

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

E 型肝炎の感染経路・宿主体・遺伝的多様性・感染防止・診断・  
治療に関する研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 三代 俊治

平成 19 年(2007)4 月

## まえがき

平成15-17(西暦2003-2005)年度に存在した「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」班(三年間で総額8,520万圓の厚労科研費を受給した)を継承する形で、平成18(2006)年度に「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」班が誕生した。此の『第二次E型班』が、その前身『旧E型班』と同様に3年間に亘って継続されるか否か現時点では不明だが、主任研究者を僭称する私は「途中で主任研究者が交代する可能性を含みつつも石上三年の覚悟は必要」と考えている。

殆どゼロの状態からスタートした『旧E型班』は、(班長を務めた人間が自分で云うのも烏滸がましいが)「赫々たる戦果」を挙げて終了した。その戦果の上に此の『第二次E型班』が幾許の成果を上積みできるか、甚だ訝む人達も当然にして存在する。班長として、今度ばかりは新知見のオンパレードという譯に行くまいことを百も承知である。しかし、未知の事象、未開発の技術、未解決の課題は今猶山積しており、それが存在する以上は退却することを許されない。しかし、急いては事を為損じる。石上三年の覚悟というのは其の為の心の備えである。

ただ禪を締め直ただけではない。陣容も若干変更した。HEV感染が食品によって媒介される可能性も示唆された以上、其の道の専門家の参画があらまほしいと考え、食品衛生学の大家品川邦汎先生を班員として新たに迎え入れた。前班の前久保博士班員に代わって登場して頂いた姜貞憲先生には、本邦随一のHEV感染多発地域である北海道を一層重點的にカバーして貰う為に『北海道E型肝炎研究会』(略称『道E研』)を立ち上げて頂いた。

扨て、初年度に於ける本班の戦果は何だったのか？

2007.03.25

主任研究者 三代 俊治

## 目次

---

|  |        |     |
|--|--------|-----|
| I. 総括研究報告  |        | 頁   |
| 1. 班長報告:平成 18 年度のハイライト   | (三代俊治) | 5   |
| 2. 班友報告:千葉縣で経験された広域分布型 E 型肝炎ウイルス感染例二例                          | (北村庸雄) | 13  |
| 3. 班友報告:HGF を使用した E 型劇症肝炎の一例                                   | (新敷吉成) | 15  |
| 4. 班友報告:沖縄県八重山地区狩猟者における E 型肝炎ウイルス感染状況                          | (林 純)  | 18  |
| II. 分担研究報告   |        |     |
| 1. HEV の培養系の確立とその応用  | (岡本宏明) | 25  |
| 2. HEV キャプシド蛋白質を発現する形質転換植物の開発                                  | (津田新哉) | 27  |
| 3. E 型肝炎ウイルス組換え中空粒子の作製とその応用                                    | (武田直和) | 30  |
| 4. HEV genotype 4 の起源  | (溝上雅史) | 32  |
| 5. 北海道における HEV 伝搬経路の解明   | (姜 貞憲) | 34  |
| 6. 献血者の HEV 感染調査   | (金光公浩) | 37  |
| 7. 本邦における E 型肝炎の動向と特徴  | (矢野公士) | 42  |
| 8. 劇症肝炎、遅発性肝不全における HEV 感染の実態調査(2005 年)                         | (坪内博仁) | 45  |
| 9. 北海道で生産される家畜(特に豚)および食肉(豚肉、内臓)の流通                             | (品川邦汎) | 47  |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表  | .....  | 55  |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷  | .....  | 59  |
| V. 参考 (GSK-sponsored hepatitis E vaccine field trial in Nepal) | .....  | 255 |

---

## I. 総括研究報告

## 班長からの報告

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)

平成 18 年度

総括研究報告書

## E 型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究

主任研究者 三代 俊治 東芝病院研究部長

要旨：今年度研究成果のハイライトは五つある。[1]北海道網走支庁内で再び発生した集団感染事例に基づき健康危険情報を通報し、その結果、官民有志の努力により実効ある感染防止対策の萌芽が見られたこと。[2]本邦初の HEV 細胞培養系が確立されたこと。[3]二枚貝(ヤマトシジミ)から HEV RNA が検出されたこと。[4]少なくとも北海道の一般集団(献血者)に於いては HEV 感染が横這い乃至拡大していることを示唆する知見が得られたこと。[5]感染源の『飛び火』を示唆する知見が genotype 3 についても得られたこと。主に此の五点について以下報告する。

&lt;分担研究者(班員)&gt; abc 順

|      |   |
|------|---|
| 金光公浩 | 日本赤十字社血液事業本部副本部長  |
| 姜貞憲  | 手稲溪仁会病院消化器病センター主任医<br>長                                     |
| 溝上雅史 | 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分<br>子情報医学分野教授                             |
| 岡本宏明 | 自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学<br>部門教授                                  |
| 品川邦汎 | 岩手大学農学部獣医学科応用獣医学講座<br>食品安全学研究室教授                            |
| 武田直和 | 国立感染症研究所ウイルス第二部第一室<br>室長                                    |
| 坪内博仁 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科人間<br>環境学講座消化器疾患生活習慣病学教授                    |
| 津田新哉 | 独立行政法人農業生物系特定産業技術研<br>究機構中央農業総合研究センター病害防<br>除部病害防除システム研究室室長 |
| 矢野公士 | 独立行政法人国立病院機構長崎医療セン<br>ター臨床研究センターウイルス免疫研究室<br>研究員            |

&lt;班長研究協力者(班友)&gt; abc 順

安倍夏生(東芝病院)、新智文(帯広厚生)、新敷吉成(済  
生会高岡)、林純(九大)、市田隆文(順天堂静岡)、垣見  
和宏(東大)、狩野吉康(札幌厚生)、川上万里(済生会境  
港)、北村庸雄(順天堂浦安)、北嶋直人(市立加西)、前

久保博士(手稲溪仁会)、松林圭二(北海道日赤)、松井  
高峯(帯広畜産大)、松田裕之(松田内科)、目黒高志(北  
海道消化器科病院)、道堯浩二郎(愛媛大)、峯村正実  
(富山大)、宮下憲暢(網走厚生)、水尾仁志(勤医協中  
央)、大西幸代(札幌医大)、大竹孝明(旭川医大)、佐賀  
啓良(愛育病院)、佐久川廣(ハートライフ病院)、杉之下  
与志樹(京大)、鈴木一幸(岩手医大)、鈴木康秋(旭川佐  
野病院)、高橋和明(東芝病院)、豊田一弘(九大)、渡邊  
精四郎(高松赤十字)、矢崎康幸(小林病院)、依田広(京  
大)、由崎直人(札幌斗南)

