

- (9) Mishiro S. The natural history of HEV infection: knowns and unknowns. At the 32nd US-Japan Joint Hepatitis Panel Meeting -“Workshop on Enteric Viral Hepatitis A and E in Asia”-. September 7-9, 2010, Yokohama, Japan

2. 論文発表

- (1) 高橋和明, 寺田修三, 国立裕之, 新井雅裕, 三代俊治. 従前未知の遺伝子型“genotype 5”を代表すると思われる野生猪由来 E 型肝炎ウイルス塩基配列(原著論文). 肝臓(0451-4203)51 巻 9 号 Page536-538(2010.09)
- (2) 寺田修三, 国立裕之, 高橋和明. イノシシ肝の喫食による重症 E 型肝炎の一例(原著論文/症例報告/抄録あり). 治療学(0386-8109)44 巻 9 号 Page1046-1049(2010.09)
- (3) 川村欣也, 小林良正, 高橋和明, 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, 安倍夏生, 新井雅裕. 静岡県西部地区で発生したシカ生肉またはイノシシ生肝摂食後の E 型急性肝炎 3 例(原著論文/症例報告/抄録あり). 肝臓(0451-4203)51 巻 8 号 Page418-424(2010.08)
- (4) 北嶋直人, 瀬尾靖, 矢野嘉彦, 林祥剛, 安倍夏

生, 新井雅裕, 高橋和明, 三代俊治. 平成 21 年度 地域医療における疾病並びに医療等に関する研究調査 兵庫県における HEV 感染実態調査(第二報)(原著論文/抄録あり). 神緑会学術誌 (0914-9120)26 巻 Page17-20(2010.08)

- (5) Miyahara K, Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Kang JH, Takahashi K, Arai M, Yamamoto K. Acute hepatitis due to hepatitis E virus genotype 1 as an imported infectious disease in Japan. Intern Med 49(23): 2613-2616, 2010
- (6) Khan A, Tanaka Y, Kurbanov F, Elkady A, Abbas Z, Azam Z, Subhan A, Razza S, Hamid S, Jafri W, Shih J, Xia N, Takahashi K, Mishiro S, Mizokami M. Investigating an outbreak of acute viral hepatitis caused by hepatitis E virus variants in Karachi, South Pakistan. J Med Virol 83(4): 622-629, 2011

D. 知的所有権の取得状況

- 1.特許申請:なし
- 2.実用新案登録:なし
- 3.その他:なし

(以上、文責三代)

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 22 年度分担研究報告書

日本における 2010 年春季の A 型肝炎の分子疫学的解析

研究協力者 石井孝司（国立感染症研究所ウイルス第二部・室長）

研究要旨：日本での A 型肝炎患者数は 2007 年以降非常に低いレベル（150 人/年程度）で推移していたが、2010 年は 3 月から全国各地で A 型肝炎が多発し、最終的には年間 342 人の患者発生を見た。本研究では、全国の地方衛生研究所と共同で、A 型肝炎患者の糞便または血清から A 型肝炎ウイルス（HAV）ゲノムの配列を決定し、流行状況を分子疫学的に解析した。その結果、今年の流行株は genotype 1A の 2 つのクラスターと 3A の 1 つのクラスターに大部分が分類されることが判明した。本年に A 型肝炎が多発した理由は、従来日本に常在していた株に加え、東南アジア由来と考えられる株が新たに日本で流行し、また韓国で大流行した株も一部日本に侵淫してきたためであると考えられた。

A. 研究目的

日本での A 型肝炎患者数は 2007 年以降非常に低いレベル（150 人/年程度）で推移していたが、2010 年は 3 月から全国各地で A 型肝炎が多発したため（図 1 参照）、3 月 26 日に国立感染症研究所感染症情報センターからアラートが発出された。また厚生労働省は、4 月 26 日付健感発第 0426 第 2 号・食安監発 0426 第 4 号「A 型肝炎発生届受理時の検体の確保等について」により、各自治体宛に A 型肝炎の発生届を受理した場合の分子疫学的解析を目的とする患者の糞便検体の確保と積極的疫学調査の実施を依頼した。感染症情報センターのまとめでは、2010 年の A 型肝炎患者数は最終的には 342 人に達した。

