トピックス

E型肝炎

Hepatitis E

三代 俊治

(東芝病院研究部)

Shunji MISHIRO

(Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital)

はじめに

E型肝炎はヒトの病気である。E型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) がヒトに惹起する病態は、おおむねA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) のそれと同様であって、一過性の急性肝炎（まれに劇症肝炎）である。発熱、黄疸、全身倦怠感などの症状が出るものの、通常は『寝ていれば治る』病気である。B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) やC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV) とは違って、持続感染して難治性の慢性肝炎/肝硬変/肝癌を惹起したりはしないから、病原体としての格づけは低く見積もられてきた。

しかるに最近、HEV感染に zoonosis (=人畜共通感染症) の要素のあることが判明するに及んで、特に食品安全性の観点から、生産者および消費者の関心をひき始めるところとなった。

HAVも食品（特に生牡蠣）を介して感染することが知られている。しかし、その場合には、HAVに感染した牡蠣を食べたヒトがHAVに感染するのではない。牡蠣は、ヒトが糞便中に排泄し環境中に洩れ出したHAVをその体内で濃縮したに過ぎない。牡蠣はHAVには感染しないのである。したがってHAVは zoonotic virus ではない。一方、HEVの場合には、HEVに感染した動物からヒトが感染するのであるから、zoonotic virus である。

本稿では従前の日本で等閑視されがちであったE型肝炎について、最近の知見を折り込みつつ解説する。

1. ウイルス学

HEVは1990年に遺伝子クローニングされた¹⁾。既知5種肝炎ウイルスの中では最も遅く発見されたウイルスである。HEVはHAVと同様に無エンヴェロープ性の

球状粒子であり、直径はHAVより少々大きく約30～34 nmであり、ゲノムは、これまたHAVと同様に、約7 kbの長さの一本鎖 plus-strand RNA である。

HAV RNAには1本の長い open reading frame (ORF) しかないのに対して、HEVには3つのORFsがある。最長のORF1は約1,700 aaの長さの poly-protein をコードし、methyl transferase, protease, helicase, replicase などの非構造蛋白質を作り、ORF2は約660 aaの長さの構造蛋白質をコードして capsid protein を作り、ORF3がコードする約120 aaの長さの蛋白質の性質は不明である（ただし、リン酸化されて宿主蛋白質と結合したり、ORF2蛋白質と結合してHEVビリオンのアセンブリに参画したりするとの報告もある）。HEVの細胞培養系はまだ樹立されていない。

Genotype (Fig. 1) は大別して4つある。Genotype Iは主にアジア・アフリカなど endemic areas の集団発生株からなり、非常にコンパクトなまとまりを示しているが、米国で最初に見つかった genotypes III と中国が初出の genotype IV はグループ内部での多様性が高い。日本における国内発症例から採取される株の大半は genotypes III と IV である (genotype II はメキシコから報告された1株のみ)。

Taxonomy (分類学) に関しては、HEVは当初 *Caliciviridae* 科の中の「新しい属 (new genus)」に分類されたが、後日 ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) によってこのカテゴリーから「除名」され「孤児」となった。分類学上極めてユニークなウイルスである。

既知五種肝炎ウイルス中HEVが特にユニークである点を挙げるなら、その宿主域の広さである。ヒト以外のさまざまな動物（ブタなど）からHEVそれ自体あるいはHEV-like virus あるいはHEV抗体が見つかった。他の肝炎ウイルスは専ら霊長類の範囲内にその宿主域が限定されていることに鑑みて、これはHEVのもつ最大の特徴と考えられ、特異な感染経路 (= zoonosis,

後で詳述)の可能性を示唆している。

2. 輸入感染症

E型肝炎はかつて『waterborne hepatitis (水が運ぶ肝炎)』と呼ばれた。熱帯地方では乾期から雨期に移って大雨が降り河川が洪水を起こすと、飲み水が下水で汚染される。ちょうどそのような時期に一致してE型肝炎の集団発生が起こりがちだったのでwaterborneと呼ばれたのである。専ら Afro-Asia 諸国の、水洗便所などの未整備な地域でE型肝炎の流行が見られたから、『E型肝炎＝発展途上国の風土病』というのが従来の常識であり、日米欧のような先進国で時折経験されるE型肝炎は、途上国への旅行者が旅先で感染して持ち帰る『traveler's hepatitis』あるいは『imported infection (輸入感染症)』と見なされてきた。すなわち、E型肝炎ウイルス(HEV)の感染源は「日本国内にはない」と考えられていたのである。