(註:記入漏れが存在する可能性もあり)

### A. 研究目的

感染経路の全解明、及び、診断・治療・予防法の  
確立。

### B. 研究方法

発生動向とリスク因子の調査、献血者感染実態の  
調査、ウイルス株塩基配列の蒐集と解析、ウイルス  
蛋白発現とその応用、宿主動物調査、食品媒介感  
染の可能性の調査、抗ウイルス剤開発の為の予備  
研究(方法詳細は個別記載)。

&lt;倫理面への配慮&gt;

行った全ての研究は、個人情報保護を旨とする倫  
理規定を厳守しつつ行われた。

C. 研究結果及び考察

[1] 健康危険情報通報の効果？

先ず、此の新聞記事の切り抜きを見て頂きたい。2007年3月10日の北海道新聞オホーツク版に掲載された記事である(網走厚生病院の宮下憲暢先生から送って頂いた)。

生肉しっかり焼いて  
網走で業者など連携会議  
E型肝炎対策に本腰

網走管内で、月中旬、四十歳代の男性がE型肝炎

炎ウイルス(HEV)に、三年間に道内患者数の半分に減らしたことが九日までに分かった。網走保健福祉事務所の調べで、管内では昨年までの畜産業者や食肉業者と連携会議を設立し、対策に

乗り出している。同福祉事務所などによると、二月にE型肝炎に感染した男性はすでに回復しているが、管内では昨年三月、網走市内の男性がE型肝炎にかかり、一時意識不明の状態に。二〇〇四―〇六年の三年間では、管内の発症者十人のうち、最多は北見保健所管内十六人、網走管内では一人と、焼肉店や公共施設などに張ってもらうという。

(立野理彦)

所のほか、道南産公社北見事業所、北見地区食肉事業協同組合の代表ら十四人で構成。六日に北見市内で初会合を開き、予防対策としてポスター配布などの啓発活動を行うことを決めた。

ポスターは、種四百枚を作成中。「生肉はしっかり焼いて食べましょう」というメッセージが、肉店や公共施設などに張ってもらうという。

よく読むと、なかほどのところに「(網走保健福祉事務所は) 今月六日には畜産業者や食肉業者と連携会議を設立し、対策に乗り出している」と書いてある。HEV感染防止の為に畜産業者と食肉業者と保健所が連携会議を持つなどとは、まさに前代未聞の出来

事である。斯かる痛快事が実現した背景に、官民複数有志の尋常ならざる努力(特に某氏に於いては命を賭けた努力)が存在したことを知っている私は涙が出るほど嬉しかった。

しかし、そもそもの発端は健康危険情報通報\*にあった(\*註:厚生労働科学研究費補助金による研究においては、その研究が国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる場合に、主任研究者は厚生労働省に対して健康危険情報を通報する義務がある)。先ず此れ↓

健康危険情報通報  
平成18年07月10日  
厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者
  - (1) 主任研究者氏名: 三代俊治
  - (2) 研究課題名: E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究

2. 報告内容  
(1) 健康危険情報  
以下に報告するところの、2006年3月に北海道の網走市で発生した同時多発E型肝炎事例(うち一例は劇症肝炎、但し生存)は、同じ網走支庁内の北見市で2年前(2004年)に発生した集団感染事例(うち一例は劇症肝炎で死亡)を再現したものであり、もし看過するならば将来再び同様の健康被害が発生するであろうこと必定と考えられる故、ここに健康危険情報として通報する。前回の北見事例を通報した際には、我々研究班も、通報を受けた厚生労働省および北海道庁も、通報の目的を十分に達成し得ないままに事後対応を終了させてしまった。もしその時に徹底的な調査と適切な処置を断行していたならば今回の網走での事例は発生しなかった筈である。同じ後悔を二度と繰り返したくない。(後略)

- (2) 情報源(省略)
- (3) その他

< 考案 > 今回の網走事例に於ける3名感染者から採れたHEV株は、2年前に北見市某焼肉店での會食後に感染した2名(1名は劇症肝炎で死亡)及びそのうちの1名の献血により感染した輸血後肝炎例の1名から採れたHEV株と同系統であることが判明した。のみならず、今回の1例は劇症肝炎であり、他の1例もprothrombin time = 38%の重症型急性肝炎であった。此れ即ち、この系統のHEV(以下“Kitami/Abashiri strain”と假称)のvirulenceの高さを示唆し、ウイルス毒性の強弱を論ずる医学研究的観点から実に興味深い知見と材料を提供するものである。

而るに本事例は、然様な純粋医学研究的意義のみならず、医療行政が真摯に対応せねばならぬ社会的意義も(より多く)内包している。即ち、今回の網走での事例は、

重症化率の高い“Kitami/Abashiri strain”が、少なくとも2年間にわたって北見/網走近辺に潜伏し続けて来たことを示唆し、周知の如くHEVの最重要reservoirは豚であることからして、蓋し北見/網走近辺の何處かの養豚場で此の“Kitami/Abashiri strain”が継代され続けているだろうと推測させるからである。消費者(あるいは提供者)が「安全だと信じ込んで」食べる(あるいは提供する)食材の中に「猛毒のウイルス」が混入する危険性の存在を看過する訳には行かない。(中略)

尚、かかる調査・対策を実行するにあたっては、料理店にも豚肉提供出荷元養豚場のいずれにも「非はない」という見識を明確に示しつつそれを行うことが肝要であると考え。何故なら、実際、彼らに非はないからである。非があって、後に責任を問われることがあるとすれば、それは(為すべきことを為さなかった場合の)我々研究者と保健行政担当者である。

上記通報に記載した事例の詳細については姜貞憲班員からの分担研究報告書をも御参照願いたいが、

#### 健康危険情報追加(2)

平成18年08月14日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

平成18年07月10日付で通報した健康危険情報、同25日付で通報した健康危険情報追加(1)、に引き続き、更なる追加情報を下記のとおり通報する。

#### 1. 通報者

- (1) 主任研究者氏名: 三代俊治  
(2) 研究課題名: E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・

感染防止・診断・治療に関する研究

#### 2. 報告内容

##### (1) 健康危険情報

2006年3月に北海道の網走市で同時多発E型肝炎事例(n=3)が発生し、その3例の感染源が同一であることを示唆する分子疫学的証拠が得られていることは既に通報した如くであるが、此の度、当研究班では、上記3例と同じ2006年3月に上記3例と同一系統のHEVに感染して発症したと考えられる第四の例(以下“Case-4”)の存在を把握したので報告する。しかも此のCase-4は網走市ではなく北見市で発生した例である故、感染防止対策上一層重要な示唆を追加するものである。

