

E型肝炎の最近の話題

石井孝司(国立感染症研究所・ウイルス第二部)



肝炎ウイルス

Virus	HAV Picornaviridae RNA	HBV Hepadnaviridae DNA	HCV Flaviviridae RNA	HDV Deltaviridae RNA	HEV Hepeviridae RNA
電顕写真					
感染源	便	血液/血液製剤	血液/血液製剤	血液/血液製剤	便
感染経路	糞口	経皮/経粘膜	経皮/経粘膜	経皮/経粘膜	糞口
慢性化	no	yes	yes	yes	no
ワクチン	yes	yes	no	no	no

E 型 肝 炎

臨床と疫学の特徴

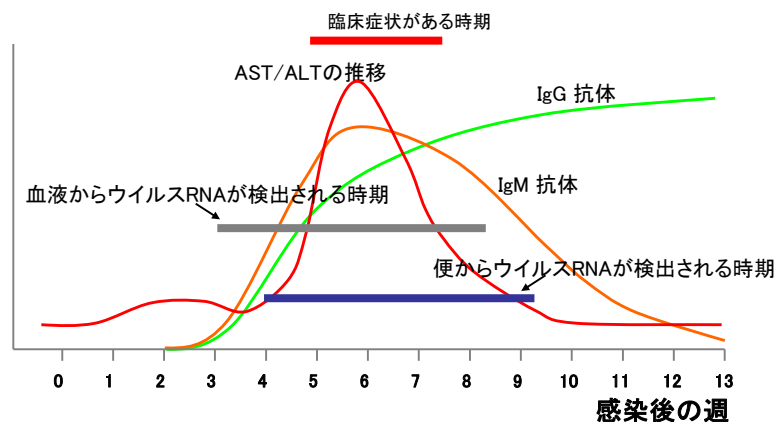
- ・ 経口伝播型、多くは 汚染された飲料水が原因である
- ・ 自然治癒型、黄疸性の疾患である
- ・ 時に劇症化する
- ・ 全世界に分布する
- ・ 妊婦で高い死亡率を示す

潜伏期間

- ・ 感染後の潜伏期間は15～50日、平均6週間

臨床症状

- ・ E型肝炎の典型的な症状である黄疸は、発症してから0～10日目にはっきり現れる
- ・ この時期にAST値とALT値は著しく上昇し、血液を検査すると抗HEV-IgG抗体とIgM抗体がともに検出される。発症前後の血液と糞便からHEVのRNAをRT-PCRで検出可能
- ・ 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



E型肝炎ウイルスの分子生物学的特徴

科 : *Hepeviridae*

属 : *Hepevirus*

ウイルス粒子:

直径27 nm 正20面体
脂質二重膜を持たない

ウイルス遺伝子:

プラス一本鎖RNA, 約7.5 kb
5'末端はcap構造、3'末端はpoly(A)
三つの ORFsをもつ

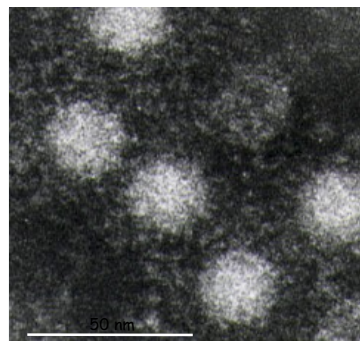
ウイルス蛋白:

構造蛋白 : ORF2

非構造蛋白: ORF1

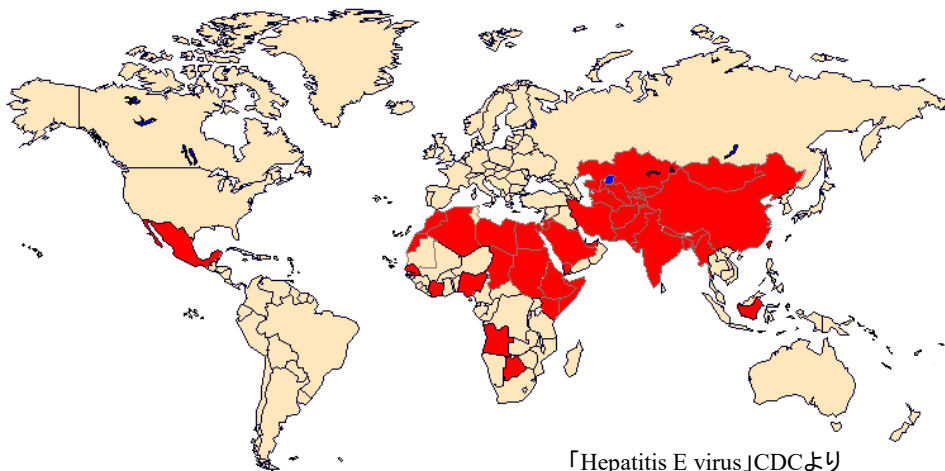
メチルトランスフェラーゼ, プロテアーゼ, ヘリカーゼ,
RNA依存性 RNAポリメラーゼ

