

豚のE型肝炎ウイルス

恒 光 裕

(動物衛生研究所七戸研究施設：〒039-2586 青森県上北郡七戸町字海内31)

Tsunemitsu, H. (2002) Hepatitis E virus in pigs: an overview.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc., 42, 17-21.

1. はじめに

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(HEV)の感染に起因するヒトの急性肝炎で、衛生状態の悪い開発途上国で主に発生している。このため、欧米や日本などの先進国では本病は最近まで輸入感染症と考えられてきた[29]。しかし、近年、日本を含む先進国で海外渡航歴のないヒトでの本病の発生が報告された[18, 20]。一方、豚においてヒト由来 HEV と遺伝子レベルで酷似した HEV が広く浸淫していることが明らかにされている[14]。豚由来 HEV がヒトに感染してE型肝炎を発症させたとする直接的な証拠は現在までないが、その可能性を示唆する報告は幾つかある。本稿ではヒトや豚での HEV 感染について概説するとともに、豚-ヒト伝播の可能性に関する最近の知見を整理してみる。

2. ヒトのE型肝炎

HEV はアジアにおける流行性肝炎の最も重要な原因ウイルスである[23, 29]。E型肝炎の発生は中央アジアではA型肝炎と同じく秋に多いのに対し、東南アジアでは雨期、特に洪水の後に多発するといわれる。伝播は糞便に排泄されたウイルスの経口感染によるもので、水系感染が主である。1955年にインドのニューデリーにおける流行では飲用上水の糞便汚染が原因であり、黄疸性肝炎と診断された症例だけでも29,000人に及んだ。その後、類似の水系感染による大流行がミャンマー(1976-1977年; 20,000人; 妊婦において18%の死亡率)、インドのカシミール(1978年; 52,000人)、中国(1986-1988年; 100,000人)、ソマリア(1988-1989年; 11,000人)およびメキシコ(1988-1989年; 4,000人)などで確認されている。一方、これらの国々では散発的な発生も数多く認められている。また、イタリアやスペインなどでは下水で汚染された水系からの貝類による散発的な症例が報告されている[29]。

流行中の臨床的罹患率は1-10%といわれているが、通常はこれよりはるかに低いと考えられる。症例の多くは青年や大人であり、小児では原則として不顕性感

染である。一方、患者の家族内接触者への二次罹患率(ヒトからヒトへの直接伝播)はA型肝炎に比べて低いとされる。この原因として、糞便中に排出されるウイルス量が少ないこと、また、非常に不安定なウイルスであること(蛋白分解を受けやすい)などが考えられる。よって、先進国でのE型肝炎の発生は開発途上国からの帰国者に限られるとされてきた。致死率は1-3%であるが、E型肝炎の特徴として妊婦の致死率は15-25%と異常に高いことである。なぜ、妊婦が重症例になりやすいかは明らかではないが、妊婦のエンドトキシン感受性が高いことが要因とも推測されている。

潜伏期は15日から60日、平均40日である。臨床症状はA型肝炎と似ており、腹痛、食欲不振、褐色尿を伴った黄疸、発熱、肝臓の腫脹、不快感、嘔吐などが上げられる。時に、関節痛、下痢、蕁麻疹などもみられる。黄疸症状は約2週間続いた後、通常発症から1ヶ月を経て完治する。黄疸に先立ってウイルス血症が1-2週間みられ、また、ウイルス血症に相前後して、糞便へのウイルス排出が2-3週間見られる。E型肝炎はA型肝炎と同様、慢性化せず、肝硬変や肝癌への移行はない。感染により終生免疫が成立するかどうかは判っていない。

欧米や日本などの先進国では本病は輸入感染症と考えられてきた。しかし、近年、日本を含む先進国で海外渡航歴のないヒトでの本病の発生が報告された[11, 16, 18, 20-22]。また、HEV に対する抗体検査でも、米国で1-5%、日本でも約5%のヒトが抗体陽性であることが明らかにされた(ちなみに開発途上国では11-25%が抗体陽性とされる)[24]。これらのことから、先進国でも HEV が土着していると考えられるようになり、その感染ルートに関心が集まってきた。その一つの可能性として、動物が HEV を保有しており、ヒトへの感染源になっているのではないかと考えられている。

