

200831001A

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 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 矢野 公士

平成 21 年 (2009) 3 月

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 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 矢野 公士

平成 21 年 (2009) 3 月

## 目次

---

I.	総括研究報告		
1.	班長報告（矢野公士）	.....	3
2.	班友報告（川村欣也、北嶋直人）	.....	15
II.	分担研究報告		
1.	北海道地区献血者集団に於ける HEV 感染の実態解明	（日野 学） .....	27
2.	北海道における E 型急性肝炎症例発生数の推移 一道 E 研集積例の解析—	（姜 貞憲） .....	30
3.	E 型肝炎ウイルスの安定性の検討	（李 天成） .....	33
4.	日本のヒトと動物から採取される E 型肝炎ウイルス 株の解析	（三代 俊治） .....	36
5.	E 型肝炎ウイルスの感染培養系を用いた基礎研究	（岡本 宏明） .....	41
6.	劇症肝炎、LOHF 全国調査における E 型例	（桶谷 真） .....	44
7.	HEV genotype 1 における各種 HEV 抗体測定系の精度	（田中 靖人） .....	46
8.	HEV キャプシド蛋白を発現する形質転換植物の開発	（津田 新哉） .....	49
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	.....	53
IV.	研究成果の刊行物・別刷	.....	57

---

## I. 総括研究報告

1. 班長からの報告

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

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 矢野 公士 国立病院機構 長崎医療センター 肝炎治療研究室長

研究要旨：近年の本邦における E 型肝炎の発生状況として、北海道（札幌地区）での減少傾向と全国的な増加傾向が認められ、今では、いずれの地域でも非 A 非 B 非 C 型肝炎の 10%強が E 型肝炎である。ただし、北海道血液センターによる HEV NAT の結果はこの地域での感染が減少することなく発生し続けていることを示唆している。HEV の細胞培養系が確立され、これを基に感染性 cDNA クローンが作成された。これを利用して、これまで原因不明であった ORF3 領域の機能解析や、HEV の安定性の検討が行われた。劇症肝炎、LOHF の成因としての E 型肝炎は亜急性型の発症と関連している可能性が示唆された。

分担研究者 (in alphabetical order)

日野学	日本赤十字社血液事業本部
姜貞憲	手稲溪仁会病院病院消化器病センター
李天成	国立感染症研究所ウイルス第二部
三代俊治	東芝病院研究部長
岡本宏明	自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門
桶谷真	鹿児島大学病院・消化器センター・消化器内科
田中靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床分子情報医学
津田新哉	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構中央農業総合研究センター病害防除部病害防除システム研究室

班長研究協力者

依田広（京都大学）、石橋大海（長崎医療センター）狩野吉康（JA北海道厚生連札幌厚生病院）、川上万里（倉敷成人病センター）、大西幸代（公立芽室病院）、川村欣也（浜松

医科大学肝臓内科）、北嶋直人（市立加西病院）、國立裕之（静岡県立総合病院消化器科）、松林圭二（北海道赤十字センター）、宮川侑三（宮川庚子記念研究財団）、水尾仁志（北海道勤労者医療協会勤医協中央病院）、佐久川廣（かりゆし会ハートライフ病院）、嶋村剛（北海道大学）、清水裕子（公立陶生病院消化器内科）、鈴木一幸（岩手医科大学第一内科）、高橋和明（東芝病院）、玉田陽子（長崎医療センター）、吉川亮（長崎県環境保健研究センター）、八橋弘（長崎医療センター）、矢崎康幸（小林病院消化器病センター）

A. 研究目的

E 型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療法の確立

B. 研究方法

発生動向とリスク因子の解析、北海道の献血者における感染実態の実態調査、ウイルス株塩基配列の収集と解析、ウイルスの培養系の応用、宿主動物調査、ワクチン開発の予備調査等による。

なお、行ったすべての調査・研究は、個人



情報保護および「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」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. 疫学調査

1980年から2008年までの過去29年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設内で、散発性急性肝炎として登録された症例数は4,302例で、うちA型が1,583例(36.8%)、B型が1,197名(27.8%)、C型が359例(8.3%)、非A非B非C型

肝炎が1,163例(27.0%)であった。1995年以後に注目すると、A型約30%、B型約30%、C型約10%、非A非B非C型約30%の割合で推移し、さらに最近5年間(2004-2008年)ではB型と非A非B非C型が各40%、A型とC型が各10%であった。このうち、E型肝炎は急性肝炎全体の約1.0%と低いものの、2005年以降は非A非B非C型肝炎の10%~15%で固定しており、現状では、本邦の非A非B非C型肝炎の少なくとも1割はE型肝炎と考えられる。