機能不明 : ORF3

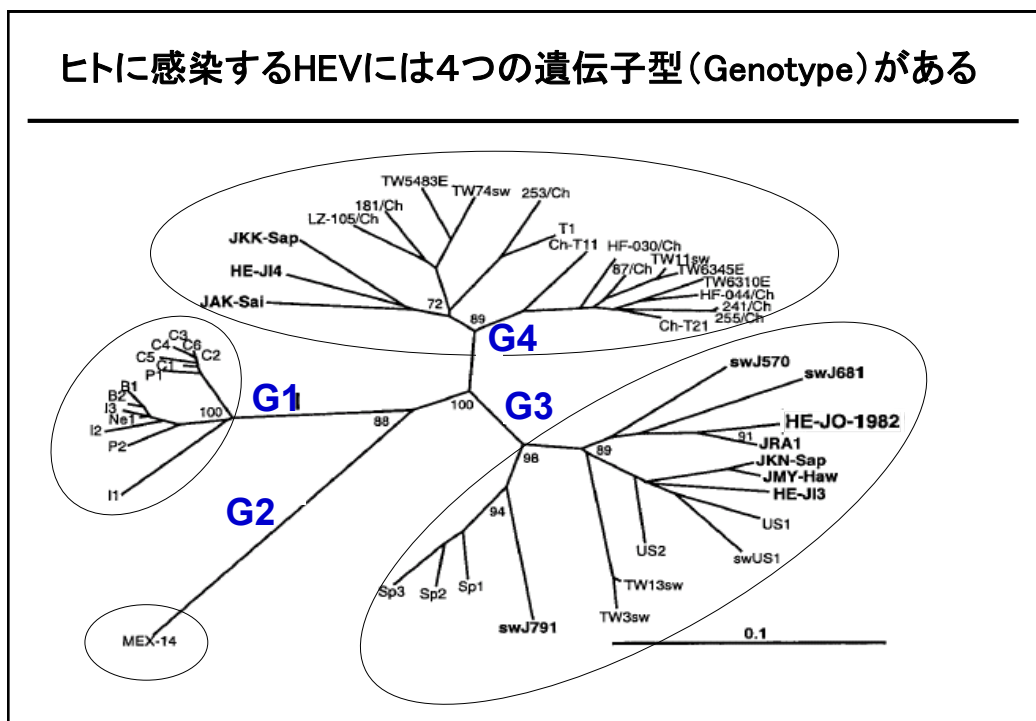
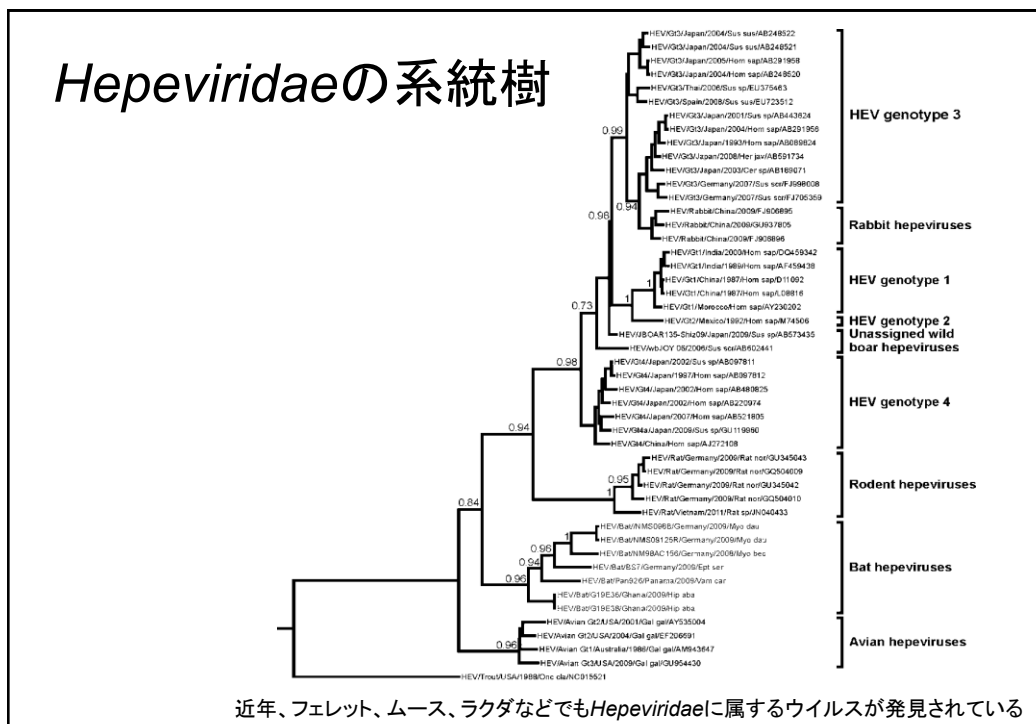


E型肝炎の地理的分布

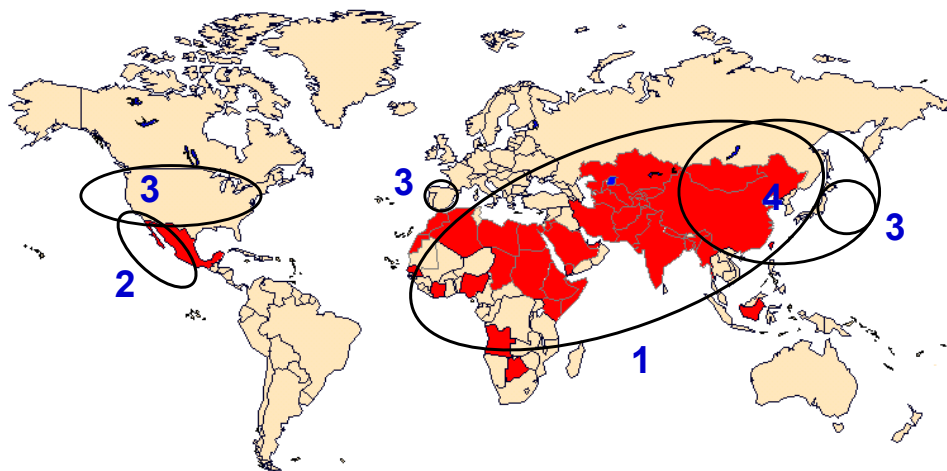
集団発生及び散発的非A非B非C肝炎の
25%以上がE型肝炎と考えられる地域



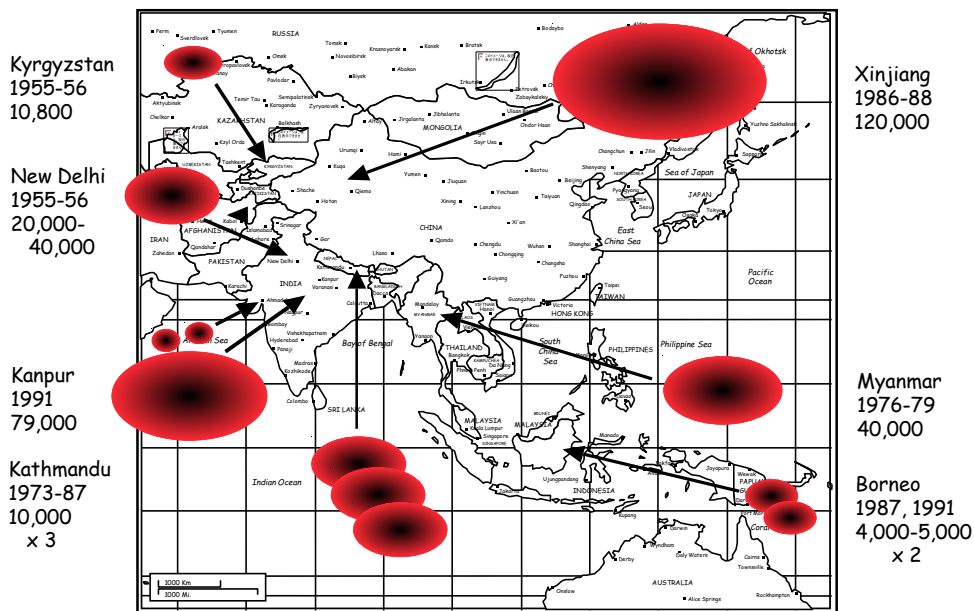
「Hepatitis E virus」CDCより



E型肝炎ウイルスの遺伝子型の分布



アジア地域におけるE型肝炎の流行

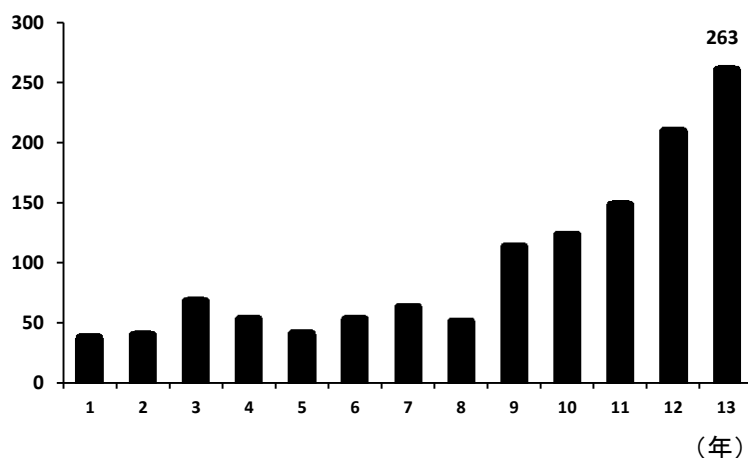


感染症法による届出に基づいた E型肝炎の発生状況

- 感染症法(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)第12条及び第13条により、対象疾病に感染した患者を診断した医師は、最寄りの保健所に届出を行わなければならない。
- E型肝炎は感染症法の対象疾病のうち**四類感染症**に分類され、**診断後直ちに**届出を行わなければならない。
- 届出の集計結果は、感染症発生動向調査(NESID)として毎週公表している。
- E型肝炎の感染を検査する方法は、2011年10月より、より高感度なキット(IgAクラスHEV抗体検出キット)が保険適用となり導入が進んでいる。

