

り2014年IA (広域型) と判明した31検体中29検体で検出限界以下と判定された。この結果から、確認のためにリアルタイムPCRを用いると、2014年IA (広域型) の場合は、本来陽性であるべき検体が陰性と判定される恐れがあることが判明した。

2014年IA (広域型) のリアルタイムPCRで増幅される領域の配列解析を行った結果、HAV-449, HAV-557それぞれに1塩基ずつのミスマッチが見出された。HAV-557に存在するミスマッチはプライマーの3'端に近い位置であり、PCRに与える影響が大きいものと思われた。そのため、HAV-557の配列を混合塩基を含むように変更したところ (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/vol35/pf41232.gif>参照), リアルタイムPCRで2014年IA (広域型) の増幅が可能になった。

本来、遺伝子検査陽性であった検体がリアルタイムPCRにより陰性と判定されていた可能性について、抗体陽性にもかかわらずリアルタイムPCRで陰性と判定された検体が複数報告された神戸市環境保健研究所で確認を実施した。

神戸市では、2014年4月2～8日に急性A型肝炎4名(男2名, 女2名)の患者検便が採取され、神戸市環境保健研究所に搬入された。遺伝子検査として、リアルタイムPCRを実施したところ、全例検出限界以下で陰性と判定した。しかし、患者全員に黄疸などの肝機能障害がみられ、血清IgM抗体も検出されていることから、感染研のコンベンショナルPCRで再検査を実施したところ、全例で明瞭なバンドが確認でき、陽性と判定した。さらに、遺伝子型を決定するために、PCR産物をダイレクトシーケンスしたところ、2014年IA (広域型) であることが判明した。

PCRによる確認検査は、ウイルスの遺伝子配列の変異により、使用しているプライマーとの間にミスマッチが生じ、本来陽性である検体が陰性と判定される可能性は否定できない。今回の2014年IA (広域型) はその1つの例である。PCR検査の場合、陰性と判定することに明らかな疑義がある場合は、他の検査結果も参考にするなど、注意深い判定が必要と思われる。

国立感染症研究所ウイルス第二部 石井孝司
神戸市環境保健研究所感染症部 奴久妻聡一



特集3 E型肝炎はひそかに増えている? — 発生傾向とその感染経路 —

E型肝炎ウイルス (HEV) は人獣共通感染症と認識されている唯一の肝炎ウイルスであり、E型急性肝炎の一般的な臨床像はA型肝炎と近似している。治療法は急性期の対症療法のみであり、劇症化した場合には、血漿交換、人工肝補助療法、肝移植などの特殊治療が必要となることから、感染予防が非常に重要である。本稿では、E型肝炎の感染経路に着目し、国内外における感染報告からE型肝炎の臨床像について概説する。

キーワード

水系感染, E型肝炎ウイルス (HEV), 感染経路探索, 人獣共通感染, 経口感染, 流行性肝炎, 届出感染症, 愛知/静岡株, 北見/網走株



かん じょんほん
姜 貞憲

手稲溪仁会病院 消化器病センター

はじめに

E型急性肝炎 [P31参照] は、かつて、インド、ネパール、新疆など衛生状態が良くない開発途上国において水系感染 [P31参照] により流行するウイルス性肝炎として認識されていた¹⁾。従って、E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus; HEV) 感染は、欧米や日本などの先進国では、流行地への渡航歴がある患者に生じるまれな輸入感染症としてみなされていた。しかし、欧米において旅行歴が無い孤発例が2000年前後から散見され、流行国におけるHEV遺伝子型 (1あるいは2) [P31参照] とは異なる遺伝子型3がHEV感染例から同定された²⁾。その頃から、E型肝炎は一部の流行国に限られた疾患ではないことが次第に明らかになった。2001年に、日本でも東京在住の成因不明急性肝炎男性例から遺伝子型3のHEV (JRA1) が同定されたと報告され、国内型HEV感染の最初の報告例として注目された³⁾。その後、現行の診療例はもちろん、過去に成因不明とされた急性肝炎患者の保存血清を用いたretrospectiveな検討 [P31参照] が、広範かつ活発に進行した。その結果、国内におけるHEV感染例が少なくないことに加え、“土着型” HEVは遺伝子型3と4に属するという事実や、軽症例のみならず劇症肝炎が発症することも明らかになった。

