

豚のE型肝炎ウイルス感染

動物衛生研究所七戸研究施設 恒 光 裕

はじめに

昨年、日本においてシカ肉やイノシシレバーの生食、また、イノシシ肉のバーベキューを食してE型肝炎を発症したという症例が相次いで報告された。また、北海道で市販の豚レバーの一部からE型肝炎ウイルス(HEV)が検出され、2001-2002年に同地域のE型肝炎患者の多くは発症前に豚レバーを食していたことが明らかにされた。さらに、豚とヒトから遺伝学的に同一と考えられるHEVが検出された。これらはHEVが動物、あるいは動物由来食品からヒトに感染してE型肝炎を発症させたとする直接的あるいは間接的な証拠と考えられる。すなわち、E型肝炎は人獣共通感染症としての一面を有することが明らかとなった。しかし、このような動物からヒトへの感染はどの程度の頻度で起こっているのか、現時点では全く不明である。また、E型肝炎の発生が近年日本を含む先進国で急増している事実は認められていない。本稿では、E型肝炎と豚のHEV感染について概説するとともに、人獣共通感染症としてのE型肝炎に関する最近の知見を整理する。

E型肝炎とHEV

ヒトの主要なウイルス性肝炎としてA、B、C、DおよびE型が知られている。この中で、E型肝炎はHEVの感染によって起こる急性肝炎であり、衛生状態の悪いアジアにおける流行性肝炎の最も重要な疾病である。伝播は主にヒト糞便中に排泄

されたウイルスの経口感染(糞口ルート)によるもので、水系感染(water-borne transmission)が多い。大規模な流行としては、1955年インドのニューデリーでの流行では飲用上水の糞便汚染が原因で29,000人が発症した。その後、1976-1977年にミャンマーで20,000人発症(妊婦の致死率18%)、1978年にインドのカシミールで52,000人発症、1986-1988年に中国で100,000人発症、1988-1989年にソマリアで11,000人発症、1988-1989年にメキシコで4,000人発症などが確認されている。また、これらの国々では散発的な発生も常時認められている。症例の多くは青年や大人であり、小児での発症例は少ない。患者から家族内接触者への二次罹患率は低いとされる。致死率は1-3%とA型肝炎の約10倍である。特に、妊婦は重症化しやすく、妊娠第三期での致死率は15%-25%と報告されている。

潜伏期は2-9週間(平均6週間)とされる。臨床症状はA型肝炎と似ており、腹痛、食欲不振、褐色尿を伴った黄疸、発熱、肝臓の腫脹、不快感、嘔吐などで、時に関節痛、下痢、蕁麻疹などもみられる。黄疸症状が約2週間続いた後、通常発症から1ヶ月を経て完治する。黄疸に先立ってウイルス血症(血液中にウイルスが存在すること)が1-2週間みられ、また、ウイルス血症に相前後して、糞便中へのウイルス排出が2-3週間見られる。E型肝炎はA型肝炎と同様、慢性化せず、肝硬変や肝癌への移行はない。終生免疫(一度感

染すると二度目の感染や発症は阻止される)が成立するか否かは不明である。

本病の発生は最近まで衛生状態の悪い国でのみ確認されていたため、欧米や日本などでは輸入感染症、すなわち、E型肝炎が常在している開発途上国への渡航者が罹患する疾病と考えられてきた。しかし、近年、日本を含む先進国で海外渡航歴のないヒトでの本病の発生が報告され、日本では劇症肝炎による死亡例も確認された。また、HEVに対する抗体調査により、米国で1-5%、日本でも約5%のヒト(20人に1人)が抗体陽性であることが明らかにされた。これらのことから、先進国でもHEVが土着しているのではないかと考えられるようになり、その感染源や感染ルートに関心が集まってきた。最近、豚がHEVの保有宿主(レゼルポア)であり、また、動物がヒトへの感染源になっていると考えられる報告が相次いでなされた(後述)。

