

E 型肝炎ウイルス感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイル(案)

(平成 18 年 4 月 21 日)

国立感染症研究所 宮村達男
武田直和

<リスクプロファイル要目>

1. 問題となる病原微生物・媒介食品の組み合わせについて

(1) 対象病原微生物:

E 型肝炎ウイルス(以後、HEV と省略)

(2) この病原微生物が原因とされる感染症もしくは食品衛生上の問題点(食中毒など)に関する食品または加工食品と、その生産流通も含めた摂取環境や摂取状態についての概略:

E型肝炎は、HEV の感染によって引き起こされる急性肝炎(稀に劇症肝炎)である。B 型肝炎やC型肝炎と異なり、慢性化することはない。HEVは通常、経口感染であるが、感染初期にウイルス血症をおこしている患者さん(あるいは不顕性感染者)の血液を介して感染することがある。E型急性肝炎は開発途上国に常在し散発的に発生している疾患で、ときとして汚染された飲料水などを介し大規模な流行を引き起こす場合もある。一方、先進国においては、開発途上国への旅行者の感染事例が多かったことから専ら「輸入感染症」として認識されて来たが、近年、渡航歴のない「国内発症例」も散見されるようになり、しかも、そのような例から採取された HEV 株は、それぞれの地域に特有の「土着株」であることが明らかになって来た。自然界における感染のサイクルは未だ不明であるが、わが国でもイノシシ、シカ、ブタなどの動物からもヒトの HEV に酷似するウイルスが検出されていることから、本疾患を人獣共通感染症の観点から捉える必要性が強く指摘されるようになってきた。イノシシ肉とシカ肉ではヒトへの感染も報告されている。

2. 公衆衛生上の問題点について

(1) 当該病原微生物の、公衆衛生上に大きな影響を及ぼし得る重要な特性(病原性、温度抵抗性、薬剤抵抗性など):

ヘパウイルス科に属する HEV は、発展途上国の非 A 非 B 肝炎の主要な原因病原体として大きな割合を占めている¹。HEV は人体に経口的に摂取されることにより初めて感染を引き起こすことが知られているが、増殖の開始部位や肝炎発症のメカニズムは明らかでない。また、感染発症に要するウイルス量も明確ではない。ウイルスが媒介食品中で増殖しないことから、流通過程の条件のほとんどは問題とならないが、ブタ肉の場合は生産から消費に至る全段階における交差汚染への考慮を必要とする。イノシシとシカは専ら駆除を目的とした狩猟で得られるものを、小人数で消費する 경우가多く、多方面に汚染が拡大する可能性は少ない。また、HEV が増殖可能な培養方法が確立されていないため、加熱時の時間・温度、酸性度(pH3 で安定)など調理・加工によるウイルスの不活化に関する入手可能なデータが少ないことが、食品衛生上の対策案を考慮する上で問題となり得る。

(2) 引き起こされる疾病の特徴:

- 感受性人口(疾病に罹る可能性のある人々)

HEV 感染によって、患者の血中には高力価の中和抗体が誘導される²。この抗体は長時間持続して感染防御に役立つと考えられ、HEV 感染には液性免疫が有効である。腸管の IgA 抗体も感染防御には重要であると考えられるが、明確な研究結果はない。1993 年の健常日本人の血清を用いた血清疫学から、約5%が血清 IgG 抗体陽性であることが示されている。しかし、この時点で30歳以下の大部分は IgG 抗体陰性であったことから、現在の40歳以下はこのウイルスに対して感受性であるといえる。一般的なウイルス感染症と同様、高齢者と免疫低下している者がより感染と重篤症状を呈するリスクが高いと考えられる。

● 人における年間罹患率と年齢、性別、地域、季節間における、そのばらつきと違い

患者発生動向調査によれば、1999 年4月以降にE型肝炎と報告され、HEV 感染が確認された患者は、1999 年無し、2000 年3例、2001 年無し、2002 年 16 例、2003 年 30 例、2004 年 37 例、2005 年 32 例、計 118 例で、国内での感染が推定される患者の報告が2002 年以降急増している。一方、国外で感染したと推定される患者の報告も2003 年以降増加している。報告数の増加は、最近、RT-PCR 法による HEV 遺伝子検出および ELISA 法による IgM 抗体検出での確定診断が可能となったことを反映していると考えられる。季節性は明らかでない。診断までに要した日数をみると、初診から 10 日以内に4分の1、19 日以内に2分の1、28 日以内に4分の3の患者が診断されており、多くの日数を要している。

男性 101 例(国内例 71 例、国外例 28 例、不明2例)、女性 17 例(国内 15 例、国外2例)と、国内例、国外例とも圧倒的に男性が多い。国内例は男性が 50 代後半、女性は 60 代後半をピークに、ともに中高年が多いのに対し、国外例は 20 代～30 代前半が多い。

