

豚のE型肝炎ウイルス

池田 秀利 (動物衛生研究所)

Ikeda, H. (2004) Hepatitis E virus in pigs.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 46, 18-21

E型肝炎ウイルス (HEV, Hepatitis E virus) は日本の養豚だけでなく世界の養豚に広く感染していることが最近になって明らかになった。しかし、感染はしているものの、今のところいかなる「豚病」とも関係しているという証拠はない。現在問題になっているのは、豚のHEVがヒトに感染し、ヒトの急性E型肝炎の原因になっている可能性があることである。これを示唆する症例が、ごく少数例であるが、特に日本で見つかっていることに注目しなければならない。

HEVのヒトへの感染経路は主に糞口感染である。すなわち、ウイルスは汚染された水や食物を介して経口的にヒトに感染し、主に肝臓で増殖し、胆管経路で腸管に放出され、糞便に混じって排泄される。よく似た感染環をとるウイルスにA型肝炎ウイルスがあり、発症が急性肝炎に限定され慢性肝炎に移行しない性質なども似ている。ヒトのE型肝炎の多発地域は中国、インド、中近東、アフリカ、メキシコなど広く分布し、そこは一般的に衛生状態の良くない地域でもある (参考 Web サイト 1)。この地域では大規模な流行も散発的な発生もある。一方、非多発地域はヨーロッパ、北米 (メキシコを除く)、アジアの一部 (日本、韓国、台湾など) などで、低頻度の散発例があるのみである。つい数年前まで、日本で発症する急性E型肝炎患者は、これらの多発地を旅行中に感染し、帰国して発症した人達がほとんどであろうと考えられていた。しかし、HEVの研究が進み、ウイルス遺伝子や抗体の検出法が開発されると、そういった人達ばかりではなく、海外渡航歴のない人達の中にも急性E型肝炎患者がいることが分かってきた。そういった国内感染の場合、ウイルスの感染源が、動物、特に豚やイノシシ、の肉ではないかと疑われる事例が増えているというのが現状である。

1. E型肝炎ウイルスの種類とE型肝炎の多発地

HEVは比較的小型の球形粒子で、中に1本鎖約7300塩基のRNA遺伝子が含まれている。RNAの中には3つの蛋白質をコードする領域がある。以前はカリシウ

ウイルス (Caliciviridae) 科に分類されていたが、現在はそれとは区別され、未分類となっている。HEVは培養細胞で増やすことが困難で、感染性ウイルスとしての一般的な性質が十分調べられていない。HEVに対する抗体を持つ野生動物種が多数見つかり (サル、ドブネズミ、ウシ、ネコ、イヌなど)、HEVないしHEVに近縁なウイルスが色々な動物種に感染していると想像されるが、現在までに検出されているウイルスは大まかに分けて2種類だけである。一つはヒト、ブタなどから分離されるHEVと、もう一つはニワトリから分離されたトリHEVである。トリHEVは米国では相当数のニワトリに感染していると見られ、しかもニワトリの肝炎脾腫症候群 (hepatitis-splenomegaly syndrome) の病原体ではないかと言われているが詳細は不明である。トリHEVはサルへの感染性が認められず、ヒトへ感染する可能性は低いと考えられている。本稿では特に記載のない限り、HEVをヒト、ブタなどに由来するウイルスのことを指すこととする。

ヒト、ブタなどから分離されるHEVは、さらに4つの遺伝子型に分類されている (表1)。I型とII型は、前述の多発地域のE型肝炎ヒト患者から分離される。動物からは、I型がネパールのドブネズミから分離されたという一報告がある。III型は、E型肝炎非多発地域のうち北米、ヨーロッパ、日本、韓国のヒトやブタやイノシシから分離されている。IV型は、非多発地域の中でも東アジア (日本、台湾、中国、ベトナム) のヒトから、動物では東アジア (日本、台湾、中国、インド、インドネシア) のブタ、イノシシ、シカなどから分離されている。すなわち、III型、IV型に関しては、現段階の限られた情報から推察すると、ヒトでは非多発地に分布し、動物では全世界に分布しているようである。

