

表 1 多変量解析に基づく探索的検討で作成したスコアリングシステム

項目 \ ポイント	0	1	2
発症～脳症	0～5日	6～10日	11日以上
PT%	20.1%以上	5.1～20.0%	5.0%以下
TB	10 mg/dL 未満	10～14.9 mg/dL	15 mg/dL 以上
D/T	0.7 以上	0.5～0.69	0.5 未満
PLT	10.1 万以上	5.1～10.0 万	5.0 万以下
肝萎縮	なし	あり	

表 2 スコアリングシステムの得点とモデル生成症例での死亡率と病型の内訳

総得点	死亡数と死亡率	急性型/亜急性/LOHF
9≤	9/10 (90.0%)	2/4/4
8	26/27 (96.3%)	2/20/5
7	42/46 (91.3%)	10/30/6
6	71/83 (85.5%)	20/52/11
5	59/80 (73.8%)	26/42/12
4	31/55 (56.4%)	32/22/1
3	12/50 (24.0%)	44/4/2
2	8/40 (20.0%)	35/5/0
1	2/25 (8.0%)	25/0/0
0	0/5 (0.0%)	5/0/0

表 3 スコアリングシステムの得点とモデル検証症例での死亡率と病型の内訳

総得点	死亡数と死亡率	急性型/亜急性/LOHF
9≤	4/4 (100.0%)	0/3/1
8	9/9 (100.0%)	1/6/2
7	26/30 (86.7%)	9/20/1
6	35/39 (89.7%)	9/29/1
5	33/42 (78.6%)	18/19/5
4	21/39 (53.8%)	28/10/1
3	10/30 (33.3%)	22/8/0
2	4/26 (15.4%)	26/0/0
1	2/8 (25.0%)	8/0/0
0	0/4 (0.0%)	4/0/0

曲線下の面積 (AUC) が大きい 6 項目を選択した。発症から脳症発現までの日数、プロトロンビン時間 (PT%)、血清総ビリルビン濃度 (TB)、直接/総ビリルビン濃度比 (D/T)、血小板数 (PLT)、肝萎縮の有無、の 6 項目である。ROC 曲線の変曲点から、それぞれの項目に関して表 1 のようにポイントの割付が決定した。肝萎縮はあり (1)、となし (0) の 2 つに、その他の項目はそれぞれ 3 段階にわけ、0、1、2 のポイントを付与することにした。6 項目の合計スコアと死亡率、病型の関係を表 2 (モデル生成症例) と表 3 (モデル検証症例) に示す。合計スコアが 5 点 (死亡率 73.8%) 以上を死亡と判定すると、モデル生成症例での正診率は 78.1%、感度、特異度は 79.6% と 75.8%、positive predictive value

(PPV) と negative predictive value (NPV) は 84.1% と 69.7% だった (表 4)。検証症例でも、正診率は 76.6%、感度、特異度は 86.3% と 65.4%、PPV と NPV は 74.3% と 80.5% と良好だった。ただしスコア 4 の場合、死亡率 56.4% であり (表 2)、生存か死亡かの判定よりも、この死亡率をもとにその後の治療が決定されるべきである。

### ●決定木法モデル

我々はデータマイニングの一手法である self-organizing map (SOM: 自己組織化写像) 法を用いて、厚生労働省研究班の全国集計に登録の 1998～2007 年発症の劇症肝炎 940 例および

表 4 データマイニング手法による予後予測モデル3種とスコアリングシステムの検証結果の比較

	%	決定木		RBF モデル		BP 法モデル		スコアリングシステム	
		脳症出現時	脳症5日後	脳症出現時	脳症5日後	脳症出現時	脳症5日後	脳症出現時	脳症5日後
モデル生成症例	正診率	79.0	83.6	73.6	77.6	82.2	85.4	78.1	
	感度	77.6	82.6	71.1	78.6	79.1	85.6	79.6	
	特異度	80.6	84.7	76.5	76.5	85.9	84.1	75.8	
	PPV	82.5	86.5	78.1	79.8	86.9	85.6	84.1	
	NPV	75.3	80.5	71.8	75.1	77.7	84.1	69.7	
モデル検証症例	正診率	71.2	73.1	68.1	68.4	85.0	78.8	76.6	
	感度	75.0	63.6	72.0	59.8	80.5	80.5	86.3	
	特異度	67.1	82.4	64.1	79.5	89.7	76.9	65.4	
	PPV	70.6	77.8	67.8	75.4	89.2	78.6	74.3	
	NPV	71.8	70.0	68.5	65.3	81.4	78.9	80.5	

LOHF 82 例を対象にクラスタリングを行うと、従来の病型分類とは異なる 3 群にわかれることを見出した<sup>4)</sup>。この分類では 3 群間で合併症の併発状況が異なり、予後にも差異が認められた。この結果から、我々はデータマイニング手法を予後予測モデルの構築に応用することを着想した。

厚生労働省研究班が実施した劇症肝炎・LOHF の全国調査に登録された 1998 年から 2007 年までに発症した 1,022 例を対象とした。98 年から 2003 年までに発症した 698 例を予後予測モデル生成に、2004 年から 2007 年発症の 324 例をモデル検証にそれぞれ振りわけた。さらに肝移植を実施した症例、65 歳以上の症例、脳症出現時に血液製剤を使用した症例を除外して、モデル生成症例が 371 例、モデル検証症例が 160 例を解析の対象とした<sup>3)</sup>。II 度以上の肝性脳症出現時の 62 項目と、その 5 日後は 73 項目の背景因子および臨床検査データをもとに、それぞれの時点で予後予測を行う決定木モデルを作成した。ソフトは、Intelligent Miner (IBM 社) を用いた。

5 項目で 7 つのリーフに分類する脳症出現時モデル (図 1) と 7 項目で 8 つのリーフに分類する脳症出現 5 日後モデル (図 2) が完成した。脳症出現時モデルでは、血清総ビリルビン濃度が 17.9 mg/dL 以上の場合は、死亡率 89.0% とも

とも予後不良であった (図 1-1A)。血清総ビリルビン濃度が 17.9 mg/dL 未満の場合は、血小板数、そして肝炎の成因、腹水の有無、年齢で 6 つのリーフのいずれかが決定した。血小板数が 10.19 万未満で腹水のある症例は、死亡率 79.6% であった (図 1-1B)。

脳症出現 5 日後モデルでは、5 日後のプロトロンビン時間で二分された。プロトロンビン時間が 39.5% 未満で脳浮腫のある症例では、死亡率が 93.1% と高率であった (図 2-2A)。さらに脳浮腫がなくても、肝萎縮があれば死亡率は 80.3% に達した (図 2-2B)。一方肝萎縮なく、心不全もなければ、死亡率は 16.1% と予後良好であった (図 2-2C)。ところでプロトロンビン時間が 39.5% 以上の群では、血清総ビリルビンが 17.45 mg/dL 以上の場合、死亡率が 75.8% と高率であったが (図 2-2E)、17.45 mg/dL 未満で、腎不全のない場合は死亡率 11.0% と予後良好だった (図 2-2F)。

50% 以上の死亡率が表示されたリーフを死亡、50% 未満を生存と判定すると、モデル生成症例で脳症出現時モデルの正診率は 79.0%、感度、特異度は 77.6%、80.6%、PPV と NPV は 82.5% と 75.3%、5 日モデルではそれぞれ 83.6%、82.6%、84.7%、86.5%、80.5% であった (表 4)。

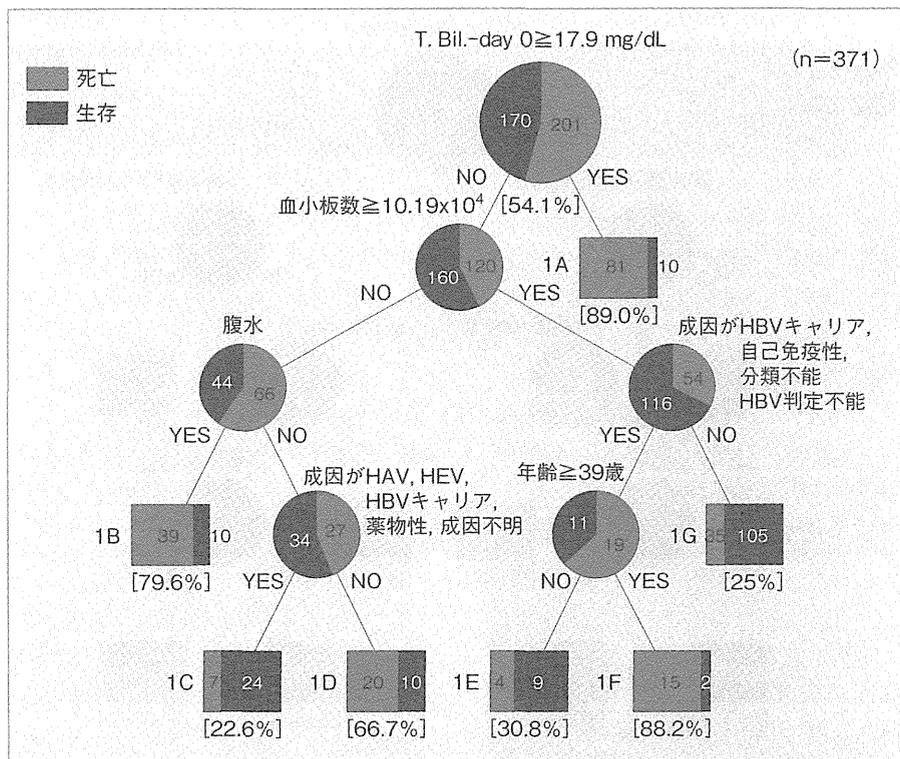


図 1 決定木法により劇症肝炎，LOHF 症例（1998～2003 年）データを用いて作成した脳症出現時予後予測のアルゴリズム  
 ( ) 内の数字は，モデル生成症例での死亡率を示す。

