第44回 内科学の展望

1 2 3 4 5

日常遭遇することの多いウイルス感染症 肝炎領域

3) A, E型肝炎

岡本 宏明

Key words A型肝炎, E型肝炎, 経口感染, 遺伝子型, 感染培養系

はじめに

経口感染するA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus: HAV) とE型肝炎ウイルス (hepatitis E virus: HEV) は衛生環境が整っていない発展途上国に常在し, その感染が流行性に繰り返し起こることから, A型肝炎やE型肝炎は発展途上国での疾患とみなされがちである。しかし, 日本を含む先進国でも国内感染のA型肝炎やE型肝炎が看過できない頻度で発生しており, 重症化例, 劇症化例への対応および感染予防は臨床医学的に重要な課題である。加えて, 免疫抑制状態下にある患者では, HEV感染が慢性化することや, HEVがブタやイノシシなどの動物にも感染している人獣共通感染症ウイルスとして, 日本でも常在していることが明らかになっている。したがって, 日頃遭遇し得る疾患としてA型肝炎およびE型肝炎を常に念頭に置く必要がある。

1. A型肝炎とE型肝炎の比較:
類似点と相違点

HAVとHEVはともにエンベロープをもたない小型球状粒子であり, 内包される遺伝子は線状1本鎖(プラス鎖)RNA (ribonucleic acid) である。しかし, 5'末端のキャップ構造やinternal ribosome entry site (IRES) 構造の有無, サブゲノムRNAの有無, open reading frame (ORF) の数などに違いがあり, それぞれピコルナウイルス科とヘペウイルス科に分類されている。

HAV感染は一過性であり, 遷延することはあっても, 慢性肝炎に移行することはない。成人では, 不顕性感染で終わることは少なく, 重症化しやすい。HEV感染も通常は一過性の経過をたどるが, 免疫抑制状態下にある患者では慢性化することが知られている。発展途上国では妊婦がHEV (遺伝子型1型) に感染すると, 高い劇症化率を示し, 致死率が10~25%に至ることが報告されている。それに対して, 日本での

自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門

The 44th Scientific Meeting: Perspectives of Internal Medicine; Virology for physician~recent advance in viral infection and treatment~; 3. Common viral infectious diseases; viral hepatitis; 3) Hepatitis A and E.

Hiroaki Okamoto: Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine, Japan.

国内感染のE型肝炎では、中高年男性での重症化・劇症化率が高い。

ワクチンについては、A型肝炎では細胞培養によって得られた国産の乾燥不活化ワクチンが1995年6月から使用可能となっており、2013年3月から使用適応が16歳未満の子供へも拡大されている。E型肝炎ワクチンについては、唯一中国で大腸菌由来組換えワクチンが認可されているが、日本ではいまだ実用化されていない。

2. A型肝炎の現況と最新の知見

HAVの浸淫度は衛生環境や食習慣の違いによって異なる。日本でのHAVの浸淫状況は世界的にみて最も低く、50歳未満の年齢層はほとんどHAV抗体を保有していない。過去の感染状況を反映し、60歳以上の年齢層では50%以上の人が抗体を保有しているが、新規感染が少ないため、年々感受性者（HAV抗体陰性者）が増え、高齢者でも感染しやすい状況にある。1990年の1万人規模の大流行を最後に、年間の患者数は下降し、2004年以降の届出件数は150例前後で推移している。2006年と2010年、2014年に4年間隔で国内での広範囲の流行により、300例を超えるA型肝炎の発生があり、特に2014年には42都道府県でのIA型土着株を主体とするHAV株による広域流行があった¹⁾。海外渡航による輸入A型肝炎が全体の約20%を占めるが、残りの約80%は国内感染例である。日本の国内でのHAV感染の様式は多様で、カキなどの魚介類の生食のほか、通年性の輸入食材からの感染や同性愛者を含む性行為感染の関与もある。このような感染経路の多様化により、今なおウイルス性急性肝炎の10%以上を占めており、A型肝炎は決して過去の疾患ではない。HAVの遺伝子型はIA型が主体であるが、以前はほとんど認められなかったIIIA型が30%を占めるなど、海外から流入したと想定されるHAV株が定着する傾向もみられる。最近のグローバル化を考慮す

ると、隣国韓国で2009年をピークとして発生した大流行も対岸の火事として見過ごすことはできない。国内での抗体保有率が低下し、感受性者が増加し続けている状況にあることから、集団的予防に加え、感染拡大阻止、重症化阻止、さらには個人的予防の観点からのHAVワクチン接種を積極的に考慮すべき時期に来ているといえる。

重症化・劇症化例への対策として、HAVに対する抗ウイルス薬の研究も進行中であり、アマンタジンやIL-29 (inter leukin-29), Janus kinase (JAK) 阻害薬²⁾などの抗HAV効果が確認されている。

