

for launching new preventive strategies against this zoonotic pathogen.

**Acknowledgments** The author is grateful to all his coworkers who contributed to the studies cited here. This work was supported in part by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

**Conflict of interest** The author declares that he has no conflict of interest.

## References

- Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010;202:825–34.
- Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:698–709.
- Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al., editors. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 3047–58.
- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48:494–503.
- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003;362:371–3.
- Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, et al. 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;84:2351–7.
- Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361:1025–7.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezanni L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358:811–7.
- Légrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis.* 2010;202:835–44.
- Meng XJ, Anderson D, Arankalle VA, Emerson SU, Harrison TJ, Jameel S, et al. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editors. *Hepeviridae*. Virus taxonomy. Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Oxford: Elsevier/Academic Press; 2011. p. 1021–8.
- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* 1991;185:120–31.
- Kabrane-Lazizi Y, Meng XJ, Purcell RH, Emerson SU. Evidence that the genomic RNA of hepatitis E virus is capped. *J Virol.* 1999;73:8848–50.
- Agrawal S, Gupta D, Panda SK. The 3' end of hepatitis E virus (HEV) genome binds specifically to the viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). *Virology.* 2001;282:87–101.
- Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:8259–63.
- Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU. A bicistronic sub-genomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol.* 2006;80:5919–26.
- Yamashita T, Mori Y, Miyazaki N, Cheng RH, Yoshimura M, Unno H, et al. Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:12986–91.
- Xing L, Li TC, Mayazaki N, Simon MN, Wall JS, Moore M, et al. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem.* 2010;285:33175–83.
- Mori Y, Matsuura Y. Structure of hepatitis E viral particle. *Virus Res.* 2011;161:59–64.
- Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Nagashima S, et al. ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol.* 2009;90:1880–91.
- Emerson SU, Nguyen HT, Torian U, Burke D, Engle R, Purcell RH. Release of genotype 1 hepatitis E virus from cultured hepatoma and polarized intestinal cells depends on open reading frame 3 protein and requires an intact PXXP motif. *J Virol.* 2010;84:9059–69.
- Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:9860–5.
- Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, Sato Y, Bando M, Fukui E, et al. 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.* 2004;42:5371–4.
- Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, et al. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res.* 2006;34:137–40.
- Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, Feng R, Zhang C, Qiao Z, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol.* 2009;81:1371–9.
- Johne R, Plenge-Bonig A, Hess M, Ulrich RG, Reetz J, Schielke A. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol.* 2010;91:750–8.
- Payne CJ, Ellis TM, Plant SL, Gregory AR, Wilcox GE. Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet Microbiol.* 1999;68:119–25.
- Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, Read DH, Meng XJ. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol.* 2001;82:2449–62.
- Drexler JF, Seelen A, Corman VM, Fumie Tateno A, Cottontail V, Melim Zerbinati R, et al. Bats worldwide carry hepatitis E-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *J Virol.* 2012;86:9134–47.
- Purcell MK, Marjara IS, Batts W, Kurath G, Hansen JD. Transcriptome analysis of rainbow trout infected with high and low virulence strains of infectious hematopoietic necrosis virus. *Fish Shellfish Immunol.* 2011;30:84–93.
- Batts W, Yun S, Hedrick R, Winton J. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res.* 2011;158:116–23.
- Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res.* 2011;161:23–30.

32. Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010;41:46.
33. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, Miyajima H, Gotanda Y, Okamoto H. Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99 % identity over the entire genome. *J Gen Virol.* 2003;84:1245–51.
34. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology.* 2004;330:501–5.
35. Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Iita T, Tsuda F, et al. 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.* 2003;84:851–62.
36. Reuter G, Fodor D, Forgach P, Katai A, Szucs G. Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary. *J Clin Virol.* 2009;44:277–81.
37. Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1958–60.
38. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol.* 2006;16:5–36.
39. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* 2007;127:216–28.
40. Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E virus. *J Viral Hepat.* 2010;17:153–61.
41. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med.* 2003;42:1065–71.
42. Takahashi M, Nishizawa T, Sato H, Sato Y, Jirintai, Nagashima S, et al. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol.* 2011;92:902–8.
43. Takahashi K, Terada S, Kokuryu H, Arai M, Mishiro S. A wild boar-derived hepatitis E virus isolate presumably representing so far unidentified “genotype 5”. *Kanzo.* 2010;51:536–8.
44. Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, Okamoto H. Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol.* 2007;88:903–11.
45. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3040–6.
46. de Deus N, Casas M, Peralta B, Nofrarias M, Pina S, Martín M, Segalés J. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm. *Vet Microbiol.* 2008;25(132):19–28.
47. Lee YH, Ha Y, Ahn KK, Chae C. Localisation of swine hepatitis E virus in experimentally infected pigs. *Vet J.* 2009;179:417–21.
48. Domingo E, Martin V, Perales C, Grande-Perez A, Garcia-Arriaza J, Arias A. Viruses as quasispecies: biological implications. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;299:51–82.
49. Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayama T, et al. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3671–9.
50. Tanaka T, Takahashi M, Takahashi H, Ichiyama K, Hoshino Y, Nagashima S, et al. Development and characterization of a genotype 4 hepatitis E virus cell culture system using a HE-JF5/15F strain recovered from a fulminant hepatitis patient. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1906–10.
51. Okamoto H. Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood. *Rev Med Virol.* 2011;21:18–31.
52. Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol.* 2005;76:341–9.
53. Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Arakawa T, Karino Y, Toyota J, et al. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res.* 2006;36:301–7.
54. Inoue J, Nishizawa T, Takahashi M, Aikawa T, Mizuo H, Suzuki K, et al. Analysis of the full-length genome of genotype 4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol.* 2006;78:476–84.
55. Shukla P, Nguyen HT, Torian U, Engle RE, Faulk K, Dalton HR, et al. Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:2438–43.
56. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang.* 2000;79:72–4.
57. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion.* 2008;48:1368–75.
58. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44:934–40.
59. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol.* 2004;74:563–72.
60. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a ‘nonhyperendemic’ country. *Transfus Med.* 2006;16:79–83.
61. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai, et al. Hepatitis E virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1112–25.
62. Takahashi M, Hoshino Y, Tanaka T, Takahashi H, Nishizawa T, Okamoto H. Production of monoclonal antibodies against hepatitis E virus capsid protein and evaluation of their neutralizing activity in a cell culture system. *Arch Virol.* 2008;153:657–66.
63. Kapur N, Thakral D, Durgapal H, Panda SK. Hepatitis E virus enters liver cells through receptor-dependent clathrin-mediated endocytosis. *J Viral Hepat.* 2012;19:436–48.
64. Zhang HY, Chen DS, Wu YQ, He QG, Chen HC, Liu ZF. Both swine and human cells are capable to support the replication of swine hepatitis E virus type 4 in vitro. *Virus Res.* 2011;158:289–93.
65. Takahashi H, Tanaka T, Jirintai S, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, et al. A549 and PLC/PRF/5 cells can support the efficient propagation of swine and wild boar hepatitis E virus (HEV) strains: demonstration of HEV infectivity of porcine liver sold as food. *Arch Virol.* 2012;157:235–46.
66. Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Tanaka T, et al. Construction of an infectious cDNA clone of hepatitis E virus strain JE03-1760F that can propagate efficiently in cultured cells. *J Gen Virol.* 2009;90:457–62.
67. Graff J, Nguyen H, Yu C, Elkins WR, St Claire M, Purcell RH, et al. The open reading frame 3 gene of hepatitis E virus contains a cis-reactive element and encodes a protein required for infection of macaques. *J Virol.* 2005;79:6680–9.
68. Huang YW, Opriessnig T, Halbur PG, Meng XJ. Initiation at the third in-frame AUG codon of open reading frame 3 of the