次に検証用症例でそれぞれのモデルの検証を行った。正診率は，脳症出現時モデルが 71.2%，5 日後モデルで 73.1%，感度，特異度，PPV，NPV は脳症出現時モデルでそれぞれ 75.0%，67.1%，70.6%，71.8%，5 日後モデルで 63.6%，82.4%，77.8%，70.0%と良好な結果だった。

### ●Radial Basis Function (RBF：放射基底関数) 法モデル

データマイニングの一手法であり，3 層から構成されるニューラルネットワークを利用した Radial Basis Function (RBF：放射基底関数) 法により，脳症出現時と 5 日後の予後予測モデルを構築した。対象症例と用いた解析ソフトは決定木法モデルと同一である。症例の背景因子および臨床検査データは，Ⅱ度以上の肝性脳症出現時 49 項目と 5 日後の 53 項目を選択した。はじめに，ク

ラスタリングを行い，死亡確率が高い群から低い群まで，脳症出現時モデル，5 日後モデルでそれぞれ，8 群にわかれた。クラスターの中心とサンプルとの距離をもとにガウス関数を用いて，各サンプルの予後予測値を算出した。予測値は，生存を 0，死亡を 1 とする 0 から 1 の数字をとる。0.5 以上を死亡と判定した場合のモデルの検証結果を示す (表 4)。脳症出現時モデルは，モデル生成症例では，正診率，感度，特異度，PPV，NPV の順にそれぞれ 73.6%，71.1%，76.5%，78.1%，71.8%，モデル検証症例では，それぞれ 68.1%，72.0%，64.1%，67.8%，68.5%であった。

### ●Back-Propagation (BP：誤差逆伝播) 法モデル

前項と同じく，ニューラルネットワークを利用

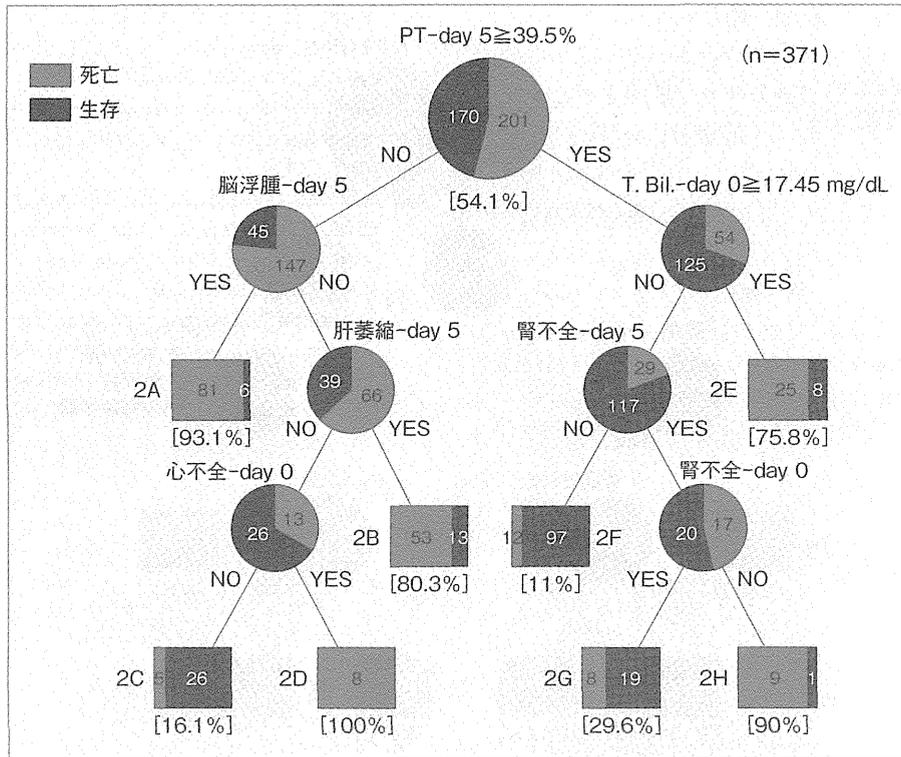


図 2 決定木法により劇症肝炎、LOHF 症例 (1998~2003 年) データを用いて作成した脳症出現時 5 日後の予後予測のアルゴリズム  
( ) 内の数字は、モデル生成症例での死亡率を示す。

したデータマイニングの一手法であるが、多層ネットワークでの学習に特徴のある Back-Propagation (BP: 誤差逆伝播) 法を用いて予後予測モデルを作成した。対象症例と用いた解析ソフトは決定木、RBF 法モデルと同一である。症例の背景因子および臨床検査データは、II 度以上の肝性脳症出現時で 50 項目、5 日後で 54 項目を選択した。予測生存日数を最大 1 万日として各サンプルで算出する形式の、脳症出現時モデルと 5 日後モデルを作成した。

生存 5,000 日未満を死亡と判定した場合の検証結果を示す。脳症出現時モデルは、モデル生成症例で、正診率 82.2%、感度 79.1%、特異度 85.9%、PPV 86.9%、NPV 77.7%、モデル検証症例では、それぞれ順に 85.0%、80.5%、89.7%、89.2%、81.4%で、予後予測モデルのなかでもっとも良好な成績であった (表 4)。

● 予後予測モデルの実用化に向けて：  
オンラインシステムの開発

スコアリングシステムと決定木は、図表をもとにベットサイドで予後予測値を求めることができ、すでに実用化された形式になっている。しかし、RBF 法、BP 法の両モデルでそれぞれの予測値を算定するには、モデルがプログラムされたコンピュータに約 50 項目の症例データを入力する必要がある。我々は、オンラインでアクセス可能で、予後予測結果を提供するシステムの開発に着手している。具体的には、データマイニングのソフトである Intelligent Miner (IBM 社製) より各種モデルを C プログラムとして取り出し、C コンパイラでコンパイルし、各サンプルのデータをテスト・ランして、不備な点の修正作業を進めている。

---

## まとめ

---

多変量解析およびデータマイニングの3手法により精度の高い予後予測モデルが構築された。インターネット上ですべての医師がこれらのモデルにアクセスすることを可能にし、予後予測に関する情報を提供するシステムの開発が進んでいる。

## 文献

- 1) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, et al. : Re-evaluation of the guideline published by the acute liver failure study group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 38 : 970-979, 2008
- 2) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. : Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure : Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatol Res* 42 : 68-75, 2012
- 3) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. : Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure : A data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 47 : 664-677, 2012
- 4) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. : Novel classification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map : Usefulness for prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 46 : 1127-1135, 2011

## <特集関連情報>

### E型肝炎の概要および検査法

#### はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) によって引き起こされる急性肝炎である。A型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型であり、臨床症状もA型肝炎と類似しており、免疫不全など特殊な場合を除き、慢性化することなく一過性に経過する。E型肝炎は発展途上で常時散発的に発生している疾患であるが、ときとして飲料水などを介し大規模な流行を引き起こすことが知られている。E型肝炎はこれまでアジア、アフリカなどの衛生環境が整っていない地域の疾患と考えられており、先進国では輸入感染症とみなされてきた。しかし近年、米国、ヨーロッパ、さらに日本において海外旅行歴のないE型肝炎症例が報告され、それぞれの国や地域に土着した固有株が存在することが判明してきた。また、HEVはブタ、イノシシなどの動物にも感染する人獣共通感染症であることが判明し、これらの肉や内臓を生、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も明らかになってきた。さらに、最近では輸血によるHEVの感染例も報告されている。HEVの感染状況を把握するには確実な診断法を用いることが重要である。

#### E型肝炎ウイルス

HEVはへペウイルス科 (*Hepeviridae*)、へペウイルス属 (*Hepevirus*) に分類され、単独の種を構成するウイルスである。HEVは粒子の直径が約30~40nmの小型球形のウイルスであり、そのゲノムは約7.2kbのプラス1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。HEVの遺伝子上には3つのopen reading frame (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。約5,000塩基のORF1は非構造蛋白をコードし、ORF2は72kDaの構造蛋白をコードする。ORF3はORF1とORF2の間に位置する。ヒトから検出されたHEVには少なくとも4つの遺伝子型 (Genotype, G1~G4) が存在することが明らかになっている。HEVの血清型は単一であると考えられている。我々の実験結果では、HEVの完全な不活化には65°C、10分の加熱が必要である。E型肝炎は感染症法による分類では4類感染症に定められており、診断後直ちに届出の義務がある。国立感染症研究所感染症疫学センターのまとめでは、報告されている患者数は年間50例前後であったが、2012年は暫定報告数で121例とかなり増加した。これは最近、国内初のHEV感染に対する体外診断用医薬品が発売され、診断が容易になったことによるものと推定される。近年、同じ科に属すると考えられる近縁のウイルスがトリだけでなくウサギ、ラット、フェレット、コウモリなどからもHEVと遺伝子構