しかし例外も存在した。すなわち、海外渡航歴なくE型肝炎を発症する例が、米国でも欧州でも日本でも散発的に発生してきているのである。輸入感染だけでは説明できないことが過去数年の間にわかってきた。

3. 日本土着株の存在

我が国におけるE型肝炎の常識が変化し始めたのは、2001年、日本固有(あるいは「土着」)HEV株 JRA1 の発見⁴⁾を契機としてである。JRA1は東京都内在住の、海外渡航歴のない男性患者から採取された。その株の塩基配列は従前海外から報告されていた株とは明らかに異なっており、その後、多くの株が国内発症患者から採取され、主に genotype III と IV に属する日本土着のHEV株の一群の存在が明らかとなり(Fig. 1), かくて国内に(も)感染源の存在することが強く示唆されたのである。

4. 眠っていたE型肝炎症例

ひょっとすると我々はこれまでE型肝炎を見落としてきたのかもしれないと思い、従前『原因不明急性肝炎』と診断されていた症例の保存血清を調べてみると、無視できぬ頻度をもって我が国でもE型肝炎が国内発生していたことが判明した。例えば札幌市の2つの病院の調査では、原因不明急性肝炎例のうちの約30%もがE型肝炎だったのである。劇症肝炎による死亡例も存在した。また、古くは1982年の症例(水戸市)からも日本土着株が採取されたので、我が国にHEVが『帰化(土着化)した』のは決して最近のことではないこともわかった。すなわち、我が国では(たぶん欧米諸国でも)これ

Fig. 1. E型肝炎ウイルスの分子系統樹

まで E 型肝炎の大半が見落とされてきた。その理由は、信頼すべき診断系が存在しなかったことにもよるが、「E 型肝炎は輸入感染症であって国内には感染源が存在しない」として本病を我々が等閑視してきたことにもある。

5. 感染経路

HEV の感染様式は原則として fecal oral transmission (糞口感染) である。インドなど HEV の endemic area では「water-borne hepatitis (水が運ぶ肝炎)」と呼ばれ、雨期に河川が洪水を起こした後に上水が下水で汚染されて集団発生の起ることが知られていた。実際、下水を採取して調べてみると HEV RNA がその中に含まれていることが報告されている。しかし衛生環境の整備された先進諸国で発生する散发例については、久しく感染経路が謎のままだった。

その謎が解け始めたのは 1997 年のことである。NIH の Meng らが米国のブタから HEV を検出しクローニングしたのである²⁾。以後世界中の多数の動物種から HEV それ自体あるいは HEV-like virus あるいは HEV 抗体が検出されるに及んで、人畜(獣)共通感染症 (zoonosis) の可能性が俄然濃厚になってきた。動物飼育者に HEV 抗体陽性率が高いという事実や、ブタの HEV 株の塩基配列とヒト株のそれとが居住地ごとに酷似しているというデータなどが、zoonosis を強く示唆した。しかし、直接証拠はなかなか得られなかった。

6. Zoonosis の直接証拠

昨年 5 月、兵庫県の市立加西病院の北嶋直人先生から、「シカのサシミを食べて E 型肝炎になったケースが

あります。肉片も残っていますからご調査を」という相談を受けた。

調査結果⁵⁾ は実に刮目すべきものであった。Table 1 に示すように、この感染事例には 2 家族が関与している。まず、発端となった Family O の長男 (O-1 氏) は、2 月に中国旅行をしていたので、最初は『輸入感染』が疑われ、引きつづく父 (O-2 氏) および弟 (O-3 氏) の発症も『家族内感染』で説明できそうだった。ところが、別の家族 Family H から感染者 (H-6 氏) が出るに及んでは、その可能性が俄然低くなった。そして、この 2 つの家族を結ぶ 1 本の太い線が浮上してきた。『シカのサシミ』の摂取である。

この 2 家族は季節の珍味を互いにオスソワケしあう親しい間柄にあった。今回はそれが鹿肉だったわけである。知り合いの猟師からもらった鹿肉を Family O が Family H にオスソワケした。両家は 2 頭のシカに由来する 3 ロットの鹿肉を 2003 年 2 月 22 日と 4 月 5, 13 日に食べたが、両家の家族全員が均等に食べたわけではない。

