



2015年2月11日放送

「E型肝炎ウイルスの感染経路と診断・治療」

自治医科大学 感染・免疫学ウイルス学部門講師
高橋 雅春

はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(HEV)の感染により引き起こされる急性肝炎であり、嘗て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風土病的流行性疾患として位置付けられていました。そして、我が国も含めて先進諸国においては、E型肝炎はアジアや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、殆ど注目されることはありませんでした。

しかしながら1997年に、このような認識を大きく転換させることになる2つの重要な発見がなされました。その第一は、アメリカ合衆国のブタからヒトのHEVに類似したブタHEVが分離されたことです。そして第二の発見は、流行地域への渡航歴のないアメリカの急性肝炎患者がE型肝炎と診断され、前述のブタHEV株と近縁のHEV株が分離されたことです。

これらの発見が発端となって、その後、欧米各国や我が国において、非A非B非C型急性肝炎患者や家畜ブタなどから、流行地域に分布している遺伝子型1型および2型のHEV株とは異なる新しい遺伝子型、即ち3型および4型のHEV株が相次いで分離されました。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た散发性の急性および劇症肝炎患者の一部は、実はE型肝炎であったこと、また、E型肝炎はA型からE型までの5種類のウイルス性肝炎のなかで唯一、人獣共通感染症であることが、最近の十年余りの間に明らかに

E型肝炎は単なる輸入感染症ではない！！

1997年の2つの発見

- 米国のブタからヒトのHEVに類似したブタHEVが分離された。
- E型肝炎と診断された米国の急性肝炎患者から米国のブタから分離されたブタHEV株と近縁のHEV株が分離された。



E型肝炎は2つの側面を持つウイルス感染症である。

- 発展途上国における水系感染による風土病的流行性疾患(遺伝子型1型および2型)
- 先進諸国を含む世界各地における人獣共通感染症(遺伝子型3型および4型)

なりました。即ち、E型肝炎は発展途上国における水系感染による風土病的流行性疾患および先進諸国を含む世界各地における人獣共通感染症という2つの側面を持つウイルス感染症であることが分かりました。

我が国におけるE型肝炎患者の特徴

これまでに我々が解析した北海道から沖縄までの国内感染E型肝炎患者について集計したところ、(1)患者は全国的に発生しているが、偏りがあり、北海道の患者が全体の1/3を占め、次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)男性患者が全体の約80%を占める；(3)中高年の患者が多く、50歳以上の患者が約70%を占める；(4)患者の約11%は重症型肝炎、約4%は劇症肝炎と診断され、死亡例も認められた；

(5)原因HEVの遺伝子型は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；(6)4型HEVの感染患者は3型の患者よりも統計学的に有意な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る；というような特徴が明らかになりました。

我が国におけるE型肝炎患者の特徴

肝炎	地方	患者数	男性 (%)	年齢		診断			遺伝子型				
				平均値 ±標準偏差	範囲	急性 肝炎	急性肝炎 重症型	劇症 肝炎	1型	2型	3型	4型	3型 +4型
国内 感染	北海道	65	53 (82%)	56.5 ± 13.1	25-86	56	7	2	0	0	14	51	0
	東北	60	48 (80%)	56.5 ± 12.1	18-82	50	7	3	0	0	52	8	0
	関東	35	24 (69%)	57.3 ± 14.9	28-78	30	3	2	0	0	29	5	1
	中部	17	14 (82%)	52.7 ± 11.0	28-71	17	0	0	0	0	12	5	0
	近畿	16	15 (94%)	59.1 ± 11.0	36-77	11	5	0	0	0	16	0	0
	中国・四国	2	1 (50%)	73.5 ± 12.0	65-82	2	0	0	0	0	2	0	0
	九州・沖縄	4	4 (100%)	62.0 ± 10.9	48-72	4	0	0	0	0	3	1	0
	小計	199	159 (80%)	56.8 ± 12.8	18-86	170	22	7	0	0	128	70	1
輸入+		8	8 (100%)	37.9 ± 14.1	23-58	7	0	1	5	0	0	3	0
	合計	207	167 (81%)	56.1 ± 13.3	18-86	177	22	8	5	0	128	73	1

