

E型肝炎ウイルス

岡本宏明

自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門

要約

E型肝炎ウイルス(HEV)による肝炎, E型肝炎はわが国でも以前から知られている疾患である。しかし, 「稀な輸入感染症の一つ」という知識はもはや古いものになった。この10年余りで, ①わが国でもHEVが土着していること, ②人獣共通(動物由来)感染症であること, ③ブタやイノシシなどの動物の肉・内臓の生, あるいは加熱不十分な状態での摂食による感染があること, ④輸血感染もあること, ⑤臓器移植患者では慢性化する事など, E型肝炎についての多くの新しい事実が明らかになり, 培養系も確立された。しかし, HEVの宿主域, HEV感染の実態や感染源・感染経路など, 不明な点もまだ多い。

1. ウイルス学的特性

E型肝炎ウイルス(HEV)は急性肝炎の原因となるRNAウイルスであり, ヘペウイルス科(family *Hepeviridae*)のヘペウイルス属(genus *hepevirus*)に分類されている[1]。これまで胆汁中や糞便中のウイルス粒子を調べることによって, HEVは直径29~34 nm(平均30 nm)の小型球状粒子であり, エンベロープを持たないとされてきた。浮上密度は塩化セシウム中で1.33 g/cm³, ショ糖液中で1.27~1.28 g/cm³である。それに対して, 血清中や培養上清中のHEV粒子は浮上密度が塩化セシウム中で1.21 g/cm³, ショ糖液中で1.15~1.16 g/cm³であり, 糞便中のHEV粒子に比べて明らかに軽く, 細胞由来の膜成分に覆われていることが最近明らかになった[2]。すなわち, 生体内で, 膜に覆われた粒子と覆われていない粒子の2種類の形態のHEV粒子が共存しているのである。

HEVのゲノムは約7,200塩基長の一本鎖(プラス鎖)RNAであり, 3つの翻訳領域(ORF1, ORF2およびORF3)を有する。ORF1はゲノムの複製等に関与する非構造タンパク質を, ORF2はキャプシドを形成する構造タンパク質をコードしている。ORF3はHEVの放出に必須のタンパク質をコードしている[2]。

2. 遺伝子型と宿主

HEVの血清型は1種類であるが, 遺伝子配列の多

様性が顕著であり, E型肝炎患者から分離されるHEVは1型から4型までの4種類の遺伝子型に大別されている[3]。異なる遺伝子型のHEV株間で, 全塩基配列は23.6~27.7%異なっている。遺伝子型の分布には地域特異性があり, 1型はアジア・アフリカ諸国のE型肝炎流行地域に分布し, 2型はメキシコおよびナイジェリア, ナミビア, エジプト, チャド, 中央アフリカ共和国などのアフリカ諸国に分布している。3型は世界に広く分布しているのに対して, 4型は中国, 台湾, ベトナム, インド, インドネシア, 日本などのアジア地域に局限している。1型と2型のHEVはヒトのみに感染し流行性肝炎の原因となっているのに対して, 3型と4型のHEVはヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し, ヒトでの動物由来感染症としての散発性E型肝炎の原因となっている。3型HEVはブタやイノシシ, シカ以外に, ウサギやニホンザル, マングースからも分離されている[4]。新しい遺伝子型(暫定的に5型と6型と命名)のHEVが国内の野生イノシシから分離されているが, これらがヒトに感染するかどうかは分かっていない。興味深いことに, これら6種類のHEV(1型~6型)と遺伝子配列が大きく異なるHEVがラットやフェレット, コウモリ, ニワトリから分離されており, 動物種固有のHEVと位置づけられている。これらHEVがヒトから検出された報告はない。人間の生活と密接な関係にある家畜(ウマ, ウシ, ヤギ, ヒツジ)やペット(イヌやネコ)からもHEV抗体が

検出され、これら動物でも HEV 感染が示唆されているが、HEV 遺伝子は同定されておらず、ヒト型 HEV が感染しているのか、それとも種固有 HEV が感染しているのかについて現在、調査研究が行われている [4]。