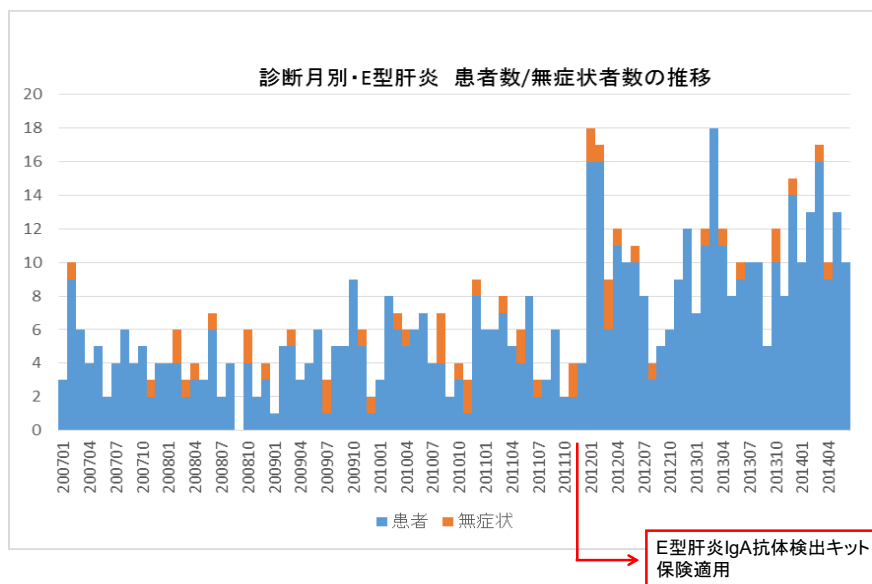
日本におけるE型肝炎患者発生数の推移

(患者数)

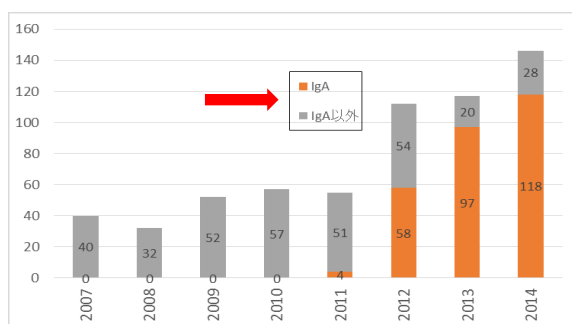


2016年は32週まで

診断月別報告数推移



2012年以降にE型肝炎の国内報告例が 顕著に増加した要因の分析



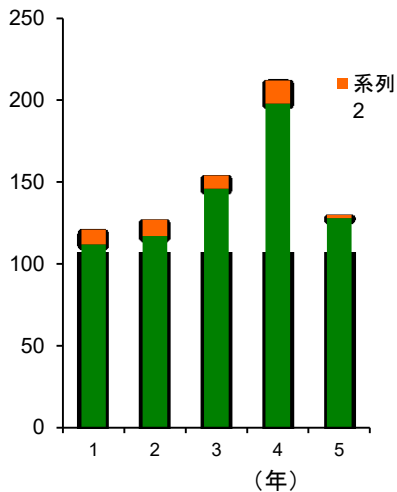
抗HEV IgA検査が保険収載され、届出基準に追加されたことは大きく影響したとみられる。

抗HEV IgA検査

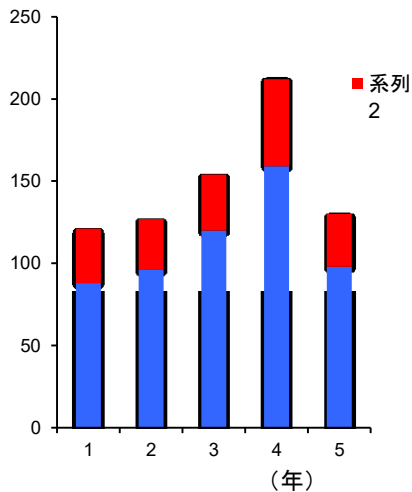
- ・ 日本が初めて導入:感度に優れる / IgA 98.8% v.s. IgM 97.5%
- ・ 2011年10月に保険収載、2013年4月に届出基準に追加

E型肝炎患者報告数(2012~2016年)

(報告数)

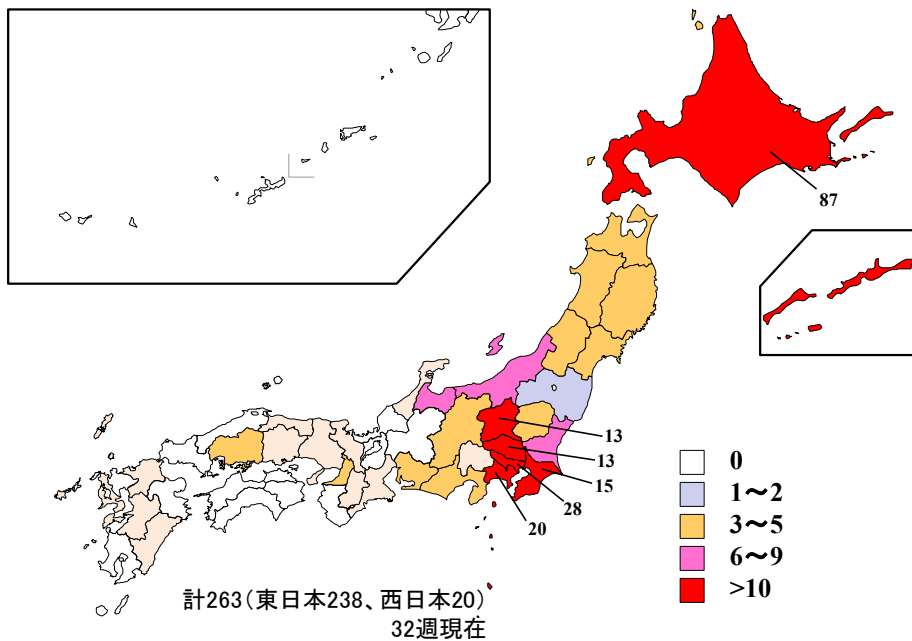


(報告数)



2016年は16週まで

2016年の急性E型肝炎発生状況(ステータス未確認を含む)



北海道内献血者におけるHEV感染の状況

- 北海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。
- 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)を北海道で開始している。
- 2014年からは20本プール検体から1検体ごとのNAT検査に移行し、さらに検査の精度は上がっている。