†インド、ネパール、中国、ベトナム、バングラデシュからの帰国者

Hepatology Research 2014; 44: 43-58 より改変して引用

遺伝子型3型および4型HEV感染患者の比較

項目	遺伝子型3型 (n=128)	遺伝子型4型 (n=74)	P-value
年齢	56.4 ± 13.0	57.5 ± 12.3	NS
男性	98 (76.6%)	64 (86.5%)	NS
劇症肝炎	1 (0.8%)	6 (8.1%)	0.0191
ALT 最高値 (IU/L)	2310 ± 1800	2979 ± 1887	0.0026
総ビリルビン 最高値 (mg/dL)	6.9 ± 8.2	10.2 ± 7.9	<0.0001
プロトロンビン時間 最低値 < 60%	25 (19.5%)	26 (35.1%)	0.0139
HEV RNA 濃度 (copies/mL)			
発症後 0-30日 (n=199)	2.0 × 10 ⁶ ± 1.1 × 10 ⁷	2.6 × 10 ⁶ ± 1.1 × 10 ⁷	0.0113
発症後 0-10日 (n=154)	1.3 × 10 ⁶ ± 3.9 × 10 ⁶	3.4 × 10 ⁶ ± 1.3 × 10 ⁷	0.0130

Hepatology Research 2014; 44: 43-58 より改変して引用

HEVの感染経路

熱帯・亜熱帯地方のE型肝炎流行地域では、患者の糞便中に排泄されたHEVが水系を介して伝播する糞口感染が主たる感染経路であると考えられます。一方、先進諸国においては、HEVの感染経路を考える上でHEVが人獣共通感染ウイルスであることが大変重要な意味を持ち、家畜ブタやイノシシ・シカ等の野生動物がヒトへのHEV感染のリザー

バーとなっています。

我々は北海道から沖縄まで、全国1道20県の117農場のブタ3925頭の調査を行い、全ての道県および全体の93%にあたる109農場でHEV感染既往のあるブタの存在を確認し、ブタのHEV汚染が全国規模で広がっていることを示しました。

それではブタとヒトとを結びつける物は何なのでしょう？我々はE型肝炎患者数が多い北海道および三重県において食用として市販されているブタレバーの調査を行い、それぞれ約2%および約5%がHEVに汚染されており、その塩基配列は同じ地域のE型肝炎患者から分離されたHEV株と最大で100%一致していたことを示しました。そして、このHEV陽性ブタレバーのホモジネートをHEVの培養細胞感染系に接種したところ、培養上清中に子ウイルスが産生されたことより、食用として市販されているブタレバー中のHEVは感染性を有しており、HEV陽性ブタレバーを非加熱または不十分な加熱で喫食することが、HEV感染の重要な危険因子であることを明らかにしました。

実際、北海道ではE型肝炎患者の69%に発症前のブタレバー・ホルモンの喫食歴がありました。2012年に食品衛生法によりウシのレバ刺しの販売・提供が禁止されて以来、代替品としてブタのレバーを生で食べさせる店があると聞きますが、とんでもないことです。ブタのレバーやホルモンは必ずよく火を通して召し上がってください。

ブタの他にも野生のイノシシやシカの肉や内臓の喫食後の急性お

我が国のブタにおけるHEV感染の実態

調査対象：全国1道20県（北海道～沖縄）、117農場のブタ3925頭
結果：調査した全21道県、93農場（93%）においてHEV感染既往の指標であるIgGクラスHEV抗体陽性のブタを確認