3. 感染様式

HEV は、主として糞口感染により伝播する。そのため、HEV に汚染された飲食物が感染源となる。まれに、感染初期にウイルス血症を起こしている患者（あるいは不顕性感染者）からの輸血（または臓器移植）により感染することがある。国内感染の E 型肝炎患者における主要な感染ルートは、ブタのレバーやホルモン、野生イノシシやシカの肉を生、あるいは加熱不十分な状態で喫食である [5-7]。しかし、約半数で感染源・感染経路は未解明のままである [4]。

HEV 感染は一過性である。経口感染によるもう一つの肝炎、A 型肝炎では肝炎が遷延化することはあっても慢性化しない。ところが、臓器移植患者などの免疫能が低下した状態にある患者では HEV 感染が高率に慢性化し、急速に肝硬変に進展する場合があることが 2008 年以降、フランスやドイツ、オランダなどの国々から報告されている [8]。

4. 病原性

わが国では年間 12 万人から 18 万人の成人が新たに HEV に感染していると推定されている。その感染の殆どは不顕性であり、一部（1% 程度）が感染後 2～9 週（平均 6 週）の潜伏期を経て、肝炎を発症している。加えて、全国集計の結果、国内感染による肝炎発症例の 13% (22/170) は重症化し、4% (7/170) は劇症肝炎を発症していることが明らかになっている [4]。すなわち、肝炎発症患者の 6 分の 1 は重症ないし劇症肝炎を発症していることになる [4]。E 型劇症肝炎例の予後は不良である。一方、最も重要なリザーバーである飼育ブタでは HEV に感染していても無症状であり、組織学的に肝実質細胞に軽微な変化が見られるに過ぎない [9]。

5. 感染状況

わが国では、20 歳以下の年齢層での HEV 感染は稀であり、成人のうち約 500 万人が既感染者であると推定されている [4]。すなわち、HEV に対する抗体保有者は 5.3%（男 7.8%，女 3.4%）に過ぎず、感受性者が大多数を占めている。それに対して、飼育

ブタでは HEV 感染が蔓延しており、6 カ月齢までにはほぼ全頭が IgG クラス HEV 抗体を獲得している。全国の約 4,000 頭の飼育ブタを対象にした調査の結果、3 カ月齢でウイルス血症が最も高頻度に認められ [14% (145/1,060)]、4 カ月齢で 9% (34/360)、2 カ月齢で 3% (11/378) であった [10, 11]。また、野生イノシシは 17% (263/1,545) の抗体 (IgG クラス HEV 抗体) 陽性率を示し、捕獲時に幼獣・成獣にかかわらず、3.8% (66/1,741) の HEV RNA 陽性率であった [4]。シカについては、HEV に汚染されたシカ肉が E 型肝炎の感染源となることの直接証拠が得られた実例として良く知られているが [5]、捕獲された全国のシカでは抗体陽性率が 1.7% (2/117) [12] あるいは 2.6% (25/976) [13] と低く、その後、HEV RNA 陽性のシカは見つかっていない [4]。

6. 検査方法

E 型肝炎の診断は急性期血清中の HEV RNA または IgM クラス HEV 抗体の検出をもって行われている。酵素免疫測定法 (ELISA) による IgM クラス HEV 抗体の検出は非特異的反応による偽陽性が発生しやすい欠点がある。著者らはカイコの蛹で発現させた ORF2 タンパク質 (キャプシド抗原) を用いて、従来の IgM クラス抗体の検出よりも特異性の高い IgA クラス抗体測定系を開発した [14]。この測定法が 2011 年 10 月に保険収載され、翌年初頭より臨床現場での E 型肝炎の診断に用いられている。研究用としては、ブタやイノシシ、シカ、ウサギ、ラットなどでの HEV 抗体の ELISA 法による検出系、RT-PCR 法による HEV RNA の定性・定量測定法などが開発されている。