● 病原微生物への暴露による臨床症状、および重症度

HEV 感染では不顕性感染が多いとされている。肝炎を発症した場合の臨床症状はA型肝炎に類似し、高率に黄疸を伴う。平均6週間の潜伏期の後に(稀に数日の倦怠感、食欲不振等の症状が先行することがある)、発熱、悪心・腹痛等の消化器症状、肝腫大、肝機能の悪化(トランスアミナーゼ上昇・黄疸)が出現し、大半の症例では安静臥床により治癒するが、稀に劇症化するケースもある。E型肝炎の特徴としては、妊婦で、特に妊娠第三期に感染した場合、致死率が 20%に達するとの報告があることである。また、大流行でも散发例の場合でも罹患率が青年と大人では高く、小児では低い(A型肝炎は通常小児の間で流行する)。

● 致死率

2004 年 5 月 22 日から 9 月 17 日の間に、スーダンでE型肝炎が発生し、患者 6,861 名と死亡患者 87 名(致死率 1.3%)が報告されている。チャドでは、2004 年 6 月 26 日

から9月12日の間に、スーダン難民キャンプ並びに近隣の複数の村でE型肝炎患者1,442名と死亡患者46名(致死率3.2%)が報告された。A型肝炎の死亡率が0.2%であるのに対し、E型肝炎のそれは1%であるとされる³。

● 長期後遺症の性状と発生頻度

E型肝炎は一過性の感染で、B型肝炎やC型肝炎のようにキャリア化することはない。

● 確立した治療方法およびその実用性

E型肝炎の治療方法は、現在のところ急性期の対症療法しかない。劇症化した場合には、さらに血漿交換、人工肝補助療法、肝移植などの特殊治療が必要となる。

● 年間全症例中の食中毒の割合

1999年4月～2005年8月に診断された国内例86例のうち16例はブタの肝臓など、13例はイノシシの肝臓、肉など、7例はシカの生肉の喫食が原因とされている。したがって、42%が食品からの感染である。国外例30例に関しては、データがない。

(3) 食中毒の特徴:

● 食中毒の発生状況(発生動向、年齢差、性別、地域性、広域性、規模、季節)

国内での感染が推定される患者の報告が2002年以降急増している。1999年(診断日が4～12月)無し、2000年3例、2001年無し、2002年16例、2003年30例、2004年37例、2005年(同1～8月)32例(2005年9月8日現在報告数)計118例である。一方、国外で感染したと推定される患者の報告も2003年以降増加し、年間10名程度で推移している。男性101例、女性17例と、国内例、国外例とも圧倒的に男性が多い。国内例は男性が50代後半、女性は60代後半をピークに、ともに中高年が多いのに対し、国外例は20代～30代前半が多い。国内の推定感染地は、2002～2005年8月までに30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、全国の約3分の1を占めている。国外の主な推定感染地はアジアで、中国が最も多く、インドがこれに次いで多い。国内、国外を問わず、季節性はない。

● 食中毒の原因および疫学

わが国の飼育ブタのほぼ100%がHEVに感染していると考えられる⁴。感染は一過性で、食肉として出荷される6ヶ月齢では抗体を獲得しているため、大部分の個体はウイルスは陰性となっている。しかしながら、出荷時にも肝臓内にウイルスが残存している場合もある。市販の豚生レバーについてRT-PCR法によりHEV RNA検査を実施した結果、363件中7件(1.9%)からHEV RNAを検出したとする報告もある⁵。

野生イノシシにおいても、地域の差はあるものの、10-50%の個体がIgG抗体陽性であり、5-10%の個体の血液、肝臓からHEV RNAが検出される。イノシシ肉からヒトへの感

染も証明されている。わが国の野生シカにおいては、抗体をもつ個体は極めて少数であり、HEV のリザーバーとは考えにくい。しかし、シカ肉からヒトへの直接伝播が報告されているので監視を継続する必要がある⁹。

● 原因食物

1999年4月～2005年8月に診断された国内例86例のうち16例はブタの肝臓など、13例はイノシシの肝臓、肉など、7例はシカの生肉の喫食が推定感染経路と考えられている。兵庫県では2003年4月、冷凍生シカ肉を喫食した5家族8名中4名が発症し、同じ塩基配列をもつHEV G3 遺伝子がシカ肉残品と患者から検出されている。福岡県では2003年4月、野生イノシシ肉を喫食した11人中1人が発症し、ここでも同じ塩基配列をもつHEV G3 遺伝子がイノシシ肉残品と患者血清から検出されている。北海道では2004年10月に劇症肝炎で一人が死亡した。患者とともに喫食した家族・親戚グループ14名中3名、同じ飲食店で喫食した別のグループ9名中1名が感染し、食品からの感染が疑われた。1名からはHEV G4 が検出されたが、原因食品は特定できなかった。三重県では2005年6月、4名が発症し、その3名からHEV G3 遺伝子が検出された。加熱不十分の生肉の喫食が原因と推定されたが、共通の感染源を特定することはできなかった。