我々は、感染症情報センター、国立医薬品食品衛生研究所、および全国の地方衛生研究所と共同で、A 型肝炎患者からウイルス（HAV）ゲノムの検出を試み、得られた塩基配列情報を基に分子疫学的な解析を行った。

B. 研究方法

A 型肝炎患者の便乳剤または血清から RNA を抽出し、平成 21 年 12 月 1 日に医薬食品局食品安全部監視安全課長より通知された食安監発 1201 第 1 号「A 型肝炎ウイルスの検出法について」に従い、HAV ゲノムの構造/非構造領域の junction 部分の配列を RT-PCR 法により増幅後決定した。これらの配列を過去のデータベースと比較し分子疫学的な解析を行なった。

倫理面への配慮：取り扱うすべての DNA および病原性微生物に関しては適切な封じ込めレベルの実験施設で取り扱われる。各種研究材料の取り扱

い及び組換え DNA 実験は、適切な申請を行い承認を受ける。

C. 研究結果

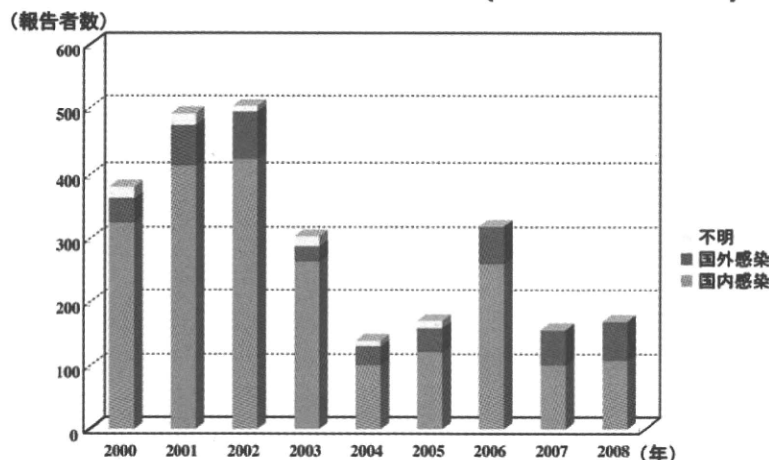
現在までに合計 59 株について配列解析を行なった。その結果、今年の流行株は genotype 1A が 42 株、1B が 1 株、3A が 16 株であり、その大部分は 1A の 2 つのクラスターと 3A の 1 つのクラスターに分類されることが判明した。（図 2 参照）

D. 考察

1A のクラスターの 1 つ（1A-1、オレンジで示した部分）は 2006 年に日本で滋賀、新潟などで小流行した株と類似しており、また同じクラスターに属する株が 2001 年から継続して検出されていることから、少なくとも 10 年程度前から日本に常在していた株と推定される。

一方、1A のもう 1 つのクラスターに属する株（1A-2、赤で示した部分）は解析を行なった株の過半数を占め、非常に均一性が高く、しかも 2007 年にドイツで確認された株（HAV-DE-2007/08-196、1A-2 中に紫で示した株。ここでは GM2007 と呼ぶ）と同一の配列であった。GM2007 は 2007 年にフィリピンへ旅行し帰国直後に急性肝炎を発症した 11 歳の女兒から得られた株である。また、このクラスターに属する日本の患者の中には、フィリピンからの帰国直後に発症した事例が 2 例あった。本クラスターはフィリピンとの関連が示唆されることから、データベースよりフィリピンの河川水、下水由来の HAV 配列を取得して系統樹解析を行なった結果、これらの配列の一部は本クラスターに属していることが判明した。以上の結果から、本クラスターに属する 1A 株は、フィリピンの

