トピックス

II. 人獣共通感染症

4. E型肝炎

加藤 孝宣 高橋 和明

要 旨

この数年間でE型肝炎に関する常識は大きく変化した。かつては輸入感染症であったはずのE型肝炎は、今や国内感染の頻度が輸入感染を遥かに上回っている。そして国内感染の主な感染経路が動物由来であることが明らかとなってきた。鹿・猪・豚の肉や内臓を非加熱、あるいは不十分加熱状態で食することによりE型肝炎が起こり得る。原因不明の急性肝炎症例ではE型肝炎も選択肢の一つとして認識すべきである。

〔日内会誌 96：2418～2422, 2007〕

Key words：HEV, 急性肝炎, 劇症肝炎, 経口感染

はじめに

E型肝炎ウイルス（HEV）は、1990年Reyesらにより経口感染する流行性肝炎の原因ウイルスとして同定された。当初よりこの疾患はアジアやアフリカの上下水道が未整備で衛生環境の整備が不十分な地域で、散発的もしくは集団発生する急性肝炎として認識されていた。我が国でも、流行性発生の報告はなく、発展途上国を訪れた旅行者が発症する疾患として考えられていた。しかし、近年、海外渡航歴の無いE型肝炎症例が報告され、そのような症例から採取されたHEVが、これまで報告された流行性の肝炎を引き起こした株とは異なる遺伝子型であったことから、国内に以前から土着しているHEVの存在が疑われ、この疾患への関心が高まってきている。

かとう たかのぶ, たかはし かずあき：東芝病院研究部

1. 症例

国内に土着しているHEV感染を疑う発端となった症例は、2000年11月に全身倦怠感、褐色尿、発熱、食欲不振を主訴に入院した海外渡航歴のない62歳の男性患者であった¹⁾。入院時のトランスアミナーゼは2,000IU/lを超え、総ビリルビン値は5mg/dlであったが、安静臥床で速やかな改善を示した。いわゆる典型的な急性肝炎の臨床像であり、通常のA型やB型の急性肝炎と区別できなかった。本症例ではA型やB型、C型肝炎ウイルスのマーカーはすべて陰性であり原因不明の急性肝炎とされていたが、後日の解析で入院時血清よりHEV RNA (hepatitis E virus ribonucleic acid) が検出されE型肝炎と診断された。後にこの患者から採取されたHEV RNA (JRA 1株)の全塩基配列を決定し、既報の配列と比較検討したところ、この患者から分離されたHEVはアジア・アフリカ諸国で大流行を引き起こし

たgenotype 1 や 2 ではなく、1997 年にアメリカから報告されたE型肝炎流行地域への渡航歴の無い患者から分離された株や、アメリカの豚から検出された株が属するgenotype 3 であることが判明した。この症例の感染経路は不明であったが、日本の農場で飼育されている豚からもこのgenotypeに属する株が検出され、人畜共通感染症としての側面が注目されるようになった。

2. 感染経路

その後、動物由来感染と考えられるE型肝炎が続きと報告された。2003 年兵庫県において、野生鹿の肉をサシミにして食べた2家族・7人のうち4人がほぼ同時期に肝炎を発病した。これらの患者から分離されたHEVは残っていた鹿肉中から検出されたHEV RNAの塩基配列と一致しており、これはHEVが、このウイルスを保有する動物の肉を食することにより感染したという直接的な証拠を示した世界で最初の報告であった。

次いで、鳥取県から猪の肝臓を生で食べて感染した二人の重症肝炎患者（内ひとは劇症肝炎にて死亡）がE型肝炎であったことが、また長崎県から猪肉のバーベキューパーティーに参加後に急性肝炎で入院、もしくは肝機能障害を指摘された患者がHEV陽性であったことが報告された。さらに福岡県から猪肉を食べた後に発症したE型肝炎症例が報告されるに至り、猪からヒトへの食肉を介したHEV感染が起り得ることが明らかとなった。福岡県の症例では残っていた猪肉から検出されたHEVと患者から検出されたHEVの塩基配列が一致し、猪肉からヒトへのHEV感染が起こったことの直接的な証拠が得られている。

さらに豚については、本邦で飼育されている豚が非常に高率にHEV感染の既往があることが報告されている。この報告によると、生後2～6カ月までの豚2,500頭の中で約60%がHEV抗体陽性であったが、月齢によりその陽性率は大き