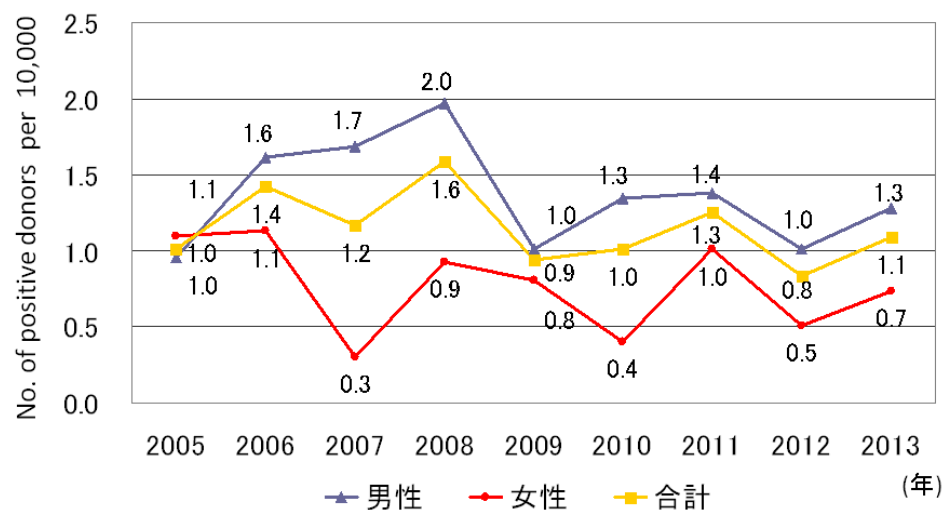
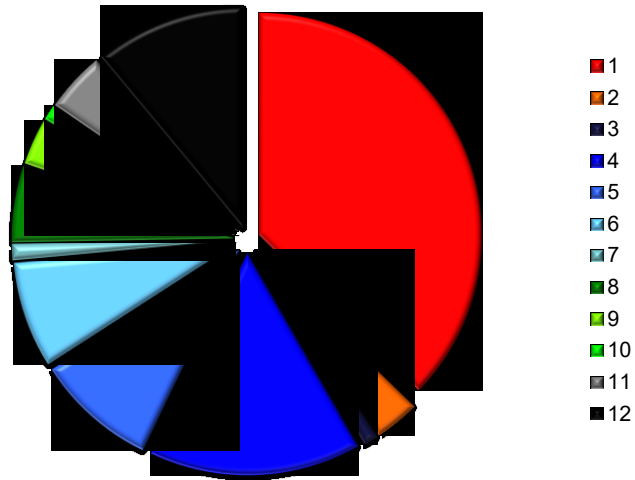


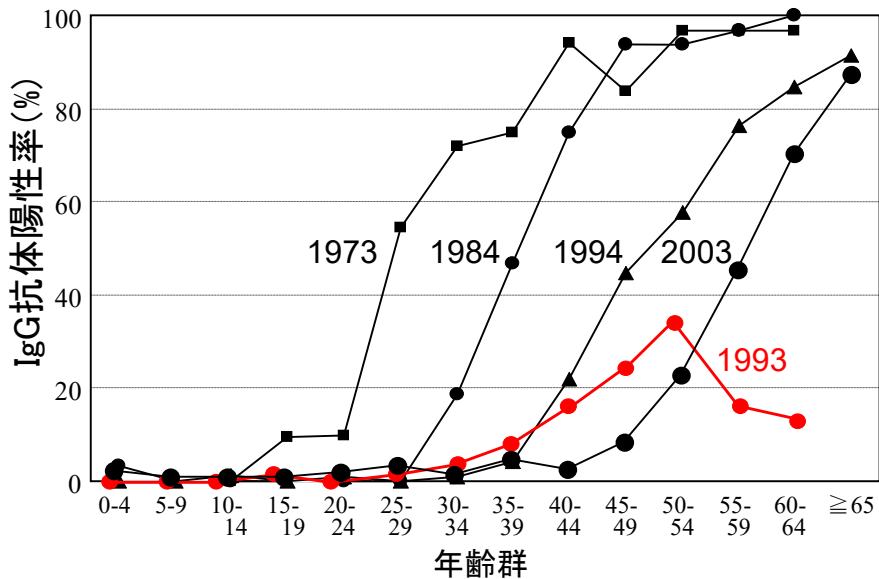
図1. HEV NAT陽性率の年次推移

Jan. 2005 – Nov. 2013, 北海道

国外感染例の推定感染国(2005-13年)



年齢群別抗体保有率(HAV and HEV)



人獣共通・食品由来感染症 としてのE型肝炎

・E型肝炎はA型肝炎と同様に、ヒトで増殖したHEVが糞便とともに環境中に放出され、経口感染するものと考えられてきた。

ブタからのHEVの発見 (1997, Meng *et al.*)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 94, pp. 9860-9865, September 1997
Medical Sciences

A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus

XIANG-JIN MENG[†], ROBERT H. PURCELL^{*}, PATRICK G. HALBUR[‡], JAMES R. LEHMAN[§], DALE M. WEBB[¶],
TATIANA S. TSAREVA^{*}, JOSEPH S. HAYNES[‡], BRAD J. THACKER[‡], AND SUZANNE U. EMERSON^{*}

・この研究がきっかけとなり、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。その結果、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遺伝子が検出された。



人獣共通感染症としての可能性が示唆された

E型肝炎が続々登場

2003年

E型肝炎、**輸血**で感染 (1/18/03)

Transfusion 2004; 44:934-940

イノシシ生食、感染死 (8/1/03)

J. Infect Dis. 2003; 188:944

イノシシバーベキューで11人感染 (3/?/03)

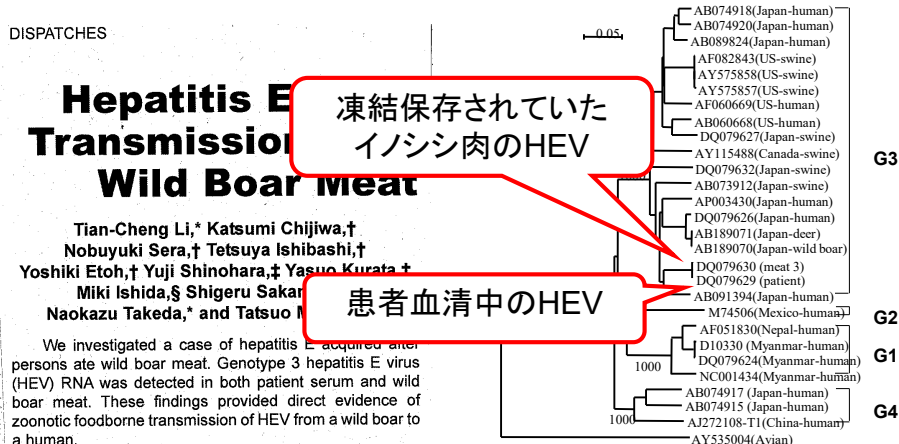
シカ生肉で4人感染 (8/1/03)