年別・感染地域別報告数(2000-2008年)



ンス、オランダ、オーストラリアなどで発生しており、中近東地域で主流と見られる HAV と本事例の遺伝子型が一致していることも旅行先での感染を示唆する。

E. 結論

本年に A 型肝炎が多発した理由は、従来日本に常在していた株に加え、GM2007 と同一配列である株が新たに日本で流行し、また韓国で大流行した株も一部日本に侵淫してきたためであると考えられた。GM2007 類似株が全国で多発した原因と、この株の由来についてさらに解析を進める予定である。

A型肝炎患者報告数の推移(2007年第1週～2010年第34週)

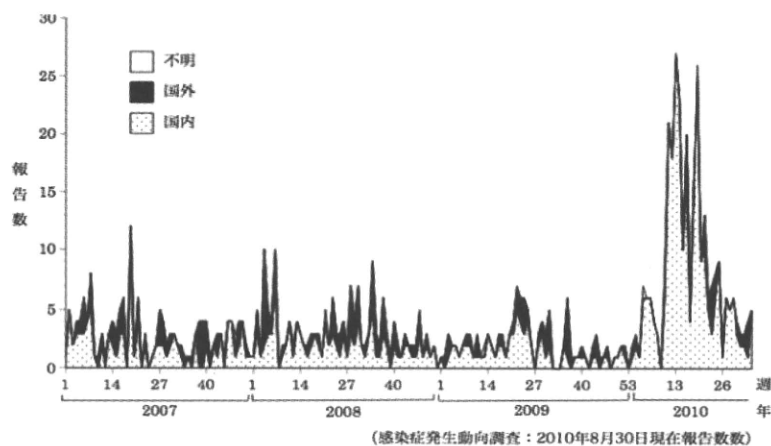


図1:2000年以降の日本のA型肝炎患者報告数の推移

HAV と関連があることが強く示唆された。

日本において、従来 Genotype 3A に属する HAV の報告は非常に少なかったが、本年は30%近くが3A に分類されている。韓国においては、2000 年以降の HAV の主要な genotype は1A であったが、2008 年から急性 A 型肝炎の大流行が発生しており、2009 年には患者数は15231 人、2010 年の32 週までの患者数は4766 人に達している。この大流行の際にドミナントな genotype が1A から3A に移行していることが報告された。2010 年に日本で検出された3A の株(3A、青で示した部分)は、この韓国で大流行した3A 株と同じクラスターに属しており、韓国での流行との関連が示唆された。

Genotype 1B が検出された患者(図に緑で記載)は、エジプト、トルコなど中近東地域への旅行から帰国直後に発症しており、旅行先での感染が示唆される。トルコ産のセミドライトマトが原因と見られる genotype 1B の A 型肝炎の流行が、フラ

共同研究者

清原知子、吉崎佐矢香、脇田隆字(感染研ウイルス2部) 島田智恵、中村奈緒美、多田有希(感染研感染症情報センター) 野田 衛(国立衛研食品衛生管理部)

三上稔之(青森県) 齊藤哲也(新潟市) 山崎彰美(柏市) 篠原美千代(埼玉県) 清水英明(川崎市) 宇宿秀三(横浜市) 長岡宏美(静岡県) 吉田徹也(長野県) 岡村雄一郎(長野市) 小原真弓(富山県) 柴田伸一郎(名古屋市) 楠原一(三重県) 近野真由美(京都市) 入谷展弘(大阪市) 奴久妻聡一(神戸市) 川西伸也(姫路市) 榊原啓子(岡山市) 榎本義正(福山市) 岡本玲子(山口県) 世良暢之(福岡県) 川本大輔(福岡市) 増本久人(佐賀県) 上村晃秀(鹿児島県)

F. 研究発表

1. 石井孝司、清原知子、吉崎佐矢香、脇田隆字、島田智恵、中村奈緒美、多田有希、野田 衛：2010 年に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析、第58回日本ウイルス学会、平成22年11月、徳島
2. 石井孝司、吉崎佐矢香、杉山奈央、加藤孝宣、李 天成、武田直和、脇田隆字：E 型肝炎ウイルスの感染性を規定する宿主側因子の探索、第58回日本ウイルス学会、平成22年11月、徳島
3. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Shimada C., Nakamura N., Tada Y., Noda M. and Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok, Thailand, February 17-20, 2011.