- hepatitis E virus is essential for viral infectivity in vivo. *J Virol.* 2007;81:3018–26.
69. Emerson SU, Nguyen H, Torian U, Purcell RH. ORF3 protein of hepatitis E virus is not required for replication, virion assembly, or infection of hepatoma cells in vitro. *J Virol.* 2006;80:10457–64.
  70. Takahashi M, Yamada K, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Tanaka T, et al. Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. *Arch Virol.* 2008;153:1703–13.
  71. Nagashima S, Takahashi M, Jirintai, Tanaka T, Yamada K, Nishizawa T, et al. A PSAP motif in the ORF3 protein of hepatitis E virus is necessary for virion release from infected cells. *J Gen Virol.* 2011;92:269–78.
  72. Bouamr F, Melillo JA, Wang MQ, Nagashima K, de Los Santos M, Rein A, et al. PPPYVEPTAP motif is the late domain of human T-cell leukemia virus type 1 Gag and mediates its functional interaction with cellular proteins Nedd4 and Tsg101 (corrected). *J Virol.* 2003;77:11882–95.
  73. Wirblich C, Bhattacharya B, Roy P. Nonstructural protein 3 of bluetongue virus assists virus release by recruiting ESCRT-I protein Tsg101. *J Virol.* 2006;80:460–73.
  74. Ciancanelli MJ, Basler CF. Mutation of YMYL in the Nipah virus matrix protein abrogates budding and alters subcellular localization. *J Virol.* 2006;80:12070–8.
  75. Gottlinger HG, Dorfman T, Sodroski JG, Haseltine WA. Effect of mutations affecting the p6 gag protein on human immunodeficiency virus particle release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:3195–9.
  76. Harty RN, Brown ME, Wang G, Huibregtse J, Hayes FP. A PPxY motif within the VP40 protein of Ebola virus interacts physically and functionally with a ubiquitin ligase: implications for filovirus budding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:13871–6.
  77. Wills JW, Craven RC. Form, function, and use of retroviral gag proteins. *AIDS.* 1991;5:639–54.
  78. Chen BJ, Lamb RA. Mechanisms for enveloped virus budding: can some viruses do without an ESCRT? *Virology.* 2008;372:221–32.
  79. Garrus JE, von Schwedler UK, Pornillos OW, Morham SG, Zavitz KH, Wang HE, et al. Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell.* 2001;107:55–65.
  80. Martin-Serrano J, Zang T, Bieniasz PD. HIV-1 and Ebola virus encode small peptide motifs that recruit Tsg101 to sites of particle assembly to facilitate egress. *Nat Med.* 2001;7:1313–9.
  81. Surjit M, Oberoi R, Kumar R, Lal SK. Enhanced alpha1 microglobulin secretion from Hepatitis E virus ORF3-expressing human hepatoma cells is mediated by the tumor susceptibility gene 101. *J Biol Chem.* 2006;281:8135–42.
  82. Nagashima S, Takahashi M, Jirintai S, Tanaka T, Nishizawa T, Yasuda J, et al. Tumour susceptibility gene 101 and the vacuolar protein sorting pathway are required for the release of hepatitis E virions. *J Gen Virol.* 2011;92:2838–48.
  83. Lai CK, Jeng KS, Machida K, Lai MM. Hepatitis C virus egress and release depend on endosomal trafficking of core protein. *J Virol.* 2010;84:11590–8.
  84. Tamai K, Shiina M, Tanaka N, Nakano T, Yamamoto A, Kondo Y, et al. Regulation of hepatitis C virus secretion by the Hrs-dependent exosomal pathway. *Virology.* 2012;422:377–85.
  85. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HG. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl.* 2010;16:474–7.
  86. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology.* 2010;139:1612–8.
  87. Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature.* 2008;451:425–30.
  88. Jouvenet N, Neil SJ, Zhadina M, Zang T, Kratovac Z, Lee Y, et al. Broad-spectrum inhibition of retroviral and filoviral particle release by tetherin. *J Virol.* 2009;83:1837–44.
  89. Kaletsky RL, Francica JR, Agrawal-Gamse C, Bates P. Tetherin-mediated restriction of filovirus budding is antagonized by the Ebola glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:2886–91.
  90. Mansouri M, Viswanathan K, Douglas JL, Hines J, Gustin J, Moses AV, et al. Molecular mechanism of BST2/tetherin downregulation by K5/MIR2 of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol.* 2009;83:9672–81.
  91. Sakuma T, Noda T, Urata S, Kawaoka Y, Yasuda J. Inhibition of Lassa and Marburg virus production by tetherin. *J Virol.* 2009;83:2382–5.
  92. Ichiyama K, Yamada K, Tanaka T, Nagashima S, Jirintai H, Takahashi M, et al. Determination of the 5'-terminal sequence of subgenomic RNA of hepatitis E virus strains in cultured cells. *Arch Virol.* 2009;154:1945–51.

# E型肝炎の現状と今後の戦略

自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門教授

岡本宏明

## summary

E型肝炎は我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1つ」という理解は、もはや古いものになった。この10年間で、①我が国でもE型肝炎ウイルス(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った。しかし、HEV感染の実態や感染源、感染経路、病態、またウイルスの多様性や増殖機構なども不明な点が多く、治療法や予防法の開発も途上にある。

2011年10月、我が国においてE型肝炎の診断薬が保険収載され、より正確な実態把握への道が開かれた。また、長年の懸案であったHEVの感染培養系が2007年に世界に先駆けて確立され、増殖機構の解明やその応用による不活化ワクチンの開発、新規創薬標的の探索など、E型肝炎の制御に資する新たな戦略の実施が可能になった。

## key words

E型肝炎, 人獣共通感染症, HEV抗体検査, 慢性化, ワクチン

## はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus; HEV)の感染によって惹起される急性肝炎であるが、劇症化によって不幸な転帰をとる場合もある。HEVは主として経口経路で感染し、衛生環境が整っていないアジアやアフリカの発展途上国では流行性肝炎の主要な病因である。

HEVは1~4型までの4種類の遺伝子型に分類され、1型と2型のHEVはヒトのみに感染し、古くから知られている発展途上国でのE型肝炎の原因となっている。一方、3型と4型は最近十余年の間に新たに見出された遺伝

子型であり、これら遺伝子型を持つHEVの発見によってE型肝炎に対する認識が大きく変容した。すなわち、飼育ブタや野生のイノシシ、シカなどの動物も3型や4型のHEVに感染していることが判明し、それらがヒトへの感染源となりうる事、そして土着化したHEV(欧米では3型、我が国では3型と4型)の感染によるE型肝炎が先進国で無視できない頻度で発生していることが明らかになった。

浸淫国からの輸入によらない、国内感染型E型肝炎例の報告は欧米が先んじていたが、我が国では野生のイノシシやシカの肉・内臓、ブタのレバーやホルモン(腸管)を生や加熱不十分な状態で摂食したことが原因と考えら

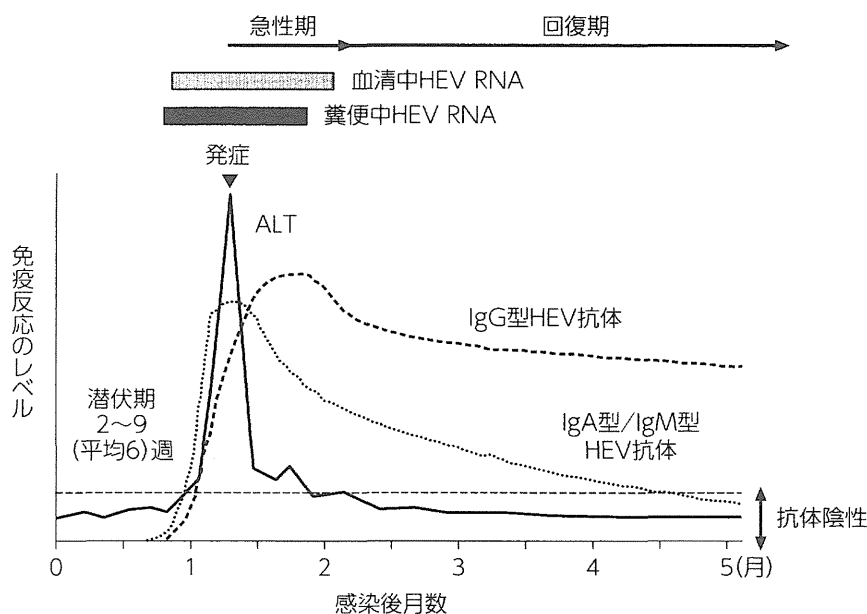


図1 E型肝炎の臨床経過とHEV抗体の推移

IgA型HEV抗体とIgM型HEV抗体はほぼ同様に推移し、発症後3～6カ月で陰性化する。

HEV (hepatitis E virus; E型肝炎ウイルス)

ALT (alanine aminotransferase; アラニンアミノ基転移酵素)

れるE型肝炎例が相次いで報告され、E型肝炎における動物由来感染の重要性が世界に先駆けて認知された<sup>1)2)</sup>。

経口感染によるもう1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可能性があることが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<sup>3)</sup>。

本稿では、2011年10月に我が国で最初のE型肝炎の診断薬が保険収載されたことを踏まえ、E型肝炎の検査の現状や実態把握の進捗状況について述べるとともに、E型肝炎の治療法や予防法の現状と今後の戦略にも言及したい。

## 検査と診断の現状

我が国では、20歳以下の年齢層でのHEV感染は稀であり、成人のうち500万人は既感染者であると推定されている<sup>4)</sup>。また、年間12～18万人の成人が新たにHEVに感染していると推定されている。その感染のほとんどは不顕性であり、一部が感染後2～9週(平均6週)の潜伏期を経て肝炎を発症する。肝炎を発症した症例での重症化率および劇症化率は高く、E型肝炎症例が国内で最も多い北海道では、それぞれ11%、4%と報告されている<sup>4)</sup>。

感染の指標となるHEVの遺伝子RNAと抗体の出現時期とその消長を図1に示す。HEV RNAは、定性的には逆転写ポリメラー

ゼ連鎖反応 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR) 法によって、定量的には TaqMan<sup>®</sup>法によって検出されているが、いずれも研究レベルで実施されているにすぎず、保険適用になった HEV RNA 検出法は未だない。