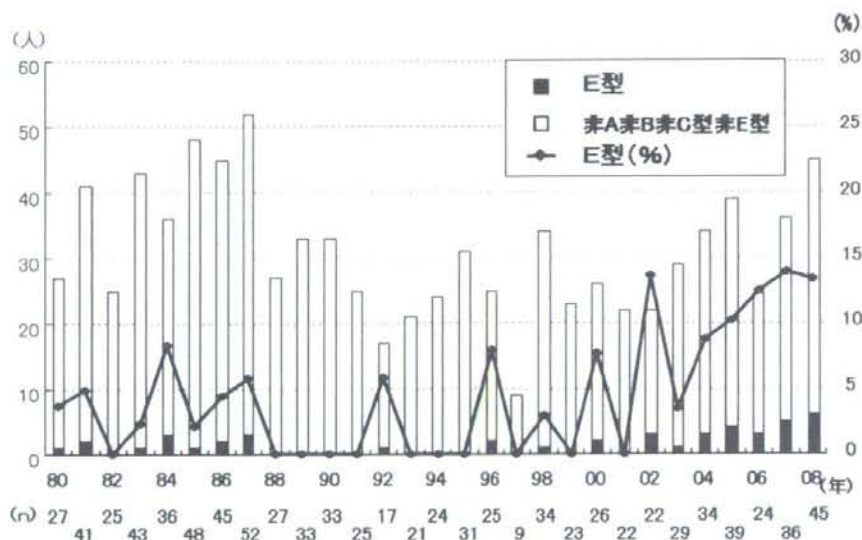


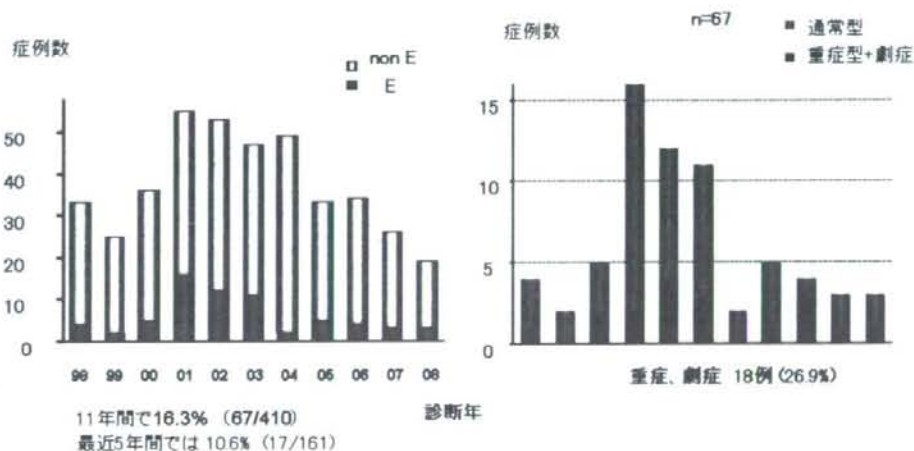
図2. 非A非B非C型急性肝炎の年次推移 1980年~2008年 (n=896)

### 2. 急性班、劇症班の疫学調査

姜班員らは札幌地区3施設で診療した成因不明急性肝炎410症例中、E型肝炎は67例(16.3%)を占め、劇症6例(うち死亡3例)を含む18例(26.9%)が重症例であることを見出した。非A非B非C型肝炎に占めるE型肝炎の割合は、札幌と、全国(先の国立病

院機構の集計定点は、北海道地区が少ない)においてさほど大差はなくなってきている。にもかかわらず、札幌では4人に1人が重症化しているという事実は、やはり北海道地区での重点的な対策が急がれることを意味しているし、その原因究明が待たれるところである。