G. 知的所有権の取得状況
なし

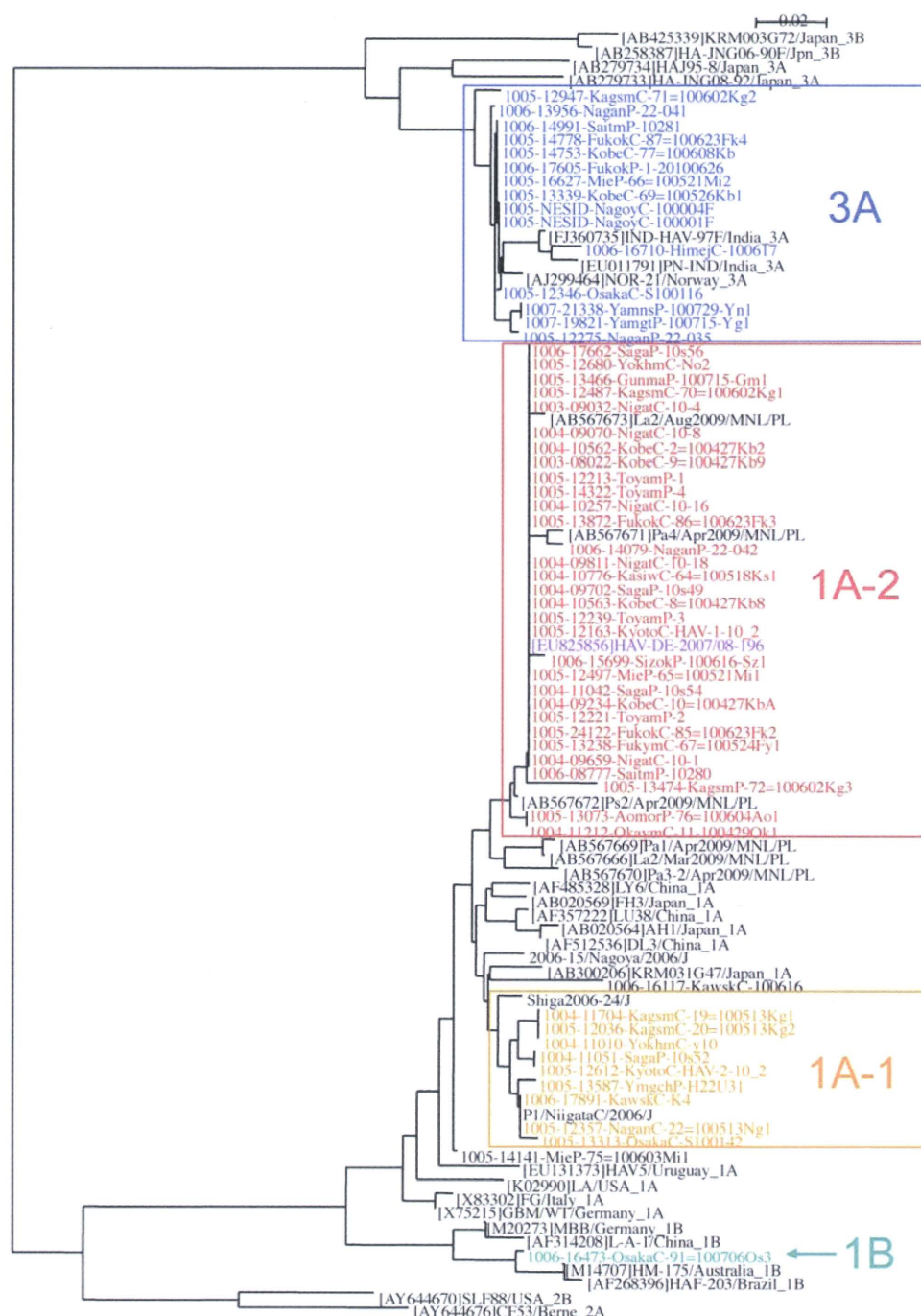


図2: 2010年春期に日本で流行したHAV遺伝子の系統樹解析

4. Ishii K. Surveillance of hepatitis A virus in Japan. Research Forum for the Tohoku-RITM Collaborating Research Center for Emerging and Reemerging Infectious Diseases. Manila, Philippines, December 10, 2010.
5. Li T.C., Liu R., Yoshizaki S., Ishii K., Miyamura T., Takeda N. and Wakita T. The stability and inactivation of hepatitis E virus grown in cell culture. 9th International Symposium on Positive-Strand RNA Viruses, Atlanta, USA, May 17-22, 2010.

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 22 年度分担研究報告書

A 型肝炎の重症化例の塩基配列および治療に関する研究

研究分担者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院・腫瘍内科学 教授

研究要旨：A 型肝炎ウイルス（HAV）に対するアマンタジンとインターフェロンアルファの併用による増殖抑制効果を検討した。HAV internal ribosomal entry-site（IRES）を含む Bicistronic constructs および HAV replicon を用いて検討したところ、それぞれの単独療法より併用療法の方が効果的に HAV IRES 依存性翻訳抑制および HAV 増殖の抑制することが可能であった。韓国症例で急性肝炎例および急性肝不全例における HAV 5' 非翻訳領域の塩基変異数を比較検討したが有意な差はみられなかった。5' 非翻訳領域は抗ウイルス剤の標的の一つの候補であることが再確認された。