感染成立後、HEV RNA は最も早く出現し、発症前にウイルスタイター (力価) がピークに達し、血中では発症後 7~40 日 (平均 21.4 日) まで検出される。糞便中でも発症後 10~29 日 (平均 17.2 日) まで検出されるが、中には 121 日まで検出された例もある。HEV 抗体については、クラス別に IgG 型、IgA 型と IgM 型の 3 種類の抗体の検出が可能である。IgG 型 HEV 抗体は、IgM 型や IgA 型に比べてやや遅れて出現するが、実際には肝炎症状が出現して医療機関を訪れる頃にはほとんどの症例で 3 種類の HEV 抗体が陽性となっている<sup>5)</sup>。

IgG 型 HEV 抗体は持続期間が長く、数年から数十年にわたって検出され、感染既往の有無のマーカーとなる。それに対して、IgM 型 HEV 抗体と IgA 型 HEV 抗体は発症後おおむね 3~6 カ月で消失することから、最近の、あるいは現在進行している HEV 感染の指標となる。したがって、血清学的に E 型肝炎と診断する上で、IgM 型あるいは IgA 型 HEV 抗体の検出が有用であるが、IgA 型 HEV 抗体測定系のほうが IgM 型 HEV 抗体測定系よりも感度と特異度がともに優れていることが明らかになっている<sup>5)</sup>。

具体的には、血中 HEV RNA が検出されウイルス学的に E 型肝炎と確定診断された 126 例について見ると、IgA 型抗体のほうが IgM 型抗体よりも陽性率が高く (98.8 vs. 97.5%)、非 E 型肝炎コントロール (2781 例) での偽陽性率も IgA 型 HEV 抗体のほうが低かった (0.1 vs. 0.6%)。したがって、どちらか一方を選ぶとすれば、IgA 型 HEV 抗体測定系が勧めら

れ、我が国では IgA 型 HEV 抗体を検出する試薬 [イムニス<sup>®</sup> IgA anti-HEV EIA (enzyme immunoassay; 酵素免疫抗体法, 株式会社特殊免疫研究所)] が E 型肝炎診断用試薬として 2011 年 10 月に保険収載された。

### 実態把握の進捗状況

2003 年 11 月の感染症法 (感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律) の改正に伴い、E 型肝炎は四類感染症に分類され、法第 12 条第 1 項の規定により、E 型肝炎と診断した場合 (確定例)、無症状ながら病原体保有者と診断した場合、E 型肝炎により死亡したと判断された場合、あるいは症状や所見から E 型肝炎により死亡したと疑われる場合のいずれにおいても、ただちに最寄りの保健所長を経由して知事に届出を行うことが義務づけられている。

A 型肝炎も四類感染症に分類され、A 型肝炎と E 型肝炎を除くウイルス性肝炎は五類感染症 (全数把握) に分類され、診断から 7 日以内に届け出ることが義務づけられているが、残念ながら、我が国での最近の急性肝炎の正確な年間発生件数は把握されていない。しかし、年間 5 万件程度の急性肝炎の発生があるものと推定され、全国の国立病院急性肝炎共同研究班参加施設 (30 数施設) における最近の調査結果では、急性肝炎の 10% が A 型、43% が B 型、8% が C 型、残りの 39% が non-ABC 型である<sup>4)</sup>。2002 年以降、non-ABC 型の 11.0% (25/228) が E 型と診断されていることから、仮に 10% としても国内の年間の E 型肝炎症例数は約 2000 例と推定される。

しかし、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>) に公開されている E 型肝炎の届出症例数は 2004~11 年の期間、年間 41~71 件 (平均 53.9 件) にすぎず、同

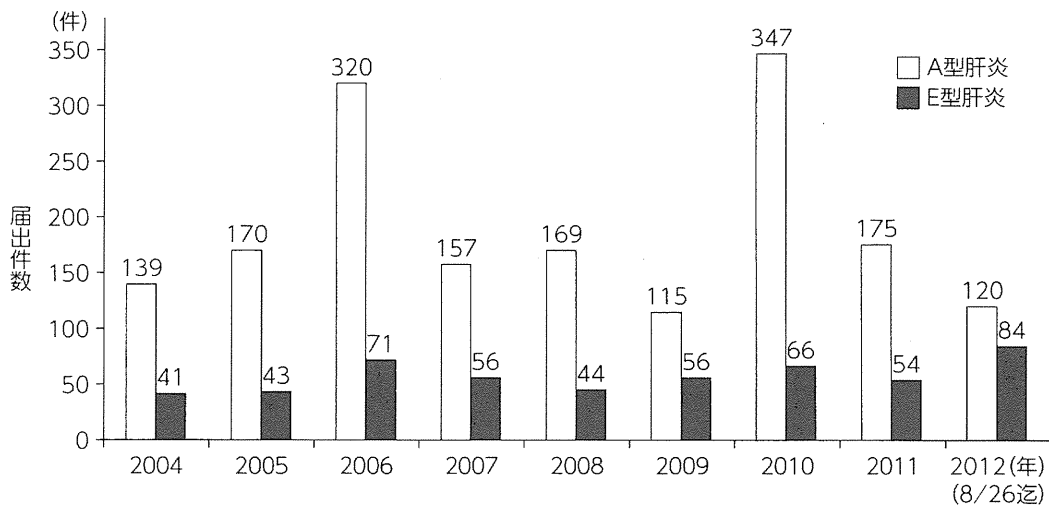


図2 A型肝炎とE型肝炎の年別届出件数

(国立感染症研究所感染症情報センター感染症発生動向調査のデータより作成)

時期のA型肝炎の届出件数(平均199件)の約3割にとどまっていた(図2)。2012年は、保険診療による大手検査センターでのIgA型HEV抗体検査が開始されたことの効果と推測されるが、8月26日までの集計でA型肝炎の120件の7割に相当する84件の報告があった。これは2004年以降最も多い届出件数であるが、前述の推定件数に遠く及ばない。また、前述の推定が正しければ、国内で年間5000人がA型肝炎に罹患していることになるが、実際の届出件数はその約4%にすぎない。

E型肝炎においては、他の肝炎と同じような報告漏れのほか、診断薬保険適用の周知不足による見落としも未だ相当数あるものと考えられ、正確な実態把握に向け、今後さらにE型肝炎が我が国において決して稀な疾患ではないこと、およびその診断法についての広報・啓蒙が重要であると思われる。

### E型肝炎の治療法

HEVに対する特異的な抗ウイルス薬は開

発されていないが、インターフェロンあるいはリバビリンの単独投与がHEVの排除に有効であることが報告されている。

#### (1) 軽症例および重症例に対する治療

E型肝炎の軽症例については、経過観察、あるいは症状に応じた保存的療法を行う。

重症型においては、A型、B型およびC型の急性肝炎重症型と同様、治療介入の方法や時期についてのコンセンサスは得られていない。また、劇症化例に対するインターフェロン等の薬剤の臨床的評価は十分とは言えず、その位置づけも明らかでない。現在は他の肝炎ウイルスによる劇症肝炎と同様、内科的治療としては、劇症肝炎および劇症化が懸念される重症型症例に対して血漿交換療法や血液濾過透析などの人工肝補助療法が行われているが、E型劇症肝炎症例での内科的救命率は低いのが現状である。

なお、欧州から、E型急性肝炎重症型の1例に対してリバビリンを投与し予後良好であったことが報告されており<sup>6)</sup>、当薬剤のE型

表1 慢性HEV感染患者における治療

治療薬	対象患者	投与期間	治療効果	文献
インターフェロン単独	肝臓移植患者 (3名)	3カ月間 (PEG-IFN $\alpha$ 2a)	2名がHEV RNA陰性化, 1名が再燃	a)
	肝臓移植患者 (2名)	16週あるいは1年間 (PEG-IFN $\alpha$ 2b)	2名がともにHEV RNA 陰性化	b)
リバビリン単独	腎臓移植患者 (6名)	3カ月間	4名がHEV RNA持続陰 性, 2名が再燃	c)
	臓器移植患者 (7名)	5カ月間	6名がHEV RNA持続陰 性, 1名が陽性持続	d)
	様々な免疫抑制状態 にある患者 (9名)	3カ月間	9名全例がHEV RNA持 続陰性, 再燃なし	e)
	心臓移植患者 (1名)	3カ月間	投与後1カ月からHEV RNAが持続陰性	f)
	白血病患者 (1名)	3カ月間	投与後2週目からHEV RNAが持続陰性	g)
インターフェロンと リバビリンの併用	HIV感染者 (1名)	PEG-IFN $\alpha$ を6カ月投 与後, PEG-IFN $\alpha$ とリ バビリンを3カ月併用	投与終了時点ではHEV RNAが微量検出された が, その後陰性	h)

文献 a) Kamar N, et al : Clin Infect Dis 50 : e30, 2010, b) Haagsma EB, et al : Liver Transpl 16 : 474, 2010, c) Kamar N, et al : Gastroenterology 139 : 1612, 2010, d) Wedemeyer H, et al : Gastroenterology 142 : 1388, 2012, e) Mallet V, et al : Hepatology 52 : 919A, 2010, f) Chaillon A, et al : J Heart Lung Transplant 30 : 841, 2011, g) Alric L, et al : Am J Gastroenterol 106 : 1562, 2011, h) Dalton HR, et al : Ann Intern Med 155 : 479, 2011.