HEVは直径約30nmの小さな球形ウイルスである。1980年代初め、モスクワのBalayanがA型肝炎ウイルス陰性の流行性肝炎患者由来糞便抽出液を自ら飲み、肝炎の再現に成功した。本ウイルス発見の最初である。現在まで本ウイルスが効率よく増殖する培養細胞系は確立されておらず、このことが、ウイルスの性状解析、本病の診断、また疫学調査を行う上で大きな障害となっている。HEVはウイルス遺伝子塩基配列の相同性により、現在まで4種類の遺伝子型(I~IV)に分けられている。開発途上国での流行ウイルスはI型とII型であるのに対し、先進国で海外渡航歴のないヒトからは主にIII型のウイルスが検出されている。また、中国と台湾での最近の散発的な発生は主にIV型であることが報告されている。このように開

発途上国と先進国で検出されるウイルスの遺伝子型が異なり、人獣共通感染症の一面を持つと考えられる遺伝子型は主にIII型とIV型である。日本での検出例においても、海外渡航歴のないヒトからは主にIII型とIV型(北海道で多い)の検出が報告されている。地域的には北海道、東北および関東での症例が多く報告されており、「東高西低」の傾向があるようである。

日本で確認されたHEVの感染ルート

2003年、日本においてHEVが動物(食品)からヒトに感染してE型肝炎を発症させたとする直接あるいは間接的な証拠が相次いで報告された(図1)。まず、北海道でヒトの患者と豚から遺伝子レベルでほぼ同一のHEV(IV型)が検出された。また、北海道で市販の豚レバー363パッケージ中7件(1.9%)にHEV遺伝子(III型あるいはIV型)が検出され、2001-2002年に北海道の特定病院で受診されたE型肝炎患者(III型あるいはIV型の感染)の多く(10名中9名)が発症2-8週前に豚レバーを食べていたと報告された。また、鳥取県でイノシシの生レバーを食べたヒト2名がE型肝炎を発症(IV型の感染)して内1名は死亡した。さらに、兵庫県においてシカの生肉を食べたヒト4名からとれたHEV(III型)が食べ残しのシカ肉から検出されたHEVと遺伝子レベルで同一であったことが報告された。加えて、長崎県で老人会のイノシシ肉バーベキューパーティーにより12人中11人がHEV(III型)感染し、内5人が発症した。これらの証拠から、E型肝炎は人獣共通感染症としての一面を有することが明らかとなった。すなわち、これらHEVの感染ルートは食物性伝播(food-borne transmission)



図1 2003年に報告されたHEVの食物性伝播（人獣共通感染症としての間接的ならびに直接的証拠）

であり、動物由来感染（zoonotic transmission）であった。また、ウイルス保有宿主としては豚のほか野生動物も注目する必要性が生じてきた。しかしながら、このようなルートによるヒトの感染はどの程度の頻度で起こっているのか、現時点では全く明らかではない。また、他の感染ルートとして、北海道で輸血による感染が2003年に報告されている。一方、北海道札幌市の特定病院で診断されたE型肝炎36症例においては、潜伏期間中の海外渡航歴は2例、輸血感染はみられず、潜伏期間中に豚レバーを摂取した症例も13例中2例に留まったことから、上記以外の感染ルートも存在すると考えられる。

豚のHEV感染

豚においてヒト由来HEVと遺伝子レベルで酷似したHEVが世界的に広く浸淫していることが

近年明らかにされた。豚の血清、糞便、肝臓などからRT-PCR法という遺伝子検出法によってHEV遺伝子が検出され、SPF豚からの検出例も報告されている。豚から検出される遺伝子型はIII型とIV型のみであり、特にIII型が多い。わが国の豚からも両型のウイルスが検出され、その多くはIII型である。