造が類似するウイルスが検出されている (本号10ページ参照)。

#### E型肝炎の臨床的特徴

E型肝炎の臨床症状はA型肝炎と類似している。大部分のE型肝炎は急性肝炎あるいは劇症肝炎であり、ほとんど慢性化しない。潜伏期間は15~50日、平均6週間で、平均4週間といわれるA型肝炎の潜伏期に比べやや長い。E型肝炎の典型的な症状である黄疸は発症後0~10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。稀にIgM抗体が長期間持続し、便中へのウイルス排泄を伴って長期間ウイルス血症状態が続く例もみられる。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。注意すべきは、発症前から便中にウイルスが排泄されていることで、これはすなわちまだ無症状の感染者がHEVを伝搬させる危険が存在することを意味する。黄疸以外の臨床症状は、発熱、嘔吐、食欲不振、腹痛、全身倦怠感などである。E型肝炎の一つの特徴は感染妊婦の致死率が高いことである。2004年、スーダンの難民キャンプで発生したE型肝炎の流行では、患者数は2,621名、発症率は3.3%、死亡率は1.7%に及んだ。特に妊婦の感染者の致死率は31.1%と高かった。

#### E型肝炎の検査法

##### 1. 電子顕微鏡を利用するウイルス粒子の検出

電子顕微鏡を利用したネガティブ染色法と免疫電子顕微鏡法が急性期の患者糞便からウイルス粒子を検出するために使用できる。しかし、糞便へのウイルス排泄量は少なく、またその期間も短いため、検出感度は満足できるものではない。免疫電子顕微鏡法を利用すれば検査の感度をあげることも可能ではあるが、いずれも高価な機器と高度な実験テクニックが要求されるため、一般的な臨床検査法として用いることは難しい。現在、臨床診断によく使われるのはRT-PCRと抗体ELISAである。

##### 2. RT-PCRによるHEV遺伝子検出

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による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間で異なっているが、よく使われる領域はORF1のN末端付近の約500塩基、およびORF2の中間部分の約500塩基である。通常、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、ヒトでは発症前後の2週間で高い。個別のケースでは発症1カ月後にも検出したとする報告がある。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の同定が可能であるので、ウイルスの感染源を推測する上で手がかりにもなる。ただ、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よっても左右される。また、操作中の汚染にも十分な注意を払うべきである。また最近、real-time RT-PCRによる遺伝子定量法も報告されている。

### 3. ELISAによるIgM, IgGおよびIgA抗体検出

RNAの検出と比べ、抗体検出はサンプルの保存条件等の影響が少ない。操作も簡単であり、大量のサンプルを同時に取り扱うこともできる。筆者らは組換えバキュロウイルス発現システムを用い、ネイティブなウイルス粒子に近い構造、抗原性、および免疫原性をもつ直径約23~24nmのウイルス様中空粒子(virus-like particles, VLP)を作成することに成功している。このVLPを用いた抗体ELISAはE型肝炎急性期の患者血清中、ならびに感染サル血清中に誘導されるHEV特異的IgM, IgAおよびIgG抗体を容易に、迅速、かつ高感度に検出することができ、E型肝炎の臨床診断や感染状況の調査などに非常に有用である。また、二次抗体を替えることによって多種の動物のIgG, IgAおよびIgM抗体の検出に対応することも可能である。また、上述のVLPに対するポリクローナル抗体あるいはモノクローナル抗体を用いて、HEV抗原検出を目的とするELISA法も樹立されている。検出感度はRT-PCRには及ばないが、操作が簡単なので大量検体を検査する場合、利用価値は高い。なお、最近国内では抗HEV IgAを検出する検査キット(イムニス® IgA anti-HEV EIA, 株式会社特殊免疫研究所)が市販されており、臨床現場での原因特定に有用である。ただし、IgA抗体だけでは急性E型肝炎と診断できないので、遺伝子検査による確認が必要である。

### 4. ウェスタンブロットによるIgMおよびIgG抗体検出

MIKROGEN社よりrecomBlot HEV IgG/IgMが市販されており、4種類のHEV特異抗原が塗布されたストリップを血清と反応させ、バンドの出現を確認することで簡便にヒトIgMおよびIgG抗体を測定することができる。

上記の遺伝子検出法およびELISAによる抗体検出法の詳細は、病原体検出マニュアルに記載されているのでご参照いただきたい。また、VLPは原則的に分与可能である。ただし、前提条件として、国立感染症研究所で2日間ほどの研修を受けて頂き、検査のノウハウを把握した上で使ってもらっている。

日本人の抗体保有率は低く、E型肝炎が流行している地域で感染する危険性は高い。E型肝炎はこれまでアジア、アフリカなどの衛生環境が整っていない地域の疾患と考えられており、先進国では輸入感染症とみなされてきた。しかし近年、米国、ヨーロッパ、さらに日本において海外旅行歴のないE型肝炎症例が報告され、それぞれの国や地域に土着した固有株が存在することが判明してきた。また、HEVはブタ、イノシ

シなどの動物にも感染することが明らかになり、これらの肉や内臓を生、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も明らかになってきた。HEVの注目度が増すとともに、今後多くのHEV株が検出、解析されることが予想される。HEVの検査法も研究の進展に伴い改良されているが、より正確、かつ迅速な検査法にしていくことが肝要である。

国立感染症研究所ウイルス第二部  
石井孝司 李 天成

## <特集関連情報>

### 人獣共通感染症としてのE型肝炎

E型肝炎は東アジアから東南アジア、南アジア、中東、アフリカ、北アメリカで広く報告されており、これらの地域の散発性肝炎の主要な原因の1つであると考えられている。E型肝炎は主に糞口経路によって伝播するが、中でも飲料水の汚染が原因である場合が多い。E型肝炎ウイルス(HEV)の血清型は1種類であるが、遺伝子配列は多様性が高く、現在までヒトに感染するHEVは4種類の遺伝子型(G1~G4)が存在する。その分布には地域特異性があり、G1はアジア、アフリカに広く分布し、G2はメキシコおよびナイジェリア、チャドなど一部のアフリカに分布している。G3はアフリカ以外の世界に広く分布し、G4は東、東南、南アジアに比較的限局している。日本ではG3, G4が多い。G1は海外からの輸入感染が報告されている。また、北海道で発生数が多い傾向がある。

1997年、Mengらによって初めてブタからS1株が分離され、この研究がきっかけとなってブタをはじめ種々の動物についてHEVの感染状況の調査が行われた。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。ブタの抗体保有率は各国間で差があり、20~96%であった。日本でのブタの抗HEV抗体保有率は月齢とともに上昇し、出荷ブタの抗体保有率は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。北海道で市販されているブタレバーからの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、出荷時である6カ月齢の糞便からも陽性例が確認された。抗体検査では調査した31農場中30農場でHEVの侵淫が確認され、HEV陽性農場にはSPF農場も含まれていた。一方、抗体陰性であった農場はSPFブタ供給のためのSPF原々種ブタ農場と、極めて特別なブタ群であった。また、1980~1990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、ブタのHEV感染は近年広まったのではなく、日本のブタ集団にはすで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カ月齢の子ブタ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、出生子ブタは1カ月齢までに離乳し、離乳子ブタ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。

野生イノシシの抗体保有率はブタより低いが、保有率が50%に達する地域もある。動物衛生研究所の調査でも、東日本3県から採取された血清581例中196例(34%)が抗体陽性であった。以上のように、日本のイノシシではHEVは広く浸淫していることが明らかにされている。また、これら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に比べて非常に高いことが注目される。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大きな集団として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。HEV遺伝子はブタ、イノシシ以外ではシカ、マングース等からも検出されている。

G3とG4のヒト由来HEVをブタに静脈注射すると、臨床的には無症状に経過し、ALTなどの肝機能マーカーの上昇も観察されないが、肝組織は明らかな肝炎を呈し、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。HEV遺伝子の定量成績から、HEVは肝臓以外に腸管でも増殖すると考えられる。しかしながら、現在ブタから検出される株はすべてG3かG4であり、G1あるいはG2がブタから検出されたという報告はない。このデータは、遺伝子型によってHEVの宿主に対する感受性が異なる可能性を示すものである。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(IASR 26: 266-267, 2005)。また、フランスではブタのレバーソーセージが好まれているが、このソーセージの生食によりE型肝炎を発症した例が複数報告されており、これらの例ではソーセージからもHEVが検出されている。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みられる急性E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。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(IASR 26: 265-266, 2005)。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。