PEG-IFN : pegylated interferon (ペグインターフェロン)

肝炎重症型症例に対する有用性についてのデータの蓄積が待たれる。

## (2) 慢性HEV感染例に対する治療

免疫能が正常な宿主へのHEV感染は一過性で終息し、慢性化しない。しかし、肝臓や腎臓などの臓器移植患者、幹細胞や骨髄の移植患者、HIV感染者でのHEV感染においては、HEVが排除されずに慢性肝炎を発症し、急速に肝硬変に進展する例もあることが、最近、フランスやドイツ、オランダ、スイス、カナダなどから報告されている。

移植患者全体でのHEV感染率は移植後6.1年(平均値)、あるいは8.9年(中央値)の観察期間において1.1~1.3%であるが、6カ月

以上の血中HEV RNAの持続陽性を慢性化とすると、その頻度は約60%と高いと記載されている。2000~11年の1200例の臓器(心、肺、肝、腎)移植患者のうち12例がHEVに感染し、そのうち11例が慢性化したという報告もある<sup>7)</sup>。慢性E型肝炎の治療法としてインターフェロン療法のみならず、リバビリン単独療法がウイルス排除に有効であったことが紹介されている(表1)。

我が国でも臓器移植患者やその他の免疫抑制状態にある患者におけるHEVの感染状況および慢性化について早急に調査を行い、欧州諸国からの報告と同様の感染状況であれば対策を講じる必要がある。現在、2012年度にスタートした厚生労働省研究班「経口感染に



よるウイルス性肝炎（A型及びE型）の感染防止，病態解明，遺伝的多様性及び治療に関する研究」（研究代表者：岡本宏明）で実態調査が行われている。

## HEV感染の予防法

HEVに感染したあと，宿主は感染防御能のある中和抗体を獲得する。その抗体はどの遺伝子型のHEVに対しても中和活性を示すことが知られている。しかし，曝露前後の免疫グロブリン製剤の効果についての情報はない。前述のようにE型肝炎は発展途上国のみならず日欧米などの先進国でも見られ，重症化例や劇症肝炎による死亡例もあることから，E型肝炎ワクチンのニーズは高まっている。

### (1) HEVワクチン

米国のグループによって組換え open reading frame (ORF) 2蛋白質を用いたHEVワクチンの第Ⅱ相臨床試験がネパールで実施され，95%のHEV感染防御効果があることが示されたが<sup>8)</sup>商品化の見通しは立っていない。

一方，中国のZhuら<sup>9)</sup>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，N末端から数えて368～606番目のアミノ酸からなる蛋白質）をワクチンとして用い，被検者と対照，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確認したことを2010年のLancet誌に発表した。中国では，このHEVワクチンの製造が認可され，間もなく市場に供給される予定である。

しかし，これまでの試験では肝炎の発症を阻止しうるか否かで評価され，感染を防御できるかどうか，また獲得した抗体がどの程度持続しうるか，などは不明である。また，最も大きな関心事である，妊婦における劇症肝炎の発症阻止，死亡率の低下に寄与しうるか

どうかも分かっていない。

### (2) 予防対策

流行地でのHEV感染の予防は，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。

我が国においては，将来的には，動物由来感染症としての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と考えられる。

具体的には，ただ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，ということを経営者でも飲食店でも実行していただくことである。

食感染に加え，動物からの感染や輸血による感染が確認されているとは言え，北海道以外の地域では感染源や感染経路を特定あるいは推定できている症例は半数に満たないのが現状である。新たな感染源や感染経路の解明が急務であり，その成果が感染予防に向けた具体的な対策の構築に役立つものと思われる。

## おわりに

約30年前のウイルス発見当初からHEVの

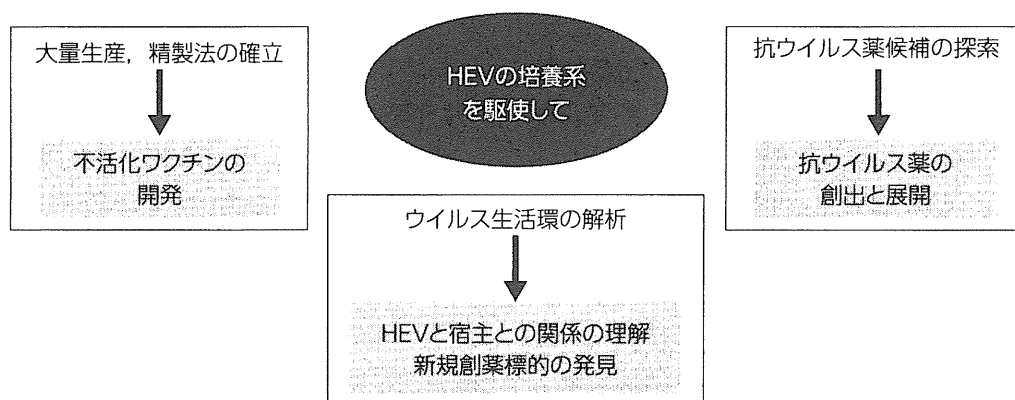


図3 E型肝炎ウイルス培養系を用いた新規治療法・予防法の開発

細胞培養が試みられてきたが、増殖はきわめて低いレベルにとどまっていた。筆者ら<sup>10)</sup>は、2007年に肝癌細胞株のPLC/PRF/5細胞と肺癌細胞のA549細胞を用い、効率的なHEVの培養系を世界に先駆けて樹立することができた。現在では、糞便のみならず血清や肝臓などの患者検体中のHEV株、さらにはブタや野生イノシシ、ウサギ由来のHEV株などでも効率的な増殖が可能であり、培養上清中に放出された子ウイルスを新たな細胞に感染させるという継代培養で50代を超えた株もある。これまで不明であったウイルス粒子の特性やユニークな放出機構も明らかになってきた。

このような培養系が確立されたことで、これまで未解明であったHEVについての様々な疑問に答えを出すことが可能になった。培養系を駆使した応用として、nativeなHEV粒子を用いた不活化ワクチンの開発や、増殖機構の解明を手がかりにした新規創薬標的の

発見などに向けた研究(図3)がスタートしており、それが今後のHEV感染の制御に資するものと期待される。

●文献

- 1) Tei S, et al : Lancet 362 : 371, 2003.
- 2) Yazaki Y, et al : J Gen Virol 84 : 2351, 2003.
- 3) Wedemeyer H, et al : Gastroenterology 142 : 1388, 2012.
- 4) 岡本宏明 : 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「経口感染する肝炎ウイルス(A型, E型)の感染防止, 遺伝的多様性, および治療に関する研究」平成21~23年度総合研究報告書.
- 5) Takahashi M, et al : J Clin Microbiol 43 : 49, 2005.
- 6) Gerolami R, et al : J Clin Virol 52 : 60, 2011.
- 7) Pas SD, et al : Emerg Infect Dis 18 : 869, 2012.
- 8) Shrestha MP, et al : N Engl J Med 356 : 895, 2007.
- 9) Zhu FC, et al : Lancet 376 : 895, 2010.
- 10) Okamoto H : Rev Med Virol 21 : 18, 2011.

## ワークショップ5

## E型肝炎ウイルス感染の現状と対策

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)

流行性肝炎の原因ウイルスとしてA型肝炎ウイルスとは異なるウイルスの存在が証明されたのは約30年前の1983年のことである。そのウイルスは、7年後の1990年に遺伝子RNAがクローン化され、E型肝炎ウイルス(HEV)と呼称されるようになった。また、抗体やウイルス核酸の検出による科学的根拠に基づいた診断が可能となり、HEVに起因する肝炎はE型肝炎と呼ばれるようになった。それ以降、HEVは発展途上国での流行性肝炎の主たる原因ウイルスであり、先進国では輸入肝炎の原因ウイルスの一つに過ぎないという理解が長く続いていた。しかし、1997年に米国で海外渡航歴がない急性肝炎患者から新種のHEV(3型)が発見されたことが契機となって、HEVについての認識が大きく変わった。すなわち、HEVは熱帯・亜熱帯に位置する衛生状態が良好でない地域や国に分布するだけでなく、日欧米を含めた先進諸国にも広く分布しているウイルスであることが明らかになった。この10年間でE型肝炎の診断や疫学に関する研究が急速に進展し、先進国でのE型肝炎はブタやイノシシなどの動物を宿主とする動物由来感染症(人獣共通感染症)であり、ブタや野生動物の肉・内臓の喫食を通じた(zoonotic food-borne)感染例や輸血による感染例もあることが明らかになった。加えて、演者らはHEVの効率的な感染培養系の樹立に成功した。本ワークショップでは、E型肝炎の特徴についての今日的理解、およびフランスや英国、オランダなどから報告され、今後わが国でも問題になる可能性のある臓器移植患者でのHEV感染の慢性化について言及しながら、わが国におけるHEVの顕性・不顕性感染の現状と対策について述べた。