7. 動物の感染対策

飼育ブタでの感染状況、並びにブタ以外の動物から分離される HEV 株がいずれもブタ HEV と同一クラスターに属するという分子系統解析結果から、感染経路は不明であるが、わが国では主として飼育ブタが発端となって、野生のイノシシやシカ、マンガースなどへ HEV が感染伝播しているものと想定されている [15]。SPF ブタでも必ずしも、HEV フリーではないことが分かっている (未発表データ)。したがって、飼育ブタでの HEV の感染状況を先ず的確に把握し、それぞれの養豚場の汚染状況に応じた対策を講じること、具体的には HEV フリー施設への子ブタの隔離や消毒の徹底等による施設の HEV 清浄化の実践が感染対策として重要であると思われる。将来的に

は、ヒトへの感染予防にも繋がる対策として、動物へのHEVワクチン接種による感染予防対策の実施が望まれる[16]。

8. ヒトでの感染対策

流行地でのHEV感染の予防には、手洗いの励行に加え、生野菜などの加熱調理されていない食べ物や加熱不十分な魚介類、生水、氷などを摂取しないことである。

国内感染の感染源対策として、養豚場からのウイルスを含んだ汚水等による環境汚染（特に河水や海水）の実態調査、並びにウイルス不活化対策とその検証も重要である。

感染予防対策として、HEVに対する曝露前後の免疫グロブリンの効果についての情報は残念ながら未だないが、重症化例や劇症肝炎による死亡例もあることから、HEVワクチンのニーズは高まっている。米国のグループは組換えORF2蛋白を用いたHEVワクチンの第II相臨床試験をネパールで実施し、95%のHEV感染防御効果があることを報告したが[17]、商品化の見通しは立っていない。一方、中国のXiaらのグループは大腸菌で発現した239アミノ酸からなるORF2蛋白質（660アミノ酸のうちの、N末端から数えて368番目から606番目のアミノ酸からなるタンパク質）をワクチンとして用い、被検者と対照者、それぞれ5万人規模の第III相臨床試験を行い、当該ワクチンの安全性と有効性を示した[18]。中国ではこのHEVワクチン（Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China）の製造が認可されている。

わが国においては、将来的にはE型肝炎を根絶するための国家的規模での対策として、HEVワクチンによる、最も重要なリザーバーであるブタからのHEV感染の根絶およびハイリスク群のヒトでのHEV感染予防対策の実施が望まれる。しかし、短期的には、HEV感染の遮断に全力を尽くすべく、動物由来食感染の危険性とその予防対策についての正確な情報を国民に提供するための広報・啓蒙活動が重要である。具体的には、直ちに実行可能な感染予防対策を行動に移すことであり、①動物の肉や内臓を生で摂取しない。摂取する場合には中心部まで十分に火が通るように調理することを遵守し、70℃で10分以上の加熱をする、②交叉汚染を防ぐために、生のまま摂取する食材を扱う「まな板」や「包丁」、「箸」などの調理器具を動物の生肉や内臓と共通にしない、ということを家庭でも飲食店でも実行することである。

実験ブタから術者への感染事例も報告されている[19]。感染防御の観点から、ブタを使用する研究者や

飼育者には、HEVフリーの養豚場からのブタの導入を薦めたい。止むを得ず、HEV陽性、あるいは感染状況が不明のコロニーから搬入された幼若ブタの糞便や血液を取り扱う際には、個人防御策としてマスク・手袋の着用および作業終了後の手洗いは励行して戴きたい。