3. E型肝炎の現況と最新の知見

E型肝炎は日本でも古くから知られていた疾患である。しかし、「稀な輸入感染症の1つ」という理解はもはや古い。最近10数年の間に、①人獣共通感染症でもあり、HEVが飼育ブタや野生イノシシ、シカなどの動物にも感染し、日本でもHEVが常在していること、②ブタやイノシシなどの動物の肉や内臓の生、あるいは加熱不十分な状態での摂食による (zoonotic food-borne) 感染があること、③臓器移植患者などの免疫能が低下した患者ではHEV感染が慢性化し得ること、など多くの新しい事実が明らかになっている。加えて、長年の懸案であったHEVの感染培養系も確立されている。

1) ヒトHEVの遺伝子型

最近、ラクダやラット、フェレット、コウモリならびにニワトリなどの様々な動物から種特異的なHEVが分離同定されているが、E型肝炎患者から分離されるHEVは主に1型から4型までの4種類の遺伝子型に分類されている³⁾。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型はメキシコに加え、ナイジェリア、ナミビアな

図1 一般健常人における性別、年代別のIgGクラスHEV抗体陽性率

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型は日本のほか、中国、台湾、ベトナムなどのアジア地域に主として分布している。1型と2型のHEVがヒトのみに感染し、古くからの流行性肝炎の原因となっているのに対して、近年同定された3型と4型のHEVはブタやイノシシなどの動物を主たるリザーバーとし、ヒトでの散発性E型肝炎の原因となっている。ヒト以外の動物でのHEV感染は不顕性である。

2) 一般健常人でのHEVの感染実態

一般健常人でのHEV感染の全国調査の結果を紹介する⁴⁾。30都道府県在住の22,027人(20~108歳)の健診受診者でのIgG (immunoglobulin G)-HEV抗体陽性率は全体で5.3%であり、男性の方が女性よりも有意に高率であった(7.8% vs. 3.4%)。抗体陽性率は年齢とともに上昇し、60歳代がピーク値を示した(男性10.4%、女性4.5%) (図1)。性別の年間HEV感染率を推定し(男性0.22%/年、女性0.08%/年、全体0.15%/年)、成人の男女別の国内人口に積算したところ、年間の新規HEV感染者数は男性では約10.8

万人、女性では約4.3万人であり、全体で約15万人と算定された。HEV感染では不顕性感染が多いが、有病率を仮に1%と低く見積もっても年間約1,500人がE型肝炎を発症していると推定される。

3) E型肝炎の現況

E型肝炎はA型肝炎と同様、感染症法で4類感染症に分類され、届出が義務づけられている。2011年10月に抗体検査(IgA-HEV抗体)⁵⁾が保険収載され、2012年以降はそれ以前の倍以上の届出件数となった。そして、2016年は初めてA型肝炎の届出件数を上回り、第45週現在321件の届出件数となっている(図2)。それでもいまだ全数把握には至っていないと考えられるが、E型肝炎およびその検査法についての認知度の高まりを反映しているものと推測される。

著者らが全国の医療機関から患者血清の提供を受け、精査することができたE型肝炎症例328例についての解析結果を示す。3%(11例)が輸入感染で、残りの97%(317例)が国内感染例であった。国内感染例での年齢は16歳~92歳(平均58歳)であり、男性が約8割を占めて

図2 A型肝炎とE型肝炎の年間届出件数の比較 (2007～2016年)
2016年は第45週までの届出件数。

いた。HEVの遺伝子型は3型が72%，4型が27%であった。4型では劇症肝炎発症率が9.3%と3型の0.9%に比べて有意に高いことから ($P=0.0006$)，可及的早い時期にHEV遺伝子型を知り得ておくことにより，重症度に応じた治療選択が可能になるものと期待される。発症時のHEV RNA titerが3型よりも4型で高いことが ($P=0.0012$)，4型での重症化と関連があるものと推測される。

4) E型肝炎の感染源・感染経路

前述の国内感染E型肝炎症例の317例において，感染源と推定される食材としてブタレバー・ホルモンが全体の35%を占め，イノシシ肉・内臓，シカ肉，あるいは生の二枚貝がそれぞれ6～9%を占めていた。輸血に使用されたロットの保存血清からHEV RNAが検出され，患者検体とHEVの塩基配列が一致していたため，輸血によるE型肝炎と確定診断された症例が2例 (0.6%) あった。しかし，不明例が依然として46%を占めていた。未処理の汚水や海水からHEV RNAが検出されたという報告⁶⁾もあり，河川や海水が汚染され，環境それ自体がHEVのリ