## 札幌3施設におけるE型肝炎

手稲溪仁会病院  
委員 菅 班員

## 3、HEV-NAT から見えてきたこと

その北海道で、日野班員、松林班友らによって、世界唯一のHEV-NATによる血液スクリーニングが精力的に進められている。先進国型E型肝炎に関しては未だ疫学情報が不十分なので、斯様な集計は世界的に見ても得がたいデータである。2008年の集計結果によればHEV陽性者数は42名(男性33名、女性9名)、陽性頻度は献血者延べ1万人当たり1.6人(男性2.0名、女性0.9名)であった。また、詳細は「3年間報告書」に記載することとするが、事業開始後4年間の集積をみると、一時期、北海道の献血者集団間でのHEV-RNA陽性率が減少に転じたかのように見受けられたが、本年まで継続的に観察すると、一向に減少していない。しかもその頻度は約1/7700人(延べ献血者)とHCV陽性(HCV Ab陽性かつHCV RNA陽性)頻度に迫る勢いである。同一ドナーの頻回献血を考慮すると、実際の平均陽性頻度は約1/5000人となり、また2008年の男性のHEV陽性

頻度は約1/3300人と推定された。北海道地域でE型肝炎が頻繁に発生する主たる原因として、本州では3型が、北海道では4型がdominant strainと考えられていたが、あにはからんや献血者集団では95.6%(130/136)が3型である。4型が北海道地域に多く根付いているのは間違いないが、それ以上に3型が多く、また不顕性に感染し、伝播していることが示唆された。

期間中、陽性血液が輸血される事例が3件発生した。輸血されたHEV粒子は数千~1万個と推測されるが、幸い輸血感染はしていない。このことは感染成立に必要なウイルス量やスクリーニング行政に大きな示唆をもたらす。HEVの2次感染発生率はHAVのそれと比較すると低率ではあるものの、輸血によるリスクは(少なくとも発生数からみる限り)HAVよりも大きいと推測する。岡本班員のORF3遺伝子産物によるenvelope様構造物が血中ではHEV粒子を取り巻くように存在し、糞便中では存在しない、ということも



関与している可能性がある。ウイルス血症の持続期間が100日におよぶ場合もあり、これまで考えられていたよりもはるかに長く、輸血によるHEV感染リスクは必ずしも低くない。

#### 4、HEV細胞培養系の確立

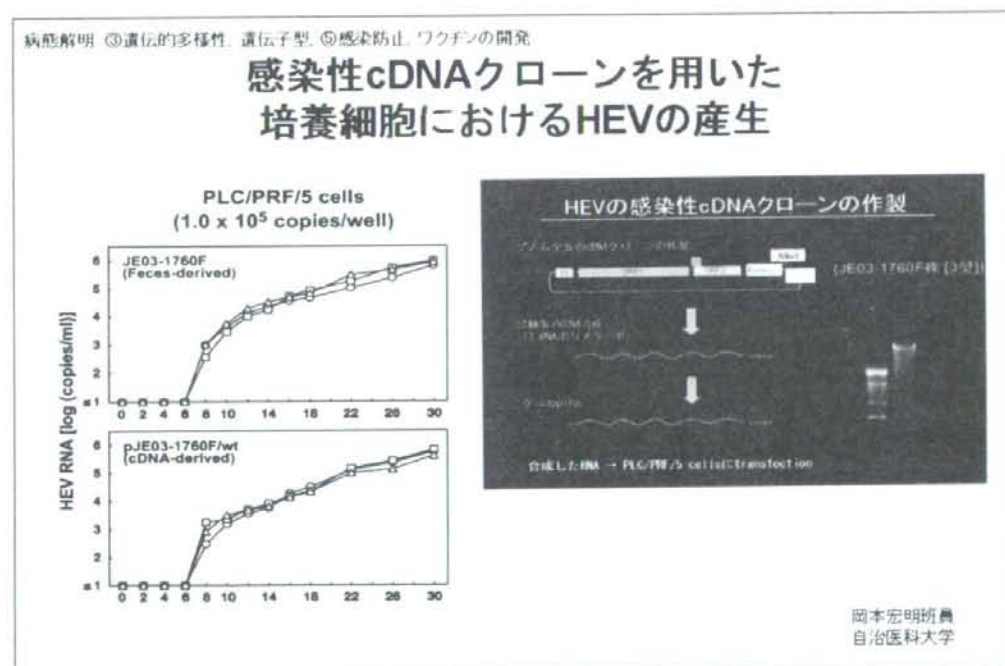
昨年および一昨年、岡本班員らはPLC/PRF/5 (Alexander)細胞にHEVを接種し、効率的にHEVの増殖を観察できる細胞培養系を確立した。この系を用いて本年度は感染性cDNAクローンの作製に成功し、同様に細胞培養で効率的な増殖、感染が成立することが確認された。

早速、岡本班員は上記のcDNAクローンの系を用いて遺伝子変異を組み込み、これまで機能が不明であったORF3遺伝子を発現しない株を作成した。ORF3遺伝子を発現しない