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	509/1060 (48%)	145/1060 (14%)
4	583/680 (86%)	34/360 (9%)
5	732/883 (83%)	2/383 (1%)
6	326/386 (84%)	0/386
合計	2242/3925 (57%)	192/2785 (7%)†

† HEV RNA 陽性の192頭中、180頭は遺伝子型3型、12頭は4型に感染

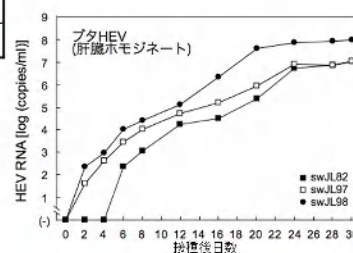
Hepatology Research 2014; 44: 43-58 より改変して引用

ブタのHEV感染は全国規模で蔓延している

市販のブタレバーのHEV汚染状況の実態

調査地	市販ブタレバー 調査数	HEV陽性
北海道	363	7 (1.9%)†
東京	260	7 (2.7%)
三重	243	12 (4.9%)†

† 患者由来株との塩基配列の一致率は最大で100%



市販されているブタレバーの一部は感染性のあるHEVに汚染されており、ヒトへの感染源となっている。

国内感染E型肝炎の感染原因の推定

地方	患者数	発症前2ヶ月以内の喫食歴				ブタおよびその肉・内臓との接触	不明
		ブタレバー・ホルモン	イノシシの肉・内臓	シカの肉・内臓	生貝		
北海道	65	45 (69%)	0	1 (2%)	4 (6%)	0	17 (26%)
東北	60	9 (15%)	3 (5%)	1 (2%)	3 (5%)	4 (7%)	42 (70%)
関東	35	13 (37%)	0	2 (6%)	4 (11%)	0	19 (54%)
中部	17	1 (6%)	5 (29%)	1 (6%)	0	0	11 (65%)
近畿以南	22	7 (32%)	4 (18%)	1 (5%)	2 (9%)	0	12 (55%)
合計	199	75 (38%)	12 (6%)	6 (3%)	13 (7%)	4 (2%)	101 (51%)

Hepatology Research 2014; 44: 43-58 より改変して引用

- 北海道の患者の69%は発症前2ヶ月以内にブタレバー・ホルモンの喫食歴あり。
- 全国的には約半数は原因不明。

よび劇症 E 型肝炎症例、二枚貝の喫食との関連が疑われる症例などが報告されています。しかしながら、全国的には E 型肝炎と診断された患者の約半数は原因と推察される食材が特定できていません。

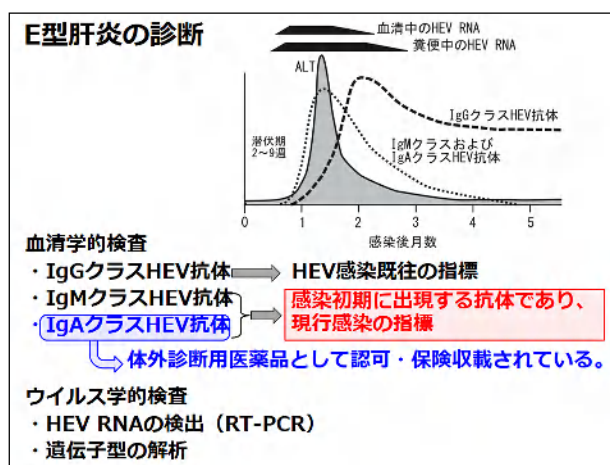
また、非常に稀なケースではありますが、日本においても輸血による HEV 感染例が報告されており、E 型肝炎患者が最も多い北海道では献血された血液について、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスおよびヒト免疫不全ウイルスに加えて HEV のスクリーニング検査も実施されています。

