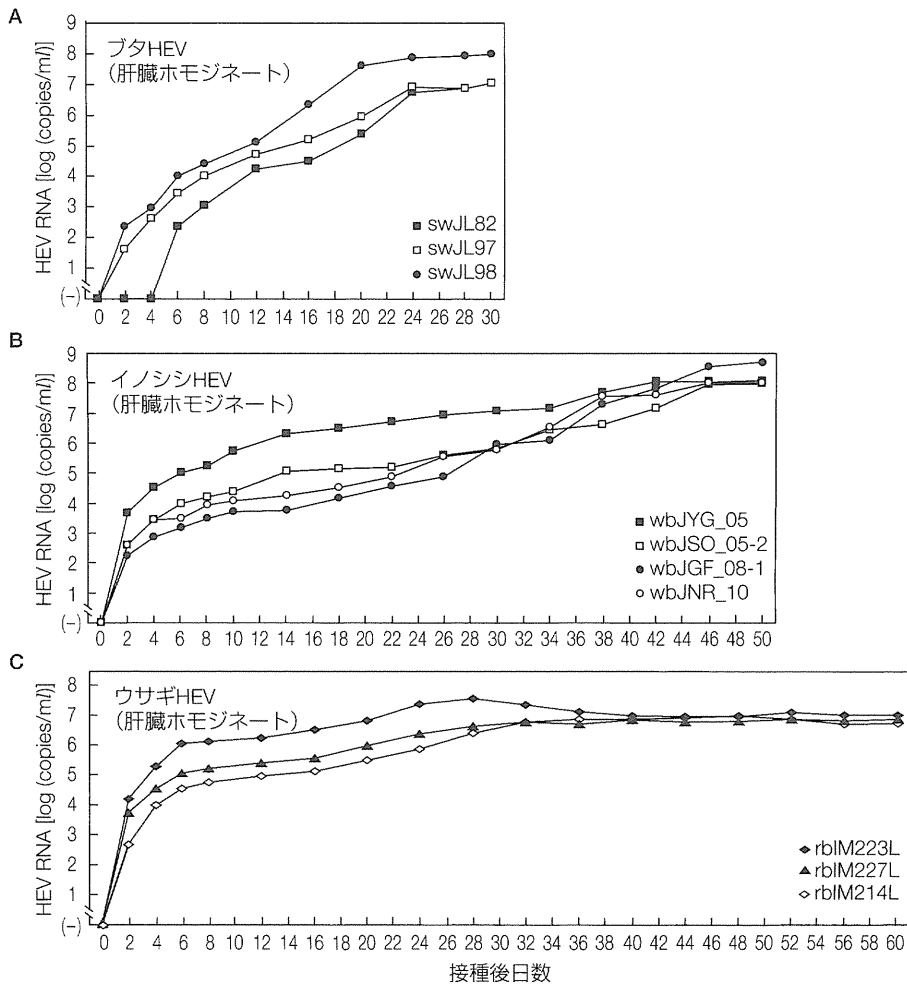


図 3. 動物肝臓中の HEV の A549 細胞での増殖

- A : ブタ肝臓 (Takahashi H *et al.*, 2012¹²⁾より改変引用)
- B : イノシシ肝臓 (Takahashi H *et al.*, 2012¹²⁾より改変引用)
- C : ウサギ肝臓 (Jirintai S *et al.*, 2012²⁰⁾より改変引用)

HEV の効率的な培養細胞感染系を開発し、これにより検体中の HEV の感染性の試験を *in vitro* で簡便におこなうことが可能になった。HEV 陽性のブタの肝臓ホモジネートを感染源として A549 細胞に接種したところ、培養上清中に子ウイルスが産生され、この子ウイルスを新たな A549 細胞および PLC/PRF/5 細胞に継代することができた¹²⁾ (図 3A)。この結果は、食用として市販されているブタ肝臓中の HEV は感染性を有

