

# 病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

Vol.35 No. 1 (No.407)

2014年 1月発行

国立感染症研究所  
厚生労働省健康局  
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター  
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1  
Tel 03 (5285) 1111

(禁 無断転載)

E型肝炎の概要と検査法 3, 人獣共通感染症としてのE型肝炎 4, E型肝炎・北海道札幌地区での観察 5, 北海道内献血者におけるHEV感染の状況 7, 都内一般病院で経験した急性肝炎症例と市販食品からの多様なHEV RNA 検出 8, イノシシ、シカおよびブタのHEV感染状況調査: 熊本県 9, 動物由来E型肝炎ウイルス 10, 韓国と台湾におけるE型肝炎の疫学的状況 12, E型肝炎の慢性化, 肝外病変 13, 日本脳炎患者の発生: 三重県 14, 2013年沖縄県西表島で発生したレプトスピラ症 14, トライアスロン参加後に感染したと推定されたレプトスピラ症 1例: 静岡県 16, 野菜サラダを原因食品とした *Yersinia enterocolitica* O8 食中毒事例: 東京都 17, 風疹の流行状況および対策: 鹿児島県 17, 2013年エコーウイルス9型による無菌性髄膜炎の地域流行: 東京都 19, 南半球における2013年インフルエンザシーズン概要 20, チフス菌・パラチフスA菌のファージ型別成績 21

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

## <特集> E型肝炎 2005~2013年

E型肝炎は、ヘペウイルス科 (*Hepeviridae*) ヘペウイルス属 (*Hepevirus*) のE型肝炎ウイルス (HEV) の感染による急性肝炎である。潜伏期は平均6週間といわれている。臨床症状は発熱, 全身倦怠感, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛等の消化器症状を伴い, 黄疸が認められるが, 不顕性感染もある。臨床症状はA型肝炎との共通点が多い。致死率 (1~2%) はA型肝炎より10倍ほど高い。従来は慢性化しないとされてきたが, 免疫不全状態にある患者のE型肝炎感染が慢性感染を引き起こすことがある (本号 3 & 13 ページ)。感染経路は, いわゆる途上国では患者の糞便中に排泄されたウイルスによる経口感染が主で, 常時散発的に発生しており, 時に飲料水を介する大規模集団発生が報告されている。一方, 日本をはじめ世界各地で, E型肝炎は動物由来感染症 (本号 4 ページ) として注目されている。

HEVの血清型は1つと考えられ, 遺伝型は現在4つ (G1~G4) が知られている。途上国でヒトの地域流行を起こすウイルスは主にG1である。先進国では主に

G3とG4の散発的な報告があるが, 大規模集団発生の報告はない。またG3およびG4は, ブタやイノシシにも感染することが明らかになっている。

わが国ではE型肝炎は, 1999年4月から感染症法に基づく全数把握の4類感染症「急性ウイルス性肝炎」として全医師に診断後7日以内の届出が義務付けられた。その後2003年11月の同法改正に伴い, 「E型肝炎」として独立した4類感染症となり, 診断後直ちに届出が必要な疾患となった (届出基準は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-01.html>)。

経時的発生状況: 感染症発生動向調査において2005年1月~2013年11月にE型肝炎と届出された患者は626例であった (2013年11月27日現在, 表1)。2005~2011年は年間42~71例の報告であったが, 2012年以降は年間100例を超えている (図1)。国内で感染したと推定された患者 (国内例) の割合は2005~2008年には71~79%であったが, 2009年以降は86~94%に増加している (図1)。

性別年齢分布: 男性502例 (推定感染地: 国内425例, 国外68例, 不明9例), 女性124例 (国内107例, 国外13例, 不明4例) と, 国内例, 国外例とも圧倒的に男性が多い (IASR 26: 261-262, 2005)。国内例は男女ともに

表1. E型肝炎患者届出に記載された診断検査法\*

診断年	遺伝子検出		抗体検出		報告数
	PCR	IgM	IgA	IgG	
2005	13 (31%)	33 (79%)	-	-	42
2006	26 (37%)	59 (83%)	-	-	71
2007	13 (23%)	50 (89%)	-	-	66
2008	28 (62%)	25 (56%)	-	-	45
2009	51 (93%)	9 (16%)	-	-	55
2010	62 (94%)	13 (20%)	1 (2%)	-	66
2011	52 (85%)	10 (16%)	5 (8%)	-	61
2012	45 (37%)	23 (19%)	69 (57%)	-	121
2013	13 (12%)	6 (6%)	96 (88%)	-	109
合計	303 (48%)	228 (36%)	171 (27%)	-	626