日本人の抗体保有率は低く、E型肝炎が流行している地域で感染する危険性は高い。E型肝炎はこれまでアジア、アフリカなどの衛生環境が整っていない地域の疾患と考えられており、先進国では輸入感染症とみなされてきた。しかし近年、米国、ヨーロッパ、さらに日本において海外旅行歴のないE型肝炎症例が報告され、それぞれの国や地域に土着した固有株が存在することが明らかになってきた。また、HEVはブタ、イノシシなどの動物にも感染することが明らかになり、これらの肉や内臓を生、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も明らかになってきた。わが国の食習慣から生肉を介して感染する危険性も高いと考えられる。E型肝炎が流行している地域では、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、貝類を摂らないことなどがHEV感染を防止する上で重要である。また、日本においてもシカ、イノシシなどの野生動物の肉やブタレバーなどは生での摂取を避け、中までよく火が通るように加熱することが感染を防ぐ上で重要である。一方、HEVはSPFブタを含めたブタ集団に高率に浸淫しているが、養豚従事者に肝炎発症者が多いという事実は現在まで確認されていないことから、感染動物との接触によるHEV感染の可能性は低いものと推定される。ブタにおけるHEVの主な感染時期は育成期であり、多数のブタは出荷時には既に感染耐過してHEVは体内から消失している。しかし、現状の感染時期はブタの飼育方法や飼育環境が大きく影響していると考えられ、これらに変化すると感染時期が変わる可能性は残されている。感染時期が肥育後期に移動した場合、出荷時でのHEV保有率は現状よりはるかに高くなる可能性も考えられ、各養豚場での感染状況を定期的にモニターすることが今後重要になってくると思われる。

国立感染症研究所ウイルス第二部

石井孝司 李 天成

(独)農業・食品産業技術総合研究機構・  
動物衛生研究所 恒光 裕

#### <特集関連情報>

##### E型肝炎：北海道・札幌地区での観察

##### 1. はじめに

E型急性肝炎は、日本国内でウイルス(HEV)に感染し発症する疾患という理解が広く定着している。しかし、2000年頃迄はアジア・アフリカなどの流行国か

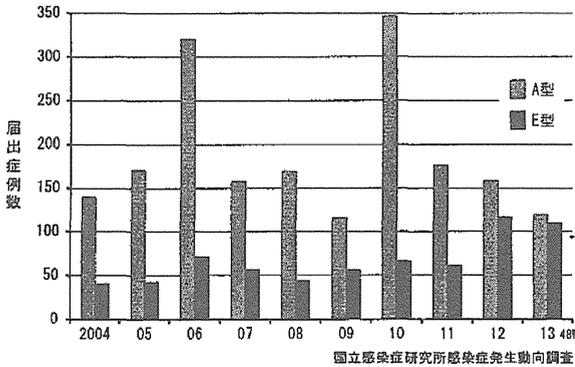


図1. 4類感染症として届出されたE型肝炎症例数の年次推移

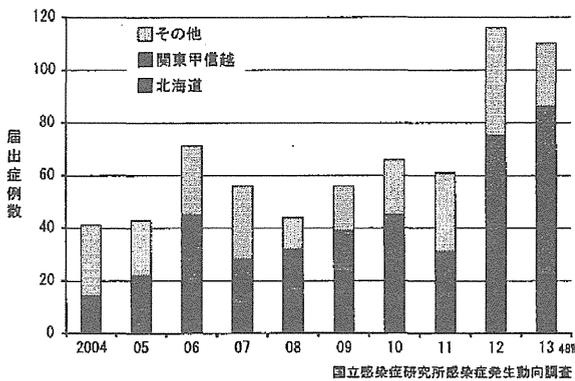


図2. 北海道および関東甲信越からのE型肝炎届出数の推移

ら帰国した者に発症する輸入感染症として捉えられていた。

HEV 感染に関する我々の知見の深化には、国立感染症研究所による「感染症発生動向調査」等の編纂と公開に拠るところが少なくない。ここに謝意を記し、北海道で観察する HEV 感染の知見について簡単に記すこととしたい。

2. E型肝炎は増えている？

E型肝炎は、日本を含む非流行地域においては、概ね人獣共通感染を背景に発症する孤発性急性肝炎であり、HEV RNA の遺伝子型は G3 または G4 である。感染経路の共通性から A型肝炎ウイルス (HAV) とともに「経口感染する肝炎ウイルス」として扱われる。しかし、HEV 感染が日本の日常臨床においてどれほどの意義を持つのかは不明な時期が続いた。

図 1 に、感染症発生動向調査のデータをもとに、最近10年間の E型肝炎届出数の推移をまとめた。2013年 は、12月初旬まで (第48週) の届出症例数の累計によるが、2012年と2013年の両年では、E型の症例数が増加し、A型に匹敵した。

北海道は以前から日本国内においては HEV 感染例の報告が多い地域とされ、「国内最大の高侵淫地域」とみなされている。しかしながら、同じデータから地方別の届出数をまとめてみると興味深い事実が判明する。2012年、2013年では、関東甲信越からそれぞれ36、64例が届けられているが、2012年は北海道の39例にほぼ匹敵し、2013年は症例数が減少した北海道 (22例)

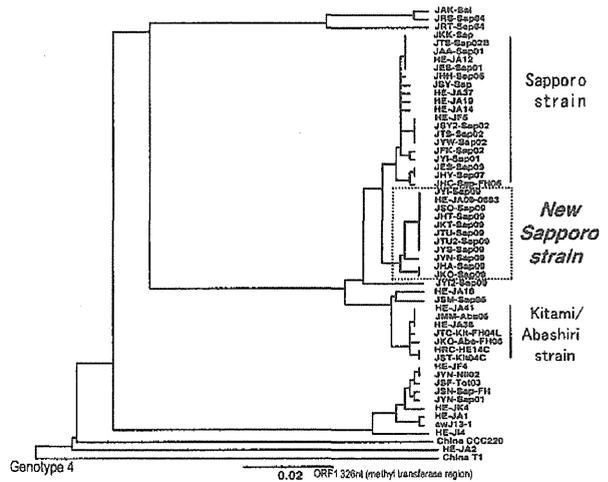


図3. 2009年秋に観察された札幌圏E型肝炎ウイルス

の3倍近い症例数であった (図 2)。関東 (1都6県) に限っても2013年第48週時の累計症例数は54例に達した。

これらの集計事実から、最近2年間の E型肝炎症例数増加には、関東甲信越での増加が寄与していると推測される。2012年以降の症例数増加の理由の一つには、2011年末から HEV 感染検査が保険収載され、日常臨床で HAV 等と同様に検査が可能になった事情が関係すると思われる。

3. 札幌圏における小流行

E型肝炎症例数は非流行年の A型肝炎に肩を並べ、関東、北海道で多く発症していることが示されたが、これらはおよそ孤発例である。

しかし、札幌圏では2009年秋および2011~2012年の冬に同時多発的に孤発例が発生した<sup>1,2)</sup>。これら HEV 感染11例の連続的発生は、患者初期血清から分離同定された HEV RNA genotype 4 に属する HEV 株に起因することがつき止められた (図 3)。2009年秋に発症した11例から分離された11株は、ORF1 326nt に対する遺伝子系統解析により、札幌地区における既報例由来の Sapporo strain や北見・網走地区の症例から分離された Kitami/Abashiri strain に比較的近接するも、それらとは区別される単独の compact な cluster を形成したため、“New Sapporo strain” と命名された。日本を含む非流行国において、HEV 感染孤発例が連続発生し、分子疫学的手法により単一 HEV 株の感染による小流行を呈したことが証明されたのは初めてであった。

2009年秋に続き2011~2012年冬にも同一株の小流行による患者発生が確認された。各症例に共通する感染源は不明であり、感染源の確認とその予防的措置がなされなければ3度目の小流行も不可避と推測される。本事例の解析によって、遺伝子系統解析による疫学的検討の有用性が示されたといえる。

4. 終わりに

北海道におけるHEV感染を全国的な推移との関連で検討し、札幌圏で発生したHEV感染小流行について言及した。今後は全国的範囲においてHEV感染例の集積が行われ、発症メカニズム、重症化因子、重症例に対する至適治療法と感染源に対する検討が進捗することを期待する。

参考文献

- 1) 姜 貞憲, 他, 肝臓 51: 51-53, 2010
- 2) 小関 至, 他, 肝臓 53: 78-89, 2012  
手稲溪仁会病院消化器病センター  
姜 貞憲 (かん じょんほん)

<特集関連情報>

北海道内献血者におけるHEV感染の状況

北海道においては、ALT値が500 IU/lを超える献血者から高い頻度でHEV RNAが検出され、2001年には国内初となる輸血後E型肝炎が確認された<sup>1)</sup>。また、2004年には道内の飲食店でブタレバーやホルモンを食した家族13名のうち7名がHEVに感染し、1人が劇症肝炎で死亡するという事例が発生した (IASR 26: 266-267, 2005)。その後家族の1人が献血し、その血液を輸血された患者が急性肝炎を発症するという2例目の輸血後E型肝炎が確認された<sup>2)</sup>。この他にも、道内では原因不明肝炎患者の多くからHEV RNAが検出され、北海道はE型肝炎の侵淫地区と考えられている<sup>3)</sup>。これらの状況を踏まえ、日本赤十字社では献血者のHEV感染実態調査として、2005年から試行的に20本プール検体を用いたリアルタイムRT-PCR法によるHEV RNAスクリーニング調査 (HEV NAT) を北海道で開始した。本稿では北海道内献血者のHEV感染状況の概要を紹介する。