ORF3HEVは細胞質中には存在するが上清中には出現せず、ウイルス粒子の細胞質からのbuddingに関与している可能性を示した。

同様の系を用いて、李班員は詳細な安定性の検討を行った。3型HEVを60℃10分間、65℃5分間以上の熱処理、あるいは50uw強度で30分間紫外線照射により、PLC/PRF/5細胞に対する感染性が消失し、これらの条件でHEVを不活化する可能性が示唆された。また、HEVは消毒剤NaClOに対して一定の抵抗性を示したが、ウイルス増殖速度が遅くなり、感染力低下も観察された。

この系を用いて、今後はHEVの遺伝子の機能解析やワクチン開発に拍車がかかることが期待される。



#### 5、重症・劇症例の集積とその因子解析

これまで北海道地域において、重症例が散発的に発生したことから、重点的に重症E型

肝炎に関する啓発が進められてきた。姜班員、水尾班友、狩野班友をはじめとする北海道E型肝炎研究会(道E研)はこの趣旨によるも

のである。一方、全国的には、genotype 3 感染を主体とする軽症例が多く、ともすればその重要性が軽視されてきた感がある。ところが昨年の本研究班の報告書によれば、愛知、京都、鹿児島といった、これまでさほど E 型肝炎が重要視されていなかった地域での重症 E 型肝炎が報告されているのである。このような状況に鑑み、班会議に併設した重症、遷延化例を検討する会を行った。(7/25 於長崎→章末にプログラム添付)。また、第 10 回肝臓学会大会(三代俊治班員会長 10/2)において、ポスター会場における討論会を行った。その結果、先進国 E 型肝炎の重症・劇症例においては黄疸が遷延化し、徐々に亜急性、ないし遅発性肝不全に進行していくタイプが多いことが示唆された。さらにこのことは、桶谷班員らによる劇症肝炎、LOHF の全国集計によっても支持された。すなわち、劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF)全国調査の集計結果をもとに 2001~2007 年に発症した E 型例を集計し、A 型および B 型急性感染例との比較解析を行ったところ、亜急性型、LOHF が全体に占める割合は A 型 12.7%、B 型 17.9%、

E 型 71.4%と E 型は他に比べて亜急性型、LOHF を呈する比率が高かった( $p < 0.01$ )のである。症例数は未だ 7 例と少ないものの、E 型重症、劇症肝炎における亜急性型肝炎が他のウイルス性肝炎に比し、より多いことを示す初めての報告である。詳細は桶谷班員の報告書をご覧いただきたい。

昨年北嶋班友による兵庫県 E 型肝炎研究会(兵 E 研)も設立され、非 A 非 B 非 C 型肝炎の登録が順調に進んでいる。今後の進展に期待したい。

また、本年は三代班員より genotype 3 にもかかわらず、重症化との関連が濃厚な特定のクラスターが報告された。このような株を詳細に検討すると、helicase 領域の変異が共通していることまでわかった。疫学、臨床、ウイルス学的なアプローチが偶然(?)にも、見事な共演を披露しているように感じているのは主観に過ぎるわけだが、3 年計画の終了にふさわしいといえればふさわしい収穫と言える。





D. 健康危険情報  
今年度は発報せず。

#### E. 結論

近年の本邦におけるE型肝炎の発生状況として、北海道（札幌地区）での減少傾向と全国的な増加傾向が認められ、今では、いずれの地域でも非A非B非C型肝炎の10%強がE型肝炎である。HEVの細胞培養系が確立され、これを基に感染性cDNAクローンが作製された。これを利用して、これまで原因不明であったORF3領域の機能解析や、HEVの安定性の検討が行われた。劇症肝炎、LOHFの成因としてのE型肝炎は亜急性型の発症と関連している可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

- ① 玉田 陽子, 矢野 公土, 八橋 弘, 石橋 大海. Genotype A が 50% を占めるに至った本邦の B 型急性肝炎 HBV genotype の解析. 第 12 回日本肝臓学会大会. 東京, 2008. 10. 1-3. 肝臓 2008, 49 巻 Supplement (2): A525.
- ② 矢野 公土, 玉田 陽子, 八橋 弘. HEV genotyping/sequencing の臨床的意義. 第 12 回日本肝臓学会大会. 東京, 2008. 10. 1-3. 肝臓 2008, 49 巻 Supplement (2): A590.
- ③ 矢野公土, 水野泰孝, 八橋 弘; 本邦における B 型急性肝炎遺伝型の変遷と海外渡航者の HBs 抗体保有状況について. ワークショップ 9: B 型肝炎ウイルスワクチンの今日的課題, 第 44 回日本肝臓学会総会. 愛媛, 2008. 6. 5-6. 肝臓 49 Suppl. (1): A80, 2008. 04. 30
- ④ Tamada Y, Yano K, Komori A, Abiru S, Migita K, Nakamura M, Fujioka H, Yatsushashi H,