## 臓器移植症例での慢性E型肝炎

HEV感染は一過性で終息し、通常慢性化しない。しかし、感染後にHEVが排除されずに慢性肝炎を発症し、急速に肝硬変に進展する例もあるこ

とが明らかになっている。最初の報告では、フランスの移植施設における後ろ向きコホート調査によるもので、腎臓、肝臓、あるいは腎臓・膵臓の移植後患者14人にHEV感染が起こり、そのうち8人が慢性化した。その後、オランダやドイツからも報告され、移植患者全体でのHEV感染率は移植後6.1年(平均値)、あるいは8.9年(中央値)の観察期間において1.1%ないし1.3%であるが、慢性化率は約60%と高い。慢性E型肝炎の治療法としてインターフェロン療法のみならず、リバビリン単独療法がウイルス排除に有効であったことが紹介されている。わが国でも臓器移植患者やその他の免疫抑制状態にある患者におけるHEVの感染状況および慢性化について早急に調査を行い、対策を講じる必要がある。

## わが国におけるHEVの顕性・不顕性感染の現況

国民がどの位の頻度でHEVの暴露経験を有するのかを推定するため、健康成人を対象にした全国規模の調査を実施した。具体的には、30都道府県の20歳から108歳までの住民(22,027人の健診受診者)を対象として血清中のIgG型HEV抗体を測定した。その結果、健康成人の5.3%が感染既往を有し、女性よりも男性の方が有意に高い感染率であることが分かった(3.4% [414/12,341] vs. 7.8% [753/9,686])。IgG型HEV抗体の陽性率は20歳代では男女ともにそれぞれ1.7%、1.3%と低いが60歳代まで緩やかに上昇をつづけ、男性では10.4%に達し、以後ほぼ横ばいの状態であった。一方、女性では低率ながら、60歳代まで徐々に上昇し、4.5%に到達したあと、徐々に下降し、80歳代では3.3%、90歳以上の年齢層では2.5%の陽性率であった。総務省の「人口推計月報」による男女別・年齢別の人口に上記データを当てはめて計算したところ、日本人成人の約500万人がHEVに対する感染既往を有するものと推定された。IgG型HEV抗体陽性血清がHEVの感染を阻止しうることで、すなわち中和

活性を有することは培養系を用いた感染実験によって確かめられている。

20歳から69歳までの間にIgG型HEV抗体陽性率が概ね直線的に上昇し、男性では1.7%から10.4%に推移し、女性では1.3%から4.5%になることから、年間感染率は男性では $(10.4-1.7) \div 50 = 0.17\%$ 、女性では $(4.5-1.3) \div 50 = 0.06\%$ と算定される。換言すると、年間に約12万人(成人男性4.96千万人の0.17%、成人女性5.33千万人の0.06%)がHEVに感染していると推定される。

2003年11月の感染症法改正に伴い、E型肝炎は四類感染症に分類され、診断後に直ちに届け出ることが義務付けられている。国立感染症研究所感染症情報センターから公開されているE型肝炎の届出症例数は、2006年が71例、2007年が54例、2008年が43例、2009年が54例、2010年が66例であり、最近5年間での年間平均症例数は57.6例である。本年10月にはじめてHEV抗体検査薬の「イムニスIgA anti-HEV EIA」が保険適用になったが、それまでは保険収載されたE型肝炎の診断薬は一つもなく、E型肝炎の正確な実態把握が困難な状況が続いていたことから、これまでの届出件数には見落としや報告漏れが相当数あるものと考えられる。

わが国での最近の急性肝炎の年間発生件数は5万件と推定されている。厚生労働科学研究費補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」[経口感染する肝炎ウイルス(A型、E型)の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究]によって、急性肝炎の10%がA型、43%がB型、8%がC型、残りの39%がnon-ABC型であり、Non-ABC型急性肝炎の11%がE型であることが明らかにされている。仮に10%としても、国内の年間のE型肝炎症例数は約2,000例と算定される。保険適用になったE型肝炎の診断薬の登場により、今後より正確なE型肝炎の発生状況の実態把握が可能になるものと期待さ

れる。

#### わが国におけるE型肝炎への対策

中長期的には、zoonotic food-borne感染を根絶させるための国家的な対策として、HEワクチン接種による、最も重要なreservoirであるブタからのHEV感染の根絶、およびhigh risk群のヒトでのHEV感染予防対策の実施が望まれる。短期的には、HEV感染の遮断に全力を尽くすことであり、zoonotic food-borne感染の危険性とその予防対策についての周知を徹底し、直ちに実行可能な感染予防対策を実行に移すことが重要である。すなわち、①生のまま摂取する食材を扱う「まな板」や「包丁」、「箸」などを動物の生肉・内臓と共通にしない、②動物の肉・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、medium-to-rare cookingに相当する56℃、1時間の加熱ではHEVは不活化されず、70℃で10分以上の加熱が必要であることを周知することである。

#### まとめ

- ・わが国において、HEV感染は年間約12万件発生していると推測され、その殆どは不顕性であるが、肝炎発症例での高い重症化・劇症化率は無視できない。
- ・E型肝炎の患者数は年間約2,000例と推定されるが、現状では過少評価されている。E型肝炎の減少傾向はない。
- ・10月1日付けで保険適用になった抗体測定系が登場したことにより、今後より正確な発生状況の把握が可能になるものと考えられる。
- ・詳細な実態調査の結果が、より効果的な感染予防対策案の構築に資するものと期待される。

# 新規に保険収載された検査法 「IgA-HE 抗体価 (定性)」

Detection of IgA-class anti-HEV antibody

おか もと ひろ あき  
岡 本 宏 明  
Hiroaki OKAMOTO

E型肝炎の診断薬「IgA-HE 抗体価 (定性)」がわが国で初めて保険収載された。本稿では、この測定キットの有用性、測定原理・方法、およびIgAクラスのエ型肝炎抗体を測定することのメリットについて述べたい。

## I. 初めて保険収載されたE型肝炎診断薬としての有用性

E型肝炎ウイルス (HEV) は、E型急性肝炎 (一部は劇症肝炎) の起因ウイルスである。衛生環境が整備されていない熱帯・亜熱帯の発展途上国では、E型肝炎は風土病の一つであり、現在でもアジア・アフリカなどの途上国では汚染された飲料水などを介した大小さまざまな規模のE型肝炎の流行が見られる。一方、日本を含む先進国では、10年余り前までは、E型肝炎は輸入感染症の一つであり、かつ稀な疾患として認識されていた。しかし、1997年以降、流行国への渡航歴のないE型肝炎症例が欧米等の先進国で存在すること、そしてE型肝炎がブタなどの動物を感染宿主とする人獣共通感染症であることが知られ、注目を集めることになった<sup>1,2)</sup>。

わが国では2001年に初めて、国内感染型のE型肝炎症例が報告されるとともに<sup>3)</sup>、国内の飼育ブタでのHEV感染が蔓延状態にあることが判明した<sup>4)</sup>。その後の調査によって、1979年にすでに国内土着HEVによる感染例が存在し<sup>5)</sup>、かつてA型、B型、C型の肝炎ウイルスの関与が否定され (非A非B非C型)、海外渡航歴が無いことから「原因不明の急性肝炎、あるいは劇症肝炎」と診断されていた患者のなかに、少なからずE型肝炎の患者が含まれていたことも明らかになった<sup>6,7)</sup>。加えて、飼育ブタや

野生のイノシシやシカなどの動物および市販ブタレバーから、E型肝炎患者由来のHEV株に酷似した遺伝子配列を持つウイルス株が分離され、それら動物の内臓や肉を、生や加熱不十分な状態で摂取したあとのE型肝炎発症事例が多数報告されている<sup>8-11)</sup>。このような事実を踏まえ、厚生労働省は2003年8月19日に「食肉を介するE型肝炎ウイルス感染事例について」という情報を提供し (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0819-2.html>)、国民に注意を喚起した。そして、同年11月5日から施行された改正感染症法において、E型肝炎は四類感染症に分類され、診断後直ちに届け出ることが義務づけられるようになった。

最近の調査結果に基づき、わが国の住民の約500万人はHEVの感染既往を有し、年間約12万人が新たにHEVに感染していると推定されている<sup>12)</sup>。また、急性肝炎の患者数が年間3万人とすると、4% (40%を占める非ABC型のうち、10%)<sup>12)</sup>に相当する約1,200人がE型肝炎を発症していると想定されるが、E型肝炎を診断するための保険適用になった体外診断用医薬品が皆無であるため、実際の届出件数は年間50~70件程度に過ぎない。E型肝炎診断薬の保険収載が臨床現場から切望され続け、2011年10月1日付けでようやく、それが実現された。急性肝炎 (肝障害) 症例において、A型、B型、C型と並んでE型の検査も同時に行うことが可能になった。これまでに北海道や北東北地域などでの研究レベルでの定点調査が行われてきたが、「IgA-HE 抗体価 (定性)」測定キットの登場によって、広く全国津々浦々の臨床現場でE型肝炎の診断が可能になり、これまで過少評価されてきたわが国におけるE型肝炎の実態がよりの確に把握され、感染源・感染