2005年1月～2006年2月まではすべての献血者を対象に、それ以降は血清学的スクリーニングで陰性かつALTが60 IU/l以下の献血者のみを対象にHEV NATを実施した。調査対象となった献血者は2013年10月までに延べ約240万人となった。陽性検体につい

ては、HEV特異抗体検査、RNA定量、分子系統解析を行い、また陽性者には献血前の喫食歴調査を実施した。

陽性者は道央、道北地区の都市部を中心として全道各地からみつがっているが、道東地区は比較的少ない。9年間の平均陽性率は0.011% (1/8,737) で、年間陽性率については、2006～2008年にかけて月に8名以上の散発的な小規模集団発生が起こったため若干上昇したものの、その後大きな変動は見られていない (図1)。また、月別陽性率にも大きな変動はなく、顕著な季節性は認められず、1年を通して感染者が確認されている (図2)。また、2005年には陽性率に男女間の違いは見られなかったが、その後男性優位の傾向が続き、男性は女性の約1.3～5.6倍高い (図1)。陽性者の多くは中高年だが、献血者数もこの年代に多く、年代別陽性率には有意差は認められていない。

HEVは少なくとも4つの遺伝子型に大きく分類されるが、このうち国内でヒトから検出されるHEV遺伝子型は、輸入感染例を除いて3型と4型である。北海道内の急性E型肝炎患者の約半数は4型株である。一方、HEV NAT陽性献血者においては4型が占める割合は全体のわずか約7%に過ぎず、大多数は3型である。この比率の差は遺伝子型による病態の違いを反映していると考えられる。すなわち従来から指摘されているように、3型株より4型株のほうが顕性化・重症化しやすいと考えられる<sup>3)</sup>。遺伝子型についてさらに詳細に解析すると、3型、4型ともに複数のサブタイプに分類される。この中には北海道士着株と考えられるクラスターも存在し、これらが優占種となっている。また、各サブタイプの出現頻度は地域で異なっているため、感染源・感染経路は地域に密着したものと推測される。さらに、献血者から得られたHEV株の一部は、そのゲノム配列が北海道産あるいは国内産のブタ由来株と非常に高い類似性を示し、加えて、陽性者の約7割は献血前にブタレバーやホルモンなどの動物内臓肉の摂取歴があることから、zoonotic food-borne感染が主要な感染経路であると示唆される。しかしながら、明らかに摂取歴のない感染者も存在するため、未知の感染源・感染経路が存在する可能性も依

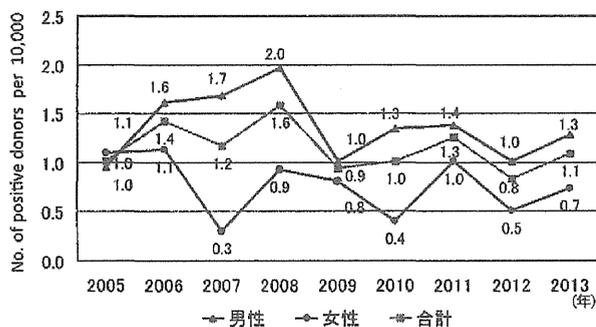


図1. HEV NAT陽性率の年次推移  
Jan. 2005 - Nov. 2013, 北海道

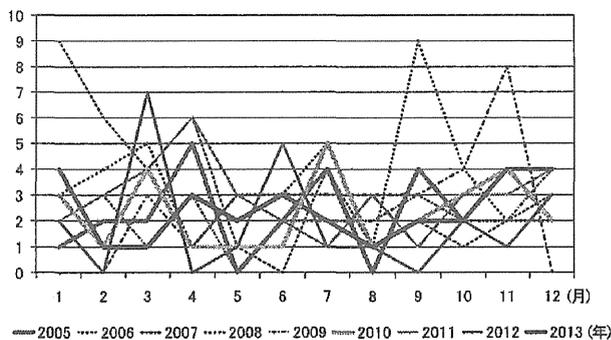


図2. HEV NAT陽性者の月別発生数  
Jan. 2005 - Nov. 2013, 北海道

然として残っている。

陽性者の約8割は、献血時にはIgM型、IgG型のいずれの抗HEV特異抗体も検出されないため、HEVに感染して間もない時期に献血したと考えられる。また、陽性献血者を詳細にフォローすると、HEV RNAは約2週間～最長2カ月間にわたって検出された。HEV感染は免疫抑制状態にある患者を除いては慢性化することはないが、HEVは比較的長期にわたって感染者の血中に存在すると考えられる。さらに、約4割のHEV感染者は、経過観察中にALTが100 IU/lを超えて軽度から重度の肝炎を発症することが確認された。逆に約6割は不顕性感染で経過した。

北海道内献血者においては約9年間にわたってHEV感染が広く定着している実態が明らかとなった。HEVの主要な感染経路は経口感染と考えられるが、感染に気付かないまま献血する者も存在し、稀ではあるが、輸血によってHEVが伝播する可能性もある。輸血後に原因不明の肝炎を発症した場合はHEV感染も考慮する必要がある。

参考文献

- 1) Matsubayashi K, *et al.*, Transfusion 44: 934-940, 2004
- 2) Matsubayashi K, *et al.*, Transfusion 48: 1368-1375, 2008
- 3) 阿部敏紀, 他, 肝臓 47: 384-391, 2006  
日本赤十字社  
北海道ブロック血液センター品質部 松林圭二

<特集関連情報>

都内一般病院で経験した急性肝炎症例および市販食品からの多様なHEV RNAの検出

はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(HEV)の感染によって生じる急性肝炎であり、多くは自然軽快するが、時に劇症化するため注意を要する。これまでも当院では、散発的に急性E型肝炎症例を経験してきたが、2009年4月からの20カ月には7例を数えた。当院は東京都23区の南部に位置する中規模一般病院であり、同様の発生が他院にも生じていれば、都内発生数として決して無視できぬ数になると考えられ、これら症例の背景などを分析するとともに、一般家庭の食卓に供せられる食品からのHEV感染を想定して、市販のブタレバーおよび大腸におけるHEV RNAの検出を試みた。

急性E型肝炎症例の検討

2009年4月からの20カ月において当院に入院した急性肝障害29例のうち、7例が急性E型肝炎と診断された。診断は、急性期血清からのHEV RNAの検出に基づいた。急性肝障害の原因として、他にA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、EBウイルス、サイトメガ

ロウイルス、アルコール、薬物、原因不明が存在したが、HEVは最も高頻度であった。全例男性、年齢は41～70歳、中央値43歳であった。いずれも近隣に居住ないし勤務している者であり、当院を選択した理由に特定のものはない。5例では全身倦怠感、発熱などの症状が受診動機であったが、他の2例は脂質異常症治療薬投与開始後の経過観察および健診での肝障害指摘による受診であった。感染経路を推定可能であった症例は2例で、いずれも発症3週前にイノシン鍋もしくは動物種不明のレバーを食していた。ALTのピーク値は327～4,501 IU、プロトロンビン活性の最低値は68～110%であり、重症化例は無く、全例自然軽快した。検出されたHEVはすべてgenotype 3であり、系統樹解析の結果、近縁株は存在しなかった。

市販食品での検討

当院の位置する品川区および隣接する港区内のスーパーマーケットおよび精肉店あわせて22店舗から計260個の非加熱国産ブタレバーおよび、22店舗中1店舗のみから53個の非加熱国産ブタ大腸を購入し、HEV RNAの検出を試みた。その結果(表1)、ブタレバー260個のうち7個(2.7%)、ブタ大腸53個のうち1個(1.9%)からHEV RNAが検出された。これら8株のHEV株はすべてgenotype 3であったが、相互ホモロジーは90%程度に留まり、出自は多岐にわたると考えられた。上記、臨床例と合わせた系統樹解析結果を次ページ図1に示す。

考察

東京都内のいわゆる急性期一般病院において、20カ月に7例もの散発性急性E型肝炎症例を経験した。これは入院を要した急性肝障害症例の24%を占め、各種原因中、HEVは最も高頻度であった。これらの背景、居住地等に共通性は認められず、ウイルスの系統樹解析結果も出自多様なウイルスの感染を意味した。また同時に提示した、市販食品からのHEV RNAの検出状況、その検出ウイルスの多様性からも、すでに様々

表1. 店舗別HEV RNA検出状況

店舗	肝臓		大腸	
	陽性検体数/全検体数	陽性率(%)	陽性検体数/全検体数	陽性率(%)
1	0/8	0.0	-	-
2	1/24	4.2	-	-
3	0/5	0.0	-	-
4	0/2	0.0	-	-
5	0/2	0.0	-	-
6	0/2	0.0	-	-
7	0/13	0.0	-	-
8	0/3	0.0	-	-
9	0/3	0.0	-	-
10	0/31	0.0	-	-
11	0/1	0.0	-	-
12	0/11	0.0	-	-
13	3/79	3.8	1/53	1.9
14	0/7	0.0	-	-
15	0/1	0.0	-	-
16	0/8	0.0	-	-
17	2/11	18.2	-	-
18	1/16	6.3	-	-
19	0/1	0.0	-	-
20	0/5	0.0	-	-
21	0/19	0.0	-	-
22	0/8	0.0	-	-
合計	7/260	2.7	1/53	1.9