3. ヒトの HEV

直径約30 nm のエンベロープを持たない小型球形ウ

イルスで、約7.2Kbのプラス一本鎖RNAをゲノムとして持っている。形態的にノーウオークウイルスと類似していること、主要な構造蛋白が一種であることなどから、以前はカリシウイルス科に分類されていた。しかし、ゲノム上での非構造蛋白機能ドメインの配置がカリシウイルス科のウイルスとは全く異なることが明らかとなり、現在は未分類のウイルスとされている。HEVが効率よく増殖する培養細胞系は確立されていない。ゲノムの塩基配列の相同性から現在まで4型（Ⅰ～Ⅳ）の遺伝子型に分けられている[19]。開発途上国での流行ウイルスはⅠとⅡ型であるのに対し、先進国で海外渡航歴のないヒトからは主にⅢ型のウイルスが検出されている[3, 11, 18, 25]。また、中国と台湾での最近の散発的な発生としてⅣ型が報告されている[8, 27]。日本での検出例では、海外渡航歴のないヒトからⅠ、ⅢおよびⅣ型が報告され、特にⅢ型の報告例が多い[16, 20-22]。

4. 豚の HEV 感染

豚においてヒト由来 HEV と遺伝子レベルで酷似した HEV が広く浸淫していることが最近の研究において明らかにされた。豚の血清あるいは糞便から RT-PCR 法により HEV 遺伝子が米国、カナダ、台湾、中国、ニュージーランド、日本、韓国、オランダなど多くの国で検出されている[5, 8, 9, 14, 17, 26, 28]。検出される遺伝子型はⅢ型とⅣ型のみであり、特にⅢ型が多い。わが国の豚からも両型のウイルスが検出されている[17]。豚における HEV に対する抗体保有率は、カナダ38-89%、台湾37%、中国79%、米国10-91%、インド55-74%と、報告されたいずれの国も高率である[1, 8, 28, 31, 32]。

HEV の感染時期に関して幾つかの成績がある、台湾における RT-PCR 法による HEV 遺伝子検査では、2ヶ月齢の豚で最も高率に検出されたのに対し、2ヶ月齢未満と7ヶ月齢以上の豚では検出例が0%であったと報告されている[31]。日本においても、2ヶ月齢と3ヶ月齢の豚から HEV 遺伝子が検出されたが、1ヶ月と4ヶ月齢以降の豚からは検出されなかった[17]。また、われわれが予備的に実施した抗体検査でも、3ヶ月齢から抗体上昇が確認されている。これらのことから、2ヶ月齢前後で HEV の感染があり、哺乳期や肥育末期での HEV 感染の可能性は低いと考えられるが、野外での感染実態の把握には更なる調査が必要である。

豚における HEV の病原性は低いと考えられている。豚由来株の豚への実験感染では、肉眼病変として肝門リンパ節ならびに腸間膜リンパ節の腫大、組織病変としてリンパ球-形質細胞性肝炎と肝実質細胞壊死が認められたが、臨床症状やアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) などの肝臓由来酵素の上昇は認められなかったとされている[6]。また、ウイルス遺伝子は肝臓や胆汁以外にも、糞便や血清中から約2-3週間検出されたと報告されている[6, 12, 13]。

5. 豚由来 HEV のヒトへの伝播の可能性

豚由来 HEV がヒトに感染して E 型肝炎を発症させたとする直接証拠は現在までない。しかし、豚が HEV 保有宿主としてヒトへの感染源の一つになっているのではないかと多くの研究者は考えている。その根拠は大きく以下の三点に基づいている。

一つ目の根拠として、ウイルス遺伝子の近似性があげられる。前述のごとく、先進国での海外渡航歴のないヒトから主に検出される HEV はⅢ型であり、豚から検出される HEV も同じⅢ型である。一方、台湾と中国においては、最近ヒトから検出された主な HEV はⅣ型であり、両国の豚から検出される HEV は同じⅣ型である。また、Ⅲ型ならびにⅣ型それぞれにおいて、地理的に近い地域から検出された豚由来株とヒト由来株の塩基配列の相同性は地理的に遠い地域からの両者よりも近縁であるといわれている。われわれは、GenBank に数多く登録されているⅢ型ウイルスの塩基配列 (ORF2の300塩基) を比較してみた。その結果、分子系統樹上で幾つかのクラスターに分かれたが、クラスターの多くは豚由来株とヒト由来株の両方が混在しており、遺伝学的に両者は区別されなかった。二つ目の根拠として、サルと豚を用いた実験感染の成績があげられる(表1)。ヒト由来株はⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型のいずれにおいてもサルへの接種により感染が成立し、

