

# 論文内容要旨

## Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4

(カンボジア王国における E 型肝炎ウイルス感染に関する血清疫  
学的研究：一般住民における有病率および HEV RNA genotype 4  
の初めての検出と全塩基配列の決定)

PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0136903,2015.

主指導教員：田中 純子 教授  
(統合健康科学部門 疫学・疾病制御学)  
副指導教員：坂口 剛正 教授  
(基礎生命科学部門 ウィルス学)  
副指導教員：大毛 宏喜 教授  
(応用生命科学部門 感染症学)

山田 裕子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4

(カンボジア王国における E 型肝炎ウイルス感染に関する血清疫学的研究：一般住民における有病率および HEV RNA genotype 4 の初めての検出と全塩基配列の決定)

### 論文内容要旨

#### 【目的】

アジアの途上国であるカンボジア王国では、死因の約半数を、伝染性感染症・栄養不良等、公衆衛生の不備が原因となる疾患が占めると報告され (WHO、2008)、感染症は重要な健康問題であると考えられるが、その発生動向を探知するシステムは整備されていない。E 型肝炎は、E 型肝炎ウイルス (HEV) に汚染された水や食物等を介して経口感染するため、上下水道等の衛生環境が未整備の同国において発生し得る疾患であるが、検出報告はほとんどない。本研究では、同国の HEV 感染状況を明らかにすることを目的として、一般住民における血清疫学調査と HEV 遺伝子解析を行った。

#### 【方法】

カンボジア王国シェムリアップ州内 4 地域の一般住民を対象とした血清疫学調査を 2010～14 年に実施した。調査対象のサンプルサイズは 800 例とした (HEV IgG 抗体見込み陽性率 15%、相対精度 15%、信頼係数 95%)。

調査対象者から同意を得た後、聞き取り調査 (性・年齢・既往歴等) と採血調査を実施し、広島大学で HEV IgG 抗体 (enzyme immunoassay) の測定、HEV RNA (nested RT-PCR 法) の検出および遺伝子型の解析を行った。全塩基配列は、nested PCR 法により 12 の重複した領域を増幅し、ダイレクトシーケンス法により決定した。また、HEV 感染と関連のある因子を明らかにするため、ロジスティック回帰分析による検討を行った。本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会およびカンボジア王国保健省の倫理委員会による承認を得ている。

#### 【結果】

解析対象者 868 名 (男性 360 名、女性 508 名) (7～90 歳、平均年齢：30.5 ± 18.8 歳) の HEV IgG 抗体陽性率は全体で 18.4% (160/868; [95% CI: 15.9-21.0%])、男性は女性よりも高く (21.9% vs. 15.9%;  $p=0.0247$ )、年齢が高い集団で HEV IgG 抗体陽性率が高い傾向が認められた ( $p<0.0001$ )。また、HEV RNA は 2 名 (0.23%; [0-0.55%]) から検出され、いずれも HEV IgG および IgM 抗体が陽性であったことから、感染早期を捉えたものと考えられた。2 例の HEV 遺伝子型は、genotype 4 と genotype 3 に分類され、genotype 4 の 1 例は 3 つの Open Reading Frame を含む 7,222 塩基の全配列を決定した。これは、カンボジア王国からの初めての報告および GenBank への登録である (CVS-Sie10、GenBank LC042232)。この HEV 株は、中国のブタ由来の HEV 株である swGX40、SS19、swDQ

とはそれぞれ一致率 95.57%、94.37%、91.94%の高い相同性を示した。なお、HEV genotype 4 と判明した 1 例は、HIV 抗体陽性（抗体価： $2^{10}$ ；HIV-1）であった。

HEV 感染と関連のある因子の検討を行った結果、男性（Adjusted Odds Ratio (AOR): 1.9 [1.2–2.8];  $p=0.0025$ ）、高年齢集団（AOR: 5.7-12.3;  $p<0.01$ 、base:7-19 歳）、職業では主婦（AOR: 2.3 [1.2–4.5];  $p=0.0109$ ）が、HEV IgG 抗体陽性と有意に関係していることが明らかとなった。

#### 【考察】

本研究対象集団の HEV IgG 抗体陽性率は 18.4%と、近隣国に比べ高い値を示し、高年齢集団で高い値を示す傾向が認められたこと、感染後に HEV RNA が血清から検出可能な期間は約 28 日と推定されているにもかかわらず、今回の横断調査で 2 名から HEV RNA が検出されたことから、HEV 新規感染の頻度が高いことが推定された。

今回検出した HEV のうち、1 株がブタ由来株と近縁であったことは、加熱不十分な肉の摂取あるいは動物の糞便に汚染された水による HEV 感染が示唆される。また、多変量解析の結果から IgG 抗体陽性と関連する因子として主婦が選択されたことは、使用する水や生肉の調理による感染原因と経路が推察される。

検出された HEV genotype 4 は、感染後の重症化例が多く報告されていること、HIV 感染による免疫不全状態の患者が HEV 感染し、持続感染化した例が報告されており、HIV/AIDS による死因が上位である同国では、HEV 感染後に持続感染化するリスクが高い可能性が推察されることから、HEV 感染予防対策が重要と考えられる。

#### 【結語】

E 型肝炎の endemic の地域とはされていないカンボジア王国から、初めて HEV genotype 4 のヒトへの感染例を見だし、かつ高頻度に HEV 感染が起こっている可能性が示唆された。E 型肝炎だけでなく、感染症の発生動向を把握するシステムの整備、生活の基本となる衛生環境の改善、衛生教育等、公衆衛生の向上が必要である。