Ishibashi H. Increasing frequency of acute hepatitis B with imported strain genotype A in Japan. The 59th Annual meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, 2008. 10. 31-11. 4. Hepatology, Volume 48, Number 4 (Suppl), October 2008, 694A, 868.

⑤ Bae S. K, Yatsushashi H, Yano K, Fukuda M, Hamada R, Hashimoto S, Nishikawa A, Tateyama M, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Taura N, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Predicting Factors for HBeAg Seroconversion after Exacerbation in Chronic Hepatitis B Patients. The 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Seoul, 2008. 3. 23-26.

##### 2. 論文発表、総説

- ① 矢野公土, 八橋弘.  
肝臓の病気を知る 急性肝炎.  
からだの科学 2008;08:50-54.
- ② 矢野公土, 八橋弘.  
わが国における急性ウイルス肝炎の動向.  
臨床と研究 2008;85:941-946.
- ③ 矢野公土, 玉田陽子, 八橋弘  
E型肝炎の臨床.  
日本消化器病学会雑誌  
2009; 106(2): 188-194
- ④ 上平幸史, 矢野公土, 玉田陽子, 松本武浩, 宮里賢, 長岡進矢, 大畑一幸, 阿比留正剛, 小森敦正, 大黒 学, 八橋 弘, 石橋大海  
著明な血小板減少を呈した E 型急性肝炎の一例  
日本消化器病学会雑誌  
2008; 105 841-846

その他：なし

G. 知的所有権の取得状況

特許申請：なし

実用新案登録：なし



平成20年度 第1回

厚生労働科学研究費 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」班会議

プログラム

日時:平成20年 7月 25日(金) 13:00~17:30

場所:長崎医療センター 臨床研究センター大会議室

Welcome Remarks 長崎医療センター臨床研究センター長 石橋 大海

【第1部】

13:06~14:30 平成20年度 第一回班会議 司会 矢野 公士  
<発表8分、討議4分>

- |  |               |               |
|--|---------------|---------------|
| 1. 長崎県北の猪、豚におけるHEV解析                   | 長崎県環境保健研究センター | 吉川 亮          |
| 2. 急性肝炎調査におけるE型肝炎の現状                   | 長崎医療センター      | 矢野 公士         |
| 3. E型肝炎ウイルスの分子進化学的解析<br>IgA-HEV測定系の有用性 | 名古屋市立大学       | Fuat Kurbanov |
| 4. 道E研の現況報告                            | 手稲溪仁会病院       | 姜 貞憲          |
| 5. 北海道地区献血者に於けるHEV感染の実態解明              | 日本赤十字社        | 日野 学          |
| 6. 輸入感染E型肝炎ウイルスの解析                     | 国立感染症研究所      | 李 天成          |
| 7. 総括、コメント                             | 東芝病院          | 三代 俊治         |

14:30~15:15 休憩 施設案内(肝臓病棟など)

【第2部】

15:15~17:30 拡大班会議「重症・劇症・遷延化例のマネージメント」  
<発表8分、討議2分> 司会 姜 貞憲・矢野 公士

- |                           |           |       |
|---------------------------|-----------|-------|
| 1. 肝移植領域におけるHEV           | 北海道大学     | 嶋村 剛  |
| 2. 重症化したE型急性肝炎の1例         | 鹿児島大学病院   | 桶谷 真  |
| 3. 重症型E型急性肝炎の1例と中国地方のE型肝炎 | 倉敷成人病センター | 川上 万里 |
| 4. 著明な血小板減少をきたしたE型肝炎の1例   | 長崎医療センター  | 矢野 公士 |
| 5. E型劇症肝炎(亜急性型)の1例        | 京都大学      | 依田 広  |

16:05~16:15 休憩

- |                                     |        |       |
|-------------------------------------|--------|-------|
| 6. 亜急性肝炎様の経過をとり短期間で肝硬変に進展したE型肝炎重症比例 | 小林病院   | 矢崎 康幸 |
| 7. GenotypeIII重症E型肝炎の臨床像の検討         | 岩手医科大学 | 阿部 弘一 |
| 8. 兵庫県におけるE型肝炎実態調査                  | 市立加西病院 | 北嶋 直人 |
| 9. 愛知県内で発症した急性E型肝炎の4例               | 公立陶生病院 | 清水 裕子 |