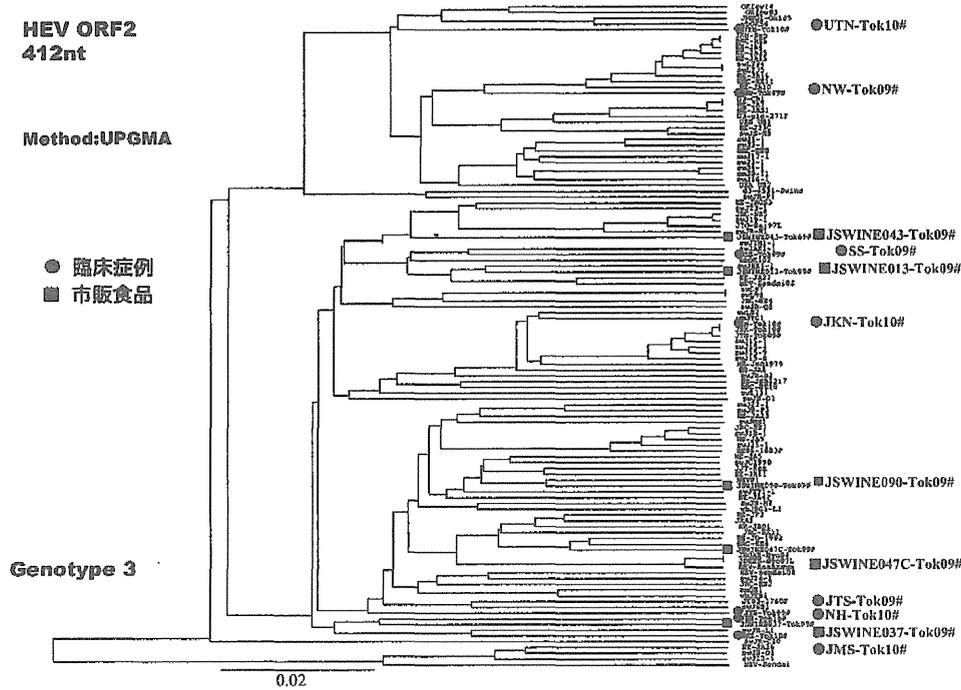


図1. 臨床症例および市販食品から検出されたHEVの系統樹解析

なHEVが都内に流入していることが明らかとなった。当院で経験したE型肝炎症例が、当院を選択した理由に特別なものは無かったことから、都内いずこの病院においても、同様の症例集積は生じうる。身体所見や臨床経過上、急性E型肝炎に特徴的なものは存在せず、唯一E型を示唆する情報である感染源動物肉の喫食歴は、一部の症例にしか明らかでないこと、今回E型と診断された症例には、薬物性肝障害、アルコール性肝障害、伝染性単核球症などと診断しても矛盾は無い症例が含まれることなどを考慮すると、急性肝障害全例を対象として、HEV感染を念頭においた検査実施が必要である。当院では研究部において、急性肝障害全例に保険適用外のHEV RNAの検出を実施しており、これが症例の発掘に益していることは否めないが、現在、IgA-HEV抗体が保険適用となっており、実臨床において測定可能である。本疾患の感染経路の特定、予防法の確立のためにも、症例の蓄積は重要な課題であり、より多くの医療機関において、E型を想定した急性肝障害の原因検索が実施されることが望まれる。

東芝病院消化器内科・研究部 新井雅裕  
 東芝病院消化器内科 手島一陽 金原 猛  
 東芝病院研究部 高橋和明 安倍夏生 三代俊治

<特集関連情報>

イノシシ、シカおよびブタのE型肝炎ウイルス感染状況調査 — 熊本県

E型肝炎は、主にE型肝炎ウイルス(HEV)に汚染された食肉や水などの飲食により感染する経口感染症で、近年、イノシシ、シカおよびブタなどの肉や肝臓の生食あるいは加熱不十分な状態での喫食による国内感染事例が複数報告されており、動物由来感染症として注目されている。そこで、HEVによる健康被害の発生防止に資するため、イノシシ、シカおよびブタのHEV感染状況調査を行った。

2006~2013(平成18~25)年の間に、熊本県内でと畜されたイノシシ253頭(肝臓233件、血液145件、筋肉210件)、シカ63頭(肝臓55件、血液26件、筋肉43件)およびブタ1,634頭(と畜検査合格肝臓80件、廃棄肝臓183件および血清1,371件)を検査材料とした。国立感染症研究所編のE型肝炎検出マニュアルに準じたRT-PCR法でHEV遺伝子を検出し、ダイレクトシークエンス後、MEGA5.2を用いて系統樹解析を行った。また、ブタ血清の一部、26養豚場由来966件(養豚場ごとの件数は不同)については、HEVウイルス様中空粒子(G1-sHEV-LPs)を抗原としたELISA法により、抗HEV-IgG抗体を測定した。

表1. イノシシ、シカおよびブタのHEV遺伝子検査結果(検体別)

	イノシシ				シカ				ブタ			
	頭数	肝臓	血液	筋肉	頭数	肝臓	血液	筋肉	頭数	合格肝臓	廃棄肝臓	血清
検査数	253	233	145	210	63	55	26	43	1,634	80	183	1,371
検出数	17	16	4	2	0	0	0	0	15	2	11	2
検出率	6.7%	6.9%	2.8%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	2.5%	6.0%	0.1%

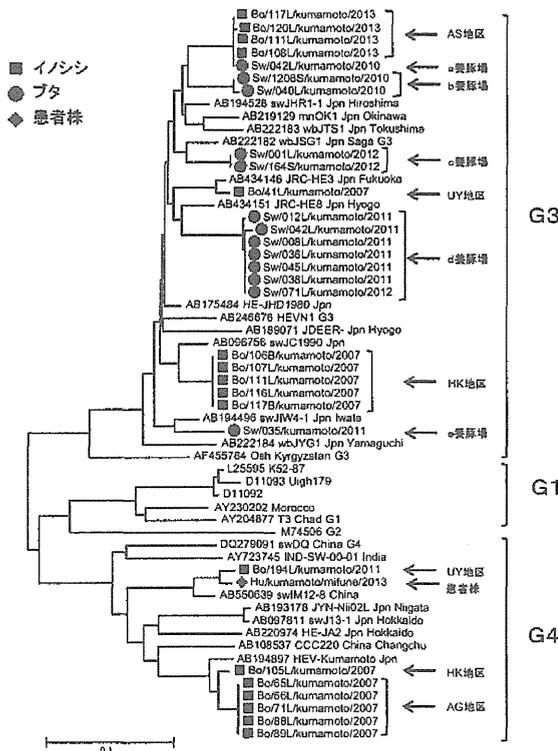


図. イノシシおよびブタから検出されたHEVの系統樹

表2. ブタ血清の抗HEV-IgG抗体保有率

	検査数	保有数	保有率
SPF豚 (5養豚場)	101	12	11.9%
通常豚 (21養豚場)	865	683	79.0%
合計	966	695	71.9%

その結果、イノシシ253頭中17頭 (6.7%) からHEV 遺伝子が検出された。検体別の内訳は、肝臓233件中16件 (6.9%) および血液145件中4件 (2.8%)、筋肉210件中2件 (1.0%) であった (前ページ表1)。検出されたHEVの遺伝子型は3型 (G3) および4型 (G4) で、イノシシの捕獲地域ごとに異なるクラスターを形成する傾向がみられた (図)。一方、シカ63頭からは全く検出されなかった (前ページ表1)。ブタは、1,634頭中15頭 (0.9%) からHEV 遺伝子が検出された。内訳は、と畜検査合格肝臓80件中2件 (2.5%)、廃棄肝臓183件中11件 (6.0%) および血清1,371件中2件 (0.1%) で (前ページ表1)、調査した60カ所以上の養豚場のうち5カ所からHEV 遺伝子が検出された。なお、HEV 遺伝子陽性の廃棄肝臓11件中8件は同一養豚場由来であった。ブタから検出されたHEVの遺伝子型はG3のみであったが、養豚場ごとに異なったクラスターを形成した (図)。また、ブタ血清の抗HEV-IgG抗体保有率は71.9%であり、養豚場間で0~100%と大きな開きがみられた。飼育対象別にみると、specific pathogen free (SPF) ブタを飼育している5養豚場の平均抗体保有率は11.9%と低かった。しかし、通常ブタの養豚場の平均抗体保有率は79.0%で、SPFブタの

養豚場より明らかに高かった (表2)。

本調査により、イノシシおよびブタのHEV感染が確認され、少数ではあるが、と畜検査に合格したブタの肝臓からも検出された。2012 (平成24) 年7月1日から生食用牛肝臓の販売が禁止されたことで、牛肝臓の代わりにブタ肝臓を生食用として提供している飲食店があるとの報道もあり、厚生労働省から豚レバーの提供に関する注意喚起 (平成24年10月4日付け食安監発1004第1号) も行われている。しかし、まだまだ消費者に十分周知されているとは言い難い状況であり、イノシシやブタの生食の危険性を繰り返し周知徹底する必要がある。