Lancet 2003; 362:371-373

E型肝炎、10人中9人が**豚レバー**を喫食

J. Gen. Virol. 2003; 84:2351-2357

Zoonotic food-borne transmission イノシシ肉からヒトへの伝播



E型肝炎、10人中9人が豚レバーを喫食

10人の急性肝炎患者

9人が豚レバーを食べていた

Patient* (years)	Age	Diagnosis†	Date of disease onset	Name of HEV isolate	Consumption of grilled pig liver‡		
					Yes or no	Place	Frequency (last day of consumption)§
1	72	AH	22 May 2001	HE-JA12	Yes	At home	Two to three times a year (1 or 2 months ago)
2	46	AH	30 May 2001	HE-JA13	Yes	At home	Twice a month (2 weeks ago)
3	57	AH	13 November 2001	HE-JA14	Yes	At home	Two to three times (1 or 2 months ago)
4	51	AH	14 July 2002	HE-JA15	Yes	At home	Two to three times (1 or 2 months ago)
5	72	AH	16 August 2002	HE-JA16	Yes	At home	Once a month (1 month ago)
6	64	FH	28 September 2002	HE-JF4	Unknown	—	—
7	61	AH	8 November 2002	HE-JA17	Yes	At home	Only once (41 days ago)
8	58	FH	23 November 2002	HE-JF5	Yes	At home	One to two times a year (1 month ago)
9	86	AH	30 November 2002	HE-JA18	Yes	At home	Seven consecutive days (19 days ago)
10	56	AH	19 December 2002	HE-JA19	Yes	At Japanese-style bar	Once a month (1 month ago)

E型肝炎の潜伏期に一致

男性1人が9月下旬に劇症肝炎
10月半ばに死亡

計13人が8月中旬、焼き肉店で会食
(豚の内臓など)

市内の焼き肉店で豚の内臓などを食べた6人がE型肝炎(HEV)に集団感染した疑いが、北海道庁の調査で分かった。そのうち1人が劇症肝炎で死亡していたことが28日、厚労省の調査で分かった。

H型ウイルスは弱く、加熱調理すれば感染を防げるが、豚の内臓などから検出されたHEVは、豚の肉や血液、胆汁などで感染した可能性がある。これまでで野鳥やイノシシの生肉を食べて感染した例はあるが、流通している豚肉が原因と確認されたケースはなく、道庁が感染経路の特定を急いでいる。

厚労省や道庁によると、お盆で集まった親せきの計13人が8月中旬、焼き肉店で会食。うち60代の男性1人が9月下旬に劇症肝炎を発症し、10月に入って死亡。血液検査でE型肝炎と診断された。

その後の道庁などの調査で、男性の息子の血液からHEVが検出されたほか、4人の血液からも感染歴があることを示す抗体が見つかった。息子は9月に献血しており、輸血を受けたリンパ腫の男性患者もHEVに感染していた。

(共同通信) - 2004年11月28日 10時18分更新

輸血で拡散

養豚業者および獣医師における抗HEV抗体保有率

		抗体保有率	
USA JID 2001;184:1594-7			
養豚業者 (n=264)		51.1%	P<0.0001
非養豚業者 (n=255)		24.7%	
USA JCM 2002;40:117-122			
獣医師(豚) (n=295)		26.4%	
通常献血者 (n=400)		18.3%	
Taiwan JCM 1999;37:3828-3834			
養豚業者 (n=30)		26.7%	P=0.048
豚肉取扱者 (n=20)		15.0%	
健常者 (n=50)		8.0%	
Thailand JMV 1999;59:297-302			
養豚業者 (n=7)		71.0%	

平成15、16年度厚生労働科学研究事業

ブタ

農場での抗体陽性率: 30/31(97%)

抗体陽性農場では4-5ヶ月齢で**100%**抗体を持つ

抗体陽性農場では2-3ヶ月齢で便から**100%**抗原が検出される

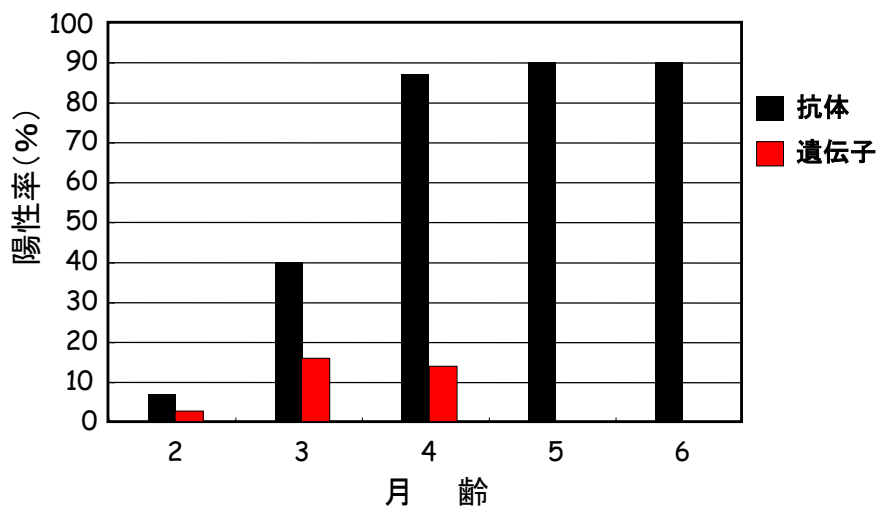
感染実験

感染後2週目でほとんど全ての臓器からHEV RNAが検出される

肝臓と胆汁から多量のHEV RNAが検出される

感染後7週からもHEV RNAが検出される

ブタ 月齢別の抗HEV抗体およびHEV遺伝子保有率



Takahashi et al. J Gen Virol 2003;84:851

北海道地区のブタ肝臓363パッケージ中 7パッケージからHEV遺伝子が検出

Pig liver no.	Store	Date of sale	Package (weight)	HEV RNA (copies g ⁻¹)	HEV genotype	Name of HEV isolate	HEV isolate with the highest nucleotide identity among the known isolates (%)*	
							Human origin	Swine origin
82	A	12 January 2003	A block (313 g)	10 ⁷	III	swJL82	HE-JA6 (94.4)	swJ15-5 (94.4)
97	B	12 January 2003	Sliced (103 g)	10 ⁷	III	swJL97	HE-JA9 (92.9)	swJ18-2 (92.7)
98	B	12 January 2003	Sliced (103 g)	10 ⁷	III	swJL98	HE-JA9 (92.9)	swJ18-2 (92.7)
131	C	1 February 2003	Sliced (288 g)	10 ²	III	swJL131	HE-JA6 (91.0)	swJ15-8 (92.2)
145	D	1 February 2003	Sliced (146 g)	10 ³	IV	swJL145	HE-JA18†(100)	swJ13-2 (90.8)
234	E	14 February 2003	Sliced (107 g)	10 ⁵	III	swJL234	HE-JA4 (98.5-100)	swJ2-3 (93.4-95.9)
325	F	15 February 2003	A block (320 g)	10 ³	III	swJL325	HE-JA4 (98.5-100)	swJ2-3 (93.4-95.9)

コピー数はグラムあたり
10² - 10⁷

ブタとヒトの配列が
100%一致

Yazaki et al. J Gen Virol 2003;84:2351

市販ブタレバーおよび大腸からのHEV RNA検出

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。

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	3/78	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



(東芝病院・新井ら)

結果

- ✓ 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。

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
(IASR Vol. 35 p. 8-9: (2014))

国内の出荷時におけるブタのHEV汚染状況 (熊本県の調査)