経路の更なる解明と感染予防対策の推進に大きく寄与することが期待される。

## II. 本キットの測定原理・方法

ニワトリやラットからもそれぞれ固有の HEV が分離されているが<sup>13,14)</sup>、ヒトの HEV は少なくとも 1 型から 4 型までの 4 種類の遺伝子型に分類され、わが国の土着株は 3 型と 4 型に属する<sup>15)</sup>。1 型と 2 型の HEV はヒトのみに感染し、流行地域での風土病としての E 型肝炎の原因となっているのに対して、3 型と 4 型はヒトのみならず、ブタやイノシシなどの動物にも感染し、「人獣共通感染型」の E 型肝炎の原因である。しかし、血清型は 1 種類であり、抗体検出に用いられる抗原の型が 1 種類でも、すべての遺伝子型の HEV 感染に由来する抗体を検出できる。

「IgA-HE 抗体価 (定性)」測定キットは酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA 法) によって、IgA クラスの HEV 抗体を検出する。測定原理の概略は以下のとおりである<sup>16,17)</sup>。遺伝子型 4 の日本株 (HE-J1 株) の ORF2 (キャプシド) 蛋白質 (550 アミノ酸残基: N 末端の 110 アミノ酸残基を欠失) を固相抗原として使用している。この HEV 抗原蛋白質は、組換えバキュロウイルスベクターを用いてカイコの蛹で発現したもので、マイクロプレートの各ウェルにこの精製 HEV 抗原蛋白質が固相化されている。あらかじめ 100 倍に希釈した被検血清を加え、室温で 1 時間反応させる。検体希釈液に mock 蛋白質 (非組換えバキュロウイルスを感染させたカイコ蛹のホモジネートから得られた上清画分) を添加することにより、非特異反応を低く抑えるべく工夫されている。実際、mock 蛋白質を添加することにより、IgA クラス HEV 抗体の測定において、偽陽性率は 0.32% から 0.14% に低下した。B/F 分離洗浄の後、horseradish peroxidase を標識した抗ヒト IgA マウスモノクローナル抗体を添加する。なお、IgM クラス、および IgG クラスの HEV 抗体の測定には、それぞれ抗ヒト IgM マウスモノクローナル抗体、抗ヒト IgG マウスモノクローナル抗体を加え、室温で 1 時間反応させる。B/F 分離洗浄の後、発色基質を加え、室温・暗所で 30 分間静置反応させる。最後に反応停止液を加え、波長 450nm で吸光度を測定する。健常人から得られた 675 検体に

ついて測定した結果から mean + 7SD の値を求め、カットオフ値を、IgA クラス HEV 抗体測定において 0.642、IgM クラス HEV 抗体測定において 0.440、IgG クラス HEV 抗体測定において 0.175 とした。それぞれカットオフ値以上の OD 値を示した場合、陽性と判定する。「IgA-HE 抗体価 (定性)」測定キットでは、カットオフ値 0.642 に相当する値として、キットに添付された陽性コントロールの OD 値から陰性コントロールの OD 値を差し引き、それを 2 分の 1 にした値が用いられている。

## III. 本キットの感度と特異性

現在のウイルス感染、すなわち急性期の血清診断には、通常、患者血清中の IgM クラスの抗ウイルス抗体が検出される。しかし、IgM クラス抗体測定系一般の問題点として、稀ながら非特異的反応により偽陽性となることが指摘されている。ここで、なぜ IgM クラスではなく、IgA クラスの HEV 抗体測定系が選択されたのか、その根拠となったデータを示す<sup>16,17)</sup>。HEV RNA が検出され、E 型肝炎と確定診断された患者 (162 例) の血清検体において、160 例 (98.8%) が IgA クラス HEV 抗体陽性と判定された (図 1)。その内訳は、1 型 HEV 感染の E 型肝炎患者検体では 55 例全例が陽性と判定され、3 型 HEV 感染の E 型肝炎患者からの 49 検体中 48 検体 (98.0%) で、また 4 型 HEV 感染の E 型肝炎患者からの 57 検体中 56 検体 (98.2%) で IgA クラス HEV 抗体が陽性と判定された。一方、IgM クラス HEV 抗体は 158 検体 (97.5%) が陽性となるに留まり、1 型 HEV 感染患者では 3 検体、4 型 HEV 感染患者では 1 検体、合計 4 検体がカットオフ値以下の OD 値を示し、陰性と判定された。以上の結果をまとめると (表 1)、E 型肝炎確定例において、IgM クラス HEV 抗体測定系では 97.5% の感度に過ぎなかったのに対して、IgA クラス HEV 抗体測定系では 98.8% の感度であり、感度の点で IgA クラス HEV 抗体測定系の方が優れていることが分かった。他のウイルス感染症でも、たとえば A 型や B 型、C 型肝炎ウイルス感染でも、感染初期にはウイルス核酸が検出され、ウイルス血症の状態にあってもまだウイルス関連抗原や抗体が検出されない空白 (Window) 期間があることはよく知られている。したがって、162 例中 2 例で

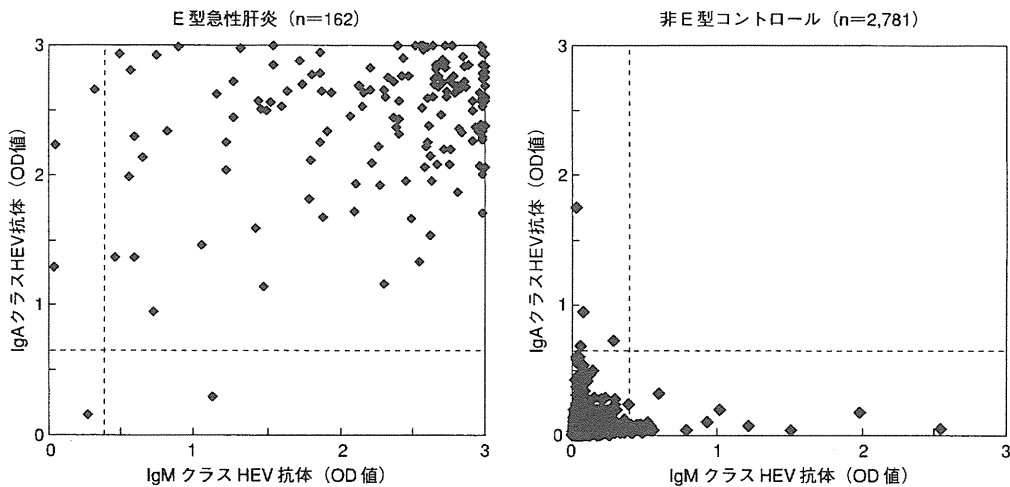


図1 IgMクラスおよびIgAクラスHEV抗体測定ELISAにおけるOD値の分布<sup>16,17)</sup>  
破線はカットオフ値を示す (IgMクラスHEV抗体、OD=0.440; IgAクラスHEV抗体、OD=0.642)。

表1 E型肝炎の初診時血清について測定したIgMクラスおよびIgAクラスのHEV抗体陽性率の比較<sup>16,17)</sup>

遺伝子型	検体数	IgMクラスHEV抗体陽性	IgAクラスHEV抗体陽性
1型	55	52 (94.5%)	55 (100%)
3型	49	49 (100%)	48 (98.0%)
4型	57	56 (98.2%)*	56 (98.2%)*
3型+4型	1	1 (100%)	1 (100%)
合計	162	158 (97.5%)	160 (98.8%)

\*同一検体が陰性であった。

IgAクラスHEV抗体が陰性であったとしても、本測定系の臨床的有用性を低めるものではないと考えられる。加えて、宿主免疫応答には個体差があり、発症当日あるいは3日目にカットオフ値以下の低値であっても、若干遅れて抗体価が上昇してくるケースがあることは良く知られており、HEV感染もその例外ではない。実際、発症後7日目、ないし10日目に再測定することにより、この問題をクリアできることはシリーズ検体での測定によって確認されている。

特異性についても、IgMクラスHEV抗体測定系よりもIgAクラスHEV抗体測定系の方が優れていることを示す結果が得られている<sup>16)</sup>。すなわち、コントロールとして、非E型の血清2,781検体 (A型、B型、C型急性肝炎患者の127検体、B型、C型慢性肝炎・肝硬変・肝癌患者の274検体、透析患者の472検体、非特異反応で問題となるリウマトイド因子を保有する関節リウマチ患者の186検体などを含む) について測定した結果、IgMクラスHEV抗体は16