● 発生頻度と特性

年間の報告された食中毒の総件数は「食中毒の発生状況」で述べた。食中毒の影響人口からの区分を見ると、少人数のグループが食中毒の発生母体となっている事が多い。施設別では、ブタレバーは焼肉レストラン等の飲食店で生じている。シカ肉やイノシシ肉は市販のものではなく、狩猟で獲ったものや、猟師から分与されたものであることから、家族内、縁者内の感染に留まる場合が多い。

● 疾病罹患による喪失労働日 (disability adjusted life year: DALY) その他

国内からの報告はない。海外の報告例もない。

3. 食品の生産、製造、流通、消費におけるリスクマネジメントに関与し影響を与えうる要因

レバー以外の豚肉(内蔵を含む)のE型肝炎ウイルスによる汚染実態等は明らかにされていない。フードチェーンの各段階で、レバーが汚染原因となり得ると推測される点について以下に示す。

(1) 生産場

● 肥育農場内での糞便を介した交差汚染

- (2) 出荷時の感染例はない
- (3) と畜・解体時の感染例はない
- (4) 食肉加工・流通・販売時の感染例はない
- (5) 消費
 - 十分な加熱温度・時間の不足
 - 生のままでの喫食

* 既存のリスクマネジメントの効果の範囲と有効性についての以下を含む要約：食品の生産と加工に関する食品衛生規範・基準、教育プログラムやセミナー、(ワクチンなどを用いた)介入型公衆衛生プログラム：

現在の食肉の品質管理は食品衛生法に基づき、大腸菌数、腸内細菌群数によって管理されている。最近の HEV 感染の増加に対して、独自の基準と品質管理のガイドラインを作り、出荷前のサンプリングで RT-PCR 法にて陽性となった時には出荷を見合すなどの方法が考えられるが、実行される状況にない。サンプリングの代表性、妥当性および出荷見合わせの有効性も確認されていない。また、厚生労働科研費による研究班で調査も行っているが、地域、個体によりウイルス汚染は多様でありどの地点を選ぶのか、個数を幾つにするべきかの検討が必要である。厚生労働省は、E型肝炎に関する Q&A をインターネット上で公開し、国民への啓発、不安解消に努めている⁷。

4. その他のリスクプロファイル項目

- (1) 当該病原体における食中毒の新規発生数の地域差：

わが国ではE型肝炎は、1999 年4月から感染症法に基づく感染症発生動向調査において全数把握の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となっている。2002～2005 年8月までに 30 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、全国の約3分の1を占めている。

- (2) 当該食品の輸出入の状況(取引範囲、輸出入量)：

平成 16 年の豚肉の輸入量は、51,289 件、953,765 t であった。主要な輸入国は、アメリカ、デンマーク、カナダ、チリ、メキシコであり、全輸入量の 91%を占めている。⁸

- (3) この問題とリスクに関する世論の認知度：

近年のマスコミにより報道された数多くの HEV による集団発生の事例から、国民は動物の肉

や内臓の生食による感染の危険は周知していると考えられるが、どの程度の調理により、どの程度感染が回避されるかについての情報は不足している。イノシシやシカにおける狩猟後に動物の生肉を食べる習慣は一般的ではなく、指摘されたリスクの大きさは個々人のレベルで明確に理解されていない。市販のブタレバーに関しては、リスクを過小に評価しているのではないかと考えられる。

- (4) Codex に準じたマネジメント・ガイダンスを確立することにより、公衆衛生および経済上、考え得る影響：

実際のリスクの大きさと関与する因子を明確に示すことにより、国民は取るべき行動と自己責任の範囲を知ることが出来る。ガイダンスに従って、広報活動を行うことにより、よりリスクの高い集団に対して、重篤な症状を引き起こす危険回避の手段を与えることが出来る。わが国の公衆衛生環境から大流行が起こることは考えにくいですが、感染しよる死亡の可能性を秘めた疾患であるから、個々人における肝炎による経済活動の損失を防ぎ、その累積により大きな経済損失を防止するうえで、国民に十分な情報を提供してゆくことが重要である。

5. リスクアセスメントの必要性和リスクアセッサーへの質問提起

- (1) リスクプロファイルに基づき、微生物学的リスクアセスメントがマネージャー側の必要とする情報の解析を十分に行い、希望する結果・内容の提供要件を満たす手段として適当であるかに対する見解と、計画しているリスクアセスメントによって求めている結果に対して、現況で想定できる提言および、それが実際の施策にどのように反映しえるかについての検討：