E 型肝炎の診断

E 型肝炎の診断は血清学的診断およびウイルス学的診断に大別されます。

血清学的診断とは感染に対する免疫応答として患者の血清中に産生される抗体を検出する方法であり、HEV 感染の急性期に血清中に出現する免疫グロブリンである IgM クラスまたは IgA クラスの HEV 抗体を検出します。現在、我が国においては酵素免疫測定法による IgA クラス HEV 抗体検出試薬が体外診断用医薬品として認可され、保険収載されており、検査センターで測定することができます。急性肝炎患者の鑑別診断のためには、A 型、B 型および C 型肝炎の検査のみならず、E 型についても同時に検査を実施することが重要です。

一方、E 型肝炎のウイルス学的診断では遺伝子型 1 型～4 型の HEV 株間で遺伝子の塩基配列の保存性が高い領域に設定されたプライマーを用いた RT-PCR 法により、患者の血清中または糞便中の HEV RNA を検出します。この検査は非常に高感度で特異性が高く、保険収載はされていませんが、研究機関や一部の検査センターで測定することが可能です。血中の HEV 量は通常発症前にピークに達し、その後は急速に低下して陰性化しますので、HEV RNA を検出するためには初診時など発症からできるだけ近い時期の検体を確保することが重要です。また、PCR の増幅産物の塩基配列を解析することにより、原因 HEV の遺伝子型を特定することができます。我が国に常在している HEV の遺伝子型は 3 型および 4 型ですが、前述のとおり、4 型 HEV の感染患者は 3 型の患者よりも重症化し易く、劇症化率も高いことより、遺伝子型解析は病気の予後を推測するための一助となります。



E 型肝炎の治療

E 型肝炎は self-limiting な急性肝炎のみならず、致死率が高い劇症肝炎、免疫抑制

状態での持続感染による慢性肝疾患への進行という多様な病態を辿ります。軽症の場合には経過観察や症状に応じた保存的療法により症状は軽快し、HEVは排除されて治癒します。一方、劇症肝炎症例および劇症化が懸念される重症症例に対しては、血漿交換療法や血液濾過透析などの人工肝補助療法および肝移植が行われますが、E型劇症肝炎の救命率は低いのが現状です。

免疫能が正常な宿主ではHEV感染は一般に一過性で終息し、慢性化することはありません。

しかしながら、肝臓や腎臓などの臓器移植患者、幹細胞や骨髄の移植患者、ヒト免疫不全ウイルス感染者におけるE型肝炎の慢性化が2008年以降、欧米諸国から報告され、免疫抑制状態にある患者ではHEVが排除されずに持続感染し、急速に慢性肝炎から肝硬変へ進行することが明らかになりました。このようなE型慢性肝炎の治療法としてはインターフェロン療法やリバビリンの単独療法が有効であることが報告されています。

E型肝炎の治療

軽症：

経過観察や症状に応じた保存的療法により症状は軽快し、HEVは排除されて治癒する。

劇症肝炎および重症肝炎：

血漿交換療法や血液濾過透析などの人工肝補助療法および肝移植が行われるが、E型劇症肝炎の救命率は低いのが現状である。

E型慢性肝炎：

免疫抑制状態にある患者ではHEVが排除されずに持続感染し、急速に慢性肝炎から肝硬変へ進行する。このようなE型慢性肝炎の治療法としてはインターフェロン療法やリバビリンの単独療法が有効であるとされている。

おわりに

E型肝炎が稀な輸入感染症と考えられていたのは既に過去の話です。現在E型肝炎は感染症法により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います。ウイルス性の急性肝炎が疑われる患者にはA型、B型およびC型と同様にルーチンに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す。

E型肝炎のほとんどは土着ウイルスによる国内感染である！！

我が国にも土着のHEV株（遺伝子型3型および4型）が常在し、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、急性および劇症肝炎の原因になっている。



E型肝炎は感染症法で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いる。HEV抗体検出試薬が体外診断用医薬品として認可・保険収載されており、ウイルス性の急性肝炎が疑われる患者には鑑別診断としてA型、B型およびC型と同様にルーチンにE型の検査を実施すべきである。