し、非加熱または加熱不十分での摂食によりヒトに感染すること示している。しかしながら、患者への食歴の聴取からブタの肉や肝臓の摂食による HEV 感染が示唆される症例は多いが、患者検体と患者が実際に食べたブタの肉や肝臓から同一の HEV 株を分離した報告はこれまでにない。広く一般的に流通しているブタの肉や肝臓の場合、調理されずに残ったものが 2~9 週という潜伏期を経て冷凍庫などに保存されている機会はまれであ

り、これが感染源特定の妨げになっている。一方、以下に記載する野生動物（イノシシ、シカ）の場合は、感染源である肉などが珍しい食材として発症時まで冷凍保存されていることがあり、患者および食材由来のHEVの遺伝子の塩基配列の同一性を証明し、分子疫学的に感染源を特定するに至った事例がある。

5 ■ イノシシからヒトへのHEVの感染

ブタはイノシシを家畜化したものであり、イノシシもまたブタと同様にHEVに感受性がある。わが国の野生のイノシシにおけるHEV感染状況の調査報告を集計すると、HEV感染既往を示すIgGクラスHEV抗体の陽性率は17% (263/1,545)、HEV RNAの陽性率は4% (66/1,741)であり、野生のイノシシのあいだでHEV感染が蔓延していることを示している⁸⁾。

Matsudaら¹³⁾は、イノシシの肝臓を一緒に生で食した2名の男性が1~1.5ヵ月後に重症型E型肝炎を発症した事例を報告している。このうちの1名は劇症化して不幸な転帰をとり、急性期の保存血清から遺伝子型4型のHEV RNAが検出された。また、清水ら¹⁴⁾は、愛知県で捕獲されたイノシシを摂食した後にE型肝炎を発症した4症例から4型HEVを分離した。愛知県で捕獲されたイノシシから分離されたHEV株との遺伝子塩基配列の一致率が98.8~99.7%であり、喫食したイノシシ肉が感染源であった可能性が高い。また、Liら¹⁵⁾はイノシシの肉を焼肉で食した患者の血清、および患者が発症の8週前に食し冷凍保存されていた食べ残しの肉から3型HEVを分離し、両者の塩基配列の一致率が99.95%であることを示し、このイノシシ肉が感染源であることを直接証明した。

HEV陽性イノシシの肝臓ホモジネートをA549細胞に接種したところ、培養上清中に子ウイルスが産生され、この子ウイルスを新たなA549細胞およびPLC/PRF/5細胞に継代するこ

とができた¹²⁾ (図3B)。野生のイノシシもまた、重要なヒトへのHEV感染リザーバーであると考えられる。

6 ■ その他の動物におけるHEV感染

2003年にTeiら¹⁶⁾は、兵庫県における遺伝子型3型HEVによる集団感染事例を報告した。患者らは県内で捕獲された野生のシカの肉を生で喫食しており、冷凍保存されていたシカ肉からは患者と同一株のHEVが分離された。しかしながら、国内の野生のシカにおけるIgGクラスHEV抗体陽性率は1.7% (2/117)と低く、兵庫県の事例以外に国内のシカ由来HEV分離の報告はないことより、シカはわが国でのHEV感染の主要なリザーバーではないと考えられる。

沖縄の野生のマンガースの8.3~21%においてHEVの感染既往を示すHEV抗体が検出されたことから、209頭の胆汁についてHEV RNAの検出をおこなったところ、6頭(2.9%)から遺伝子型3型のHEVが分離され、沖縄のブタやイノシシから分離された株と高い塩基配列の相同性が認められた¹⁷⁾。マンガースがヒトへのHEV感染のリザーバーであるか否かについては、今後さらに検討が必要である。

近年、中国やフランスのウサギから遺伝子型3型HEVと近縁のウサギHEVが分離され、フランスではE型肝炎患者からもこのウサギHEVと類似のウイルスが分離された¹⁸⁾¹⁹⁾。われわれは、中国の内モンゴル自治区で家畜として飼育されているウサギが高頻度でウサギHEVに感染していることを示し、ウサギHEV陽性の肝臓ホモジネートを接種したA549細胞およびPLC/PRF/5細胞の培養上清中に子ウイルスの増殖を確認し、ウサギHEVが種の壁を超えてヒトに対して感染性がある可能性を*in vitro*で示した²⁰⁾ (図3C)。