\*複数の診断方法が記載された例を含む  
(感染症発生動向調査: 2013年11月27日現在)

図1. E型肝炎患者報告数, 2005年1月~2013年11月

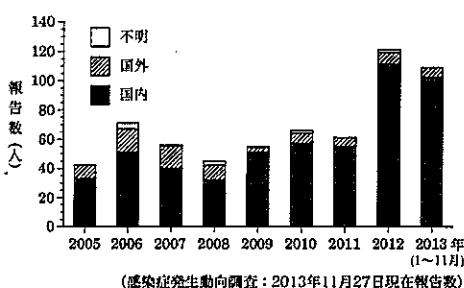
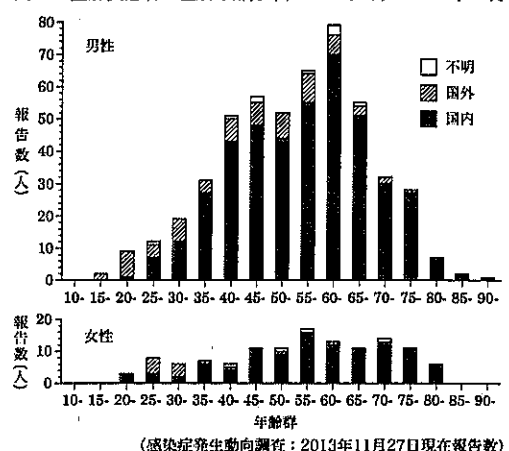


図2. E型肝炎患者の性別年齢分布, 2005年1月~2013年11月



(特集つづき)

図3. 都道府県別E型肝炎患者報告状況, 2005年1月~2013年11月 (感染症発生動向調査: 2013年11月27日現在報告数)

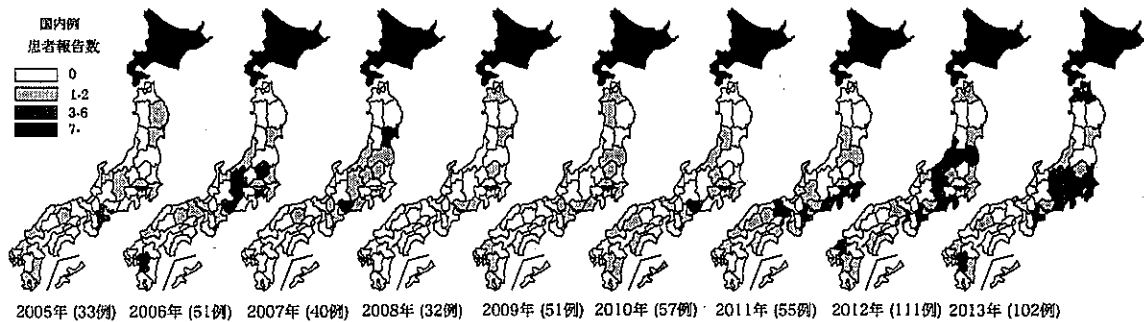


表2. E型肝炎の推定感染地, 2005~2013年

国	内	外
中国	34	
インド	14	
ネパール	8	
バングラデシュ	7	
タイ	5	
香港	3	
ベトナム	3	
ミャンマー	1	
韓国	1	
パキスタン	1	
米国	1	
スペイン	1	
2カ国以上	2	
不明*	13	
計	626	81

\*国内・国外を特定できない3例を含む  
(感染症発生動向調査: 2013年11月27日現在)

中高年が多いのに対し, 国外例は幅広い年齢から報告されている (前ページ図2)。

診断検査法と遺伝子型 (本号3ページ): 確定診断した検査法は, 2005~2013年はRT-PCR法による遺伝子検出が626例中303例 (48%), ELISA法によるIgM抗体検出が228例 (36%), IgA抗体検出が171例 (27%)であった (重複を含む) (前ページ表1)。2011年10月にE型肝炎のIgA抗体検出キットが保険適用となり, 2012年以降IgAによる診断が大きく増加している。2013年には感染症発生動向調査の届出基準の検査方法にIgAが追加された。