**Case-4:** 北見市在住xx歳女性。2006.03.07頃発症、03.17より北見市某病院に入院。発症前2ヶ月の間に好物のレパニラ炒めを少なくとも2回(焼いた豚ホルモンも1回)摂食。入院時のALT 1763 IU/l, AST 1558 IU/l, T.Bil 4.5 mg/dl。腹水が中等度に認められ黄疸が遷延した、重症型の急性E型肝炎例である(T.Bilのpeak値:22.5 mg/dl)。

**Case-4由来HEV株の解析:** 主治医からの依頼を受けてこれを解析した本研究班分担研究者岡本宏明自治医科

大学教授によれば、本患者のHEVはgenotype 4であり、そのORF2内412 ntの塩基配列は、班長研究協力者である高橋和明東芝病院研究部主任研究員が既に決定していた網走事例3例のそれと完全に一致した。

(2) 情報源(省略)

(3) その他

<考案>系統解析上「同一株」と看做し得るHEV株に、本年3月網走支庁内で「相前後して」感染した症例が、これで4例になった。うち3例は網走市内某料理店での喫食、他の1例は北見市内での豚レバー／ホルモンの喫食が、夫々の感染事由として疑われている。この4例が示唆する防疫上重要な点を列挙すると、

(3)-1: 全4例中1例は劇症肝炎、2例が重症型の急性肝炎(即ち重症化率=3/4, 75%)であったことから、此のHEV strain (=便宜上“ABAHEV-0603 strain”と呼ぶ)は『高病原性株』であると推定されること。

(3)-2: 此の“ABAHEV-0603 strain”を含有する感染源が複数箇所に(=網走市内にも北見市内にも)存在したと推定されること。

(3)-3: 全4例に共通する背景因子としてホルモンの喫食歴が存在することから、感染源は動物(論文報告等様々な状況証拠からして豚)の内臓であると推定されること。

を挙げることができる。

(後略)

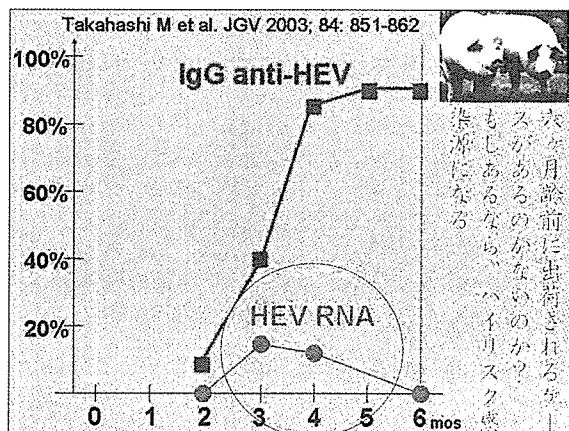
約一ヶ月後に追加通報した此の例(↑)については、他處に詳述しないので、虫眼鏡を取り出してよく御読み頂きたい(注:但し、個人情報保護の為、實際の通報文書の中の一部の語句を削除乃至改變した)。

上記を要するに、「生命を脅かす危険な病原体が或る特定の地域に持続的に存在する」と示唆する事例に直面したから通報したのであるが、主任研究者の義務として通報しはしたものの、前回の北見事例の時の失望経験から、今回の通報の効果には殆ど期待していなかった。実際、通報後何ヶ月経ても厚労省や道庁からは何の音沙汰も無く(但し厚労省のホームページの改訂という非常に些々やかなアクションはあったが)、無力感が募った。2007年3月3日に開催された公開報告会の席上でも其の無力感(というより厚労省批判だったかもしれない)を吐露してしまった。ところが其の一週間後に、上掲の北海道新聞オホーツク版の記事に接することになった。

蓋し、厚労省に通報するだけでは先が期待出来ないからとて、2006年秋に札幌で開催した班會議に、件の網走事例(及び2004年の北見事例)に關係した



人達を招き、『事の重大性』について一緒に考えて貰う機会を持ったことが、今回の「畜産業者+食肉業者+保健所=連携会議の発足」という快挙に繋がったと思われる。そう考えれば、健康危険情報通報が瓢箪となって駒が生まれたことになる。



此の圖に示す如く、六ヶ月齢以前に出荷された豚はHEVを体内に保有している可能性が大であり、感染源としての危険性が高いことが既に判明している。よって例えば「幼弱豚を出荷させない」という如き単純な措置を執るだけでもヒトのHEV感染は相当程度減少する筈である。そのような議論が、今後は、畜産業者/食肉業者/保健所・連携会議の場でも為されることになる。實に喜ばしきことであるが、更に願わくば、末端ではなく中央の、厚労省と農水省との間でもそのような対話の實現があらまほしい。

[2] 本邦初HEV細胞培養系の確立

岡本宏明班員等の快挙である(詳細は分担研究報告書を参照)。米國NIHのDr Purcellのラボ等には既に培養系が存在していたが、やっと我國も此の國産培養系を用いて、不活化条件の検討や抗ウイルス剤開發等の為の研究が出来ることになった。

[3] 二枚貝(ヤマトシジミ)からHEV RNA検出

A型肝炎ウイルス(HAV)がそうであるからHEVも多分そうであろうと夙に想像されていたとおり、二枚貝の中腸腺でHEVが濃縮されることを、武田直和班員等が遂に突き止めた。

シジミ中腸腺1g+10ml PBS  
 沈渣を除去  
 濃縮  
 核酸抽出  
 HEV RNA detection  
 シジミからのHEV遺伝子の検出  
 国立感染症研究所ウイルス第二部 李天成

SHORT REPORT: DETECTION OF HEPATITIS E VIRUS RNA FROM THE BIVALVE YAMATO-SHIMMIGORRIBI (*YAMATO*) IN JAPAN  
 HAN CHENG LI, YUKIHIRO SHIBUYAMA AND NAOMI YUJI TAKEDA  
 Department of Virology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan  
 Abstract: To evaluate whether bivalves are contaminated with hepatitis E virus (HEV), samples of a bivalved Yamato Shimmigorrubi (*Yamato*) were examined for HEV by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). HEV was detected from 2 of 2 packages of Yamato Shimmigorrubi from bays on the coast, which indicated that HEV contaminates shellfish in Japan.