熊本県保健環境科学研究所

原田誠也 大迫英夫 吉岡健太

熊本県健康福祉部薬務衛生課 西村浩一

NPO法人中部猿踊会西日本 清田政憲

国立感染症研究所ウイルス第二部

李 天成 石井孝司

堺市衛生研究所 田中智之

国立医薬品食品衛生研究所

食品衛生管理部 野田 衛

<特集関連情報>

動物由来E型肝炎ウイルス;E型肝炎ウイルスの多様性

はじめに

E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) はエンベロープを持たないプラス1本鎖のRNAウイルスであり、ヘペウイルス科 (*Hepeviridae*)、ヘペウイルス属 (*Hepevirus*) に分類される。ヒトから検出された遺伝子型が異なる4つのHEV (G1~G4 HEV) はE型肝炎の原因ウイルスである。G3およびG4 HEVはブタやイノシシなどの動物にも感染するのでE型肝炎は人獣共通感染症でもある。最近、ヒト以外の多種動物から遺伝子構造上ではヒト由来HEVと非常に類似するHEVあるいはHEV-like virusが続々検出されている。これらのウイルスでは培養系が樹立されておらず、抗原性、血清型、宿主、ヒトへの感染性および病原性が不明である。本文では現在報告されている動物HEVの研究状況について概説する。

人獣共通感染症と関連する動物およびHEVの遺伝子型

1. ブタとイノシシ

1997年、米国で初めてブタからHEV (S1株) が検出された。この株の塩基配列は、米国でその直後に全く海外渡航歴のない急性E型肝炎患者から検出されたUS1, US2株と非常に類似していた。これらの株に対するブタの抗体保有率は非常に高く、出荷ブタにおける抗体保有率は100%に近い。HEV 遺伝子は2~3カ月齢のブタから高率に検出される。フランスではフィガデー

ルの摂食によるHEVの感染事例が報告されている。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あり、ブタの生肝臓を短時間薫製処理して作られるフランスの伝統的な肉加工品である。マルセイユで市販されていたフィガデルからのHEV遺伝子検出率は58% (7/12) である。患者から検出されたHEV遺伝子配列はフィガデルからのそれと非常に類似すること、フィガデルを食べたヒトのE型肝炎発症率が高いことから、フィガデルがE型肝炎の重要な感染源であると推測されている。

イノシシ肉喫食が原因となったE型肝炎例では、患者血清と残存したイノシシ肉から同じ配列を持つG3 HEVの遺伝子が検出されており、HEVが野生動物からヒトに伝播したことが明らかになっている。G4 HEVもヒト以外のブタやイノシシなどの動物にも感染し、G3 HEVと共に人獣共通感染症の原因ウイルスである。

最近、日本では岡山と静岡のイノシシからそれぞれ新しい遺伝子型だと思われるHEVが検出された。両方のウイルスの遺伝子構造はG4 HEVと類似するが、遺伝子の塩基の相同性は80%以下である。遺伝子型はまだ正式に国際ウイルス分類委員会 (ICTV) の承認を得ていない。ヒトに感染するかどうか不明である。

## 2. シカ

シカ肉が原因と考えられるE型肝炎がわが国で報告され、シカもHEVのリザーバーと思われた。その後、日本で捕獲された約1,000頭のシカ血清を調べた結果、IgG抗体保有率は2.6%で陽性検体のOD値も低いものであった。シカの糞便、肝臓組織、血清からもHEV遺伝子は検出されなかった。米国でも155頭のシカ血清を調べた結果、HEV IgG抗体が検出されなかったと報告されており、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。

## 3. マングース

沖縄に棲息しているマングースからG3 HEV遺伝子が検出され、マングースにおける抗体保有率は8.3~21%である。他のHEVがマングースに感染するか、またG3 HEVがマングースに対して病原性を有するか否かは不明である。

## 4. サル

昨年、霊長類のニホンザルから初めてG3 HEVが検出された。疫学調査によりこの野外飼育されたサル集団でHEVの流行があったことを判明した。ただし、検出されたG3 HEVはサル社会で伝播していたウイルスであるのか、それとも人やイノシシなどから伝播したウイルスであるのかは不明である。

### 最近発見が相次ぐ動物由来HEV

#### 1. トリHEV

トリHEVは鳥類のHEVとして、2001年に米国で肝炎脾腫 (HS) 症候群を呈する鶏から初めて検出された。オーストラリアのBig liver and spleen disease virus

(BLSV) もこれとおおよそ80%の塩基配列の相同性を有するので、トリHEVに分類されている。ニワトリにおけるトリHEV感染率は年齢依存的であり、生後18週間未満のニワトリの抗体保有率は17%、成鶏におけるそれは36%である。

感染実験でトリHEVは、種の壁を超えて七面鳥に感染するが、アカゲザルとマウスへの感染は成立しなかった。トリHEVが人間あるいは他の哺乳動物に感染するかどうかははっきりされていないが、その可能性は低いと考えられている。

#### 2. コウモリHEV

2012年に5つの大陸から85種、計3,869のコウモリの糞便および血清サンプルを用いてHEV RNAの検出が試みられ、アフリカ、中米およびヨーロッパのコウモリからコウモリHEVが発見された。現在このウイルスはヘベウイルス科 (*Hepeviridae*) に分類されると考えられているが、ウイルスが由来した動物種によって少なくとも3つ (ヒト、齧歯類、鳥類) の属に分けるべきだとの提言がある。一方、90,000以上のヒト血液が調べられたが、ヒトへのコウモリHEVの感染証拠は見つかっていない。コウモリはいくつかの人獣共通ウイルス感染症と関連しており、ヒトHEVはコウモリHEVから進化したものかもしれない。

#### 3. ラットHEV

ラットHEVは野生ラットから検出されたHEV-like virusである。野生ラットではヒト由来HEVに対する抗体保有率が高いことから、ラットはHEVの宿主ではないかと疑われていたが、感染実験によってラットはヒト由来のHEVに感受性を持たないことが証明された。また、ラットHEVは霊長類のサルに感染しないことも明らかになっている。

#### 4. フェレットHEV

フェレットHEVは2012年にオランダのフェレットから検出された新型HEVである。2株のウイルス全長遺伝子配列が登録されている。オランダ株以外では、米国でペットや実験動物として飼育されているフェレットからこのウイルスが検出されている。遺伝子構造は既知のHEVと類似する。構造蛋白を組換えバキュロウイルスで発現することによってウイルス様粒子が作られ、これを用いた抗体検出法が樹立された。フェレットHEVはG1, G3, G4およびラットHEVとELISAでは交叉反応があるにもかかわらず、G3 HEVに対する中和活性を示さずG1~G4 HEVと血清型が異なる可能性が示唆された。本ウイルスに感染したフェレットではALTが上昇するケースがあり、肝炎を引き起こしている可能性がある。フェレットHEVに対する他の動物の感受性はまだ明確になっていないが、実験動物の管理に当たってはフェレットHEVの感染を十分考慮する必要がある。

### 5. ミンク HEV

ミンク HEV は 2013 年にデンマークのミンク糞便から検出されたウイルスである。ヒト由来 HEV (G3 と G4), ラット HEV およびフェレット HEV とのポリメラーゼ領域の塩基配列の相同性はそれぞれ 65%, 69%, 76% である。抗体の保有率は不明である。HEV が検出されたミンクでは明らかな肝炎症状がみられず病原性も不明である。

### 6. ヘラジカ HEV

ヘラジカ HEV はスウェーデンのヘラジカ (*Alces alces*) から検出された新しい HEV である。Moose HEV の全長配列はまだ明らかではないが、C 末端の 5,100 塩基配列の解析によれば、既知の HEV との塩基配列の相同性は 37~63% であり、既知の HEV と異なる遺伝子型である。興味深いことにヘラジカ HEV とヒト由来 HEV の遺伝子相同性は 60% 以上であり、ラット HEV やフェレット HEV などとのそれより高い。

### 7. 赤キツネ HEV

赤キツネ HEV はオランダの赤キツネ (*Vulpes vulpes*) の糞便から検出された新種 HEV である。全長遺伝子がまだ明らかにされていない。部分塩基配列の解析の結果は既知の HEV の中ではラット HEV と一番近く、構造蛋白の相同性は 83% である。ウイルスの病原性は不明である。

### 8. ウサギ HEV

ウサギ HEV は最初は中国のウサギ飼育場から、その後、アメリカ、フランスなどからも検出されている。ウサギ飼育場における抗体保有率は中国の甘粛省では 57%, ヴァージニアでは 36.5% である。フランスの野生ウサギの抗体保有率は 23.0% であった。塩基配列は G3 HEV とは一番近縁である。ヒトへの感染性は不明である。

### 9. その他

ウシ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、マウスなどの動物から HEV 抗体が検出されたとの報告はあるが、ウイルス遺伝子が検出されていない。