＜共同研究者＞

神田 達郎（同腫瘍内科学、特任講師）
今関 文夫（同腫瘍内科学、准教授）
藤原 慶一（同医学部附属病院、助教）

倫理面への配慮：千葉大学では少数民族を含む人権に十分配慮を行なっている。韓国の血液検体に関してはその採取にあたり、Seoul National University Bundang Hospital Institutional Review Board（IRB）により認可されたプロトコルに全て従い患者から書面による同意を得た上で行なっていた（Prof. Jeong SH との共同研究）。

A. 研究目的

A 型肝炎ウイルス（HAV）は急性肝炎、時に劇症肝炎の原因となる。現在非常に有効性の高いワクチンが使用可能である。その接種率は低いため、ワクチン、免疫グロブリンの代わりとなる治療薬の開発が必要と考えられる。そこでアマンタジンとインターフェロンアルファの併用の HAV 増殖抑制効果を検討した。また近年隣国韓国において A 型肝炎の流行が報告され重症化例における HAV の塩基配列の本邦例との比較を検討する。

B. 研究方法

1. HAV は Internal ribosomal entry-site（IRES）依存性翻訳を行なうことが知られているため、我々の作成した HAV IRES を含む Bicistronic constructs および HAV replicon を用いて翻訳および増殖に対するアマンタジンとインターフェロンアルファの併用効果を培養細胞 Huh7 および HuhT7 でそれぞれ検討した。
2. 韓国の Genotype I 型 A 型肝炎から得られた HAV の 5' 非翻訳領域を急性肝不全例と非重症化例で比較検討しさらに本邦例と比較検討した。今回の検討では重症化例の定義はプロトロンビン時間 INR 1.5 以上と定義し、従来から本邦の重症化の基準として用いられてきたプロトロンビン時間 40%以下とは異なり、我々の検討では本邦における重症化例よりも軽症例を多く含むものと推測される。