遺伝子型が報告された86例の内訳は, G1が2例 (国内1例, 国外1例), G3が39例 (国内36例, 不明3例), G4が45例 (国内40例, 国外5例) で, G2の報告はなかった。

推定感染地: 国内532例について都道府県別報告状況を図3に示す。2005年~2013年11月までに42都道府県から報告されている。北海道では毎年報告があり (本号5 & 7ページ), 国内例の34%と最も多く, 次いで東京都からの報告が多い (14%)。国外81例の主な推定感染地はアジアで, 中国が最も多く (42%), インド (17%), ネパール (9.9%) と続く (表2)。

推定された感染経路: 2005年~2013年11月に報告された626例のうち, 推定感染経路の記載があった国内250例中, 肉類の喫食が大部分であった。ブタ (肉やレバーを含む) が88例 (35%), イノシシ60例 (24%), シカ33例 (13%), ウマ10例 (4.0%), 貝 (牡蠣など) 11例 (4.4%) など, その他に動物種不明の肉 (生肉, 焼肉

など) あるいはレバーがそれぞれ37例 (15%), 24例 (9.6%) であった (重複を含む)。それ以外に, 動物の調理・解体・処理などが感染原因と推定されたものが4例あった。国外17例中では, 生水・井戸水などの飲料水6例 (35%), ブタあるいは動物種不明の肉の喫食が各4例 (24%) 記載されていた。

動物でのHEV感染状況: ブタのHEV感染が世界各地で報告されている。日本国内の調査でも2~3カ月齢のブタの糞便からHEV遺伝子が高率に検出され, 出荷時のブタ (6カ月齢) の抗体保有率は90%以上であった。HEV遺伝子は, 出荷されているブタレバーからも検出されていた (本号4 & 8ページ)。また, 日本の野生イノシシの抗体保有率 (34%) はブタより低い, HEVが広く侵淫していることが明らかにされている。

一方, 日本では感染源の1つと考えられているシカからはHEV遺伝子の検出報告はなく, 熊本県で実施された調査でも, シカ (肝臓・血液・筋肉) からはHEVは検出されなかった (本号9ページ)。また, ウシ, ヒツジ, ヤギなどの動物からも, HEV遺伝子の検出報告はない (本号10ページ)。

最近, ヒトへの感染性についてはまだ明らかでないものの, HEVと同じくヘペウイルス科に属すると考えられるウイルスが, ラット, ウサギ, コウモリ, フェレットなどからも検出されている (本号10ページ)。

HEV感染予防: 厚生労働省は, 平成16 (2004) 年には通知を发出し注意喚起している (平成16年11月29日食安監発第1129001号医薬食品局食品安全部監視安全課長通知 <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/kanshi/041129-1.html>)。ホームページに「食肉を介するE型肝炎ウイルス感染事例について (E型肝炎Q & A)」を掲載し, ブタならびに野生動物の肝臓・生肉喫食を避け, 十分加熱調理して喫食することの必要性を狩猟者, 食肉関係者および消費者向けに訴えてきた。国民全体に感染のリスクについてより一層の周知徹底が重要であると思われる。また, 流行地へ渡航する際のE型肝炎予防には, A型肝炎同様, 飲み水に注意し, 加熱不十分な食品の喫食を避けることが必要である。なお, E型肝炎ワクチンは日本においては基礎研究段階である。

## <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型肝炎は発展途上国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はヘペウイルス科 (*Hepeviridae*)、ヘペウイルス属 (*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型肝炎の臨床的な特徴

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を伝播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. ウエ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侵淫しており、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は広く侵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る(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侵淫しているが、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