表 17 国内のと畜場におけるブタのHEV遺伝子検査の結果

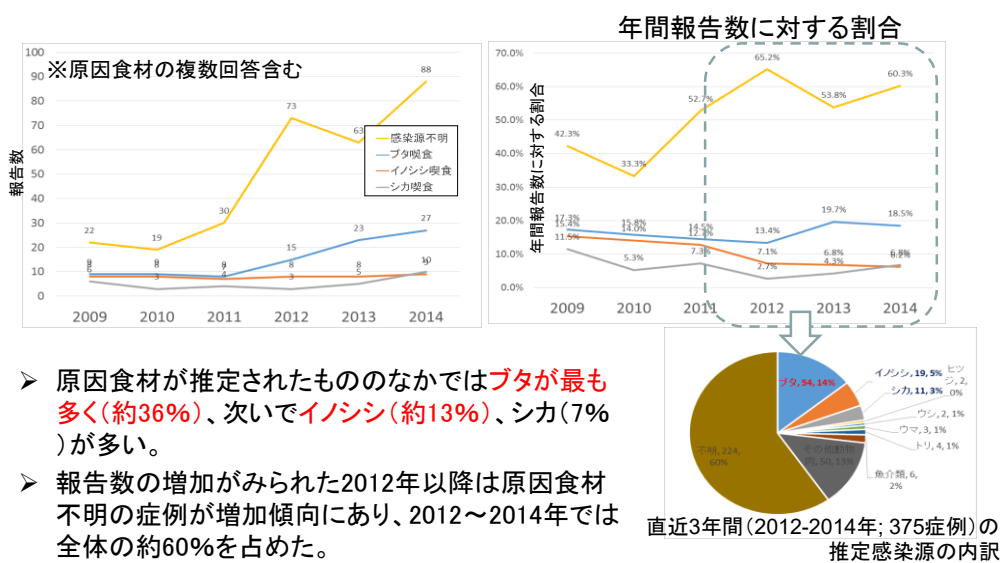
	と畜検査で合格 となった肝臓	廃棄肝臓	血液	合計
検査数	80	183	1,371	1,634
陽性数	2 (2.5%)	11 (6.0%)	2 (0.1%)	15 (0.9%)

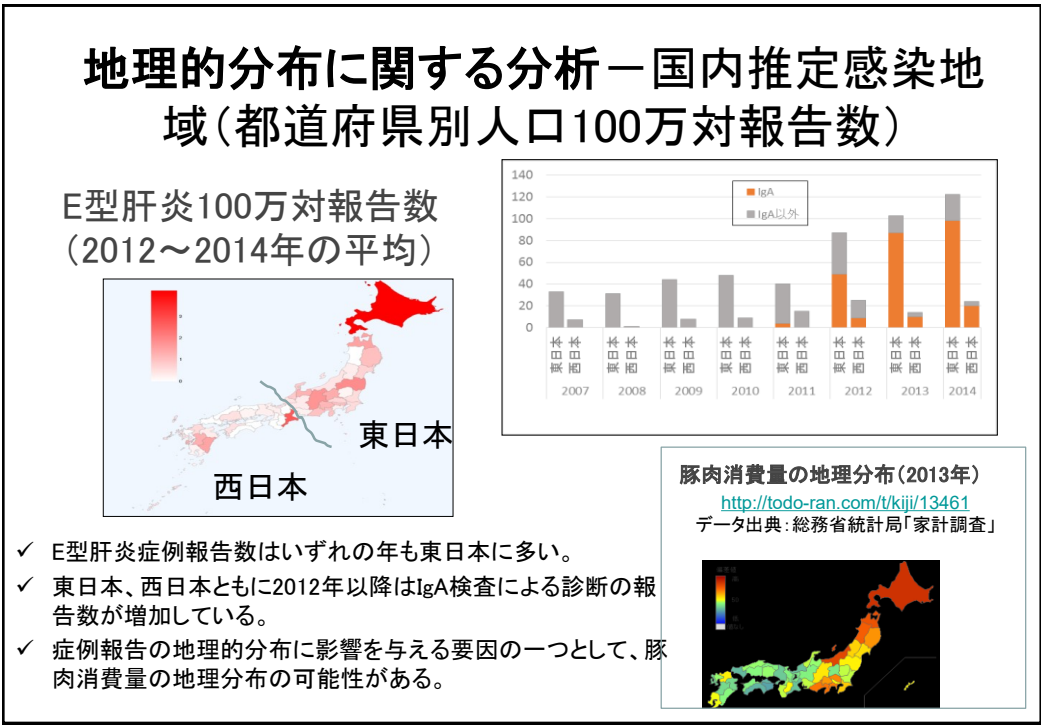
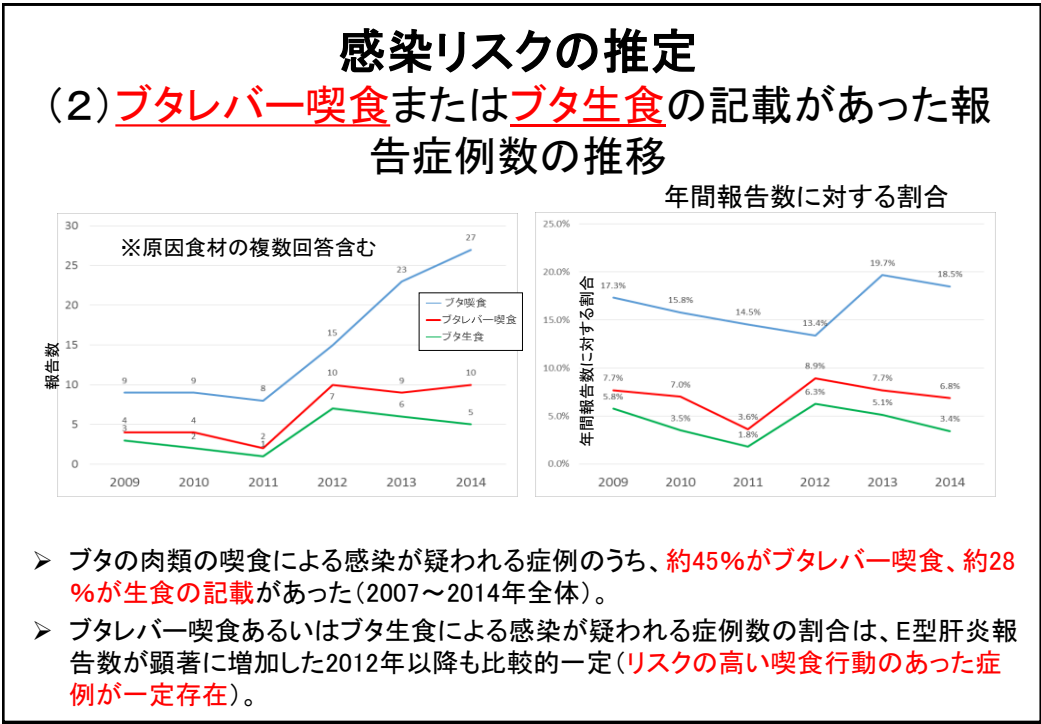
以上の日本における調査のまとめ

- ✓ 日本で市販されているブタ肝臓は、地域に関係なく**約2%前後**はHEV陽性である
- ✓ 出荷時のブタの血液からはほとんどHEV RNAは検出されない

感染リスクの推定

(1)原因と推定される食材(動物の種類)別





食安発0625第1号
平成24年6月25日

各
〔都道府県知事
保健所設置市長
特別区長〕 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成24年厚生労働省告示第404号）が本日公布され、これにより食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部が改正されたところであるが、改正の概要等は下記のとおりであるので、その運用に遺憾なきよう取り計らわたい。