豚におけるHEVの感染時期に関して幾つかの成績がある。台湾での血清中のHEV遺伝子検査では、2ヶ月齢の豚で最も高率に検出（4.5%）されたのに対し、2ヶ月齢未満と7ヶ月齢以上の豚からは検出されなかった。日本での報告においても、2-4ヶ月齢の豚の血清からHEV遺伝子が検出されているが、1ヶ月と6ヶ月齢の豚からは検出されなかった。われわれも最近、糞便中のHEV遺伝子検査と血清中の抗体検査を実施した。その結果、糞便中のHEV遺伝子は2-3ヶ月齢の豚

から高率に検出され、特に、3ヶ月齢では検査した半数以上の豚が陽性を示した。また、検出率は低い、出荷時の豚糞便からも陽性例が確認された。血清中の抗体検査では、調査した31農場中30農場でHEVの浸淫が確認され、HEV陽性農場にはSPF農場も含まれていた。HEV陽性農場においては、抗体価の上昇は3-4ヶ月齢で顕著に認められ、4-5ヶ月齢では抗体陽性率が100%を示した(図2)。また、1980-1990年代に採取された豚血清も高率に抗体陽性を示した。これらのことから、HEVは日本の豚集団に広く浸淫しており、SPF豚も例外ではないこと、豚でのHEVの感染は2-3ヶ月齢が主であること、豚のHEV感染はここ数年の間に急に広まったのではないことが明らかとなった。また、出荷時期の大部分の豚ではウイルスは体内から消失しているが、一部例外も存在すると考えられた。なお、HEV遺伝子が検出された市販豚レバーや出荷時期の糞便中に感染性ウイルスが含まれるか否は明らかではない。

豚におけるHEVの病原性は低いと考えられる。豚由来株(III型)の豚への実験感染では、肉眼病

変として肝門リンパ節ならびに腸管膜リンパ節の腫大、組織病変としてリンパ球-形質細胞性肝炎と肝実質細胞壊死が認められたが、臨床症状やアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT; GPTとも呼ばれる)などの肝臓由来酵素の上昇は確認されなかったとされる。ウイルス遺伝子は肝臓、胆汁、糞便や血清中などから2-3週間以上検出される。このようにHEVは豚において浸淫率が高く病原性は低いことから、HEVの一部(III型)については豚が本来の自然宿主ではないかとも推測される。

豚以外の哺乳動物でのHEV抗体は、ラット、牛、サル、羊、猫などで確認されている。よって、これら動物においても、HEVあるいはHEV様ウイルスの感染があると考えられる。トリにおいては、ヒトHEVと抗原交差するが、遺伝学的には明らかに区別されるウイルス(big liver and spleen disease virus, トリHEV)が検出されている。

豚からヒトへのHEVの伝播

豚からヒトにHEVが伝播する直接証拠は現在まで報告されていない。しかし、前述のように豚

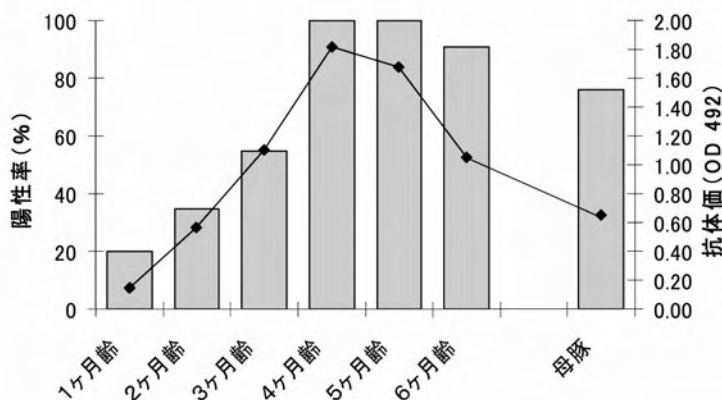


図2 豚における月齢別HEV抗体陽性率(%; 縦棒)と抗体価(OD値; 折れ線)