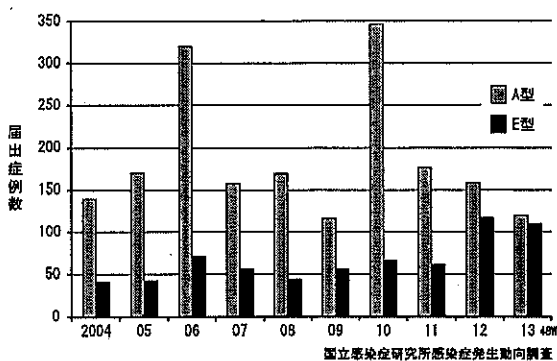


図1. 4類感染症として届出されたE型肝炎症例数の年次推移

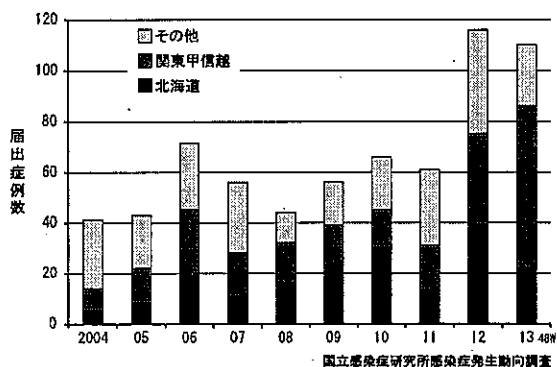


図2. 北海道および関東甲信越からのE型肝炎届出数の推移

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、「国内最大の高浸淫地域」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)

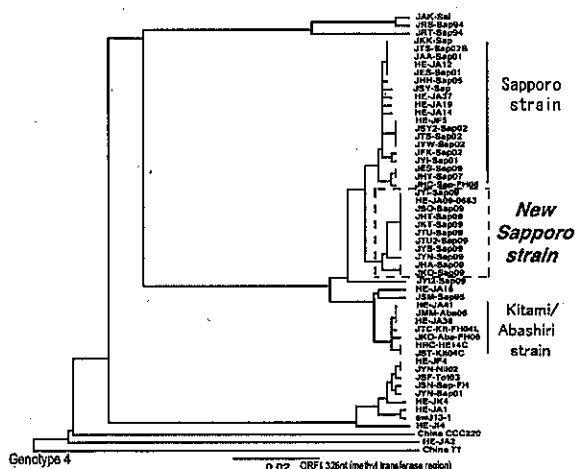


図3. 2009年秋に観察された札幌圏E型肝炎ウイルス

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うことが出来る。

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・重症化しやすいためと考えられる<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。この中には北海道土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

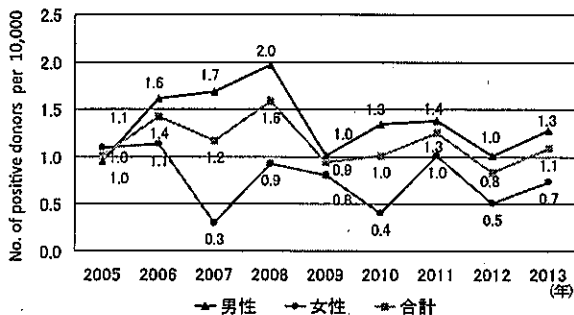


図1. HEV NAT陽性率の年次推移  
Jan. 2005 - Nov. 2013, 北海道

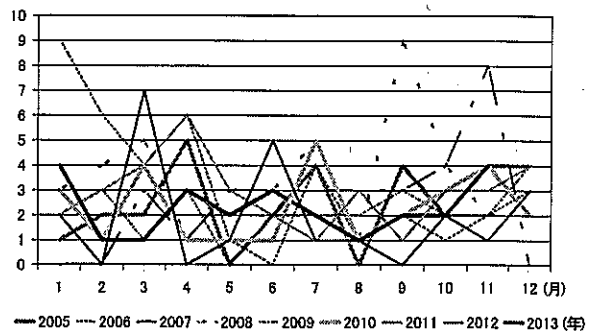


図2. HEV NAT陽性者の月別発生数  
Jan. 2005 - Nov. 2013, 北海道

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し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週前にイノシシ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