このほかにラット、フェレット、コウモリ、ニワトリおよび魚類(マス)からもHEV類似ウイルスが分離されているが、ヒト由来HEVの塩基

配列との一致率はそれぞれ 53~55%, 54~55%, 47~48%, 46~48% および 45~47% に過ぎず, これらはそれぞれの動物種に固有のウイルスでありヒトには感染しないと予想されている⁸⁾. また, ウシ, ヒツジ, イヌ, ネコ, ウマ, ヤギなどから HEV 抗体検出の報告が散見されるが, HEV または HEV 類似ウイルスの分離には至っていない.

おわりに

E 型肝炎は, 衛生状態が不良な環境における糞口感染による流行性疾患, および HEV 感染動物の由来食材の摂食による人獣共通感染症としての側面をあわせもち, その病態は無症状の不顕性感染で終息する場合から死亡に至る劇症肝炎までさまざまである. また, HEV 感染は self-limited な一過性感染であり, 免疫応答により HEV は宿主から排除されると考えられていたが, 近年の研究で免疫不全患者においては HEV 感染が慢性化し, 急速に肝硬変に進行するケースがあることが明らかにされた. 先進諸国においても E 型肝炎の予防は公衆衛生上の重要な課題であるが, わが国の E 型肝炎患者の半数において感染原因が不明であり, 未知の感染源の存在が予想されている. E 型肝炎は四類感染症に分類され, 診断後ただちに届け出ることが義務づけられており, 体外診断用医薬品として承認・保険収載された IgA クラス HEV 抗体測定試薬が血清学的診断に利用可能である. ウイルス性肝炎が疑われる患者には A 型, B 型および C 型と同様, ルーチンに E 型の検査を実施し, E 型の診断が確定した場合には感染源に関する詳細な聴取をおこなうことが重要である.

文 献

- 1) Emerson SU, Purcell RH : Hepatitis E virus. In : *Fields Virology*, 6th edition, ed. by Knipe DM, Howley PM, Cohen JI *et al*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013, pp. 2242-2258
- 2) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG *et al* : A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94** : 9860-9865, 1997
- 3) Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA *et al* : Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* **72** : 1133-1136, 1997
- 4) Okamoto H : Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* **127** : 216-228, 2007
- 5) Takahashi M, Tamura K, Hoshino Y *et al* : A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. *J Med Virol* **82** : 271-281, 2010
- 6) 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* **43** : 49-56, 2005
- 7) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y *et al* : Polyphylogenetic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* **40** : 3209-3218, 2002
- 8) Takahashi M, Okamoto H : Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan. *Hepatol Res*, 2013 [Epub ahead of print]
- 9) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M *et al* : Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* **84** : 2351-2357, 2003
- 10) Okano H, Takahashi M, Isono Y *et al* : Characterization of sporadic acute hepatitis E and comparison of hepatitis E virus genomes in acute hepatitis patients and pig liver sold as food in Mie, Japan. *Hepatol Res*, 2013 [Epub ahead of print]
- 11) Okamoto H : Culture systems for hepatitis E virus. *J Gastroenterol* **48** : 147-158, 2013
- 12) Takahashi H, Tanaka T, Jirintai S *et al* : A549 and PLC/PRF/5 cells can support the efficient propagation of swine and wild boar hepatitis E virus (HEV) strains : demonstration of HEV infectivity of porcine liver sold as food. *Arch Virol* **157** : 235-246, 2012
- 13) 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
- 14) 清水裕子, 山田雅彦, 立松英純ほか: 愛知県内で捕獲された野生イノシシ摂食後に発症したE型肝炎の4例. *肝臓* **47**: 465-473, 2006
 - 15) Li TC, Chijiwa K, Sera N *et al*: Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* **11**: 1958-1960, 2005
 - 16) Tei S, Kitajima N, Takahashi K *et al*: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* **362**: 371-373, 2003
 - 17) Nidaira M, Takahashi K, Ogura G *et al*: Detection and phylogenetic analysis of hepatitis E viruses from mongooses in Okinawa, Japan. *J Vet Med Sci* **74**: 1665-1668, 2012
 - 18) Geng J, Fu H, Wang L *et al*: Phylogenetic analysis of the full genome of rabbit hepatitis E virus (rbHEV) and molecular biologic study on the possibility of cross species transmission of rbHEV. *Infect Genet Evol* **11**: 2020-2025, 2011
 - 19) Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S *et al*: Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis* **18**: 1274-1281, 2012
 - 20) Jirintai S, Jinshan, Tanggis *et al*: Molecular analysis of hepatitis E virus from farm rabbits in Inner Mongolia, China and its successful propagation in A549 and PLC/PRF/5 cells. *Virus Res* **170**: 126-137, 2012