16:55~17:30 総合討論

17:30 終了

平成20年度 第2回

厚生労働科学研究費 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・治療に関する研究班会議  
プログラム

日 時:平成21年 1月 29日(金) 15:00~17:30  
場 所:KKRホテル東京 10階 瑞宝

15:00~	平成20年度 E型班 第二回班会議	司会	矢野 公士
	・イントロ・ E型班3年目の成果・	長崎医療センター	矢野 公士
1.	E型肝炎ウイルスの感染培養系	自治医科大学	岡本 宏明
2.	HEV genotype 1における各種HEV抗体測定系の精度	名古屋市立大学	田中 靖人
3.	E型肝炎ウイルスの安定性	国立感染症研究所	李 天成
4.	非ABC型肝炎におけるE型急性肝炎の推移	長崎医療センター	矢野 公士
5.	劇症肝炎、LOHF全国調査(2007年)におけるE型例	鹿児島大学	桶谷 真
6.	北海道内献血者におけるHEV感染の動向	日本赤十字社	松林 圭二
7.	北海道におけるHEV感染の動向	手稲溪仁会病院	姜 貞憲
8.	兵庫県におけるE型肝炎調査	市立加西病院	北嶋 直人
9.	長崎県北の猪、豚におけるHEV解析	長崎県環境保健研究センター	吉川 亮
10.	イノシシ肝の摂食により発症したと考えられ、 経過を辿ったgenotype4の重症E型肝炎の1例	良好な 静岡県立総合病院	国立 裕之
11.	生体肝移植症例におけるE型肝炎のマーカー	北海道大学	嶋村 剛
	・総括、コメント・	東芝病院	三代 俊治
17:30	閉会予定		

2. 総括研究報告に添えて

班長研究協力者（班友）からの報告書

## 静岡県西部地区で発生したシカ、イノシシ生肉摂取による

### E 型肝炎の 3 例

班友 川村欣也（浜松医科大学第二内科 1）

研究要旨：2001 年に国内発症型の E 型肝炎が報告されて以来、その感染経路としてイノシシ、ブタ、シカの肉を過熱処理不十分なままに摂取する事が原因となる事は既に周知の事実となっているが、一般にはいまだその認識が徹底していない為か発症例は後を絶たない。今回当院で 2006～2008 年にシカ、イノシシの生肉の摂取により感染したと思われる E 型肝炎の 3 例を経験したので報告する。症例 1, 2 は 71 歳と 48 歳の男性で 2006 年 12 月頃、偶然同一飲食店で別々にイノシシの肝を生で摂取していた。症例 3 は 69 歳の男性で 2007 年 11 月頃から狩猟で捕獲したシカの生肉を自宅で調理し頻回に摂取していた。入院時の血液検査所見で T-bil 10.0～1.0mg/dl、GOT 953～754 U/l、GPT 1182～696U/l、PT 113～78%と肝機能異常を認めたが、いずれの症例も少量の補液や安静で改善した。IgM-HEV 抗体、IgG-HEV 抗体、HEV-RNA は 3 症例ともに陽性で HEV genotype は 4 型、塩基配列は 95%以上一致していた。

#### 共同研究者

則武秀尚、小林良正：浜松医科大学第二内科 1  
高橋和明、三代俊治：東芝病院 研究部

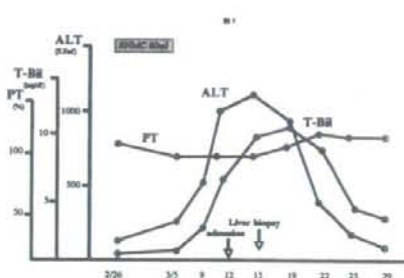
#### A. 症例報告

症例 1：71 歳男性。主訴は全身倦怠感、食欲低下。既往歴：64 歳、交通事故で右腎損傷。67 歳帯状疱疹。家族歴：特記事項なし。生活歴：飲酒ビール大ビン 1 本/日。輸血歴：なし。海外渡航歴：なし。内服薬：なし。現病歴：2006 年 12 月に某飲食店にて野生イノシシのレバーを生食した。2007 年 2 月 14 日頃から感冒様症状あり 2 月 22 日 A 病院を受診した。総合感冒薬と抗生剤を処方されたが