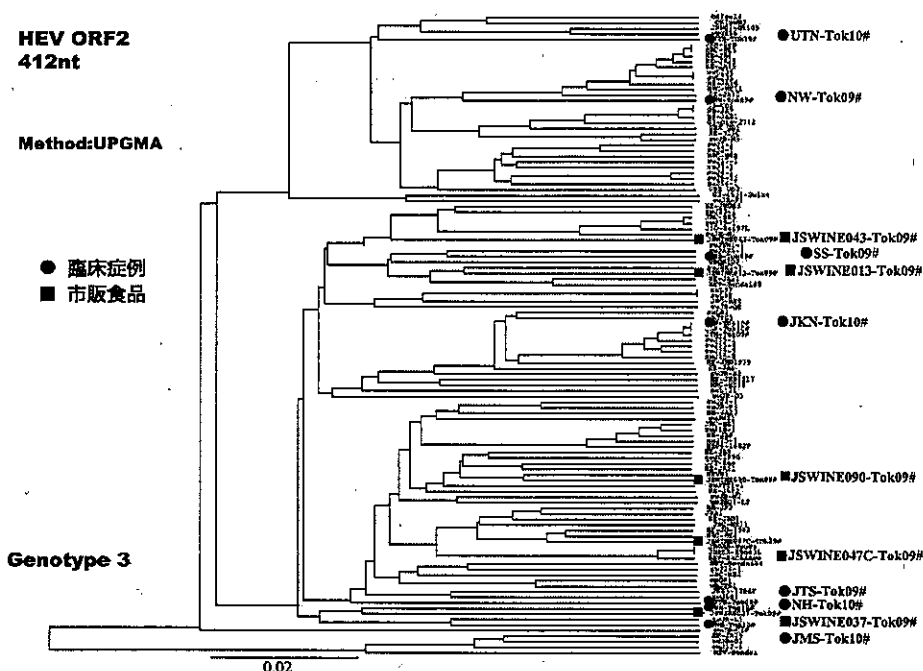


図1. 臨床症例および市販食品から検出されたHEVの系統樹解析

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、都内いづ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、ダイレクトシーケンス後、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%

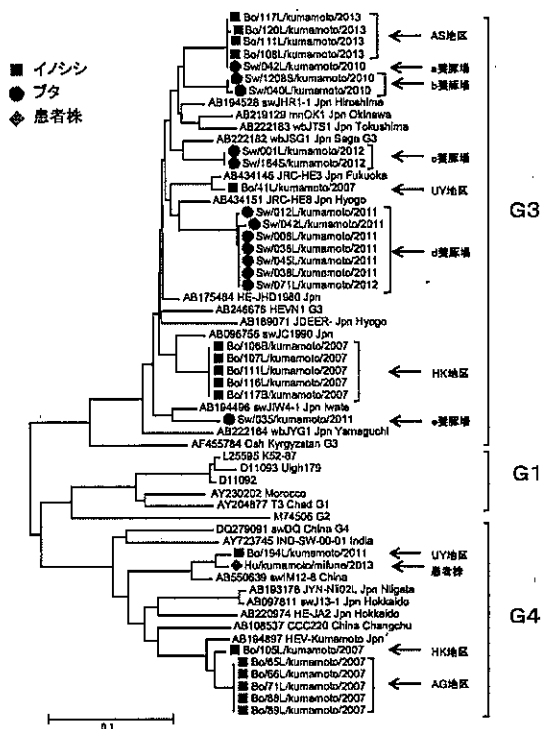


図. イノシシおよびブタから検出されたHEVの系統樹

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法人中部猟蹄会西日本 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 型肝炎症例では、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ペウイルス科 (*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。医療従事者はおそらく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 型肝炎などとともに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

#### <速報>

##### 三重県内における日本脳炎患者の発生

2013年9月、三重県内で日本脳炎患者の発生をみたので、その概要について報告する。

症例は三重県在住の70代女性で海外渡航歴はない。日本脳炎ワクチン接種歴は不明。2013年9月初旬頃より38°C前後の発熱を認め、食欲不振があった。発症後7日目に朝からより一層の高熱感を感じており、夕方に痙攣を伴い倒れていたため救急車で伊勢赤十字病院に搬送された。搬送時の症状は発熱(42°C)、意識障害があり、入院措置となった。入院時の血液所見はWBC 12,600/ $\mu$ lであり、分画では好中球89.6%と高値、リンパ球5.9%と低値を示していた。CRPは0.66 mg/dl、CKは2,994 IU/l、LDHは380 IU/lといずれも高値であった。髄液検査においては細胞数1,176/ $\mu$ l、糖量86 mg/dl、総蛋白量146 mg/dlと、これら項目が高値を示していた。MRIによる検査では大脳・脳幹に異常信号域の多発を認めた。以上の所見から日本脳炎等を疑い三重県保健環境研究所に検体(血液、血清、髄液)が搬入された。