国内型HEV感染例に対する知見の急速な集積を踏まえ、全国集計254例を対象とする解析結果が、2006年に日本肝臓学会雑誌『肝臓』で発表された⁴⁾。その後8年

が経過したが、日本国内型E型肝炎に対する臨床研究では、本論文の内容を大幅に超える新たな知見は得られていない。

本稿では、HEV感染に対する最近の話題のうち、HEV感染検査が保険適応となった2011年10月以降の症例数の推移を検討し、感染経路探索のkey wordである人獣共通感染 [P31参照] を背景とした臨床上的知見をまとめてみたいと考える。

1. E型肝炎は増えているか

HEVは経口感染が主な伝播様式であり、開発途上国では洪水等により下水が上水道に混入した結果、流行性肝炎を生じることが知られている。日本などの先進国ではHEVに汚染された食物の摂取が主な感染経路 (food-borne) と考えられており、感染経路が同様であるA型肝炎ウイルス (HAV) と共に、感染症法では4類感染症として診断時の届出が求められる。国立感染症研究所では、4類を含む届出感染症の発生動向に対して詳細な情報を週報で公表している。図1に感染症発生動向調査⁵⁾を基に作成した、最近のE型肝炎届出数の年次別推移を示す。

図1に示すように、IgA [P32参照] 型抗HEV抗体を用いたHEV感染診断が保険適用内で可能となった2011年10月以降、届出数の伸びは明瞭である。それまでは、医療施設独自か、あるいは特定の研究施設で行う