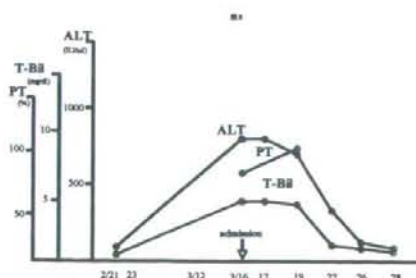
改善せぬ為、再診し血液検査にて肝機能異常を認め精査加療目的で 3 月 12 日に A 病院に入院した。入院後 T-Bil 値が高値で重症化が懸念され翌日、当院に転院となった。

血液検査所見：T.Bil、トランスアミナーゼが著明な上昇を認めていたが凝固能は保たれていた。IgM-HEV 抗体、IgG-HEV 抗体の測定を行い、いずれも陽性であった。入院後経過：入院時、食欲低下があり数日、維持輸液の点滴を行ったがその後は、食欲改善し安静臥床のみで全身状態、肝機能異常ともに改善した。第 17 病日にはトランスアミナーゼが 200 台まで低下し退院、外来経過観察となった。退院後は約 2 ヶ月で肝機能は正常化した。(図 1)





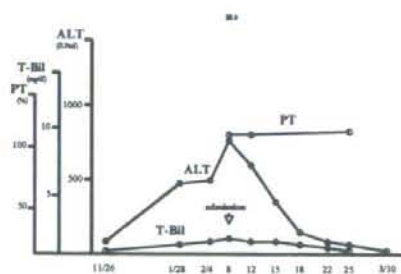
症例 2：48 歳男性。主訴は全身倦怠感、右季肋部痛。既往歴：28 歳、A 型急性肝炎。36 歳一慢性骨髄性白血病。家族歴：父、高血圧、膵臓癌。生活歴：日本酒 3 合/日を週 2 日摂取。輸血歴：なし。内服薬：ニフェジピン、アロプリノール、カルデサルタンシレキセチル、フロセミド、ジピリダモール、メシル酸イマチニブ。現病歴：2006 年 12 月に某飲食店にてイノシシのレバーを生食した。2007 年 2 月 23 日頃から上腹部痛と下痢の症状あり A 病院にて H2-blocker、抗生剤、整腸剤を処方され症状は一旦軽快したが 3 月 12 日頃から全身倦怠感、微熱、右季肋部痛が出現した。3 月 16 日 A 病院を再診し血液検査にて肝機能異常を認め精査加療目的で同日当院に紹介入院となった。血液検査所見：トランスアミナーゼと T.Bil の上昇を認め、PT が軽度延長していた。IgM-HEV 抗体、IgG-HEV 抗体の測定を行いいずれも陽性であった。入院後経過：入院時に認められた全身倦怠感や右季肋部痛は入院後、安静のみで軽快し、肝機能異常も徐々に改善した。第 12 病日にはトランスアミナーゼが 100 以下まで低下し退院、外来経過観察となった。退院後は約一ヶ月で肝機能は正常化した。(図 2)



症例 3：69 歳男性。主訴は無し。肝機能異常の精査加療目的で入院。既往歴：60 歳、悪性リンパ腫(Diffuse large Bcell)で自己末梢血幹細胞移植施行。家族歴：特記事項なし。生活歴：飲酒ウイスキー水割り 1 杯/日。輸血歴：なし。海外渡航歴：なし。内服薬：テルミサルタン (20)1T、ボグリボース (0.3)3T。現病歴：2 型糖尿病で 3 ヶ月毎に当院の内分泌科に通院していた。2007 年 11 月頃から息子が狩猟で捕獲した野生イノシシ、シカのうちシカの肉を頻回に生食していた。2007 年 11 月 26 日の受診時は血液検査にて肝機能は正常であったが 2008 年 1 月 28 日受診した際、肝機能異常を認めた。薬剤性の肝障害を疑いボグリボースを中止したが改善がみられず 2 月 10 日精査加療目的で当科に入院となった。

血液検査所見：T.Bil は正常、トランスアミナーゼが著明な上昇を認めていたが凝固能は保たれていた。外来で施行された各種ウイルスマーカーは陰性で、入院後 IgM-HEV 抗体、IgG-HEV 抗体の測定を行い、いずれも陽性であった。入院後経過：入院後も特に症状は無く安静臥床のみで肝機能異常は改善した。第 15 病日にはトランスアミナーゼが 50 台まで低下し退院、外来経過観察となった。退院後は約 1 ヶ月で肝機能は正常化した。