1 急性肝炎 (A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, D 型肝炎, E 型肝炎)

【到達目標】

- A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, D 型肝炎, E 型肝炎の特徴を理解し, 各種ウイルスマーカーを用いて鑑別診断ができる。
- 急性肝炎の重症度判定ができる。

1 病因・病態・疫学

1) 病因

急性肝炎 (acute hepatitis) とは, 主に肝炎ウイルスが原因で起こる急性のびまん性疾患で, 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。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。

2) 病態

肝炎ウイルスによる急性肝炎発症の機序は, ウイルス自体が肝細胞を破壊するために起こるのではなく, ウイルスに感染した肝細胞が免疫学的機序により破壊されることで起きる。急性ウイルス肝炎症例の肝病理像の所見は, 肝臓全体の急性炎症所見が基本であり, 起因ウイルスの違いによって病理所見像の違いは認められない。肝小葉を中心とする肝細胞壊死, 肝細胞変性, 肝類洞内への遊走細胞の増加と Kupffer 細胞の腫脹, 貪食, 増殖, 門脈域への円形細胞浸潤 (リンパ球, プラズマ細胞) などの所見がみられる。

3) 疫学

1980 年から 2009 年の期間, 国立病院機構 30 箇所の病院に散発性急性肝炎として入院した患者の起因ウイルス別発症頻度は, A 型 36.0%, B 型 28.3%, C 型 8.5%, nonABC 型 27.2% である。2005 年以後は, A 型の発症頻度が低下している¹⁾。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 と共存したかたちでしかウイルスが存在し得ないこと, 感染者そのものが少ないことから, 日本では極めてまれと考えられている。E 型肝炎は, 以前は日本には存在しないと考えられていたが, 2000 年ころから北海道, 東北地域を中心とする E 型肝炎例の集団発生, 流行が問題となっている。北海道, 東北地域での成人男性の nonABC 型急性肝炎例では, まず E 型肝炎の存在を疑う。

4) 感染経路

A, E 型は経口感染であり, 汚染された水, 食物を介して感染する。B, C, D 型は経血液感染であり, 輸血や汚染血液が付着した針による刺入などにより感染が成立する。覚せい剤, 刺青, 男性のピアスなどの行為は, B 型, C 型肝炎の感染のハイリスクである。日本では 1990 年ころまでは輸血による B 型, C 型急性肝炎がみられたが, それ以後は, 日赤の血液スクリーニング体制が強化され, 現在では輸血後急性肝炎は根絶状態に近い。20~50 歳代の成人 B 型急性肝炎の感染経路として性交渉は重要な感染経路と考えられるが, C 型では HIV やほかの STD などとの重複感染例でない限り夫婦間でも感染することはまずないと考えられている。

肝炎ウイルスが体内に侵入してから症状が出現するまでの潜伏期は, 3~8 週間の範囲であることが多いが, B 型, C 型では 6 ヶ月間の潜伏期を有する場合がある。また, 肝炎ウイルスに感染するも自覚症状を有さず不顕性で経過する例も少なくない (表 1)。

5) A 型肝炎

主な感染経路は経口感染で, 肝臓で増殖したウイルスが胆汁, 腸管より便中に排出され, これらの排泄物が何らかの経路で口より侵入し感染が成立する。よって主な感染媒体は汚染された水および食べ物である。日本では貝類 (生牡蠣) の生食後の感染事例が多いが, 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る。また, 家族内での感染事例が多いことも A 型肝炎の特徴である。A 型肝炎はかつて冬から春にかけて多発するなど季節性がみられたが, 最近では冷凍食品の普及, 食物の流通システムの変更を反映からか夏の感染事例も珍しくなく, 従来のほどの季節性がなくなっている。