C. 研究結果

1. Huh7 および HuhT7 ではインターフェロンアルファ 100IU/mL とアマンタジン 0-125 μ g/mL および 0-150 μ g/mL の範囲ではそれぞれ併用しても Cell viability はインターフェロンアルファ非併用時と変わらず 12 時間以内であればこの濃度での併用は安全であると考えられた。
2. Huh7 における HAV IRES を含む Bicistronic constructs を用いた検討でインターフェロンアルファ 100IU/mL とアマンタジン 0-100 μ g/mL 併用はアマンタジン単独より強い HAV IRES 活性抑制効果をもつことを明らかにした。
3. HuhT7 での HAV replicon を用いた検討でインターフェロンアルファ 100IU/mL とアマンタジン 50 μ g/mL 併用はそれ単独薬剤より強い抑制効果を認めた。また HAV 生ウイルスを用いた検討でも同様の結果が得られた（感染研 清原知子博士、石井孝司博士、脇田隆字博士との共同研究）。
4. 韓国の HAV Genotype I 型 54 例〔急性肝不全例 27 例、急性肝炎例 27 例〕の血清より得られた

cDNA を対象とし、PCR で増幅可能であった急性肝不全例 12 例、急性肝炎例 7 例で HAV IRES の塩基配列 (nt. 200-500) 決定を行なった。韓国症例から得られた HAV 5' 非翻訳領域 subtype IA の塩基配列は既報の本邦由来の塩基配列と比較的高い相同性を示した (93.6% - 100%)。Subtype IA HAV GBM wild-type および Japanese Subtype IA HAV A10 (Fujiwara et al., Gut, 2002) をそれぞれ基準の塩基配列として Severe disease および Mild disease の 5' 非翻訳領域の塩基変異数を比較検討したが有意な差は認められなかった。

D. 考察

アマンタジンは多くの DNA ウイルスや RNA ウイルスの増殖を抑制することが報告されている。我々はこれまでにアマンタジンが HAV IRES 依存性翻訳を抑制し、HAV の増殖を抑制することを報告してきた。今回の検討ではインターフェロナルファとアマンタジンの併用効果を検討評価した。韓国症例での検討からも HAV の 5' 非翻訳領域は非常に保存性が良く抗ウイルス剤の標的候補であり注目される。我々は本邦の重症化例でこの領域がより保存されていることを報告してきた (Fujiwara et al., Gut, 2002)。今回韓国症例での検討では HAV 5' 非翻訳領域の塩基配列に有意な差異はみられなかった。今回の結果が重症化の定義の違いによるものか否かを検討する必要があると考えられた。

E. 結論

1. インターフェロナルファとアマンタジンの併用はそれぞれの単独療法より効果的に HAV 増殖を抑制可能であった。
2. 韓国症例で急性肝不全症例および軽症例における HAV 5' 非翻訳領域の塩基変異数を比較検討したが有意な差はみられなかった。5' 非翻訳領域は抗ウイルス剤の標的の一つの候補であることが再確認された。

F. 研究発表

1. 神田達郎, 横須賀収. 乾燥 A 型肝炎ワクチン. 肝胆膵 61(6):1095-1099, 2010.
2. Kanda T, Jeong SH, Imazeki F, Fujiwara K, Yokosuka O. Analysis of 5' nontranslated region of hepatitis A viral RNA genotype I from South Korea: comparison with disease severities. PLoS One 5(12):e15139, 2010.

3. Yang L, Kiyohara T, Kanda T, Imazeki F, Fujiwara K, Gauss-Muller V, Ishii K, Wakita T, Yokosuka O. Inhibitory effects on HAV IRES-mediated translation and replication by a combination of amantadine and interferon-alpha. Virol J 7:212, 2010
4. Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Okitsu K, Fujiwara K, Yokosuka O. Internal ribosomal entry-site activities of clinical isolate-derived hepatitis A virus and inhibitory effects of amantadine. Hepatol Res 40(4):415-423, 2010
5. Kanda T, Gauss-Muller V, Cordes S, Tamura R, Okitsu K, Shuang W, Nakamoto S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A virus (HAV) proteinase 3C inhibits HAV IRES-dependent translation and cleaves the polypyrimidine tract-binding protein. J Viral Hepat 17(9):618-623, 2010
6. 知的所有権の取得状況
今回の研究に関しては特になし