(図 3)





症例の背景については三例とも中年以降の男性で飲酒歴があった。(表 1,2)

表 1  
静岡県西部 地区における国内発症型急性 E 型肝炎の患者背景

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢/性	71/男性	48/男性	89/男性
発症	2007 年 2 月	2007 年 2 月	2008 年 2 月
飲酒歴	1-4 750ml / 日 × 毎日	日本酒 3 杯 / 日 × 週	50-100ml 焼酎 / 日 × 毎日
内服薬	無	有	有
摂取肉	4/100g の生肉*	4/100g の生肉*	4/100g の生肉
臨床症状	発熱、全身倦怠	発熱、全身倦怠	無症状
潜伏期間	2ヶ月	2ヶ月	~ 2ヶ月
入院期間	2週間	2週間	2週間

表 2  
静岡県西部 地区における国内発症型急性 E 型肝炎の患者背景

	症例 1	症例 2	症例 3
血液検査値			
T-Bil (mg/dl)	11.3	4.1	1.3
AST (IU/l)	1005	858	821
ALT (IU/l)	1339	878	746
PT (s)	89	78	115
HEV-IgM / IgG	(+)/(+)	(+)/(+)	(+)/(+)
抗体			
HEV genotype	4型	4型	4型

B. HEV 塩基配列解析：症例 1, 2 は偶然、同一飲食店で同時期に野生イノシシのレバーを生で摂取していたことから同一感染源による E 型急性肝炎を発症した可能性を考え塩基配列の測定を行った結果、互いに genotype 4 型に属し塩基配列は一致した。症例 3 は自宅でシカ肉を調理し同居家族 5 名も摂取歴があったことから 5 名中 4 名の血清を入院中に採取し抗体測定を行ったが家族内の感染は既往も含めて認めなかった。患者の genotype は 4 型で症例 1, 2 と塩基配列はほぼ一致していた。

### C. 考察

感染経路について症例 1, 2 は偶然、同一飲食店で提供されていたイノシシのレバーを摂取していたことから後日、同飲食店に問い合わせたところ提供した肉は日付は明らかではないが提供した日の直前に狩猟で得られた肉を猟師からもらい受け、店で調理し提

供したものであった事が明らかとなった。同飲食店には残ったイノシシの肉類がないかを確認したが保存されている肉は無く感染源の完全な特定できなかった。症例 3 は患者の家族が農作物に被害を与えている野生シカを駆除目的で捕獲し、その肉を自宅に持ち帰り頻りに摂取したことから感染が成立したと推測される。一般に本州では genotype は 3 型が多い 1) といわれているが今回 genotype は全て 4 型であった。先に報告された隣県の愛知県での 4 例の E 型急性肝炎の報告例も genotype は 4 型であり 2)、愛知、長野県で行われた野生イノシシから検出された遺伝子型の調査結果も genotype は 4 型と報告されている 3)。愛知県で発症した急性 E 型肝炎の HEV の塩基配列は静岡のものと同様であり過去の塩基配列解析の樹系図では中国株に近く東海・中部地区での HEV の伝搬を考える上では興味深い結果と思われた。

### D. 研究発表

#### 1. 学会発表

① 川村欣也、小林良正、早田謙一、住吉信一、川田一仁、高橋百合美、牧野さつき、中村浩淑、三代俊治、同一飲食店でイノシシの肝の生食による感染が疑われる E 型急性肝炎の 2 例、第 10 回肝臓学会大会(神戸), 2007.

② 川村欣也、小林良正、早田謙一、住吉信一、川田一仁、高橋百合美、牧野さつき、則武秀尚、中村浩淑、三代俊治、シカの生肉の摂取によると思われる E 型急性肝炎の 1 例、第 50 回日本消化器病学会大会(東京), 2008.

### E. 知的所有権の取得状況

特許申請：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

文献

1) Mrigendra P, Robert M, Durga M, et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. N Engl J Med 2007; 356: 895-903

2) 清水裕子、山田雅彦、立松英純、他.愛知県内で捕獲された野生イノシシ摂食後に発症した E 型肝炎の 4 例.肝臓 2006; 47: 465-473

3)伊藤 雅、小林慎一、山下照夫、他.野生動物からの E 型肝炎ウイルス(HEV)と HEV 抗体の検出および猟師らの HEV 抗体保有状況.肝臓 2006; 47 :316-317