く異なっていた。すなわち生後2カ月齢の豚では抗体陽性率がわずか7%であったのに対し、4カ月齢では87%、6カ月齢では90%に達していた。市場に出荷される豚が、主に6カ月齢で出荷されることを考えると、ほとんどの豚が出荷前に一過性ではあるがHEVに感染していたと考えられる。また北海道のとある病院では、経験されたE型肝炎症例の多くが豚レバーの食歴を有し、豚レバー由来のHEV感染が疑われた。そこで、市販されている豚レバー中のHEV RNAの検出が試みられた。この報告では、北海道内のスーパーマーケット等で市販されている豚レバーを無作為に363個購入し、その中に含まれるHEV RNAを検出したところ、そのうちの7個(1.9%)がHEV RNA陽性であった。以上の様な報告から、日本の野生動物（猪や鹿）や、市販されている食肉（豚肉）中にもHEVが含まれているものが多く存在し、これらの肉を加熱処理をせずに食するとE型肝炎に罹患するリスクがあるのは、もはやまぎれもない事実と考えられる。

食肉以外の感染経路として、インド等の流行地では輸血によるHEV感染が知られている。E型肝炎ではA型肝炎とは異なりヒトからヒトへの経口感染は稀であり、患者家族内での二次感染等は国内では未だ一例も報告されていない。しかしその一方で、輸血によるE型肝炎症例が国内でも報告されている。2002年に報告された輸血後肝炎症例では、ドナー血液と患者血液の双方からHEV RNAが検出された。さらに両者の検体から得られたHEVはそのRNAゲノムの塩基配列が一致し、輸血によるHEV感染が実際に存在したという直接的証拠が得られている。

以上のような結果から、HEV感染を予防するためにはHEV感染が疑われる動物の肉はよく加熱処理してから食すること、献血時にHEVをスクリーニングすることが必要と考えられる。しかし、後に述べる厚生労働省E型肝炎研究班による報告によると、E型肝炎症例で感染経路を推定

図．E型急性肝炎の経過

し得た症例は全体の約40%であり、残りの約60%は感染経路不明である。従って未だ明らかになっていない感染経路の存在も強く疑われる。

3. 診断

E型肝炎の診断確定のためには、HEV RNAもしくはHEV特異的抗体の検出が必要である。HEV RNAの検出系としてはHEVゲノムの5端に設定されたプライマーセットを用いた検出感度の良いPCR (polymerase chain reaction) 法が報告されている²⁾。この方法により血中や糞便中から高感度にHEV RNAの検出が可能であり、また増幅産物をシーケンスすることによりgenotypeも同定できる。RNAを検出する検体としては、血清の方がより取り扱いが簡単であるが、糞便中の方が長期間にわたりHEV RNAが検出され得る(図)。血清中の抗HEV抗体のみで急性E型肝炎を診断する場合には、時系列で抗体力価の変動の確認が必要である。現在、HEV抗体測定系としてIgMクラスとIgAクラスの抗体を検出測定する系が報告されている。急性感染時においては、IgM、IgAともに速やかな上昇を認めるが、回復期における力価の下降はIgMに比べIgAでは鈍い。従って、E型急性肝炎の診断ではIgAよりもIgMの測定の方が優れていると考えられるが、

IgMクラスの抗体測定系はリウマチ因子等による非特異的反応により偽陽性を示すことが問題視されている。IgAクラスの抗体測定系は感度が良く、非特異反応も少ないことが報告されている。いずれの方法でもE型肝炎は診断可能であるが、残念ながら現時点では、RNA検出・抗体検査ともに保険診療で測定可能なものはない。IgAクラスのHEV抗体検出系が、現在のところ唯一保険適用承認が申請されている。

4. 臨床像と疫学

2006年の厚生労働省E型肝炎研究班による大規模な研究報告(国内254症例の解析による)により、我国におけるHEV感染の実態が明らかになった³⁾。

1) 発生率及びgenotype分布の地域差

発生率は西日本より東日本に多発している。中でも北海道が突出して高く、集計された症例の約半数は北海道から報告されている(表1)。また、genotypeの分布にも地域差があり、北海道以外の地域ではgenotype 3が圧倒的多数であったが、北海道ではgenotype 3と4がほぼ同数存在した。genotype 3よりgenotype 4の方が病原性が高いことが知られており、北海道からの症例報告が目立つのはその為と考えられた。geno-