また、当該改正の概要等につき、関係者への周知・指導について、特段の配慮をお願いする。

食品衛生法第11条第1項に基づく基準を設定し、牛の肝臓の生食の安全性を確保する知見が得られるまでの間、**牛の肝臓を生食用として販売することを禁止**する。

豚レバーの提供に関する指導等について

平成24年10月4日(食安監発1004 第1号)

各（都道府県、保健所設置市、特別区）衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局 食品安全部監視安全課長

- 標記については、平成24年5月17日付け食安企発0517第1号及び食安監発0517第1号並びに食安発0625第1号により、牛を含めた獣畜及び家きんの内蔵について、食中毒の原因となる菌等が付着している可能性があるため、食中毒の発生防止の観点から、必要な加熱をして喫食するよう情報提供することをお願いしているところです。
- 今般、一部の報道等において、豚レバーを生食用として提供している飲食店があるとされていますが、豚レバーを加熱せず喫食すると、E型肝炎のほか、サルモネラ属菌及びカンピロバクター・ジェジュニ／コリ等の食中毒のリスクがあります。
- このため、**豚レバーを生食することの危険性について周知し、関係事業者に対して必要な加熱を行うよう指導するとともに、消費者に対しても加熱して喫食するよう注意喚起**をお願いします。

食安発0602第1号

平成27年6月2日

各
 〔都道府県知事〕
 〔保健所設置市長〕
 〔特別区長〕
 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長
 (公印省略)

食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成27年厚生労働省告示第289号）が本日公布され、これにより食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部が改正されたところであるが、改正の内容等は下記のとおりであるので、その運用に遺憾なきよう取り計らわれたい。

また、適用期日までの間においても、関係者において当該改正を踏まえた取扱いがなされるよう、周知・指導について、特段の配慮をお願いする。

第2 改正の内容

法第11条第1項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準（以下「規格基準」という。）第1食品の部B食品一般の製造、加工及び調理基準の項の9に、新たに豚の食肉の基準を追加し、以下のとおり改正したこと。

牛の肝臓又は豚の食肉は、飲食に供する際に加熱を要するものとして販売の用に供されなければならない、牛の肝臓又は豚の食肉を直接一般消費者に販売する場合は、その販売者は、飲食に供する際に牛の肝臓又は豚の食肉の中心部まで十分な加熱を要する等の必要な情報を一般消費者に提供しなければならない。ただし、第1食品の部D各条の項○食肉製品に規定する製品（以下9において「食肉製品」という。）を販売する場合については、この限りでない。

生食用
販売の
禁止

販売者は、直接一般消費者に販売することを目的に、牛の肝臓又は豚の食肉を使用して、食品を製造、加工又は調理する場合は、その食品の製造、加工又は調理の工程中において、牛の肝臓又は豚の食肉の中心部の温度を63℃で30分間以上加熱するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌しなければならない。ただし、一般消費者が飲食に供する際に加熱することを前提として当該食品を販売する場合（以下9において「加熱を前提として販売する場合」という。）又は食肉製品を販売する場合については、この限りでない。加熱を前提として販売する場合は、その販売者は、一般消費者が飲食に供する際に当該食品の中心部まで十分な加熱を要する等の必要な情報を一般消費者に提供しなければならない。

推奨される
加熱条件の
設定

(傍線部が改正部分)

平成15、16年度厚生労働科学研究事業
 食品に由来するE型肝炎ウイルスのリスク評価に関する研究
 ウイルス性食中毒の予防に関する研究

シカ(鹿)

抗体検出(IgG)	抗原検出(RT-PCR)
0/120 (0%)	血清 0/20 (0%)
0/8 (0%)	血清 0/13 (0%)
0/2 (0%)	市販肉 0/6 (0%)
0/12 (0%)	肉、肝臓、血清、直腸宿便 0/29 (0%)
0/250 (0%)	
0/392 (0%)	0/68 (0%)