検体でカットオフ値以上のOD値 (0.462-2.541) を示し、別の4検体でIgAクラスHEV抗体がカットオフ値以上のOD値 (0.692-1.754) を示した (図1)。これら20検体はすべてHEV RNAが陰性であり、IgMクラスHEV抗体とIgAクラスHEV抗体の吸収試験で70%以上のOD値の低下が認められなかったことから、非特異反応による偽陽性と判断された。以上の結果は、IgMクラスHEV抗体とIgAクラスHEV抗体を同時に測定し、両者が共に陽性である場合にE型肝炎と診断することになると偽陽性率はゼロ%、換言すると特異度は100%となることを示している。しかし、1種類のイムノグロブリンについてHEV抗体を測定し、E型肝炎の診断に用いる場合にはIgAクラスHEV抗体測定系の方がIgMクラスHEV抗体測定系よりも優れているといえる<sup>16)</sup>。さらに、E型肝炎発症時からのIgMクラスHEV抗体とIgAクラスHEV抗体の持続陽性期間を、長期経過観察が可能であった15症例について比較検討した (図2)<sup>16)</sup>。12症例については50日から144

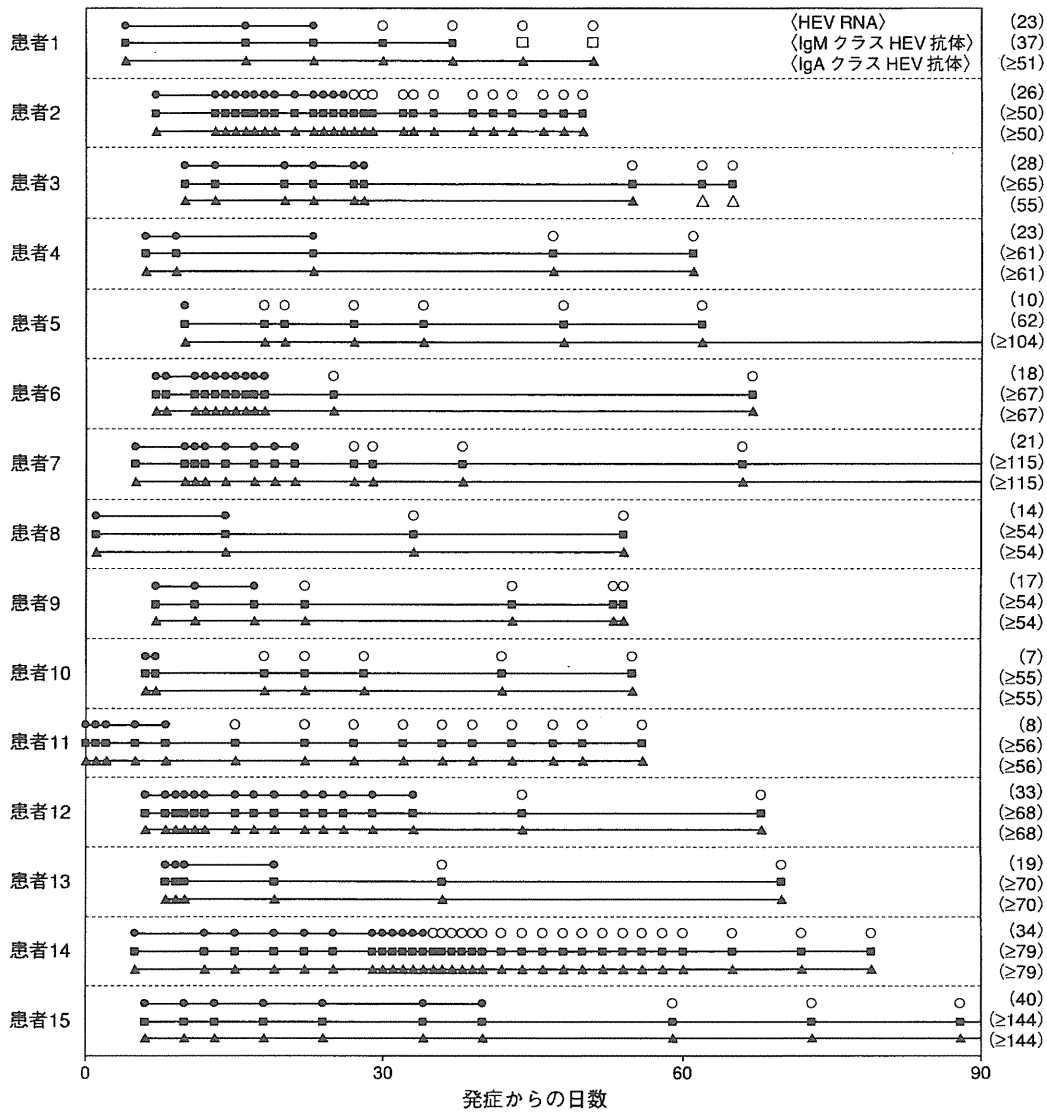


図2 E型肝炎患者15症例での発症後のHEV RNAとIgMクラスHEV抗体、IgAクラスHEV抗体の検出の推移<sup>16)</sup>

( )内の数値は、最後に陽性と判定された発症後の日数を示す。

日までの観察期間内で最後まで検出され、IgMクラスHEV抗体とIgAクラスHEV抗体の持続陽性期間に差は認められなかった。残りの3例のうち、2例ではIgMクラスHEV抗体の方が早期にカットオフ値以下となったが、あとの1例では逆にIgAクラスHEV抗体の方が先に陰性化しており、経過においてもIgMクラスHEV抗体とIgAクラスHEV抗体とで顕著な差異は見られず、IgAクラスHEV抗体測定は急性期のE型肝炎の診断に適していると判断された。

#### IV. 本キットの長所と短所

ウイルス感染症の感染初期(急性期)の血清診断にはIgMクラスの抗体を測定するか、ペア血清を用いてIgGクラスの抗体を測定し、4倍以上の抗体価の上昇を目安にしているが、後者では常に抗体を少なくとも2回測定しなければならないという難点がある。そのため、通常はIgMクラスの抗体をワンポイントで測定し、急性期診断が行われている。



しかし、IgMクラスの抗体測定系一般の問題点として、非特異反応の存在が知られており、上述の結果と文献<sup>17)</sup>に示された結果を合わせると、IgMクラスHEV抗体測定系では0.45% (17/3,782)の非特異検体が認められた。それに対して、IgAクラスHEV抗体測定系では0.11% (4/3,782)に過ぎなかったということは、E型肝炎ではないのに、誤ってE型肝炎と診断してしまうケースがIgAクラスの抗体測定では4倍も少ないということである。また、偽陰性率もIgMクラスHEV抗体測定系に比べてIgAクラスHEV測定系では少ないこともすでに示した通りであり(2.5% vs. 1.2%)、感度と特異性がともに優れている点がE型肝炎の血清診断におけるIgAクラスHEV抗体測定系、すなわち本キットの長所といえる。

ヒトIgAの欠損例や低下例(正常の100分の1以下の量)の存在が知られているが、その頻度は日本人において極めて低く、93,020人の健常献血者のうちわずかに4人(0.004%)に過ぎず、別の6,800人を対象とした調査でもわずかに1人(0.01%)に過ぎないことが明らかにされている<sup>18)</sup>。欠損例に限定するとその頻度は0.001%に過ぎないことから、偽陰性に繋がる頻度はほぼ無視できると考えられ、本キットの短所とはいえない。

これまでも病原微生物の感染診断にIgAクラス抗体の測定が行われて来た。実際、クラミジア(*Chlamydia trachomatis*や*Chlamydia pneumoniae*など)の感染症ではIgAクラスの抗体検査試薬が保険収載されており、肝炎ウイルス研究の分野でも、A型やB型、C型肝炎ウイルスに対する抗体検査としてIgAクラスHAV抗体や、IgAクラスHBc抗体、IgAクラスHCVコア抗体などの臨床的意義が検討されている<sup>19)~21)</sup>。これまでは、IgMクラスの抗体とほぼ同等か、あるいは補足的な性能として評価され、IgAクラスの肝炎ウイルス抗体が表舞台に登場することはなかったが、HEV感染の血清診断においては、上述のようにIgMクラスの抗体測定系よりも感度と特異性の両方で明らかに優っている。したがって、IgAクラスHEV抗体測定系の短所は、感染初期(急性期)の血清診断法として、現時点では単に「馴染みが薄い」ということぐらいである。

## おわりに

E型肝炎を診断するうえでのgold standardはRT-PCR法によるHEV RNAの検出である。しかし、簡便かつ安価なELISA法によるHEV抗体の測定は、臨床現場での急性肝炎の原因特定に有用である。「IgA-HE抗体価(定性)」測定キットの保険収載によって、E型肝炎の早期的確な診断と予防法確立に向けた実態把握の進展が期待される。また、薬物性肝障害や自己免疫性肝障害と診断された症例の中に、HEVマーカーの検査によって、E型肝炎と確定診断される症例が稀ならず認められることは事実であり<sup>22)~24)</sup>、本キットの登場によって、誤診並びに誤診に基づく不適切な治療を回避することも可能となった。