詳細は Li et al. Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 170-2 を参照されたいが、要は、湖水や其の上流の河川に豚や猪等の排泄物や解体産物が流れ込むような環境があれば、其處で育つシジミの体内にHEVが取り込まれ濃縮される。HAVと牡蠣の関係と同じである。

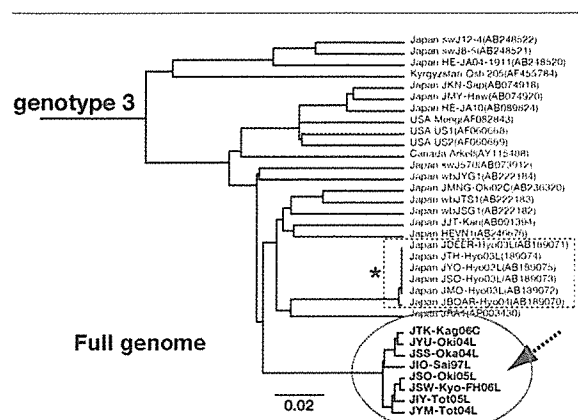
[4] 感染拡大を示唆する知見

北海道赤十字血液センターが、2005年1月1日に試験的に開始した全道全献血者を対象とするHEV NAT screeningを、2006年も奮闘継続して行ったことによって、2005年と2006年の比較を可能にする極めて貴重なデータが得られた。詳細は金光公浩班員の分担研究報告書に譲るが、HEV RNA positive donorの数が年間30から39へと増加し、逆に分母(=総献血者数)は減少したので、率としては約1.4倍に増加した。此のデータのみを以て感染が拡大しつつあると判断するのは早計だが、少なくとも減少傾向にはないと肝に銘ずる結果となった。

[5] 感染源の『飛び火』について

重症化が頻繁に起こり且つ広域に分布するという特徴を有するHEVストレインが存在することについては、genotype 4 に属するそれを既に報告したが、本年度は其れのgenotype 3バージョンの存在が浮上した。一般にgenotype 3は病原性が低いにも係らず、重症例が立て続けに彼方此方で発生したので注目して見ていたところ、なんと、それらは同一系統に属する株達であることが判明したのである。「重症化」と

「広域化」は共に「高増殖性」に由来するのかもしれない。



此の圖の矢印で示すクラスターには、埼玉・京都・鳥取・岡山・香川・沖縄の株が入っており、劇症肝炎及び急性肝炎重症型由来の株も含まれている(此の系統の遺伝的特徴については来年度に詳しく報告する予定)。ORF2の部分配列で検索すると宮崎の豚由来配列(岡本班員等が報告)も此のクラスターの中に入って来る。北村庸雄班友も報告書(後出)の中で指摘している如く、地ビールの全国區化を防止する為には、斯様な「飛び火」が何によって媒介されているのかを早く突き止めねばならない。

#### D. 健康危険情報

通報を3回に分けて実施。そのうちの2回分の大略は上記C-[1]で述べたとおりである。

#### E. 研究発表

Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, Arai M, Mishiro S. 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(3):137-40.

Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, Karino Y, Kang JH, Suzuki K, Matsui A, Hori A, Matsuda H, Sakugawa H, Asahina Y, Kitamura T, Mizokami M, Mishiro S. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. *J Gen Virol.*

2006;87(Pt 4):949-54.

Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Arakawa T, Karino Y, Toyota J, Takahashi K, Mishiro S. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res.* 2006;36(4):301-7.

Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, Shimizu K, Moriyama M. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res.* 2007;37(2):113-20.

Koike M, Takahashi K, Mishiro S, Matsui A, Inao M, Nagoshi S, Ohno A, Mochida S, Fujiwara K. Full-length sequences of two hepatitis E virus isolates representing an Eastern China-indigenous subgroup of genotype 4. *Intervirology.* 2007 26;50(3):181-189

Fujiyama Y, Yamagishi Y, Kikuchi M, Shimoji K, Kato S, Nagata H, Saito H, Hibi T, Mishiro S. A case of fulminant hepatitis E treated with artificial liver support. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2007; 104(2): 219-25.

中村正治, 平良勝也, 大野惇, 他. 西表(イリオモテ)の野生リュウキュウイノシシから検出された genotype 4 HEV. *肝臓* 2006; 47: 161-162

井上学, 道堯浩二郎, 高橋和明, 他. イノシシ肉の摂食あるいは調理行為によって感染した疑いのある主婦に発生した急性E型肝炎の1例. *肝臓* 2006; 47: 459-464

阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他. 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴: 全国集計 254 例に基づく解析. *肝臓* 2006; 47: 384-391

(総説、解説、學會発表等は省略した)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許:あり.

出願番号:特願 2006-350363

発明の名称:E型肝炎ウイルスを検出するためのLAMP増幅用核酸プライマーセット

発明者:橋本みちえ、三代俊治、太田裕彦、高橋和明、安倍夏生

発明の概要:LAMP法の原理を応用して、ヒトや家畜、ペット等の動物の体内に感染したE型肝炎ウイルスを検出するための迅速かつ正確な方法を提供する

##### 2. 実用新案登録:なし.

##### 3. その他:なし.

班長研究協力者(班友)からの報告

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)  
**E型肝炎の感染経路・宿主城・遺伝的多様性・感染防止・診断・  
 治療に関する研究**

平成18年度  
 班友研究報告書

## 千葉県で経験された広域分布型E型肝炎ウイルス感染例二例

班友 北村庸雄 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院内科1

研究要旨：厚生労働省E型肝炎研究班の実施した全国調査によれば、HEV-RNA陽性の千葉県在住者はこれまでに6人であり、うち3名は献血者スクリーニングでそれが判明し、1名は上海旅行帰りの輸入感染例、残りの2名(JHO例とJMK例)が以下に報告する当院で経験した感染例である。我々の経験したその2例のいずれもが、国内遠隔地で採取された株と同系統のHEVに感染していたことは、HEV spreadの機序を考える上で興味深い。

### <共同研究者>

松本紘平：順天堂大学医学部附属順天堂  
 浦安病院内科1  
 高橋和明、三代俊治：東芝病院 研究部

### A.症例報告

[症例1]45歳男性、会社員。平成16年12月末より発熱がみられ、平成17年1月4日に当院外来を受診したところ、AST/ALT: 4940/2380 IU/l、T-Bil: 2.7 mg/dlのため入院となった。(既往歴)特記すべき事なし(生活歴)日本酒 2合/日を週4回×20年、海外渡航歴なし、当院受診前に近医で解熱剤を処方される(入院経過)意識は清明で、右季肋部に肝を1横指触知した。HBs-Ag (-)、HCV-RNA (-)、IgM-HA Ab (-)であり、肝機能検査値は速やかに改善したため、薬物性肝障害の疑いで1月18日に退院となったが、その後 HEV-RNA 陽性であることが判明した。