表1 HEV を実験的投与されたサルとブタでの HEV の感染性

遺伝子型	由来	株名	感染性*	
			サル	ブタ
Ⅰ	ヒト	Sar-55	○	×
Ⅱ	ヒト	Mex-14	○	×
Ⅲ	ヒト	US-2	○	○
Ⅳ	ブタ	swUSI	○	○

[文献 3、6、12、13、25 を参考に作成]

*○：感染性有り ×：感染性無し

表2 豚に頻繁に接触するヒトと、全く接触しないヒトとの HEV 抗体陽性率の比較

調査国	調査年	比較対象	陽性数／検査数	HEV 抗体陽性率(%)	文献
台湾	1999	豚取扱者	8／30	26.7	8
		豚肉取扱者	3／20	15.0	
		豚非接触者	4／50	8.0	
モルドバ	2001	養豚従事者	135／264	51.1	2
		豚非接触者	63／255	24.7	
米国	2002	豚関連労働者	18／165	10.9	30
		豚非接触者	3／127	2.4	
米国	2002	豚専門獣医師	78／295	26.4	15
		豚非接触者	73／400	18.3	

また ALT の上昇が確認される [3, 25]。一方、ヒト由来株Ⅰ型あるいはⅡ型を豚に接種した場合、豚は全く感染しなかったとされる [12]。しかし、Ⅲ型のヒト由来株あるいは豚由来株を豚に接種すると、いずれも感染は成立したことが報告されている [6, 13]。

最後の根拠としては、豚に頻繁に接触するヒトと、全く接触しないヒトとの HEV に対する抗体陽性率が異なるという成績である (表2)。Hsieh ら [8] は、台湾において豚関連労働者の抗体陽性率は26.7%、対照群のそれは8%だったとしている。Drobeniuc ら [2] は、モルドバでの養豚従事者の抗体陽性率は51.1%、対照群では24.7%と報告している。また、Withers ら [30] の成績では、米国ノースキャロライナ州東部において、豚関連労働者の抗体陽性率は10.9%に対し、対照群では2.4%であった。更に、Meng ら [15] は、米国8州での豚専門獣医師の陽性率は26.4%であったのに比べ、対照群のそれは18.3%であったと報告している。このように、いずれの報告においても豚接触者は非接触者に比べて抗体陽性率が高い結果となっている。

しかしながら、豚との接触がないヒトの一部も抗体陽性であり、これらのヒトがなぜ抗体陽性になったかは不明である。豚以外にもラットが HEV の抗体 (或いは HEV と交差反応するウイルスの抗体) を高率に保有していることから、ラットも HEV 保有宿主としてヒトへの感染源になっている可能性が考えられている [4, 10]。しかし、現在までラットからの HEV 検出報告はない。

6. おわりに

今まで述べてきたように、豚が HEV 保有宿主としてE型肝炎の一部に係わっている可能性が残されている。この可能性を考慮して、野外の豚集団における

HEV の感染実態、特に、糞便へのウイルス排泄ならびにウイルス血症の時期や期間をより明確にする必要がある。また、養豚農場においては、適切な糞尿処理を実施して流出や地下浸透による水質汚染のないようにすることは大変重要である。加えて、豚に接するヒトは、接触後に手をよく洗う必要がある。今まで報告された豚での感染時期を考慮すると、豚肉の HEV 汚染はまずないと考えられるが、豚肉は加熱調理して食することで、HEV に対して全く問題ないといえる。