A 型肝炎の臨床症状は, いわゆる風邪症状, 38℃ 以上の発熱を前駆症状として発症し, 食欲不振, 倦怠感などの非特異症状出現後, 黄疸を呈する。A 型肝炎例での 37.5℃ 以上の発熱の頻度は約 70% で, B 型, C 型

表 1 急性ウイルス肝炎各型の特徴

	A 型肝炎	B 型肝炎	C 型肝炎	D 型肝炎	E 型肝炎
起因ウイルスと大きさ	HAV, 27nm	HBV, 42nm	HCV, 60nm	HDV, 37nm	HEV, 34nm
ウイルスの特徴	RNA, 7.5kb, linear, ss, +鎖	DNA, 3.2kb, circular, ss/ds	RNA, 10kb, linear, ss, +鎖	RNA, 1.7kb, circular, ss, -鎖	RNA, 7.6kb, linear, ss, +鎖
感染様式	経口(便)	経皮(血液)母児感染	経皮(血液)母児感染	経皮(血液)母児感染	経口(便)
潜伏期	4 週	1~6 カ月	1~3 カ月	1~6 カ月	40 日
好発年齢	60 歳以下	青年	青, 壮年	青年	不定
流行発生	あり	なし	なし	なし	あり
感染形態	急性	急性, 慢性	急性, 慢性	急性, 慢性	急性
肝細胞癌	なし	あり	あり	あり	なし
劇症肝炎	まれ	あり	まれ	あり	あり(妊婦に多い)
予防	HA ワクチン ヒト免疫グロブリン	HBV ワクチン HBs 抗体含有ヒト 免疫グロブリン (HBIG)	なし	HBV ワクチン	なし

での頻度の 20% に比して頻度は高いも、発熱以外ではほかのウイルス性急性肝炎と比し特異症状は少ない。小児の A 型肝炎例の多くは不顕性感染で軽症例が多いが、成人になると症状が顕性化し、40~50 歳以上の A 型肝炎感染者では腎不全や心不全などの重篤な合併症を併発する例が少なくない。また、A 型肝炎は一度感染すると再度の感染は起こさない終生免疫が成立する疾患である。血液検査では、ALT (GPT), AST (GOT) の著明な上昇、ビリルビン値の上昇以外に、TTT の上昇が A 型肝炎の特徴で、これは血液中の IgM の増加を反映している。

A 型肝炎の診断に関しては、HAV は経口感染性であることから貝類の生食などの病歴聴取は重要である。血清学的診断としては IgM 型 HA 抗体の測定で行う。IgM 型 HA 抗体は発症後、1 週間目から出現し (60~70%), 3~4 週間目に抗体価が最高値となり、以後次第に低下する。

日本の A 型肝炎既感染者の年齢分布をみると、高齢者で高率、若年者では低い HA 抗体陽性率を示しており年齢依存性である。1945 年以前 (第二次世界大戦前) の出生者は 100% に近い HA 抗体陽性率を示すも、それ以後に出生した者での HA 抗体陽性率は 10% に満たない。これは、過去に本ウイルスは日本に常在するも衛生環境の改善とともに劇的に A 型肝炎ウイルス感染の発生が激減したためと考えられる。一方、アフリカ、東南アジア、中南米など熱帯、亜熱帯の国々は、HAV の高侵淫地域として知られ、10 歳前後の小児において 90% 前後の HA 抗体陽性率を示している。HAV の高侵淫地域旅行後の A 型肝炎発症事例も少なくないことから、急性肝炎の診断では海外渡航の有無の問診も重要である。