[症例2]48歳男性、会社員。平成17年10月9日より、発熱、黄疸を認め、10月12日に当

院外来を受診した。AST/ALT: 3139/4740 IU/l、PT: 31%、T-Bil: 8.1 mg/dlのため入院となった。(既往歴)特記すべき事なし(生活歴)機会飲酒、常用薬なし、海外渡航歴なし、レバ刺しを好んで食する(入院経過)意識は清明で黄疸がみられ、右季肋部に肝を3横指触知し、下腿浮腫が認められた。HBs-Ag (-)、HCV-RNA (-)、IgM-HA Ab (-)、HEV-RNA (+)であり、腹水の貯留が認められたため、急性肝不全への移行を懸念して2日間の血漿交換を施行した。腹水、黄疸は遷延化し45日間の入院を要した。

### B.HEV genome解析

HEV RNA ORF1内replicase領域の821-nt塩基配列を決定し既報&未報配列と比較すると、症例1(急性肝炎通常型)由来配列JHO-Chiba05Rはgenotype 3に属し、しかもそれはかつて大阪で経験されたE型肝炎例由来株の配列(Tamada et al, unpublished results)に類似していた。一方、症例2(急性肝炎重症型)由来配列JMK-Chiba05Rは

genotype 4に属し、しかもそれは札幌の『地ビールス』の配列(Tanaka et al, J Gen Virol 2005)に酷似していた。

### C. 考察

我々の経験した2例のいずれもが、国内遠隔地で採取される株と同系統のHEVに感染していたことは興味深い。両例ともに発病前3ヶ月以内の北海道あるいは大阪への旅行履歴を有しないから、「感染者が」ではなく「感染源が」国内を移動したと考えるのが自然である。もともとは地域地域に限局されていた『地ビールス』の遠隔地への『飛び火』が何によってもたらされたのか(例えばそれは食品・食材・食用動物の国内流通によってなのか?)、今後解明されねばならない重要課題の一つである。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表:

- (1) Tanaka Y et al. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. J Gen Virol 87, 949-54, 2006.

(2) 阿部敏紀他. 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴: 全国集計254例に基づく解析. 肝臓, 47 (8): 384-391, 2006.

#### 2. 学会発表:

- (1) 松本紘平、北村庸雄、岡田安郎、鈴木聡明、水野立也、岩本志穂、萩原万弓、近森正康、和泉裕子、三代俊治、丸山俊秀. 千葉県にて発症したE型急性肝炎(genotype-IV)の一例. 第289回日本消化器病学会関東支部例会(東京), 2006.
- (2) 北村庸雄、丸山俊秀、玉田陽子、矢野公士、高橋和明、新井雅裕、三代俊治. 千葉県で経験されたE型肝炎2例: かたや札幌こなた大阪のHEV株と塩基配列が類似. 第36回日本肝臓学会東部会(東京), 2006

### E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし.
2. 実用新案登録: なし.
3. その他: なし.

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)  
**E型肝炎の感染経路・宿主城・遺伝的多様性・感染防止・診断・  
 治療に関する研究**

平成18年度

班友研究報告書

## HGFを使用したE型劇症肝炎の一例

班友 新敷吉成 富山県済生会高岡病院内科

研究要旨: E型劇症肝炎の剖検例を経験したので報告する。症例は67歳の男性。著明な肝障害のため紹介された。E型劇症肝炎亜急性型と診断し人工肝補充療法を開始した。生体肝移植は家族にドナー候補がいなかったため断念した。組換えヒト肝細胞増殖因子(HGF)の臨床試験について家族が希望されたため、第7病日京都大学病院に転院となった。13日間のHGF投与をうけたが、その後肝不全の増悪を認め第65病日に永眠した。本症例では海外渡航歴を認めなかったが、HEVの遺伝子解析ではGenotype 4型で、中国株に近い配列であった。感染経路は不明であったが、健康食品・漢方薬を数多く愛用しており、生活習慣との関連が示唆された。

### <共同研究者>

峯村正実: 富山大学第三内科  
 井戸章雄、坪内博仁: 京都大学医学部附属  
 病院探索医療センター探索医療開発部  
 HGF肝再生医療プロジェクト  
 高橋和明、三代俊治: 東芝病院 研究部

**既往歴:** H3年より肝障害あり、近医にて脂肪肝と診断され 内服治療をうけた(詳細不明)。H9年T病院受診し脂肪肝と診断された。H14年近医にてDM、HTを指摘されたが加療せず。

**常用薬:** 恵命我神散(胃腸薬、時々服用)

**生活歴:** 飲酒歴: 現在は飲酒はない(以前日本酒0.5合/日程度)、喫煙歴: 40本/日、嗜好: 健康食品 すっぽんの燻製粉末を2~3年前から服用、熊胆等のさまざまな食品を愛用。秋田玉川温泉の水を愛用。海外渡航歴なし。性交渉なし。猪、鹿、豚肉、牡蠣の生食なし。

**現病歴:** 平成18年1月5日頃より心窩部違和感を感じていた。症状が持続したため1月13日近医受診した。血液検査にて白血球減少、血小板減少、肝機能障害を認めた。腹部エコーにて胆嚢壁肥厚を認めたため胆嚢炎として抗生剤等投与されていた。1月17日37.9℃の発熱あり、1月18日T病院紹介され

### A. はじめに

北陸地方ではE型急性肝炎はきわめてまれであり、本症例を含めても報告例は4例に過ぎない。今回、北陸地方ではじめてのE型劇症肝炎の一例を経験した。治療としては組換えヒト肝細胞増殖因子(HGF)の投与が行われた。救命することはできなかったが貴重な症例と考えられたため報告する。

### B. 症例報告

**症例:** 67歳、男性。職業: 会社社長。  
**主訴:** 心窩部違和感、黄疸。  
**家族歴:** 父: 胃癌、心不全、母: 胃癌。

た。血液検査にて著明な肝機能障害、凝固機能の低下を認めた（AST3000IU/L、ALT2960IU/L、T-bil.8.6mg/dl、PT30%）。肝性脳症の所見は認めなかったが、劇症化が予測されたため1月19日富山大学付属病院に紹介入院となった。

**入院時身体所見：**体温 36.2℃、身長 170cm、体重 67kg、血圧 124/80mmHg、脈拍 64/min,reg、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸あり、胸部で呼吸音は清、心音に異常認めず。腹部では心窩部に圧痛あり、リバウンドを認めず。下肢浮腫なし。羽ばたき振戦なし。

**入院時検査所見 (Table 1, 2)：**肝胆道系酵素の高度な上昇と直接型優位の高ビリルビン血症を認め、プロトロンビン時間は著明に延長していた。肝炎ウイルスではA、B型は既感染であり、C型は未感染であった。EBウイルスは既感染であり、CMV感染は否定的であった。HEV-RNA陽性であり、抗HE抗体はIgG型、IgM型共に陽性であり、急性E型肝炎重症型と診断した。