## 文 献

- 1) Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, et al. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72 : 1133-1136, 1997.
- 2) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 9860-9865, 1997.
- 3) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, et al. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287 : 9-12, 2001.
- 4) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 289 : 929-36, 2001.
- 5) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 74 : 563-572, 2004.
- 6) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 347 : 1456, 2002.
- 7) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al.: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40 : 3209-3218, 2002.
- 8) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362 : 371-373, 2003.
- 9) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. 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, 2003.
- 10) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al.: Severe hepatitis

- E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* **188** : 944, 2003.
- 11) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, et al.: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* **40** : 869-873, 2004.
  - 12) 岡本宏明. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「経口感染する肝炎ウイルス (A型、E型) の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究」平成21年度～平成23年度総合研究報告書, 平成24年3月 (研究代表者 岡本宏明).
  - 13) Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, et al. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol* **82** : 2449-2462, 2001.
  - 14) John R, Plenge-Bönig A, Hess M, et al. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol* **91** : 750-758, 2010.
  - 15) Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* **127** : 216-28, 2007.
  - 16) Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, 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.
  - 17) 飯野四郎、狩野吉康、前久保博士、ほか.E型急性肝炎の血清診断におけるIgAクラス抗HEV抗体測定用試薬「イムニスIgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学* **53** : 461-469, 2005.
  - 18) Ozawa N, Shimizu M, Imai M, et al. Selective absence of immunoglobulin A1 or A2 among blood donors and hospital patients. *Transfusion* **26** : 73-76, 1986.
  - 19) Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, et al. Diagnosis of type A hepatitis by fecal IgA antibody against hepatitis A antigen. *Gastroenterology* **78** : 114-118, 1980.
  - 20) Nomura M, Imai M, Tsuda F, et al. Immunoglobulin A antibody against hepatitis B core antigen in the acute and persistent infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* **89** : 1109-1113, 1985.
  - 21) Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, et al. IgM and IgA antibodies generated against hepatitis C virus core antigen in patients with acute and chronic HCV infection. *Dig Dis Sci* **39** : 2022-2031, 1994.
  - 22) Nagasaki F, Ueno Y, Kanno N, et al. A case of acute hepatitis with positive autoantibodies who actually had hepatitis E virus infection. *Hepatol Res* **32** : 134-137, 2005.
  - 23) Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* **26** : 1429-1435, 2007.
  - 24) Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* **141** : 1665-1672, 2011.

各 論

# 抗肝炎ウイルス薬

## A 型肝炎, E 型肝炎

OKAMOTO HIROAKI

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 旨** A 型および E 型肝炎の治療を目的として開発された抗ウイルス薬はいまもない。海外では、臓器移植患者等での E 型慢性肝炎に対してインターフェロンや ribavirin の単独療法が行われ、良好な治療成績が得られている。

### はじめに

急性ウイルス性肝炎は A～E 型までの 5 種類のいずれにおいても、対症療法が中心となり、特に薬剤の投与を必要としない例が多い。したがって、急性ウイルス性肝炎の治療のための保険適用になった抗ウイルス薬はない。D 型肝炎は我が国ではほとんどないことから、B 型と C 型以外のウイルス性肝炎として、本稿では A 型と E 型を取り上げることにする。

A 型肝炎は遷延することはあっても慢性化することはない。また、E 型肝炎も免疫能が正常な人が罹患した場合には、一過性で治癒する。しかし、臓器移植患者などの免疫能が低下した状態の患者が HEV に感染した場合には、HEV が排除されずに高頻度に慢性肝炎を発症し、急速に肝硬変に進展することが最近、フランスやドイツ、オランダなどから報告されている<sup>1-3)</sup>。このような E 型慢性肝炎患者に対して、インターフェロン (IFN) や ribavirin の単独療法や併用療法が施行され、良好な治療成績が得られている<sup>4,5)</sup>。

本稿では、A 型肝炎と E 型肝炎の現況について略述するとともに、それら肝炎に対する治療薬

投与の現状と、候補抗ウイルス薬について述べる。

### ■ A 型肝炎

#### 1. A 型肝炎の現況

A 型肝炎は、A 型肝炎ウイルス (HAV) の主として経口経路での感染によって惹起される肝炎である。小児では不顕性で終わることが多く、発症しても軽度の黄疸、発熱がみられる程度のもが多いが、成人ではほとんどが発症する。成人での A 型肝炎はまれに劇症化したり、急性腎不全や造血器障害などを合併することがある。

我が国では有効性の高い HAV ワクチン (乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン) が 1995 年 7 月から市販され、使用可能であるが、小児への使用は認可されておらず、成人でも接種率が低いのが現状である。加えて、衛生環境が整備されたことに伴い、国内での新たな HAV 感染が著減している。これ自体は歓迎すべきことではあるが、HAV に対して免疫を持たない、感受性者の高齢化が着実に進んでいる。具体的には、HAV 抗体保有者が 50 歳未満の年齢層ではほぼゼロであり、50 歳代で 10%、60 歳代でも半数に過ぎないとい

う状況である<sup>6)</sup>。そのため、隣国韓国での2008年以降のA型肝炎の大流行<sup>7)</sup>は懸念事項であり、対岸の火事として見過ごすことはできない。一旦国内でA型肝炎が発生すると大きな流行に進展しても不思議でない状況にあり、いかにして感染拡大を阻止するかが喫緊の重要な課題である。2010年春に東京都と広島県、福岡県など、全国的にA型肝炎が多発したが、幸い大流行には進展しなかった。しかし、把握された268例中7例(3%)が劇症肝炎を発症し、60歳代の1例が死亡したと報じられている<sup>8)</sup>。

## 2. A型肝炎の治療の現状

A型肝炎は基本的にはself-limitingな疾患であり、遷延することはあっても慢性化することはない。極期を越えて軽快すれば予後は良好である。治療においては、通常の急性肝炎と同様、対症療法が中心となり、特に薬剤の投与を必要としない例が多い。重症肝炎や劇症肝炎への移行の可能性がある場合には、過剰な免疫反応が劇症化の要因であるとの考えに基づき、免疫応答抑制効果を期待し、ごく早期に短期間の副腎皮質ステロイドの投与やステロイドパルス療法などの治療が行われている。劇症化例には血漿交換や持続濾過透析などの人工肝補助療法が行われている。

我が国では、高齢発症が増えたことにより、HAV感染の重症化、劇症化の頻度が高まっている。A型劇症肝炎の予後規定因子として高齢発症と合併症の発現が重要であり、近年の救命率低下に関係している可能性が示唆されている。A型劇症肝炎に対する薬剤による治療として、IFN治療施行例は全体の約16%に過ぎないが、その救命率は非施行例に比べて有意(87% vs 60%,  $p=0.033$ )に高いと報告されている<sup>6)</sup>。

## 3. A型肝炎に対する治療の展望

高齢者でのA型肝炎の重症化・劇症化の頻度が高まり、救命率が低下している状況から、HAVに対する治療薬の開発への期待が高まって

いる。既存の抗ウイルス薬のなかで、パーキンソン症候群治療薬および抗A型インフルエンザウイルス薬として認可されているamantadineは、多くのDNAウイルスやRNAウイルスの増殖を抑制することが知られている。また、プリンヌクレオシドアナログであるribavirinは、広範囲のRNAおよびDNAウイルスの増殖を複数の作用点で阻害する薬剤である。培養細胞を用いた*in vitro*実験系において、amantadineやribavirin、IFNなどがHAVの増殖を抑制することが1980年代から報告されていた<sup>9,10)</sup>。最近、amantadineがHAVゲノムRNAの5'末端非翻訳領域にあるinternal ribosomal entry site (IRES)に依存性に翻訳を抑制することが明らかにされた<sup>11)</sup>。また、HAV IRESを含むbicistronic constructsおよびHAV repliconを用いて検討した結果、amantadineとIFN $\alpha$ の単独療法よりも併用療法の方が効果的にHAV IRES依存性翻訳およびHAV増殖を抑制することが報告されている<sup>12)</sup>。

クラスIIサイトカインレセプターのリガンドであるIFN $\lambda$  [interleukin-29 (IL-29), IL-28A, IL-28B]、特にIL-29がHAV IRES依存性翻訳を強く抑制したことが明らかにされている。IFN $\alpha$ 、あるいはamantadineと併用した方がより抑制効果が高いことも示唆されている<sup>13)</sup>。現在、これら薬剤については基礎研究のレベルに留まっているが、ペグ化IFN $\lambda$  (PEG-IFN $\lambda$ )が開発されている。PEG-IFN $\lambda$ のレセプターを発現している組織が限られているため、PEG-IFN $\lambda$ はPEG-IFN $\alpha$ に比べて、発熱や関節痛、筋肉痛、悪寒、発疹などの全身的副作用が少ないこともあり、A型肝炎患者での治療報告が待たれる。

## ■E型肝炎

### 1. E型肝炎の現況

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(HEV)の感染が原因で惹起される急性肝炎であるが、劇症化によって不幸な転帰をとる場合もある。HEVはHAVと同様に、主として経口経路で感染し、衛