ザーバーとなっていることも念頭に置き，感染予防の観点から，さらなる感染源・感染経路を解明することが重要である。

5) HEV感染の慢性化

臓器移植患者では，約6割の頻度で慢性化することが海外，特に欧州の国々から報告されている。日本における17施設の肝臓移植患者 (1,893例) についてHEVの感染状況を調査した結果，54例 (2.9%) からIgG-HEV抗体が検出された⁷⁾。その54例を含め，インフォームドコンセントが得られた1,651例についてHEV RNAを検出したところ，2例 (0.12%) が陽性であった。ともに，周術期の輸血が原因でHEV (3型) に感染した事例であり，11～12カ月のウイルス血症と肝機能異常が確認され，慢性E型肝炎と診断された。リバビリン単独療法を施行したところ，HEV RNAは陰性化し，投与終了から12カ月以上陰性の状態が続いており，HEVは排除されたものと判断されている。腎臓移植患者では，より高い頻度でHEV RNAが検出されており，[0.49% (9/1,820)，2016年11月現在]，その原因究明および慢性化率の調査が行われて

図3 HEVの放出機構（模式図）

HEVはエンドソーム輸送選別複合体（endosomal sorting complexes required for transport：ESCRT）機構を多胞体（multivesicular body：MVB）の膜上で利用して多胞体の内腔へと出芽し、成熟粒子となる。そして、エクソソーム分泌機構を介して細胞を破壊することなく細胞外へと放出される。

いる（大河内らとの共同研究）。

6) HEVの培養系の確立とその応用

HEVの培養系の開発は1990年代初頭から多くの研究者によって試みられてきた。しかし、増殖効率が極めて低く、継代培養も困難で、HEVのウイルス学的研究に供することはできなかった。著者らは、1人の国内感染のE型肝炎患者から得られた高力価（ 2.0×10^7 copies/ml）の3型HEV（JE03-1760F株）を含む糞便サンプルを用いることで、2007年にHEVの培養系を樹立することができた⁸⁾。それが契機となって、糞便中のHEV粒子と異なり、培養上清中や血液中のHEV粒子はエンベロープに覆われていることを明らかにすることができた。加えて、ORF3蛋白質がエンベロープに覆われているHEV粒子の表面に存在し、粒子の放出に必須であることも実証できた⁹⁾。多くのエンベロープウイルスは、エンドソーム輸送選別複合体（endosomal sorting complexes required for transport：ESCRT）機

構と呼ばれる仕組みを細胞膜上やエンドソーム膜上で利用して出芽している。HEVはこのESCRT機構を巧みに利用し、多胞体（multivesicular body：MVB）の膜上で内腔へと出芽して膜成分を獲得し、エクソソーム分泌経路を介して、細胞外に放出されるというユニークな放出機構を有していることが明らかになっている（図3）¹⁰⁾。この感染細胞を破壊することなく、子孫ウイルスが産生されるというHEVの特性が持続感染（慢性感染）を可能にしているものと考えられる。

培養系は大量生産、精製法の確立による不活化ワクチンの開発、ウイルス生活環の解析によるウイルスと宿主との関係の理解や新規創薬標的の発見、さらには抗ウイルス薬候補の創出と展開など、E型肝炎の新規治療法や予防法の開発への応用などが期待される。

おわりに

A型肝炎もE型肝炎も感染様式は多様であり、輸入感染例もあるが、日本では国内感染例が大半を占めている。中高年層でのA型肝炎やE型肝炎は重症化しやすい。したがって、医療現場では急性肝炎および劇症肝炎の原因として、A型とE型の可能性を常に念頭に置き、可及的早期に鑑別診断し、適切な処置をすることが診療上

重要である。慢性HEV感染の診断には急性E型肝炎の診断を目的とした現行の抗体診断薬は適用外であり、HEV RNAの定性・定量検査が必須である。HEV RNA測定法の早期の診断薬化と保険収載を望むものである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 鈴木哲朗, 石井孝司：A型肝炎ウイルス (HAV) の疫学. 日本臨牀 73 (Suppl 9) : 571-575, 2015.
- 2) Jiang X, et al : Suppression of La antigen exerts potential antiviral effects against hepatitis A virus. PLoS ONE 9 : e101993, 2014.
- 3) 岡本宏明：E型肝炎ウイルスのウイルス学的特徴. 日本臨牀 73 (Suppl 9) : 620-628, 2015.
- 4) Takahashi M, et al : A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. J Med Virol 82 : 271-281, 2010.
- 5) Takahashi M, et al : 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, 2005.
- 6) Ishida S, et al : Detection and molecular characterization of hepatitis E virus in clinical, environmental and putative animal sources. Arch Virol 157 : 2363-2368, 2012.
- 7) Inagaki Y, et al : A nationwide survey of hepatitis E virus infection and chronic hepatitis E in liver transplant recipients in Japan. EBioMedicine 2 : 1607-1612, 2015.
- 8) Tanaka T, et al : Development and evaluation of an efficient cell-culture system for hepatitis E virus. J Gen Virol 88 : 903-911, 2007.
- 9) Okamoto H : Culture systems for hepatitis E virus. J Gastroenterol 48 : 147-158, 2013.
- 10) Nagashima S, et al : Hepatitis E virus egress depends on the exosomal pathway, with secretory exosomes derived from multivesicular bodies. J Gen Virol 95 : 2166-2175, 2014.