**腹部CT：**軽度の腹水を認めた。MAPサインは認めなかった。

**入院後経過 (Fig.1)：**入院翌日には羽ばたき振戦が出現したため、E型劇症肝炎亜急性型と診断し人工肝補充療法を開始した。生体肝移植は家族にドナー候補がいなかったため断念した。組換えヒト肝細胞増殖因子 (HGF) の臨床試験について家族が希望されたため、第7病日京都大学病院に転院となった。13日間のHGF投与をうけたが、ご家族の希望で富山大学付属病院に再び転院となった。その後、肝不全の増悪を認め第65病日に永眠した。

**剖検所見：**肝重量 1121g。肝組織像では submassive necrosis の像で全体的に再生傾向は少なく、多数の増生胆管が認められ強

い胆汁鬱滞を示していた。

**HEVゲノム解析 (Fig.2)：**患者より分離されたHEVのgenotypeは4型で、日本株よりは中国株に似ていた。

### C. 考察

本症例はE型肝炎の症例としては北陸地方で4例目、富山県では3例目の報告例であるが、富山県の他の2例はGenotype 3型であった。本症例では海外渡航歴を認めなかったが、HEVの遺伝子解析では重症例の多いGenotype 4型で、中国株に近い配列であった。感染経路は不明であったが、健康食品・漢方薬を数多く愛用しており、生活習慣との関連が示唆された。

組換えヒト肝細胞増殖因子 (HGF) の投与が行われた1例目の症例となったが、救命することができなかった。その後の症例では救命例もみられており、今後も症例を重ね治療効果について検討が進められることが望まれる。

### D. 結語

E型劇症肝炎 (亜急性型) の1例を経験した。本邦ではE型劇症肝炎はまれな疾患であるが、氷山の一角である可能性が高い。劇症肝炎症例では他のウイルスマーカーが陰性の場合、HEV-RNA のチェックが重要であると考えられた。

### E. 研究発表

1. 論文発表:なし
2. 学会発表:なし

### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし。
2. 実用新案登録:なし。
3. その他:なし。

(図表は次ページ以降に)

| Table 1 入院時検査所見(1)        |                |                    | Table 2 入院時検査所見(2) |                   |                   |
|---------------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>【血算】</b>               | <b>【生化学】</b>   | Glucose 103mg/dl   | <b>【ウイルス】</b>      |                   | <b>【免疫系】(8/4)</b> |
| WBC 5,940/mm <sup>3</sup> | TP 6.1g/dl     | HbA1c 8.9%         | IgM-HA抗体 (-)       | VCA-IgG (+)       | IgG 2102mg/dl     |
| Neutro 76.9%              | Alb 2.7g/dl    | Amy 18IU/l         | IgG-HA抗体 (+)       | VCA-IgM (-)       | IgM 225.0mg/dl    |
| Lymph 10.6%               | AST 2182IU/l   | Fe 149 μg/dl       | IgM-HBc抗体 (-)      | EBNA (+)          | IgA 620.8mg/dl    |
| Eos 0.7%                  | ALT 2552U/l    | T-CHO 88mg/dl      | HBs抗原 (-)          | C7HRP (-)         | IgE 1130.0IU/ml   |
| Baso 1.0%                 | LDH 901IU/l    | TG 90mg/dl         | HBs抗体 (+)          |                   | ANA (-)           |
| Mono 10.8%                | γ-GTP 467IU/l  | NH3 121 μg/dl      | HBc抗体 (+)          |                   | 抗LKM-1抗体 (-)      |
| RBC 539万/mm <sup>3</sup>  | ALP 489IU/l    | CRP 4.4mg/dl       | x200HBc抗体 (-)      |                   |                   |
| Hb 16.6g/dl               | T-Bil 12.2g/dl |                    | HBV-DNA(PCR) <2.6  | <b>【その他】</b>      |                   |
| Ht 48.1%                  | D-Bil 8.2g/dl  | <b>【凝固機能】</b>      | HCV抗体 (-)          | フェリチン 6800ng/dl   |                   |
| Plt 8.8万/mm <sup>3</sup>  | CPK 75IU/l     | PT% 32.0%          | HCV-RNA(定性)(-)     | HGF 1.95ng/ml     |                   |
|                           | BUN 14mg/dl    | Fib 309mg/dl       | IgM-HE抗体 (+)       | AFP 4.3ng/ml      |                   |
|                           | D-Bil 8.2g/dl  | FDP 8.3 μg/dl      | IgG-HE抗体 (+)       | カンジダ抗原 (-)        |                   |
|                           | Na 133mEq/l    | D-Dimer 19.0 μg/dl | HEV-RNA(+)         | β-Dグルカン 23.6pg/ml |                   |
|                           | K 3.7mEq/l     |                    |                    |                   |                   |
|                           | Cl 94mEq/l     |                    |                    |                   |                   |

Table 1

Table 2

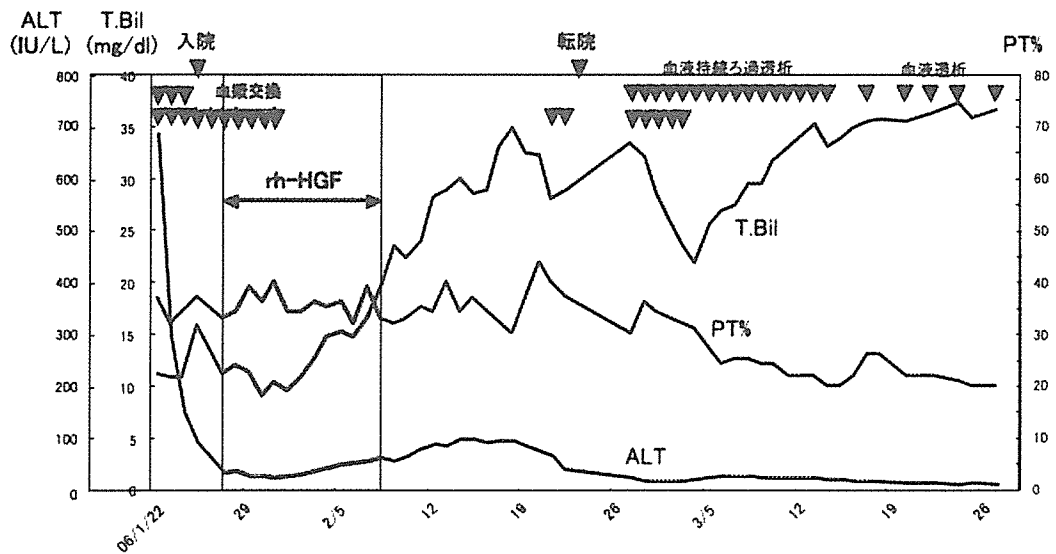


Figure 1.入院後経過

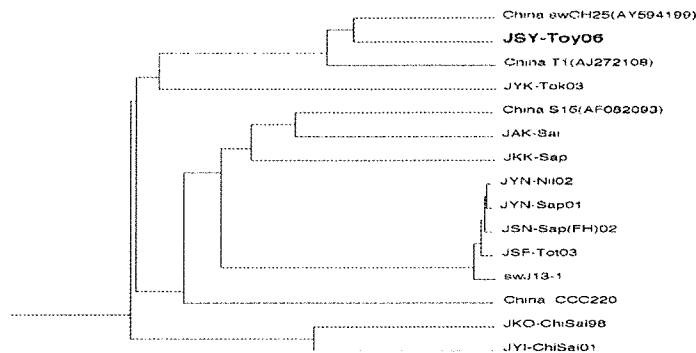


Figure 2.HEV 分子系統樹



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)  
E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究