6) B 型肝炎

B 型肝炎は、その感染様式により一般感染、いわゆる一過性感染と母子感染による持続感染に分かれる。一過性感染は急性肝炎として発症し、ごく一部劇症肝炎として死亡する例がみられる。しかし、大多数例では一過性感染としてその後治療し終生免疫が成立する。これに反し、HBs 抗原キャリアで HBe 抗原陽性の母親より出生した児では 90% 以上の確率で持続感染へ移行し、慢性肝炎、肝硬変、肝癌への推移の可能性を有する重大な感染となる。

B 型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することにより血液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染以外に性交渉による感染で高頻度に B 型肝炎感染が起こってくる。HBe 抗原陽性患者からの針刺し事故による感染率は約 30% とされている。

最近、HBV の種類には、A タイプから J タイプの 9 種類の HBV 遺伝子型に分類されることが明らかとなった。日本の HBV キャリアの HBV 遺伝子型分布は、A タイプ 1.7%, B タイプ 12%, C タイプ 85% と報告されている²⁾ が、2000 年以後、B 型急性肝炎での A タイプの頻度は 30% 前後と HBV キャリアとは異なる分布を示している。A タイプは本来、欧米やアフリカの HBV キャリアに広くみられる HBV 遺伝子型で日本には本来存在しないタイプであるが、輸入感染症として欧米から持ち込まれ性交渉の感染経路によって 2000 年前後から急速に日本に広がりつつある³⁾。A タイプの B 型急性肝炎例では成人でも 10% 前後が慢性化するといわれており、注意を要する。

B 型急性肝炎では潜伏期間中に HBs 抗原、HBe 抗原、HBV DNA などが検出される。肝炎発症前から IgG 型 HBc 抗体は陽性化する。肝炎の発症、ALT (GPT),

AST (GOT)の上昇とともにIgM型HBc抗体が血液中出现し、平均6ヵ月間持続陽性化する。典型例ではALT (GPT)、AST (GOT)の低下とともに、経過中にHBe抗原が陰性化しHBe抗体陽性となる。HBs抗原の消失の確認はB型急性肝炎のウイルス学的治癒を判定する重要な検査項目であり、臨床症状が安定した場合でも必ず確認を行う。HBs抗原が肝炎発症後6ヵ月間以上持続陽性の場合には、慢性化と判断する。B型急性肝炎の早期診断にはHBs抗原、IgM型HBc抗体の検出が有用であるが、初診時には、すでにHBs抗原が消失ないしHBs抗体が陽転化(重症型に多い)したB型急性肝炎例も10%前後存在することから、HBs抗原陰性でもB型急性肝炎は否定できず、B型急性肝炎の診断ではIgM型HBc抗体検査を省略してはいけない。また、IgM型HBc抗体の測定はHBVキャリアの急性発症(抗体値低値)と急性B型肝炎(抗体値高値)との鑑別に有用とされているが、鑑別に苦慮する症例も散見され、臨床経過の追跡、総合判断が必要とする場合も少なくない。

また、B型急性肝炎の重症度と、HBV遺伝子のpre-core領域(nt1896)とcore promoter(nt1762, nt1764)の遺伝子変異とは密接な関係がみられ、HBV遺伝子型BタイプとCタイプのB型急性肝炎では、これらの領域に変異がある場合には、ない場合に比較して5~6倍、劇症化、重症化しやすいことが明らかとなっている⁴⁾。

7) C型肝炎

C型肝炎の感染経路に関して、輸血などの血液を介して感染が成立することは明確となったが、輸血以外の感染経路に関しては明らかでない。母子感染あるいは性交渉による感染はB型肝炎ほど頻度が高くなく、感染成立に要するウイルス量が血中でB型肝炎ウイルスほど多くないと考えられている。HCV汚染針事故での感染の確率は約3%である。現在日本の輸血後C型肝炎の発生状況は、日赤でのHCV抗体とPCR法によるHCV RNA測定(NAT)の二重チェックでHCV汚染血液の混入を防ぐ方法が確立しており、日本の輸血後C型肝炎は根絶したとよい。