語句解説

対 特集
談 1

特集 2

特集 3

特集 4

特集 5

特集 6

最新
トピックス

Hot
World News

Series
臨床感染症

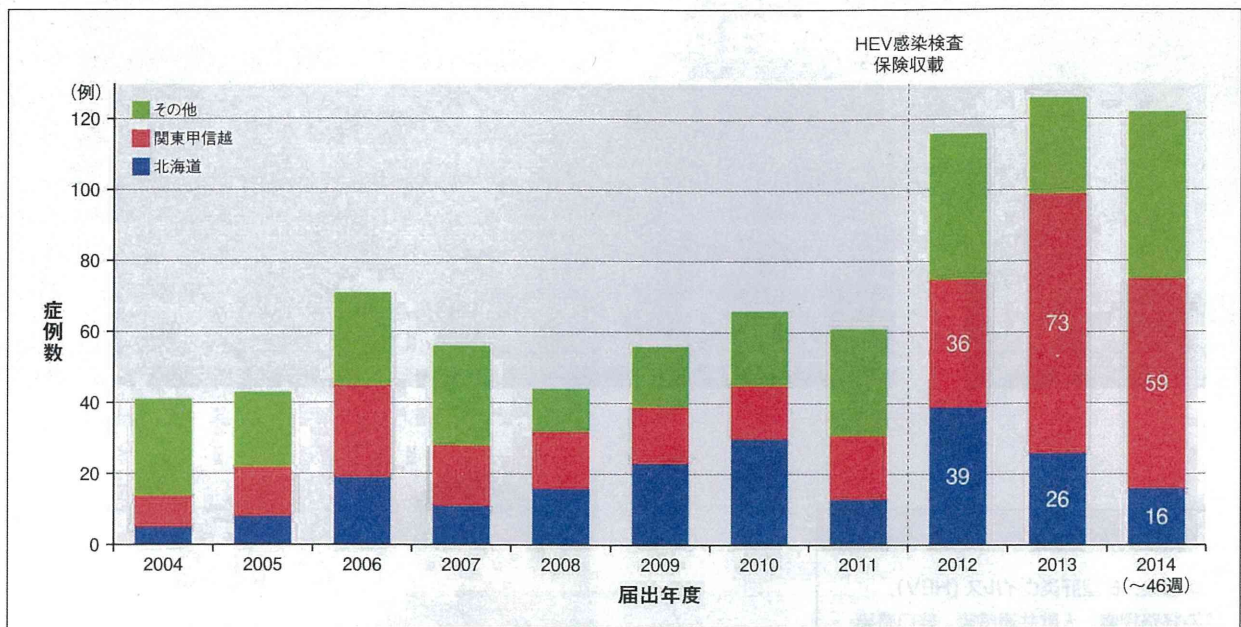
Series
中枢神経症

検査
最前線

検査と私

徒然なる
ままに。

図1 4類感染症届出数からみたHEV症例数の動向



国立感染症研究所感染症発生動向調査週報(2014年46週まで)を基に作成。

PCR法によるHEV RNA同定、あるいはenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法 [P32参照] によるIgA, IgM [P32参照] の測定によってのみ診断が可能であったため、診断件数は限定的であった。阿部らの報告⁴⁾では、北海道から集計された症例が全体の50%以上を占めており、他地方に比べ圧倒的に多い。年次別の届出数の推移(図1)でも、2011年までは北海道の割合が全体のおよそ1/3から1/4と高く、阿部らの全国集計結果にみあう結果である。しかし、2012年以降の届出数増加後には北海道からの症例数は減少傾向を示す一方、北海道外、特に関東甲信越からの報告数増加が目につく。2011年までの期間でも、関東甲信越からの届出数は北海道からのそれに匹敵し、両者を合わせるとおおむね全体の1/2から2/3を占めていた。これらの事実から、日本におけるHEV感染は関東以北に症例が多いことが示された。

以上の検討から、実際にE型肝炎症例数が増加しているか否かに対する回答をするのは困難であるが、臨床の現場における診断例数は増加しており、A型肝炎同様に、急性肝炎の診断の際には注意していく必要があると考えられる。

2. 臨床的に感染経路が実証されたHEV症例の検討

検査件数の増加により、実臨床でE型肝炎診断数が増加している可能性について示したが、国内型HEVの感染経路に対する知見はどうか。

E型肝炎流行国の水系感染については既に触れたが、欧米や日本などの非流行国では、E型肝炎は人獣共通感

染症であるという認識が重要と考える。人獣共通感染経路が臨床例で実証されたのは、兵庫県における加熱不十分なシカ肉の摂取による集団感染発生事例である⁶⁾。興味深いその詳細はぜひ原著論文で楽しんでいただきたいが、患者の血清と、自宅冷蔵庫に凍結保存されていたシカ肉からHEV RNAが分離され、それらの塩基配列が一致するという分かりやすい直接的な証拠により、HEV感染が人獣共通感染症であることが世界で初めて証明された(表1)。この実証例により、非流行国におけるHEV感染は主に人獣共通感染によることが確立し、人獣共通感染はHEV感染経路探索のためのkey wordとなっている。シカ肉やその肝臓の摂取を共にした会食者からE型肝炎が発症した事例は、表1に示すように、2003年に2つの事例が示された。しかし、その後今日まで、類似例の報告は、後に述べるイノシシ、ブタ等に比してそれほど多くないようである。HEV遺伝子型はTeiraの報告⁶⁾では3、Matsudaら⁷⁾の報告では4であり、後に示すイノシシに関わる事例と同様、野生動物にもヒト同様に遺伝子型3、4が循環していることが示された。

表2にイノシシ肉摂取によることが実証された事例を示す。Tamadaら⁸⁾は長崎県のイノシシ肉バーベキューパーティーによる集団感染発生事例を報告したが、会食を催した老人会メンバーから後日採取した血清中に抗HEV IgG, IgM高値を見だし、無症候感染であっても抗体測定により直近のHEV感染診断が可能であることを示した。また、清水ら⁹⁾は後に愛知/静岡株(Aichi/Shizuoka strain)と称される遺伝子型4による、複数例から共通のE型肝炎の感染機会(シシ鍋摂取)を探索し報告した。

E型肝炎はひそかに増えている？

— 発生傾向とその感染経路 —

シカ(表1), イノシシ(表2)からの感染では, いずれの動物種の食肉でも自然寛解する例と重症化ないし劇症化する事例が報告されている。Tamadaら⁸⁾の症例に比べ清水ら⁹⁾が報告した2症例はALTがより高く, 黄疸[P32参照]が強い重症例を含むが, 感染HEVが遺伝子型4であることは示唆的である。

ブタ内臓肉摂取は最も多くの感染事例に関連すると推測されるが, 実証的な報告は必ずしも多くない。2003年, お盆に集合し会食した北海道北見市の一家族で発症し

た集団感染発生事例¹⁰⁾は代表的である。別々に受診したE型肝炎2例のうち1例は劇症肝炎で死亡し, 残る1名は肝炎発症前に献血しており, 旭川市で治療中の血液疾患患者に輸血後, E型肝炎が発症した¹¹⁾。さらに, その2年後には北見市の近隣地域である網走で催された豚焼肉パーティーに参加した40名余りの参加者から, 少なくとも4名のHEV感染者が発生した¹²⁾。興味深いのは, 北見の集団発生から2年後の網走事例で同定されたHEV RNAは遺伝子型4に属し, 2年前の北見から分離された