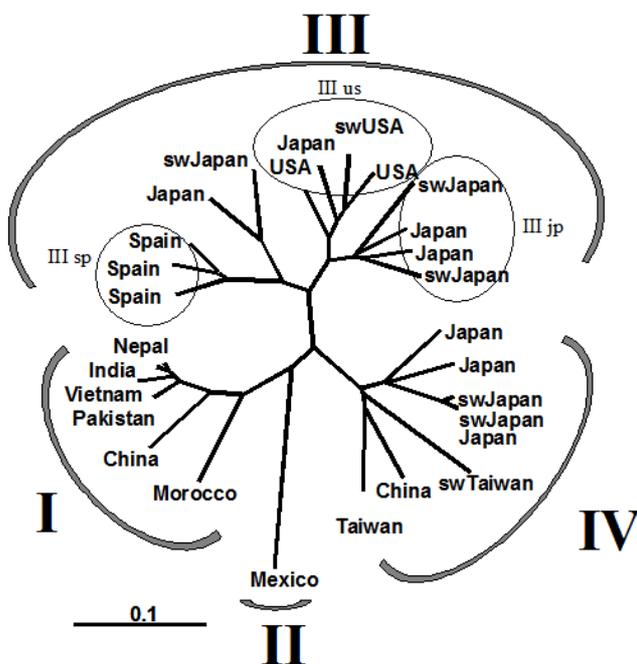
図1は世界で分離されたHEV株の遺伝子系統樹で、ウイルス遺伝子間の近縁関係を表している。HEVが4つの遺伝子型に大きく枝分かれしている。この系統樹のIII型とIV型を見ると、ブタから分離されたHEVとヒトから分離されたHEVが区別つけがたいほど入り

表1 E型肝炎ウイルスの遺伝子型とその分布

E型肝炎ウイルス遺伝子型	保有動物	ウイルス分離された主な地域
I型	ヒト	アジア（インド、ネパール含む）、アフリカ（E型肝炎多発地域）
	ドブネズミ	ネパール
II型	ヒト	メキシコ、アフリカ（E型肝炎多発地域）
III型	ヒト	日本、韓国、ヨーロッパ、北米
	ブタ	日本*、台湾、韓国、ヨーロッパ、北米
IV型	ヒト	日本、台湾、中国、ベトナム
	ブタ	日本*、台湾、中国、インド、インドネシア

*日本では、豚以外にイノシシからIII型、IV型HEVが、シカからIV型HEVが検出されている。

図1 E型肝炎ウイルスの遺伝子系統樹



E型肝炎ウイルスのORF2遺伝子領域について調べた分子系統樹。遺伝子型がI～IV型の4種に分けられ、それぞれ分離された地名が記されている。地名の前の「sw」はブタ (swine) 由来であることを意味する。その他はヒト由来である。

混じっているのが分かる。さらに、日本、台湾などの国ではヒトとブタから分離されたHEVが国ごとに非常に近縁である例が示されている。これは、各地方でヒト・ブタ間のHEV感染があることを疑わせる傍証の一つになっている。実際、日本で検出されたヒト由来HEVとブタ由来HEVが極めて似ている例（核酸配列で98%以上一致）が複数報告されている。

実験感染を行って、ブタ由来III型HEVは赤毛ザルに感染し急性肝炎を発症させ、逆にヒト由来I型HEVはブタに感染し、ブタへの同居感染も起こったが両者とも無症状であることが確認されている⁽¹⁾。これはヒトとブタの間でHEVが伝播しうることを強く示唆したデータである。