さて、この事例が極めて貴重なデータを提供することになった理由は、食べ残しの鹿肉が日付のラベルを貼って冷凍保存されていたからである。鹿肉-1 (2 月 22 日に摂取) は HEV RNA 陽性、鹿肉-2 と -3 (4 月に摂取) は HEV RNA 陰性であった。鹿肉-1 から採取された HEV の塩基配列 (ORF1 の 326 nt) は患者から得られたそれとほぼ完全一致 (患者の 1 例のみ 1 塩基だけミスマッチ) していた。

結局、この事例では、

(1) 2 頭の野生シカ (Sika deer, *Cervus nippon nippon*)

Table 1. 鹿肉のサシミを食べて E 型肝炎を発症した事例の家族調査

	Family O					Family H	
	家族 O-1	O-2	O-3	O-4	O-5	H-6	H-7
年齢/性	44歳/男	69歳/男	42歳/男	38歳/男	35歳/女	61歳/男	30歳/男
関係	発端者	O-1 の父	O-1 の弟	O-1 の弟	O-4 の妻	O-3 の友人	H-6 の息子
2003. 2. 22	鹿肉-1*を食べた (100 g)	(100 g)	(100 g)	(食べず)	(食べず)	(100 g)	(ごく少量)
2003. 4. 5	鹿肉-2*を食べた (100 g)	(100 g)	(100 g)	(100 g)	(100 g)	(100 g)	(100 g)
2003. 4. 13	鹿肉-3*を食べた (食べず)	(100 g)	(100 g)	(食べず)	(食べず)	(100 g)	(100 g)
2003. 4. 16	発熱, 嘔気, 倦怠感 ALT=2163	無症状	無症状	無症状	無症状	無症状	無症状
2003. 4. 25	ALT=394	発熱, 嘔気, 倦怠感 ALT=3906	無症状	無症状	無症状	無症状	無症状
2003. 4. 27	ALT=289	ALT=1605	発熱, 倦怠感, 関節痛 ALT=666	無症状	無症状	無症状	無症状
2003. 4. 29	ALT=201 HEV IgM/G +/+ HEV RNA +	ALT=833 +/+	ALT=455 +/+	無症状 -/-	無症状 -/-	ALT=521 +/+	無症状 -/-
2003. 5. 16	ALT=58	ALT=45	無症状	無症状	無症状	ALT=27	無症状

* 食べ残しの鹿肉-1, -2, -3 のうち鹿肉-1 のみが HEV RNA 陽性であった (2 月 22 日に食べられた鹿肉-1 と、4 月に食べられた鹿肉-2 および -3 は、別の個体に由来する)。

のサシミを2家族が分け合って食べ、

(2) 2頭のシカのうちの1頭の肉片(=鹿肉-1)だけが HEV RNA 陽性で、

(3) 鹿肉-1を相当量食べた人たちだけが HEV に感染し、

(4) それを全くあるいはごく少量しか食べなかった人たちは感染を免れていた。

この事例は、結果的に、『神様がデザインした人体実験』と呼ぶ「コントロールスタディー」になっており、HEV が zoonotic に transmit しうることを裏づける、世界初の直接証拠を提供したのである。幸いにして4人の患者さんたちは重症化することなく回復した。

7. 間接証拠: イノシシ食べて劇症肝炎

同じ頃、鳥取赤十字病院の松田裕之先生から頂戴した手紙には、大意「猪のナマギモを食べて重症肝炎が二人出ました」と書いてあった。松田先生が診た Patient-A は prothrombin time が 17% にまで低下していたにもかかわらず、劇症化することなく軽快退院したが、その患者さん曰く「実は私の友人(=Patient-B)が同様の症状で別の病院に入院したらしい」とのことゆえ、調べてみると Patient-B は鳥取県立中央病院に入院し(主治医は岡田克夫先生)、劇症肝炎で死亡していた。Patient-B の急性期血清が保存されていたので調べてみると、HEV RNA 陽性で genotype は IV 型であった¹⁾。ただしナマギモは保存されていなかったもので、間接証拠でしかない。