平成18年度

班友研究報告書

沖縄県八重山地区狩猟者におけるE型肝炎ウイルス(HEV)感染状況  
- 同地区一般住民との比較 -

班友 林 純 九州大学病院総合診療部(感染環境医学) 教授

**研究要旨** HEV感染は、動物生肉の摂取から集団感染を生じ、または、輸血後の劇症肝炎の報告が散見され最近注目をされている。今回、野生動物と接触の多い猟友会狩猟者のHEV感染状況について調査した。対象は、沖縄県石垣市で活動している沖縄県猟友会八重山支部会員76例(男性75例、女性1例)および非会員である1995年度同地区住民検診受診266例(男性163例、女性103例)と2005年度受診326例(男性130例、女性196例)である。血清HEV抗体-IgG(EIA)、ALT、 $\gamma$ -GTP、HBs抗原、HCV抗体などを測定した。猟友会会員に生活歴などの詳細なアンケート調査を行った。非会員の検診受診例におけるHEV抗体陽性率は、1995年の266例中42例(15.8%)から2005年の326例中18例(5.5%)へと有意に減少した。2005年猟友会会員のHEV抗体陽性率は76例中19例(25.0%)であり、同地区一般住民(5.5%)と比べ有意に高率であった。猟友会会員のHEV抗体陽性と陰性例において生イノシシ肉摂取歴(19例、100%と36例、63.5%)で有意差を認めた。以上より、同地区においてHEV感染は最近10年間で減少していたが、狩猟者においては非会員住民に比べ高率であった。その原因としてイノシシ生肉摂取が示唆された。

**研究協力者**

|      |        |       |
|------|--------|-------|
| 豊田一弘 | 九州大学病院 | 総合診療部 |
| 古庄憲浩 | 九州大学病院 | 総合診療部 |
| 村田昌之 | 九州大学病院 | 総合診療部 |
| 前田晋至 | 九州大学病院 | 総合診療部 |
| 武岡宏明 | 九州大学病院 | 総合診療部 |
| 大西八郎 | 九州大学病院 | 総合診療部 |

**A. 目的**

E型肝炎はE型肝炎ウイルス(HEV)の経口感染により生じる。本症は、稀な輸入感染症として認識されていたが、近年、海外渡航歴のない国内発症例も報告されるようになり、ブタ・イノシシなどの肉や内臓の摂取により感染しうる人畜共通感染症として注目されるようになった。

今回、イノシシなどの生肉・内臓の摂取する機会の多い沖縄県八重山猟友会狩猟者におけるHEV感染状況について、同地区一般住民と比較検討した。

**B. 方法**

対象は、2005年、文書で同意を得た沖縄県石垣市で活動している沖縄県猟友会八重山支部会員76例(男性75例、女性1例、平均50.3才、24-79才)および1995年度沖縄県石垣市住民266例(男性163例、女性103例、平均53.9才、20-70才)、2005年度同一般住民326例(男性130例、女性196例、平均54.3才、21-93才)である。

血清HEV抗体-IgG(EIA法)、ALT、 $\gamma$ -GTP、HBs抗原、HCV抗体を測定した。猟友会会員にアンケート調査として会員歴、イノシシ生肉摂取歴、ヤギ生肉摂取歴、海外渡航歴、基礎疾患、肝疾患、飲酒歴などの詳細な問診を行なった。狩猟した10頭イノシシの肝臓と1頭の胆嚢検体で、HEV RNA定性を行った。

本研究の遂行にあたっては患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないよう細心の注意を払った。各患者にインフォームドコンセントを行ない、書面での同意を得、九州大学倫理委員会の承認を得た。

統計学的有意差をP<0.05とした。

C. 結果

(1) 沖縄県八重山地区一般住民における1995年、2005年の年代別HEV抗体陽性率

同地区での全体のHEV抗体陽性率は、1995年における266例中42例(15.8%)から、2005年における326例中18例(5.5%)へと有意に減少した。また、全ての年代において1995年一般住民のHEV抗体陽性率は2005年と比較して高率であった。(図1)

1995年においては特に70代以上の群においてHEV抗体陽性率は51例中14例(27.5%)と高率であった。

(2) 沖縄県八重山猟友会会員および同地区一般住民における年代別HEV抗体陽性率2005年

2005年における同地区猟友会のHEV抗体陽性率は76例中19例(25.0%)であり、同地区一般住民(5.5%)と比較して有意に高率であった。(図2)

一般住民では60代以上例におけるHEV抗体陽性率は44.4%と高齢者に感染者が多くみられたが、猟友会会員では60代を除いて各年代で同抗体陽性率は高率であった。

一般住民において有意差はなかったが、男性のHEV抗体陽性率130例中10例(7.7%)は、

女性の196例中8例(4.1%)と比べ有意に高率であった。

(3) 猟友会会員におけるHEV抗体陽性・陰性別の背景 (1)

2005年猟友会会員76例に対してアンケート調査を行いHEV感染との関連について調査した。

狩猟した野生イノシシの生食歴、もしくは不十分な加熱後の摂取歴はHEV抗体陽性群において19例中19例(100%)とHEV抗体陰性群の57例中36例(63.5%)と比較して有意に高率であった。また、摂取回数についても陽性群13.5±9.1回/年は陰性群7.3±10.5回/年と比較して有意に高頻度であった。その他、年齢、会員歴年数、アジア渡航歴、ヤギ生肉摂取歴について有意差はなかった。

(4) 猟友会会員におけるHEV抗体陽性・陰性別の背景 (2)

輸血歴、アルコール摂取量、ALT値、HBs抗原、抗HCV抗体、肝炎歴についてもHEV抗体陽性・陰性に有意差はみられなかった。

(5) イノシシ肝臓・胆嚢のHEV RNA (PCR法)