C型肝炎は、B型肝炎と異なり、どの時期に感染しても容易に遷延化、慢性化する。

C型急性肝炎の診断は、血液中のHCV抗体とHCV RNAの組み合わせで行う。C型急性肝炎ではHCV抗体の出現は発症後数ヵ月と遅れることがあり、抗体診断単独ではC型急性肝炎の診断を見落とす可能性があることから、C型肝炎感染か否かの判断は、血液中のHCV RNA検出で行う。一方、HCV抗体陽性例でトランスアミナーゼの上昇が認められた場合には、C型急性肝炎例とC型慢性肝炎の急性増悪例との鑑別、すなわ

ち初感染か持続感染かの鑑別が問題となる。C型慢性肝炎の急性増悪の場合には、HCV抗体力価は高力価であるのに対し、C型急性肝炎例の場合にはHCV抗体は陰性か抗体力価が低く、経過とともにHCV抗体力価が上昇することから、抗体価の推移も加味してC型急性肝炎と診断する。一方、発症して6ヵ月以上経過したC型急性肝炎例ではHCV抗体力価が高値を示すこともあり、その時点での血液検査だけではC型急性肝炎例とC型慢性肝炎の急性増悪例との鑑別が困難であり、発症前のHCV抗体陰性を確認できない例ではC型急性肝炎と診断できないことがある。急性期に採血された血液を用いてHCV抗体とHCV RNAを同時に測定することで、C型急性肝炎か否かを明確にすることが可能となる。

8) D型肝炎

D型肝炎ウイルス(HDV)は、HBウイルスをヘルパーウイルスとして増殖する特異な肝炎ウイルスである。HDVの増殖にはHBVの補助が必要なため、必ずHDVウイルスキャリアはHBs抗原陽性でなければならない。欧米に比して日本ではHDVによるD型肝炎は低頻度であり、HBs抗原陽性者の0.6%と報告されている⁵⁾。HDV感染と肝炎の重症化、劇症化との関係が欧米では報告されており、HDV感染の臨床的特徴と考えられている。HDV感染は、HBV感染との共存でしか存在せず、HBVキャリアへの重感染あるいは急性肝炎としてのHBV、HDVの同時感染しかあり得ない。

D型肝炎の診断は臨床所見のみからではほかのウイルス肝炎との鑑別は困難でHDVの血清動態を十分理解したうえでの血清マーカー測定が重要である。通常、同時感染(coinfection)ならびに重複感染(Superinfection)とも血清HBs抗原陽性、HD抗体陽性であるが、D型肝炎急性期においては同時感染ではIgM型HBc抗体陽性・HBc抗体陰性または低力価陽性で血清HD抗体も発症早期には低力価である。一方、重複感染では血清IgMHBc抗体陰性・HBc抗体高力価陽性であり、血清HD抗体は発症早期から高力価となる傾向にある。また、HDVのゲノムであるHDV RNAの検出は早期診断に有用である。HDV抗体の測定は日本では2003年5月にHD抗体試薬の製造が中止され、現在、抗体診断ができない状況にある。

9) E型肝炎

インド、ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ、E型肝炎と命名された。E型肝炎ウイルスはRNAウイルスで、アカゲザルなどの感染実験で感染成立でき、胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされている。日本では2000年以後、北海道、東北を中心とした東日本に40~60歳の男性

1. 急性肝炎（A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎）

を中心とするE型肝炎感染例が多発し注目されるようになった⁵⁾。

E型肝炎の一般的臨床像はA型肝炎と近似し一過性感染のみで慢性化することはないが、重症化の頻度が高く、E型肝炎の死亡率は1~2%で、特に妊婦の死亡率は10~20%に達する。

従来、熱帯、亜熱帯地域でのE型肝炎は、ウイルスが混入した糞便に汚染された飲料水を摂取することにより感染すると考えられてきた。しかし、日本では、本ウイルスに汚染された豚、猪、鹿などの食肉を十分な加熱処理を行わずに経口摂取したことで感染が成立した事例が報告され、E型肝炎は人畜共通感染症として再認識されるようになった。

E型肝炎の診断は、HEV抗体(IgM型、IgA型は急性期の診断、IgG型は既往感染の診断)とHEV RNAの検出で行う。なお、2011年からIgA型HEV抗体が保険適用となっている。