三重県保健環境研究所において国立感染症研究所(感染研)病原体検出マニュアルに基づきRT-PCR法による日本脳炎ウイルス遺伝子の検出を実施したところ、髄液よりNested PCRで約330bpの増幅産物が確認された。また、感染研より供与されたIgM-Capture ELISAキットを用いた抗体検出により、髄液中および血清中から抗日本脳炎ウイルスIgMが検出された。確認のため感染研において実施された同法でも髄液中および血清中から抗日本脳炎ウイルスIgMが検出され、日本脳炎と診断された。患者は11月時点でも依然として意識障害等が継続した状態である。

日本脳炎はコガタアカイエカ等を介したヒトとブタの人獣共通感染症である。1954年以降、不活化ワクチンの普及により患者数は激減し、また、ヒトにおけるウイルス感染後の発病率が1,000人に約1人程度と低率であることから、現在の日本国内では年間数例の患者発生に留まっているものの、発症すると致死率は約30%と非常に高く、また、生存例のほぼ半数に重篤な後遺症が残るとされる。今回の症例については、患者居住地域近隣に養豚場は存在しておらず、ウイルス保有蚊がこの地域に多く存在していたとは考えにくい。

また、当該地域は日本紅斑熱の患者発生が認められているため、当該患者も日常からマダニ咬傷等に十分注意し、肌の露出等が無いようにしていたとのことであるが、8月下旬に彼岸用のシキミ等採取に軽装で入山しており、その時に蚊刺咬をうけた可能性も考えられた。なお、三重県で実施している日本脳炎流行予測調査事業では9月に肉用豚の抗日本脳炎抗体が検出されており、ウイルス保有蚊が現在も三重県内に存在していることが示されている。日本国内においては近年の日本脳炎患者数は年間数例と少ない傾向にあるものの、発症した場合の致死率および後遺症の発生率等を考えると、ワクチンによる疾病予防、特に抗体保有率の低下が著しい50代への追加接種も検討すべきと思われる。ワクチン接種勧奨差し控えの影響を受けた小児への対策については、2010(平成22)年度から順次積極的勧奨が再開され、抗体保有率が上昇してきている。また、コガタアカイエカ等、蚊に対する刺咬を防ぎ日本脳炎ウイルス曝露の機会を減らす対策も必要と考えられる。

三重県保健環境研究所

赤地重宏 楠原 一 矢野拓弥 小林隆司

西中隆道

伊勢保健所

豊永重詞 寺添千恵子 大西由夏 鈴木まき

伊勢赤十字病院 坂部茂俊

国立感染症研究所 高崎智彦

#### <国内情報>

##### 2013年に沖縄県西表島で発生したレプトスピラ症

2013年の夏季に沖縄県西表島の河川を感染源とするレプトスピラ症が多発したので、その概要を報告する。

同年6~10月、八重山地域の医療機関からレプトスピラ症を疑う症例の検査依頼が当研究所に、また西表島を旅行後に本土で発症した観光客の検査依頼が横浜市および岩手県から国立感染症研究所にあり、PCR検査、抗体検査および分離菌の同定検査を実施した。

実験室診断によりレプトスピラ症が確定した8例を次ページ表1に示す。陽性者の年齢は、10代、20代および40代が各2名、50代および60代が各1名で、性別は全員男性であった。感染月日が明らかな4例の潜伏期間は、5~11日であった。感染地域は8例とも西表島で、川や滝でのレジャー活動または労働が感染機会と推定された。検査結果は、血液から菌が分離された症例が4例、抗体検査またはPCR検査で陽性と診断された症例が4例であった。感染血清群は、Pyrogenesが5例、Hebdomadisが2例、Grippotyphosaが1例であった。PCR検査を実施した6例中5例が陽性であったが、そのうち4例は血液または尿のどちらか一方が陽性であった。また、両方とも陰性であった1例