2. わが国での動物由来E型肝炎ウイルスによるヒト急性E型肝炎の例

わが国のE型肝炎患者から検出されたHEV遺伝子を解析すると、外国のE型肝炎多発地から帰国した患者からはI型HEVが分離され、国内感染と考えられるケースではIII型かIV型のHEVが分離されることが多いという。しかも、国内感染例の幾つかは動物由来HEV感染症、つまり人獣共通感染症、と考えられている。もちろん、その他感染ルートの不明な国内感染例も多い。

2003年になってわが国から、動物に由来するHEV感染でヒトが急性E型肝炎を発症したケースが4件報告された。

1. 野生シカ肉の刺身を食べた4人が急性肝炎。シカ肉 HEV と患者 HEV の遺伝子配列一致。(兵庫県) (東芝病院報告 8月)⁽²⁾
2. イノシシ内臓肉を生食した2人が急性劇症肝炎。一人死亡。(鳥取県) (東芝病院報告 9月)⁽³⁾
3. E型急性肝炎患者10人中9人が2-8週前にブタレバーを生食していた。肉屋で売られているブタレバーパックの7/363(1.9%)にHEV遺伝子検出。(北海道) (自治医大報告 9月)⁽⁴⁾
4. イノシシ肉を食べた12人中8人がHEV感染、5人発症。(長崎医療センター報告 11月)

世界のE型肝炎多発地では、大流行の感染経路が主にHEVに汚染した井戸水、河川の水、洪水後の水、など生水を介した感染とされるのに比べ、これら日本の感染例はシカ、イノシシ、ブタなどの食肉を介した感染であるのが特徴である。HEVの場合、ヒトからヒトへの伝播は多発地域でも非多発地域でも殆どないとされている。

3. ヒトでの抗HEV抗体保有率

E型肝炎流行地域での抗HEV IgG抗体保有率は80%以上あるのに比べ、非流行地域と考えられている日本では、平均5%程度と報告されている。ところが、日本でのさらに詳細な調査によると地域間に抗体保有率の差が見られるものの、抗体保有率は20代までは非常に低いが、加齢と共に上昇し、40代、50代では20%から30%にのぼる県もあった⁽⁵⁾。この傾向は日本だけではなく、欧米を含む他の非流行地域でもE型肝炎発症率の低さに比較して、抗体保有率が高く、多くの不顕性感染が存在していると考えられている。

では、この非流行地域での不顕性感染の感染源はどこにあるのだろうか?もし畜産物を介して感染しているとしたら、なぜ成人にならないと抗体保有率が高くないのか、など多くの疑問が残されている。

4. 日本の養豚場でのE型肝炎ウイルス

自治医大の岡本宏明教授らが全国の養豚場のE型肝炎ウイルスの保有状況調査を行った⁽⁶⁾。その調査報告の要点は次の通りである。

- 1) 25農場(北海道、青森、秋田、宮崎、鹿児島)について1農場当たり2-6ヶ月齢の豚100頭、計2,500頭を調査した。
- 2) 血中抗体陽性率はすべての農場で6ヶ月齢の豚で80-100%に達する。

- 3) 血中HEV遺伝子検出率は3-4ヶ月齢で平均13-15%。
- 4) 遺伝子型ⅢとⅣが検出される。
- 5) 同一農場内のHEV遺伝子は似ている。
- 6) 日本人から分離されたHEVに非常に近いものも分離される。

わが国の養豚における高抗体保有率に関しては、動物衛生研究所の木嶋真人・山本孝史・恒光裕らが感染研の武田直和・李天成博士から分与された組換えHEV ORF2蛋白抗原を用いてELISA法による抗体調査を行い、自治医大が示した養豚の高抗体保有率を再確認している。世界各国から養豚の抗HEV抗体保有率が報告されているが、用いる抗原によって検出感度に違いがあると考えられるものの、欧米も日本と同様に抗体保有率は高いものと推測される。