2 症候・身体所見

急性肝炎の症状としては、発熱、咽頭痛、頭痛などの感冒様症状、黄疸、褐色尿、食欲不振、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、腹痛、その他(関節痛、発疹)などがある。

急性肝炎の前駆症状は、いわゆる感冒様症状(発熱、咽頭痛、頭痛)であり、病初期はしばしば感冒と診断され感冒薬を処方されている例が多い。この時点での急性肝炎の診断は困難である。肝障害が生じていることを示す特異的の症状は黄疸であるが、通常、球結膜、皮膚の黄染が出現する数日前から褐色尿が観察される。褐色尿とは、ウーロン茶のような色をした尿であり、黄疸の進行とともにコーラのような色へと色が黒く変化する。黄疸出現と同時期に食欲不振、全身倦怠感、嘔気、嘔吐などの症状が出現する。急性肝炎が劇症化すると、意識障害、羽ばたき振戦、肝性脳症などの症状が出現する(「第IX章-2.劇症肝炎」の項参照)。

3 診断・検査

感染経路を示唆するような発症前の病歴、記述したような自覚症状の有無を聴取するとともに、一般血液所見としては、広範に肝細胞障害が生じていることを示すALT(GPT)、AST(GOT)の著明な上昇、ビリルビン値の上昇が認められる。

1) 起因ウイルスの診断

- A型：IgMHA抗体陽性。
- B型：IgMHBc抗体陽性、HBs抗原陽性。
- C型：HCV RNA陽性、HCV抗体陽性。

○nonABC型：IgMHA抗体陰性、IgMHBc抗体陰性、HCV RNA陰性、抗核抗体陰性(自己免疫性肝炎の否定)、既知のウイルス感染症の否定。

○E型：IgA型HEV抗体陽性、HEV-RNA陽性。

2) 重症度診断

a) プロトロンビン時間、ヘパラスチン時間

肝予備能を鋭敏に反映するこれらの血液凝固機能検査は急性肝炎の重症度を把握するうえで重要である。一般的に黄疸の程度が高度な例ほど急性肝炎は重症であると理解されているが、病初期には黄疸の程度と重症度は必ずしも一致しない。重症肝炎、劇症肝炎では、黄疸がピークに達する前にプロトロンビン時間、ヘパラスチン時間の低下が先行する。

b) 意識障害の程度

通常の急性肝炎では意識障害は出現しない。急性肝炎が劇症化し広範な肝細胞障害により著しく肝臓予備能が低下すると肝臓の解毒機能も低下する。各種中毒物質が肝臓で代謝排泄されず、体内に貯留して脳機能障害を起こすことで、昼夜逆転、せん妄、傾眠傾向、昏睡など意識障害を生じる。肝予備能の低下が原因で起きる意識障害を肝性昏睡といい、1度から5度までの段階がある(「第IX章-2.劇症肝炎」の表2参照)。肝性昏睡を呈する患者の血中アンモニア濃度は高く、患者の口臭ないし病室内にはアンモニア臭(甘すっぱい不快臭)がする。

c) 重症度分類(通常型、重症肝炎、劇症肝炎)

プロトロンビン時間と意識障害の程度の程度で、急性肝炎は通常型、重症肝炎、劇症肝炎の3つの重症度分類を行う。プロトロンビン時間40%以下の値を呈した症例を重症肝炎、それに加えて意識障害の程度が肝性脳症2度以上を呈した症例を劇症肝炎、プロトロンビン時間40%以上で意識障害を伴わない症例を通常型と区分する。

4 治療・予後

1) 治療の原則

急性肝炎はC型肝炎を除き、一過性に経過し、本来自然治癒しやすい疾患である。急性肝炎の治療上最も大切な観察ポイントは、極期を過ぎたか否か見極めることである。重症化、劇症化の移行の可能性を常に留意しながら注意深く観察し対処することが必要である。重症化、劇症化への移行が疑われた場合には、速やかに専門の病院に紹介する。急性肝炎の生命予後は、重症化、劇症化しなければ極めて良好で、A型、B型肝炎は終生免疫が成立し再感染することはないが、C型肝炎では急性期を経過したあとは、遷延化、慢性化に対する対策が必要である。