レバーを介してのヒト感染を示唆する報告があるほか、多くの研究者が豚-ヒト伝播の可能性を指摘している。その根拠は大きく以下の三点に基づいている。第一点目はウイルス遺伝子の近似性である。先進国において海外渡航歴のないヒトと豚から主に検出されるHEVはどちらもIII型である。一方、台湾と中国では最近のヒトでの主要なHEVはIV型であり、両国の豚から検出されるHEVは同じIV型である。また、同じ遺伝子型の中で、地理的に近い地域から検出された豚由来株とヒト由来株は、地理的に遠い地域からのそれらよりも遺伝学的により近縁である場合が多い。さらに、前述のようにヒトと豚から遺伝学的にほぼ同一のウイルスが検出されている。第二点目の根拠として、サルと豚の間でHEVの実験感染が成立することがあげられる。ヒト由来株I型、II型、III型のいずれもサルへの接種により感染が成立する。一方、ヒト由来株I型あるいはII型を豚に接種した場合、豚は感染しない。しかし、III型のヒト由来株を豚に接種すると感染は成立し、また、III型の豚由来株をサルに接種しても感染する。すなわち、III型のHEVは種を超えて感染する。第三点目の根拠は、豚と頻繁に接触するヒトと、全く接触しないヒトでHEV抗体陽性率が異なるという成績による。台湾での抗体陽性率は養豚従事者26.7%、対照者8%、モルドバでの陽性率は養豚従事者51.1%、対照者24.7%、米国ノースキャロライナ州においては、養豚従事者10.9%、対照者2.4%と報告されている。また、米国8州での豚専門獣医師の抗体陽性率は26.4%、対照者のそれは18.3%と報告されている。このように、いずれの報告においても頻繁に豚と接触するヒトは非接触者に比べて抗体陽性率が有意に高い結果と

なっている。

おわりに

E型肝炎は人獣共通感染症としての一面を有することが明らかにされた。一方、HEVはSPF豚を含めた豚集団に高率に浸淫している。しかし、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。このことは、豚との日常的な接触によってE型肝炎を発症するものではないことが想定されるが、結論にはデータの蓄積が必要である。また、HEV感染の回避だけでなく、基本的な労働衛生管理として、豚接触後の手洗いの励行と衣服や履物の交換は大変重要である。一方、農場においては、適切な糞尿処理を実施して流出や地下浸透による水質汚染のないようにする必要はある。

豚におけるHEVの主な感染時期は育成期であり、大多数の豚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と考えられる。しかし、一部の出荷豚の糞便や市販の豚レバーからHEV遺伝子が検出されていることから、内臓や豚肉にHEVが含まれる危険性はゼロでない。このため、豚レバーなどの内臓だけでなく豚肉も含めて生食は行うべきではない。HEVは通常の「加熱調理」により感染性を失うため、食肉や内臓を食べることによる感染の危険性はなくなる。当面、われわれにとって重要なことは、「豚の肉や内臓は加熱調理して食べる食材である」ことを再認識することである。また、豚において日齢の違いによりHEVに対する感受性が異なるという報告は現在までみあたらない。一方、妊娠豚でのHEVの実験感染例が報告されている。このことから、現状の感染時期は豚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、これらが変化すると感染時期が変わる可能性は残されている。よって、農場毎に HEV の感染実態を定期的に調査することもこれから必要であると考ええる。

参考文献

- 1) Meng XJ (2003) Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol* 278: 185-216.
- 2) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU (1997) A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9860-9865.
- 3) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T (2003) Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42: 1065-1071.
- 4) 武田直和 (2004) E型肝炎. 感染症の話. IDWR 感染症週報. <http://idsc.nih.go.jp/kansen/index.html>
- 5) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S (2003) Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371-373.
- 6) White DO, Fenner FJ (1996) E型肝炎. 医学ウイルス学. 北村 敬訳. 367-369. 近代出版. 東京.