表 1. 日本国内における HEV の genotype と分布

エリア	HEV genotype				合計
	1	2	3	4	
北海道	—	—	58	65	123
東北	—	—	17	1	18
関東・甲信越	5	—	31	12	48
中部・北陸	1	—	7	—	8
近畿	1	—	9	—	10
中国・四国	1	—	7	2	10
九州・沖縄	—	—	9	2	11
合計	8	0	138	82	228

(文献 3 より改変)

表 3. HEV 感染者の年齢と病態

年齢	病態				合計
	不顕性	急性肝炎	重症肝炎	劇症肝炎	
40 歳未満	38	21	3	1	63
40～59 歳	20	70	11	4	105
60 歳以上	12	44	7	11	74
合計	70	135	21	16	242

(文献 3 より改変)

type 1 も検出されているが、その大半は海外への渡航歴を有する患者から得られたものであった。

2) 感染者の性と年齢

我国における HEV 感染者の男女比は約 3.5 : 1 で男性優位である (表 2)。不顕性感染の頻度や肝炎の重症度に性差は認めていない。年齢については不顕性感染は若年者に多く、罹患年齢が高いほど肝炎の重症度も高くなっている (表 3)。

3) HEV genotype と肝炎重症度

HEV の genotype はこれまで 4 種類 (genotype 1 から 4) が報告されているが、国内での感染は主に genotype 3 と 4 であり、genotype 4 が genotype 3 より病原性が高いことが知られている。すなわち不顕性感染では genotype 3 の頻度が高いのに対し、急性肝炎重症例・劇症肝炎症例では genotype 4 の頻度が高くなっている (表 4)。さらに genotype 別の肝機能検査値から肝細胞障

表 2. HEV 感染者の性別と病態

性別	病態				合計
	不顕性	急性肝炎	重症肝炎	劇症肝炎	
女性	18	29	4	4	55
男性	53	106	17	12	188
合計	71	135	21	16	243

(文献 3 より改変)

表 4. HEV の genotype と病態

genotype	病態			合計
	不顕性	急性肝炎	重症肝炎 + 劇症肝炎	
3	52	76	7	135
4	7	48	23	78
合計	59	124	30	213

(文献 3 より改変)

害と肝予備能の低下を見ると、両者ともに genotype 4 に感染した患者で強い肝障害の存在を示す結果であった (表 5)。

5. HEV ワクチン

最近、かねてよりの懸案事項であった HEV ワクチンのトライアルの結果が報告された⁴⁾。この報告によると、ネパールの陸軍兵士に HEV 組み換えタンパクワクチンを三回投与することにより 95% 以上の効率で E 型肝炎の感染を防止し得たということである。このワクチン投与によりすべての HEV の感染を防御できるか否か、また長期的な予防効果が有るか否かについては疑問も残るが、たとえ一時的にせよ感染防御が可能であるならば、感染の高リスク群にある人々や流行地への旅行者などにとっては朗報となるう。

表 5. HEV の genotype と肝機能

検査項目	Genotype 3		Genotype 4	
	n	mean±SD	n	mean±SD
ALT 最高値 (IU/L)	101	1676±1390	75	3048±2501
総ビリルビン最高値 (mg/dL)	80	7.1±8.6	71	11.8±8.9
プロトロンビン時間最低値 (%)	74	79.6±26.3	67	63.3±27.7

(文献 3 より改変)

おわりに

そもそもE型肝炎は一過性感染で死亡率もさほど高くない。しかし、中には重症肝炎・劇症肝炎を引き起こし死に至る症例もある。最も大切なのは、リスクの高い食品（野生動物の肉や豚肉、豚レバーなど）を摂取するときには十分に加熱処理を施すことなど、消費者側に知識の普及を行うことで、新たなE型肝炎の発生を予防することである。また、臨床家としては、E型肝炎は国内で感染発症する疾患であることを認識し、原因不明の急性肝炎を経験した時にはE型肝炎もその診断の候補として考えるべきであろう。E

型肝炎を早期に診断し、これらの症例のなかで重症化する症例を同定することで、早期に適切な治療を施すことが可能になると思われる。

文 献

- 1) Takahashi K, et al: Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287: 9-12, 2001.
- 2) Takahashi K, et al: Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. *Intervirology* 46: 308-318, 2003.
- 3) 阿部敏紀, 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* 47: 384-391, 2006.
- 4) Shrestha MP, et al: Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 356: 895-903, 2007.