次世代シーケンス解析の普及にしたがって、未知のウイルスの発見の可能性が高くなり、新型 HEV がさらに検出されると推測される。これに伴い、HEV 感染の全貌の解明が期待できる。一方、最近発見された HEV では細胞培養系が樹立されておらず、また宿主の範囲や病原性の情報が欠けている。今後、これらのウイルスの培養方法、検査法の樹立、さらに病原性等の研究も必要である。

国立感染症研究所ウイルス第二部 李 天成

#### <特集関連情報>

#### 韓国と台湾における E 型肝炎の疫学的状況 — 文献レビュー

WHO によると、毎年、世界全体では 2,000 万人の E

型肝炎の感染があり、300 万人を超える急性患者の発症、5 万 7 千人の関連死亡があると推定されている<sup>1)</sup>。分かっているところでは G1~G4 までの 4 つの主要な遺伝子型 (genotype) があり、血清学的には単一とされる。通常、G1 は途上国にみられ、地域レベルのアウトブレイクを起こすものの、先進国でみられる G3 はアウトブレイクを起こさない。世界的には急性感染や死亡の大半が G1 あるいは G2 で占められているとされる。最近では、タンザニアで 3 か月間で 690 例に達する急性熱性疾患のアウトブレイクがあり、46 検体中 15 検体から E 型肝炎ウイルスが検出され、遺伝子型の検索中であることが報告されている<sup>2)</sup>。

本稿においては、近年の韓国および台湾における E 型肝炎の状況について文献的なまとめを行う。

#### 韓国

韓国では現在、E 型肝炎はサーベイランス対象疾患となっていないため、国としての発生動向に関するデータが存在しない。医療従事者はもっぱら輸入感染症のような認識を持っている可能性があるという。しかし、2002~2011 年に把握された 18 例の E 型肝炎のヒト感染症例のうち、2 例のみがインドからの輸入例であることが分かっており<sup>3)</sup>、他の 16 例は高侵淫国への旅行歴はなかった。1 例は肝移植を要する症例であった。このうち 2010 年と 2011 年の各 1 例からは G4 が検出されており (他症例は未検査)、2011 年の 54 歳男性の症例については野生イノシシの生血を摂食したことが分かっている。韓国国内のブタに関する調査では 14.8% が抗 HEV 抗体陽性であったという情報や、生ガキから 8.7% の割合で HEV RNA が検出されたことがあったという情報がある<sup>3)</sup>。後者の遺伝子型は G3 であった。以上より、韓国国内における E 型肝炎のヒト感染は稀ではあるが、G3 および G4 が循環しており、人獣共通感染症として、あるいは食品媒介感染症としてのリスクがある<sup>3)</sup>。他の報告では、2006 年 6~9 月にかけて、健康診断受診者 484 人より無作為に選んだ 147 人 (年齢中央値 45 歳) における血清疫学調査の中では<sup>4)</sup>、23.1% (Wantai アッセイ法) あるいは 14.3% (Genelabs アッセイ法) の陽性率が得られており、年齢が高いと陽性率も高かったとの報告もある<sup>4)</sup>。

#### 台湾

台湾における E 型肝炎は、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎などととも第三類法定伝染病に指定されている (A 型感染は第二類法定伝染病)。台湾 CDC のホームページによると、2005~2009 年にかけて年平均 12.8 人 (計 64 人) の孤発例の発生であり<sup>5)</sup>、地域的な偏在は認められていない。うち約 3 割 (21 人) は海外からの輸入例であるとされる<sup>5)</sup>。G4 を中心とする遺伝子型が観察されてきた。A 型などの他のウイルス性肝炎と異なり、地域流行を起こしておらず、もっぱら孤発例のみであった。その頻度は、10 万人あたり 0.03~0.06 と推

定されていた<sup>6)</sup>。660人を対象とした調査では、養豚業者では29.5%の血清抗体陽性率で、一般住民と比較して3.5倍の状況があり、また、年齢が高いと陽性率も高かった<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) WHO, Hepatitis E (Fact sheet N280, Updated July 2013), Media Centre  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/index.html>
- 2) WHO/Regional Office for Africa, Epidemic & Pandemic Alert and Response (EPR), Hepatitis E in Tanzania, 5 Dec 2013  
<http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/3954-hepatitis-e-in-tanzania.html>
- 3) Jeong, S-H, Gut and Liver 5(4): 427-431, 2011
- 4) Park HK, *et al.*, BMC Infectious Diseases 12: 142, 2012
- 5) 台湾衛生福利部疾病管制署ホームページ, 急性病毒性E型肝炎  
<http://www.cdc.gov.tw/professional/ThemaNet.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=D6EB4C91D2B18132&did=659>
- 6) Lee J-T, *et al.*, PLoS ONE 8 (6): e67180, 2013  
国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

#### <特集関連情報>

##### E型肝炎の慢性化, 肝外病変について

これまで、E型肝炎ウイルス (HEV) 感染による急性肝炎は時に劇症化するが、慢性肝炎は引き起こさないと考えられてきたため、臓器移植の際にHEVについて十分に考慮されることはなかった。ところがフランスのKamarらは、臓器移植を受けた患者217人中14人がHEVに感染し、さらに追跡した結果、そのうち8人で慢性化を認め、免疫不全状態にある患者のHEV感染が慢性肝炎を引き起こす危険性があることを初めて報告した。Legrand-Abravanelらの調査では、臓器移植後HEV感染が確認された38例中22例が慢性化している。オランダのHaagsmaらの調査では、臓器移植患者285人中3人がHEVに感染し、そのうち2名が慢性化、ドイツのPischkeらの調査では臓器移植患者226名中3名がHEVに感染し、2名が慢性化している。以上のような研究結果から、免疫抑制状態にある人がHEVに感染した場合、約6割は慢性化する可能性が指摘された。また、これまでに報告された慢性化したHEVのgenotypeはすべて3型であり、現在までに他のgenotypeによる慢性感染は報告されていないことも興味深い。

臓器移植を受けた患者がHEVに感染した原因は、通

常と同様に経口感染によるものが多いと考えられている。臓器移植を受けた患者は野生獣肉や加熱調理が不十分な肉 (特に豚肉) や魚介類を摂取することは控えるべきである。一方、移植臓器からのHEV感染については、これまでに移植後にドナーが抗HEV IgG陽性であることが判明した例は複数あるが、移植臓器からの感染が確実に確認された例は現在まで1例のみである。また、移植時の輸血によるHEV感染の可能性もあるが (本号7ページ参照)、臓器移植の場合、現在まで輸血による感染が確認された例はほとんどない。

臓器移植以外の免疫抑制患者では、リツキシマブ投与により免疫療法を受けている非ホジキンリンパ腫患者にHEVが感染した場合、やはり慢性化した例が知られている。造血幹細胞移植を受けた患者ではHEV感染が認められた例は非常に少ない。

HIV感染による免疫不全患者の抗HEV IgG陽性率は、ヨーロッパにおいては北フランスの1.5%からイギリス南西部の9.4%までさまざまであるが、各報告での測定法の違いもあり、単純に比較することはできない。HEVに感染していることを示すHEV RNA陽性率はいずれの調査でも低く、0~1.3%である。PCRでHEV RNAが検出されたHIV感染者は世界でも18例のみであり、そのうち11例は急性で治癒し、4例のみが慢性化している。残り3名の転帰は不明である。

これらの報告は、臓器移植を受けた患者をはじめとする免疫不全の状態にある人がHEVに感染すると慢性化する危険性があることを示しているものである。現在まで治療法としては、リバビリンの投与や、臓器移植患者などの場合は免疫抑制の程度を下げるなどが行われているが、より適した治療法の確立が望まれる。

HEV感染者の一部は肝臓外の症状をおこすことが報告されている。中でも神経症状が多く、イギリスおよびフランスの126人の急性および慢性E型肝炎患者 (すべてgenotype 3) での調査では、7例が神経合併症、3例が炎症性多発性神経根傷害、1例がギラン・バレー症候群 (GBS)、1例が両側上腕神経炎、1例が脳炎、1例が近位筋障害を発症している。慢性E型肝炎患者4例では、すべての患者の脳脊髄液からHEVが検出されている。なお、これらの神経症状はウイルスが排除されると完全に治癒した。

GBSは末梢神経の急性後天性の自己免疫疾患であり、感染症の後や、稀にワクチン接種後に発症する。症例の約6割は感染してからGBSになり、原因となる感染で最も頻度が高いのは*Campylobacter jejuni*だが、他の病原体、例えばヘルペスウイルス科 (サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス) や、細菌 (*Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*) も原因とされている。近年、HEV感染と関係するGBS症例の報告が多くなってきている。

HEV 感染は無症状であることも多く、神経症状が肝炎症状を上回っている場合は肝炎を疑われない。HEV が感染していても、肝機能異常を示す神経系疾患と診断されてしまう可能性もある。このような理由から、HEV 感染症と関連した実際の GBS 発生率はまだ明らかになっておらず、今後の研究の進展が望まれる。

国立感染症研究所ウイルス第二部 石井孝司

平成 25 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）  
「経口感染によるウイルス性肝炎(A 型及び E 型)の感染防止、病態解明、  
遺伝的多様性及び治療に関する研究」総括・分担研究報告書

発行日：2014 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。