表1 シカ肉摂取によるE型肝炎症例の臨床像

報告者	Tei ⁶⁾				Matsuda ⁷⁾	
	2003年8月 / 兵庫県					
発症時期/地域	2003年8月 / 兵庫県				2003年9月 / 鳥取県	
症例	1	2	3	4	1	2
年齢/性別	44 / 男	69 / 男	42 / 男	61 / 男	53 / 男	70 / 男
初発症状	発熱, 吐気, 倦怠感	発熱, 吐気, 倦怠感	発熱, 吐気, 関節痛	なし	NA	NA
ALT, IU/L [§]	2163	3906	666	521	NA	NA
総ビリルビン [§] mg/dL	3.2	5.4	0.6	0.7	0.6	1.0
抗HEV IgM/IgG	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	NA
HEV RNA	+	+	+	+	-	+
HEV遺伝子型	3	3	3	3	NA	4
食肉種類	生肉?				生肝	
潜伏期間, 日	11 or 53	62	64	64 [¶]	33~47 ^{¶¶}	33~47 ^{¶¶}
臨床経過	自然寛解	自然寛解	自然寛解	自然寛解	重症化	劇症化

§: 最高値
 ¶: 無症状のため診断時から起算, ¶¶: イノシシ肝を共に5回喫食した1月下旬~2月初旬時から入院日(2003年3月12日)まで
 NA: no available data, 重症化: prothrombin time活性≤40%, 劇症化: 重症型に肝性昏睡を合併

表2 イノシシ肉摂取によるE型肝炎症例の臨床像

報告者	Tamada ⁸⁾					清水 ⁹⁾	
	2003年4月 / 長崎県						
発症時期/地域	2003年4月 / 長崎県					2006年2, 3月 / 愛知県	
症例	1	2	3	4	5	1	2
年齢/性別	69 / 男	69 / 男	79 / 男	80 / 男	81 / 男	66 / 男	62 / 男
初発症状	NA	NA	NA	NA	NA	発熱, 吐気, 食思不振	発熱, 吐気, 倦怠感
ALT, IU/L	1172	751	290	531	312	3192	2202
総ビリルビン mg/dL	1.9	0.9	2.6	3.9	1.2	16.3	3.3
抗HEV IgM/IgG	+ / +	+ / +	/ + [§]	/ + [§]	/ + [§]	+ / +	+ / +
HEV RNA	+	+	n.t.	n.t.	n.t.	+	+
HEV遺伝子型	3	3	NA	NA	NA	4	4
食肉種類	イノシシ肉バーベキュー					イノシシ鍋	
潜伏期間, 日	39	43	40	36	55	39	およそ30
臨床経過	自然寛解	自然寛解	自然寛解	自然寛解	自然寛解	自然寛解	自然寛解

§: 第40回日本肝臓学会総会抄録集 肝臓2004; 45 A125
 NA: no available data, n.t.: not tested

対談 1
 特集 2
 特集 3
 特集 4
 特集 5
 特集 6
 トピックス
 ホット
 News
 Series
 自己免疫疾患
 Series
 中枢神経疾患
 検査
 最前線
 検査と私
 ままに。
 徒然なる

表3 ぶた内臓肉摂取によるE型肝炎症例の臨床像

報告者	加藤 ¹⁰⁾		Miyashita ¹²⁾		
発症時期/地域	2003年9月 / 北海道 北見		2006年2月 / 北海道 網走		
症例	1	2	1	2	3
年齢/性別	39 / 男	69 / 男	53 / 男	56 / 男	58 / 男
初発症状	NA	NA	黄疸, 倦怠感	食思不振	発熱
ALT, IU/L ^S	236	1511	929	4468	5297
総ビリルビン ^S mg/dL	NA	NA	12.6	2.6	10.3
抗HEV IgM/IgG	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
HEV RNA	+	+	+	+	+
HEV遺伝子型	4	4	4	4	4
食肉種類	ぶたホルモン, レバー		ぶたホルモン, レバー		
潜伏期間, 日	37	41	49	31	31
臨床経過	自然寛解	劇症化	自然寛解	重症化	劇症化