シカは感染源としてのリスクはブタ、イノシシと比べ極めて低いと思われる

日本の人獣共通・食品由来感染症

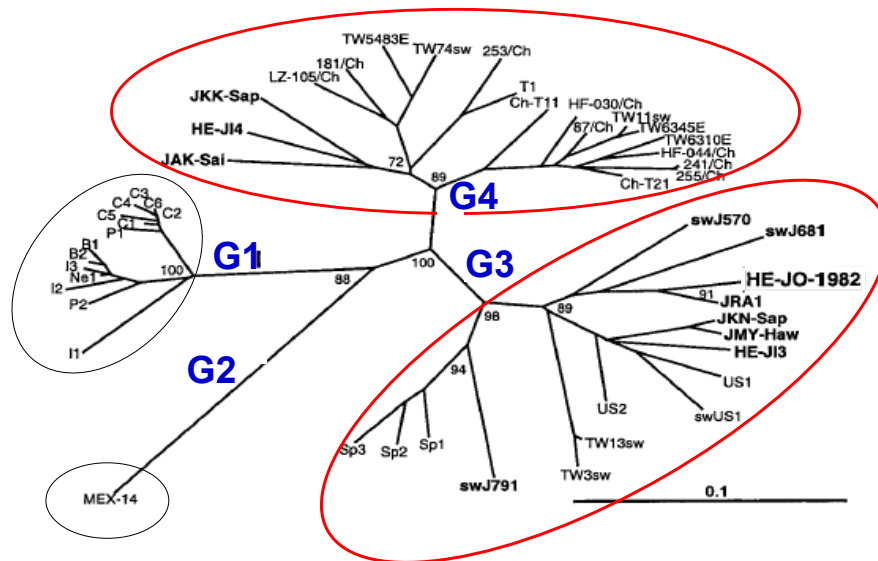


イノシシ

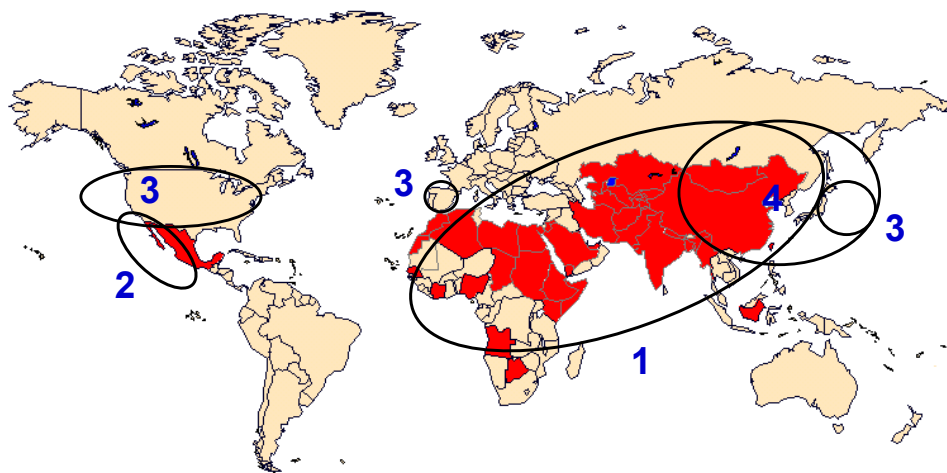


ブタ

人獣共通感染するHEVはG3とG4である



E型肝炎ウイルスの遺伝子型の分布

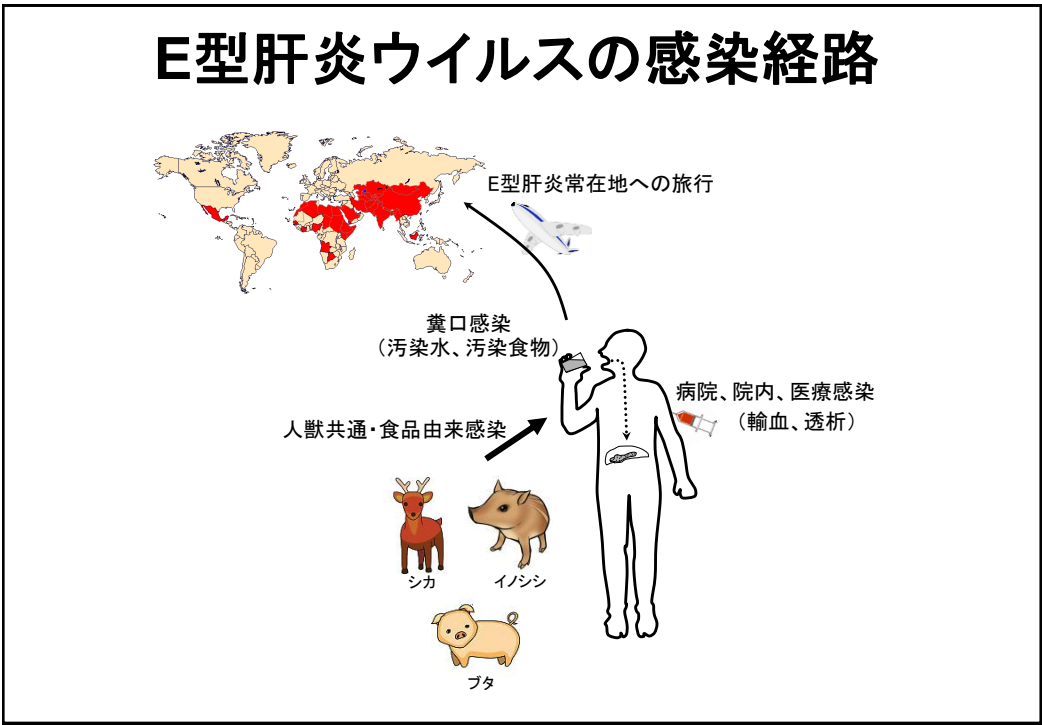
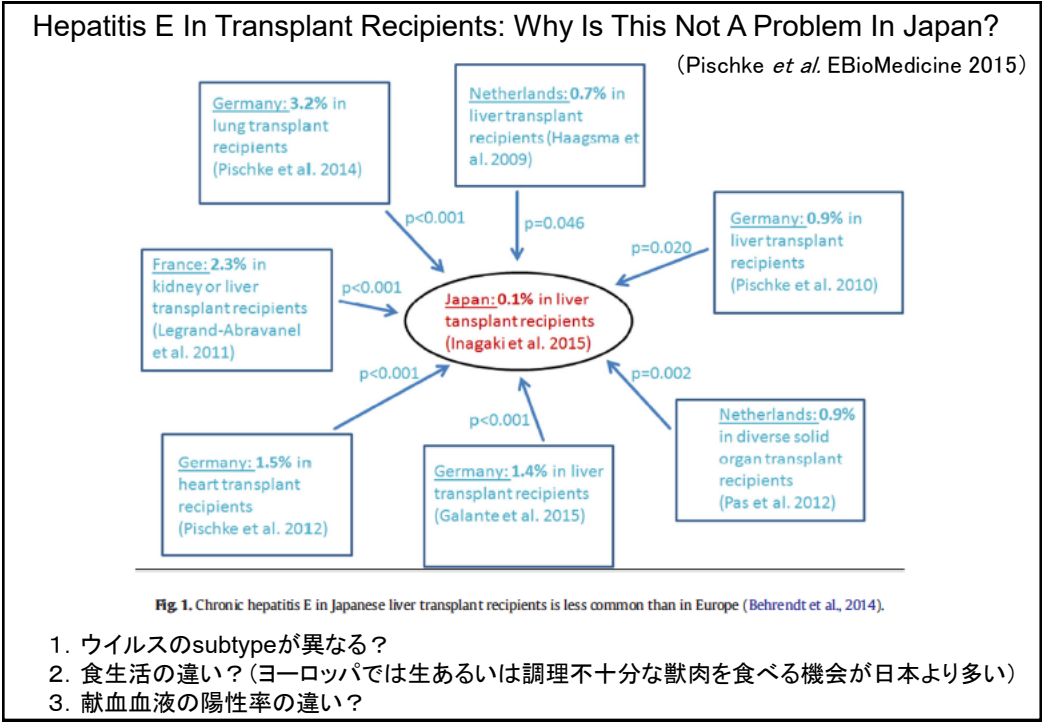


E型肝炎と慢性化

- ✓ 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2008年に初めて報告した。(Kamar *et al.* N. Engl. J. Med. 2008)
- ✓ フランスの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。

E型肝炎と慢性化(続)

- ✓ 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。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非常に少ない。
- ✓ 臓器移植時の輸血によるHEV感染の可能性もある。**日本では2014年に2例**が報告されている。(Inagaki *et al.* EBioMedicine 2015)
- ✓ 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。
- ✓ 輸血によるHEV感染を防ぐための対策として、イギリスでは2016年から、臓器移植患者等の高リスク者への輸血の場合HEV NAT検査を行うことが決定した。日本でも今後同様の対策が検討される可能性がある。



日本におけるE型肝炎のリスクファクター

輸入感染症 E型肝炎常在地に**旅行**した

病院・院内・医療感染症 1. **輸血**を受けた
2. **透析**を受けた
(高リスク者の場合慢性感染の可能性もある)

人獣共通・食品由来感染症 (Zoonotic food-borne)
直接証明されたもの (1. シカを生で食べた)
2. **イノシシ**を生で食べた
3. **ブタ**を生で食べた

まとめ

E型肝炎: 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

- 豚の食肉についての危害要因とされているHEVは、豚の肝臓内部、血液中、腸管内部、筋肉から検出されている。
- 一般に、牛や鶏の食肉(内臓を除く)については、食中毒菌の表面汚染によるものが多いと考えられ、表面の加熱により食中毒発症のリスクの低減が期待されるが、豚の食肉については、食肉内部までHEVや寄生虫などの危害要因に汚染されていると考えられることから、**豚の食肉は、牛または鶏の食肉と比較して肉の内部までリスクが高いものと推定され、特に注意が必要であると考えられる。**

まとめ2

HEV感染を防ぐために重要な点

- 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、貝類を喫食しない。
- イノシシ、シカなどの野生動物の肉やブタレバーなどは生での喫食を避け、中までよく火が通るようによく加熱する。

推奨される加熱条件(案)

- ・豚の食肉の中心温度を63°C30分又はそれと同等以上の加熱
(食品衛生法の規格基準)
- ・食品の中心部を75°Cで1分間以上又はこれと同等の加熱
(厚生労働省が、飲食店、家庭等で食品を加熱調理する場合に推奨)