文 献

1. Arankalle VA, Joshi MV, Kulkarni AM, Gandhe SS, Chobe LP, Rautmare SS, Mishra AC, Padbidri VS (2001) Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J Viral Hepat* 8: 223-227
2. Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, Culver D, Iarovoi P, Robertson BH, Margolis HS (2001) Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 184: 1594-1597
3. Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK (1999) A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol* 80: 681-690
4. Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, Childs JE, Margolis HS (2000) Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. *J Infect Dis* 181: 449-455
5. Garkavenko O, Obriadina A, Meng J, Anderson DA, Benard HJ, Schroeder BA, Khudyakov YE, Fields HA, Crosson MC (2001) Detection and characterisation of swine hepatitis E virus in New Zealand. *J Med Virol* 65: 525-529
6. Halbur PG, Kasomdorkbua C, Gilbert C, Guenette D, Potters MB, Purcell RH, Emerson SU, Toth TE, Meng XJ (2001) Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol* 39: 918-923
7. Haqshenas G, Meng XJ (2001) Determination of the nucleotide sequences at the extreme 5' and 3' ends of swine hepatitis E virus genome. *Arch Virol* 146: 2461-2467

8. Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, Liu ST, Tam AW, Lin DY, Liaw YF (1999) Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37: 3828-3834
9. Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, Halbur PG, Schommer SK, Pierson FW, Toth TE, Meng XJ (2002) Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 40: 1326-1332
10. Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J, Glass GE, Higa H, Diwan A, Gibbs CJ Jr, Meng XJ, Emerson SU, Purcell RH (1999) Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 61: 331-335
11. Kabrane-Lazizi Y, Zhang M, Purcell RH, Miller KD, Davey RT, Emerson SU (2001) Acute hepatitis caused by a novel strain of hepatitis E virus most closely related to United States strains. *J Gen Virol* 82: 1687-1693
12. Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, Purcell RH, Emerson SU (1998) Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol* 143: 1405-1415
13. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, Purcell RH, Emerson SU (1998) Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 72: 9714-9721
14. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU (1997) A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 9860-9865
15. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH (2002) Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 40: 117-122
16. Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2002) Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40: 3209-3218
17. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Fukai K, Muramatsu U, Yoshikawa A (2001) Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 289: 929-936
18. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC, Kwo PY, Knigge MF, Smalley DL, Rosenblatt JE, Desai SM, Mushahwar IK (1998) The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol* 79: 447-456
19. Schlauder GG, Mushahwar IK (2001) Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 65: 282-292
20. Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishihiro S (2001) Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287: 9-12
21. Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, Hino K, Mishihiro S (2002) Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. *J Infect* 185: 1342-1345
22. Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, Sato S, Isoda N, Ido K, Sugano K, Okamoto H (2002) Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. *J Gen Virol* 83: 1931-1940
23. 武田直和 (2001) E型肝炎. IDIR 感染症週報. <http://idsc.nih.go.jp/kansen/index.html>
24. Tanaka E, Takeda N, Tian-Chen L, Oni K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Kiyosawa K (2001) Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36: 317-321
25. Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR, Tsareva TS, Legters LJ, Malik IA, Iqbal M, Purcell RH (1992) Characterization of a prototype strain of hepatitis E

- virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 559-563
26. van der Poel WH, Verschoor F, van der Heide R, Herrera MI, Vivo A, Kooreman M, de Roda Husman AM (2001) Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 7: 970-976
27. Wang Y, Ling R, Erker JC, Zhang H, Li H, Desai S, Mushahwar IK, Harrison TJ (1999) A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol* 80: 169-177
28. Wang YC, Zhang HY, Xia NS, Peng G, Lan HY, Zhuang H, Zhu YH, Li SW, Tian KG, Gu WJ, Lin JX, Wu X, Li HM, Harrison TJ (2002) Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol* 67: 516-5121
29. White DO, Fenner FJ (1996) E型肝炎. 医学ウイルス学. 北村 敬訳. 367-369. 近代出版. 東京
30. Withers MR, Correa MT, Morrow M, Stebbins ME, Seriwatana J, Webster WD, Boak MB, Vaughn DW (2002) Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. *Am J Trop Med Hyg* 66: 384-388
31. Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Tsai WH, Jeng WJ, Sheen IJ, Lin CC, Meng XJ (2002) Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: two-year survey in Taiwan. *J Med Virol* 66: 488-492
32. Yoo D, Willson P, Pei Y, Hayes MA, Deckert A, Dewey CE, Friendship RM, Yoon Y, Gottschalk M, Yason C, Giulivi A (2001) Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus. *Clin Diagn Lab Immunol* 8: 1213-1219