S: 最高値

NA: no available data, 重症化: prothrombin time活性 \leq 40%, 劇症化: 重症型に肝性昏睡を合併

HEV株と、HEVウイルス全長で比較しても塩基配列上の相同性が極めて高く、北見／網走株 (Kitami/Abashiri strain) と命名された¹²⁾。この2地域の報告から、北見網走地区では共通のHEV汚染源が存在することが分子疫学的検討により示されたと言える。実際、その後に同地域で発症した散発例でも北見／網走株が同定されている。加藤ら¹⁰⁾とMiyashitaら¹²⁾の報告からは、北見／網走株感染者では重症例の頻度が高いようにみえる(表3)。現在のところ、E型肝炎重症化にあずかる因子には不明な点が多いものの、阿部らの広範な検討により、遺伝子型4が重症化に関与することは既に示されている⁴⁾。しかし、遺伝子型4のHEVが重症肝炎を引き起こす理由について臨床研究から十分に証明された事実は無く、臨床家の課題として残っている。なお、加藤ら¹⁰⁾、Miyashitaら¹²⁾の報告ではTamadaら⁸⁾の事例と同様に、未発症の会食者における抗HEV IgG、IgM陽性も確認された。

以上、シカ、イノシシ、ぶたなどの食肉を介してHEV感染が集団的に発生した事例を簡単に記した。表1~3の事例では感染時期と発症時期が明確であるため、非流行国においてHEV汚染食品を摂取し発症するまでの時間

が実際はどれほどなのかという質問に答えることが可能である。18例のうち潜伏期間がより明確な、Teiら⁶⁾の1例とMatsudaら⁷⁾の2例を除く15例を対象にすると、潜伏期間の中央値は39.5日で、幅は30~64日である。このことから、臨床現場でE型肝炎症例の感染経路を探索するときには30~60日前の摂取食品について詳しく聴取することが望ましいと思われる。

結びに代えて

2012年以降は、実地臨床でE型肝炎を診断する機会は確実に増えた。ウイルス性肝炎を疑う場合、HAV、HBVの感染検査と同様にHEV抗体検査を実施すべきである。E型肝炎が比較的多い地域は関東以北であり、E型肝炎を疑う場合は食肉をはじめとする加熱不十分の食品摂取について問診することが望ましい。その際、摂取時期の目安は肝炎発症1~2カ月前であり、会食者の情報もあわせて収集すると集団発生事例の探索に有用と考える。

略歴 姜 貞憲 (かん じょんほん)

1983年 北海道大学医学部 卒業
 同年 自治医科大学附属病院 内科レジデント
 1985年 北海道大学医学部附属病院 第3内科医員
 1986年 愛育病院(札幌市) 内科医員
 1987年 手稲溪仁会病院 内科医師
 1989年 北海道大学医学部附属癌研究施設病理部門 (現遺伝子病制御研究所病態研究部門) 大学院生
 1993年 手稲溪仁会病院 消化器内科
 現在、同院消化器病センターで劇症肝炎を含む急性肝炎と慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんの臨床に携わる。

参考文献

- 1) Kuhroo MS, et al.: Am J Epidemiol. 1983; 118:360-4.
- 2) Kwo PY, et al.: Mayo Clin Proc. 1997; 72: 1133-6.
- 3) Takahashi K, et al.: Virology. 2001; 287: 9-12.
- 4) 阿部敏紀 他.: 肝臓. 2006; 47: 384-91.
- 5) IDWR速報データ, NIID 国立感染症研究(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/data.html>)
- 6) Tei S, et al.: Lancet. 2003; 362: 371-3.
- 7) Matsuda H, et al.: J Infect Dis. 2003; 188: 944.
- 8) Tamada Y, et al.: J Hepatol. 2004; 40: 869-70.
- 9) 清水裕子 他.: 肝臓. 2006; 47: 465-73.
- 10) 加藤将 他.: 肝臓. 2004; 45: 688.
- 11) Matsubayashi K, et al.: Transfusion. 2008; 48: 1368-75.
- 12) Miyashita K, et al.: Hepatol Res. 2012; 42: 870-8.

語句解説
 対談 特集1
 特集2
 特集3
 特集4
 特集5
 特集6
 最新トピックス
 World News
 Series
 Series
 Series
 検査
 検査と私
 徒然なるままに。

平成 26 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：2015 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。