8. イノシシの事例はもう1件

後日、今度は長崎県の山奥で、イノシシのバーベキューパーティーに参加した老人会会員の数人が E 型肝炎を発症した。この事例は、国立病院長崎医療センターの矢野公士先生らによって調査されたが、その調査によれば、バーベキューパーティーに参加した13名中12名までもが HEV IgG 抗体強陽性であり、そのうちの5名は肝機能異常を示し、そのうちの2名は入院加療を受けたとの由である。この事例においても「食べ残しの肉片」は保存されていなかったから、間接証拠に留まった。

9. 市販の豚レバーから HEV RNA

野生動物の肉や内臓を食べて感染症に罹患するのは一種『自己責任』の範疇に入るが、市販されている食肉から消費者が感染する場合には、責任の所在が奈辺にあるかなど、難しい問題が存在する。その意味で Yazaki *et al.* の JGV 論文⁶⁾ は驚きと困惑をもって世の中から迎えられた。

この論文によれば、北海道で市販されている冷凍『豚レバー』363個中7個(1.9%)から HEV RNA が検出され、かつ、北海道地域の E 型肝炎患者 10 例中 9 例が発

Table 2. HEV infection が zoonosis であるエビデンス

発生地	食物	感染	備考	文献
兵庫県	鹿のサシミ	分け合って食べた2所帯の4名が発症。食べなかった家族は感染せず。	食べ残しの鹿肉から HEV を検出。塩基配列が患者の HEV と一致。(直接証拠)	丁ら ⁵⁾
鳥取県	猪のナマギモ	一緒に食べた2名が同時に重症肝炎を発症。	1名は劇症肝炎で死亡。(間接証拠)	松田ら ¹⁾
長崎県	猪の BBQ	老人会が猪 BBQ パーティーを開催。参加者12名中11名が感染。	2名が入院。(間接証拠)	*
北海道	豚のレバー	E 型肝炎患者10名中9名が豚レバーを食べていた。	市販の豚レバー 363 品中 7 品(1.9%)から HEV を検出。(間接証拠)	矢崎ら ⁶⁾

*論文未発表(矢野公士: personal communication).

病2週間前から2カ月前の間に豚レバーの摂食歴を保有しており、豚レバーと患者から得られる HEV 塩基配列の相同性は高いから、同地域の HEV 感染は『food-borne』である可能性がある、ということである。

しかし、北海道の別の病院の調査では、E 型肝炎患者における豚レバー摂食歴はそれほど高率ではないし、豚レバーから採れた HEV の genotype 分布(III 型優位)と患者のそれ(IV 型優位)の不一致などの問題もあるゆえに、上記論文の結論は直ちに首肯しうるものではない。もちろん、否定することはもっと難しい。

10. Blood-borne Transmission

HEV の感染経路は主に糞口感染と食感染だが、血行感染(blood-borne transmission)もまれながら存在する。感染初期に HEV は糞便中だけでなく血液にも出現するゆえ、その時期の感染者血液には感染性がある。インドでは輸血後 E 型肝炎が多発しているらしいが、我が国でも 2002 年に 1 例、北海道で確認された。ドナーは不顕性感染で、たまたまウィンドウ期に献血したのである。

おわりに

HEV 感染に関し、現今、エビデンスをもって「食べて危なきモノ」と指弾しうるのは『猪・鹿・豚(イノシカトン)』である(Fig. 2)。しかし今後の調査しだいではもっと増えるかもしれない。

文 献

- 1) Matsuda, H., Okada, K., Takahashi, K. and Mishiro, S.: Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. J. Infect. Dis., 188,

Fig. 2. 食べて危なきモノ「イノシカトン」

944 (2003).

- 2) Meng, X. J., Purcell, R. H., Halbur, P. G., Lehman, J. R.,

Webb, D. M., Tsareva, T. S., Haynes, J. S., Thacker, B. J. and Emerson, S. U.: A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 9860–9865 (1997).

- 3) Reyes, G. R., Purdy, M. A., Kim, J. P., Luk, K. C., Young, L. M., Fry, K. E. and Bradley, D. W.: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, **247**, 1335–1339 (1990).
- 4) Takahashi, K., Iwata, K., Watanabe, N., Hatahara, T., Ohta, Y., Baba, K. and Mishiroy, S.: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology*, **287**, 9–12 (2001).
- 5) Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K. and Mishiroy, S.: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, **362**, 371–373 (2003).
- 6) Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y. and Okamoto, H.: 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).