参考文献

1. Meng, X.J., Anderson, D., Arankalle, V.A., Emerson, S.U., Harrison, T.J., Jameel, S., and Okamoto, H. 2011. Hepeviridae, p. 1021–1028. In King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., and Lefkowitz, E.J. (ed.), *Virus Taxonomy, Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* ed. Elsevier/Academic Press, Oxford.
2. Okamoto, H. 2013. Culture systems for hepatitis E virus. *J. Gastroenterol.* 48: 147–158.
3. Okamoto, H. 2007. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* 127: 216–228.
4. Takahashi, M., and Okamoto, H. 2013. Features of hepatitis E virus infection in and animals in Japan. *Hepatol. Res.* in press.
5. Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K., and Mishiro, S. 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371–373.
6. Li, T.C., Chijiwa, K., Sera, N., Ishibashi, T., Etoh, Y., Shinohara, Y., Kurata, Y., Ishida, M., Sakamoto, S., Takeda, N., and Miyamura, T. 2005. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1958–1960.
7. Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y., and Okamoto, H. 2003. 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.* 84: 2351–2357.
8. Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.M., Ouezzani, L., Peron, J.M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.P., Izopet, J., and Rostaing, L. 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 358: 811–817.
9. Halbur, P.G., Kasorndorkbua, C., Gilbert, C., Guenet, D., Potters, M.B., Purcell, R.H., Emerson, S.U., Toth, T.E., and Meng, X.J. 2001. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J. Clin. Microbiol.*

- 39: 918–923.
10. Takahashi, M., Nishizawa, T., Miyajima, H., Gotanda, Y., Iita, T., Tsuda, F., and Okamoto, H. 2003. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J. Gen. Virol.* 84: 851–862.
 11. Takahashi, M., Nishizawa, T., Tanaka, T., Tsatsral-Od, B., Inoue, J., and Okamoto, H. 2005. Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *J. Gen. Virol.* 86: 1807–1813.
 12. Sonoda, H., Abe, M., Sugimoto, T., Sato, Y., Bando, M., Fukui, E., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., and Okamoto, H. 2004. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 42: 5371–5374.
 13. Matsuura, Y., Suzuki, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Takashima, I., Yokoyama, M., Igota, H., Yamauchi, K., Ishida, S., Fukui, D., Bando, G., Kosuge, M., Tsunemitsu, H., Koshimoto, C., Sakae, K., Chikahira, M., Ogawa, S., Miyamura, T., Takeda, N., and Li, T.C. 2007. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch. Virol.* 152: 1375–1381.
 14. Takahashi, M., Kusakai, S., Mizuo, H., Suzuki, K., Fujimura, K., Masuko, K., Sugai, Y., Aikawa, T., Nishizawa, T., and Okamoto, H. 2005. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J. Clin. Microbiol.* 43: 49–56.
 15. Nakano, T., Takahashi, K., Arai, M., Okano, H., Kato, H., Ayada, M., Okamoto, H., and Mishiho, S. 2013. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: Molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect. Genet. Evol.* 18: 287–298.
 16. Cheng, X., Wang, S., Dai, X., Shi, C., Wen, Y., Zhu, M., Zhan, S., and Meng, J. 2012. Rabbit as a novel animal model for hepatitis E virus infection and vaccine evaluation. *PLoS One* 7: e51616.
 17. Shrestha, M.P., Scott, R.M., Joshi, D.M., Mammen, M.P., Jr., Thapa, G.B., Thapa, N., Myint, K.S., Fournau, M., Kuschner, R.A., Shrestha, S.K., David, M.P., Seriwatana, J., Vaughn, D.W., Safary, A., Endym, T.P., and Innis, B.L. 2007. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 356: 895–903.
 18. Zhu, F.C., Zhang, J., Zhang, X.F., Zhou, C., Wang, Z.Z., Huang, S.J., Wang, H., Yang, C.L., Jiang, H.M., Cai, J.P., Wang, Y.J., Ai, X., Hu, Y.M., Tang, Q., Yao, X., Yan, Q., Xian, Y.L., Wu, T., Li, Y.M., Miao, J., Ng, M.H., Shih, J.W., and Xia, N.S. 2010. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376: 895–902.
 19. Colson, P., Kaba, M., Bernit, E., Motte, A., and Tamalet, C. 2007. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet* 370: 935.