5. 養豚従事者での抗HEV抗体保有率

前述のように、E型肝炎非多発国であっても健常人が抗HEV抗体をある程度持っている。養豚に接触する機会の多い養豚従事者についても、我々は知っておく必要がある。今のところ日本での調査報告はないが、外国での調査報告があり、いずれも統計的な有意差を持って養豚関係者の方が抗体保有率が高いとしている。

台湾では、抗体保有率が対照者4%(n=50)に対し、養豚従事者27%(n=30)、食肉加工業者15%(n=20)であった⁽⁷⁾。東欧旧ソ連邦のモルドバでは、対照者25%(n=255)に対し、養豚家は51%(n=264)だった⁽⁸⁾。米国に関しては2報あり、一報では⁽⁹⁾、幾つかの州の献血者17-18%(n=400)に対し、同州のブタ専門獣医23-26%(n=295)、もう一報では⁽¹⁰⁾、非養豚従事者2%(n=127)に対して、養豚従事者11%(n=165)であった。

詳細なアンケート調査を行ったMengら⁽⁹⁾の報告で、抗体陽性率と関係ある因子を探したが特定できなかったとしている。すなわち、「注射針で刺したり傷を作った経験」「ブタと接触する時間」「職種(研究、臨床、学生、民間会社獣医)」は抗体陽性率に関与するとは言えなかった。また、獣医、献血者(対照群)とも加齢とともに抗体保有率が高くなる傾向は同様であった。従って、養豚業者の高抗体陽性率の理由はまだ不明である。

これらの養豚従事者の抗体保有率が高いという報告に対し、肝炎発症が高いという報告は見あたらない。感染する機会は一般の人より高いが、多くは不顕性感

染に終わっていると解釈すべきであろうか。

6. おわりに

1997年、ヒトから分離される HEV と非常に似たウイルスがブタから分離されたことに端を発して、E 型肝炎非流行地である日本や欧米でも、ブタやイノシシにはヒトに感染しうる HEV が高頻度に存在している実態が明らかになった。さらに、この1-2年でブタの HEV がヒトへ感染し急性肝炎を起こしたのではと疑われる症例が少数ではあるが明らかにされた。それらの「事故例」は今のところ日本だけで報告されている。やはり、ブタの肝臓ないし肉を生あるいは不十分な加熱で食べるという日本人の食嗜好と無関係ではなからう。現在までの調査では、日本の養豚農場のほとんどは HEV を持っているであろうと考えられるが、糞口感染で容易に同居豚に水平感染するらしく、ウイルスを農場から取り除くのは簡単ではない。現状では豚レバー、豚肉を十分に加熱して食べるのが最善の策と思われる。

参考文献

1. X. J. Meng et al., J Virol 72, 9714 (1998).
2. S. Tei, N. Kitajima, K. Takahashi, S. Mishiro, Lancet 362, 371 (Aug 2, 2003).
3. H. Matsuda, K. Okada, K. Takahashi, S. Mishiro, J Infect Dis 188, 944 (Sep 15, 2003).
4. Y. Yazaki et al., J Gen Virol 84, 2351 (Sep, 2003).
5. F. Li et al., J Med Virol 60, 379 (2000).
6. M. Takahashi et al., J Gen Virol 84, 851 (Apr, 2003).
7. S. Y. Hsieh et al., J Clin Microbiol 37, 3828 (1999).
8. J. Drobeniuc et al., J Infect Dis 184, 1594 (Dec 15, 2001).
9. X. J. Meng et al., J Clin Microbiol 40, 117 (2002).
10. M. R. Withers et al., Am J Trop Med Hyg 66, 384 (Apr, 2002).

日本語参考ウェブサイト

- 1) http://idsc.nih.gov.jp/idwr/kansen/k04/k04_13/k04_13.html
国立感染症研究所 HP/感染症情報センター/感染症の話/E型肝炎 武田直和
- 2) <http://niah.naro.affrc.go.jp/disease/HEV/links.html>
動物衛生研究所 HP/疾病情報/Hepatitis E Virus について