猟友会が実際に狩猟した野生イノシシ10頭の肝臓と1頭の胆嚢の検体でHEV RNA定性(PCR)検査を施行したが陰性であった。

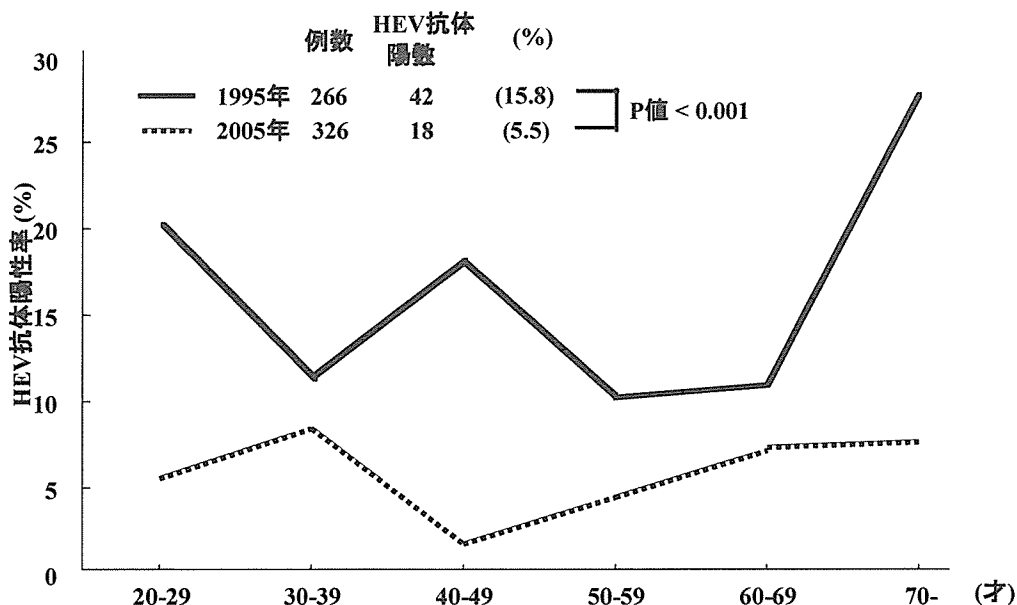


図1. 一般住民の HEV抗体陽性率

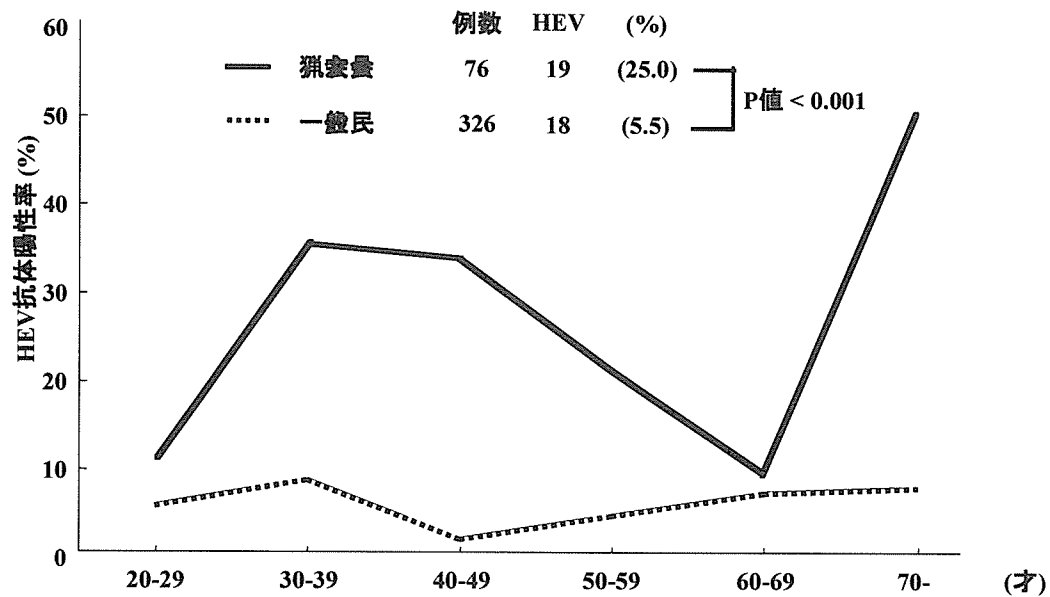


図2. 狩猟者と一般民

HEV抗陽性率— 2005年

#### D. 考察

近年、HEV感染は海外渡航歴のない国内発症例が報告されており、ブタ・イノシシなどの野生動物の生肉や内臓の摂取により感染しうる人畜共通感染症として注目されるようになってきている。日本におけるHEV抗体陽性率は地域差がみられ、1-5%と報告されている。対象地区の同抗体陽性率は、1995年一般住民15.8%から2005年一般住民5.5%と有意に減少した。これは、対象地区において人口の移入は少数で、また衛生環境の大きな変化などから、食習慣、特に野生イノシシの生食の習慣が10年間で減少したことが一つの原因と考えられる。

私たちも見学したが、猟友会会員は、狩猟許可期間に毎年野生イノシシを狩猟し、自ら解体後、刺し身・たたきとして摂取している。猟友会会員におけるHEV抗体陽性率25.0%は、同地区の一般住民5.5%と比較して有意に高率で、同地区の1995年一般住民15.8%と比較しても有意差はなかったが高率であった。さらに、猟友会会員にアンケート調査を施行し、イノシシ生肉摂取歴、摂取回数があり、有意にHEV抗体陽性率と関連を認めた。イノシシ生肉摂取の習慣がHEV感染に関与していると考えられた。

北海道地区を中心に、HEV感染による急性肝炎・劇症肝炎発症例、死亡例が報告され、

HEV genotype 4型の関与が示唆されている。

対象地区において、現在までに明らかなHEV急性肝炎発症例は報告されておらず、また今回のイノシシの肝臓、胆嚢からはウイルスは検出されなかった。しかし、同地区のリウキュウイノシシからgenotype 4型が検出された報告もあり、今後とも調査を継続していきたい。

#### E. 結論

沖縄県八重山地区においてHEV感染は最近10年間で減少していたが、狩猟者では著明に高率であった。その原因としてイノシシ生肉摂取が考えられた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表

豊田 一弘: 狩猟者におけるE型肝炎ウイルス(HEV)感染状況. 第14回日本総合診療医学会学術集会 2006、山口

豊田 一弘: Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection: A Study of Wild Boar Hunters in Okinawa, Japan. Prague Hepatology Meeting 2006 Sep 2006、Prague

豊田 一弘: Risk factors of Hepatitis E virus infection; A study of wild boar hunters in Okinawa, Japan. 第10回 Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. 2006、福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし。
2. 実用新案登録: なし。