動物肉の生食と不十分な加熱調理での摂取が、原因食が明らかになっている食中毒事例のうち大きな割合を占めていることは明らかである。これによるリスクは、現在までに解っている基礎実験データからは不明な点が多い。野生イノシシの 10 ないし 20 頭に一頭は HEV 遺伝子を持つこと、市販のブタレバーの約2%からも HEV 遺伝子が検出される。しかし、実際に感染性粒子を反映しているのか、その程度は不明であり、遺伝子コピー数と感染価の比較検討が必要である。これを科学的に評価するためには、微生物学的リスクアセスメントは不可欠である。さらに、現在のところ HEV による発生のリスクの大きさは定量的に明確に示されておらず、検出技能の向上によってウイルスが同定報告される様になったこともあり、一般の関心も高まり、新しい基準の設定の希望が出てきている。微生物学的リスクアセスメントの結果からリスクの大きさの程度、微生物学的新基準、生肉の取り扱いに関するガイドライン、および患者数減少のための対策と示唆、提言が期待できる。

- (2) 仮にリスクアセスメントが必要であることが確認されたとして、マネージャー側からアセッサーへ問いかける初期の質問事項及び解析を希望する事項：

HEV による真の年間罹患者数および、集団発生における感染経路と原因の内訳が現行

のシステムで十分に把握されているか？

上に挙げたマネジメントオプションの効果と効率の比較。

- ① 動物の肉や内臓の十分な加熱調理の指導
- ② 狩猟時、出荷時の産物の微生物学的基準の設定
- ③ 感染経路の解明と、遮断の方策

6. 現在の入手可能な情報と、不足している知見および情報

- (1) この病原体・媒介食品の組み合わせに対する、既存の国家単位のリスクアセスメントの存在：

絶対的な情報量の不足により、わが国のみならず、国際的リスクアセスメントの枠組みに従ったリスクの検討報告もない。

- (2) リスクアセスメントを実行することも含め、リスクマネジメント活動を促進するその他の関連した科学的知見やデータの存在：

カキおよび養殖の二枚貝に関しては、生産者側とも合意しあえる「ワッシュ・アウト」期間を提示し、公衆のリスクを減少し得ると考えられるが、HEV に関してはデータがない。

- (3) Codex に準じた、リスクマネジメントのガイダンスを作成するのに役立つ情報源(研究機関、官製情報、個人研究者など)と科学者：

厚生労働省-----感染症発生動向調査、病原微生物検出情報
国立感染症研究所-----ウイルス第二部(武田直和、李 天成)、感染症情報センター(岡部信彦)
東芝病院-----研究部(三代俊治)
米国 NIH-----Robert H. Purcell、Suzanne U. Emerson

(4) リスクマネジメントを行う上で障害となり得る情報の欠如の存在領域:

- ① HEV はいまだ培養細胞で増殖することが出来ないので活性の有無を知る手段が無い。したがって、イノシシ肉、ブターレバー 等に含まれる HEV の濃度もしくは分離頻度についての定量的情報量が不足している。
- ② 確立した、高感度の定量的ウイルス同定システムがない。RT-PCR はすべての RNA を検出する為に、不活化ウイルス由来の RNA をも含めて検出してしまう。
- ③ 集団発生の際の原因食材のトレースバックのシステムが不完全である。バッチ、ロットの記載が義務化されていない、収穫時期の記載義務が不十分である。
- ④ 臨床症状の発生に必要なウイルス量が不明である。このウイルスに関する容量反応カーブがほとんど存在しない
- ⑤ 加熱調理、調理手法、消毒などの HEV に対する効果の情報が不足している。
- ⑥ 確立した市販の迅速診断薬が存在しない。遺伝子検出ができる施設も限定されている。
- ⑦ サーベイランスからの患者情報の不足。

～参考文献～

1 CDC ホームページ

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_e/slide_5.htm

2 Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N: Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. J Med Virol 2000;62:327-333.

3 Emerson SU and Purcell RH: Hepatitis E virus. Rev. Med. Virol. 2003;13:145-154.

4 恒光 裕:わが国のブタ、ウシおよびイノシシにおけるE型肝炎ウイルス抗体の保有状況. 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「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」班 分担研究報告書 2004

5 Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y and Okamoto H: Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. J Gen Virol 2003;84:2351-2357.

6 Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 2003;362:371-373.

7 厚生労働省ホームページ: E型肝炎に関する Q&A

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2a.html>

8 平成 16 年輸入食品監視統計(厚生労働省)

<http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/dl/tp0130-1b.pdf>