厚生労働科学研究費 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 22 年度分担研究報告書

北海道 E 型肝炎研究会による HEV 感染実態の研究

研究分担者 姜 貞憲
手稲溪仁会病院 消化器病センター

研究要旨：本研究班における我々の課題は、HEV 高侵淫地域と見做される北海道で発症する E 型急性肝炎の臨床像と治療法を明らかにし、さらに HEV 伝搬経路を究明することにより、本疾患の診療及び予防に資することである。

2007 年に発足した、北海道 E 型肝炎研究会の活動により北海道内の HEV 感染の実態が徐々に解明されつつある。最近 4 年間に発生した北海道内非 A, B, C 急性肝障害症例における HEV 感染頻度と E 型肝炎の臨床像を検討した。

共同研究者

狩野 吉康 札幌厚生病院 第 3 消化器科
水尾 仁志 札幌勤医協中央病院 内科
松居 剛志 同 消化器病センター
小関 至 札幌厚生病院 第 3 消化器科
小川 浩司 市立函館病院 消化器内科
梅村 真知子 函館中央病院 消化器内科
新井 雅裕 東芝病院 研究部
岡本 宏明 自治医科大学

感染・免疫学講座ウイルス学部門

松林 圭二 日本赤十字北海道血液
センター検査部

道 E 型肝炎研究会（道 E 研）を 2007 年に発足させた。

B. 研究目的

北海道地区において発生する E 型肝炎の実態と臨床像を解明し、特に重症例に対する至適治療法を明らかにする。当該地域における HEV 感染経路を究明する。

C. 研究方法

道 E 研は非 A, B, C 急性肝障害の診療にあたる道 E 研参加 43 医療施設と HEV 感染研究施設（東芝病院研究部、自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門）間の橋梁的役割を担い、HEV 感染に関する情報を統合しその早期診断を行う。HEV 感染指標の検討結果が患者主治医へ通報されると共に、HEV 感染例では主治医との連携の下で HEV 感染経路の解明を試みる。

本研究会発足 4 年間に収集した data から北海道内における HEV 感染実態を検討した。

A. 背景

北海道は HEV 高侵淫地域と見做されているがその実態は長らく不明であった。また、HEV 感染検査は未だに保険収載されていないため、北海道内における感染実態の解明には隘路が存在する。報告者らは、全北海道的規模において E 型肝炎の実態を解明するため、real time な HEV 感染診断支援ネットワークである北海

D. 研究結果

1) 過去4年間における北海道内E型急性肝炎発生実態

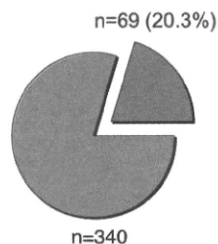


図1. 非ABC急性肝障害におけるE型急性肝炎の頻度

2007年1月から2010年12月までの4年間に
おいて HAV, HBV, HCV の急性感染が除外された
急性肝障害 340 例が道E研に登録され HEV 感染
指標を real time に検討した結果 69 例 (20.3%)
で E 型肝炎が診断された (図1)。

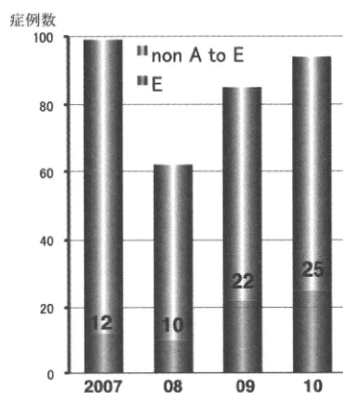


図2a. 非ABC急性肝障害におけるE型の発生数

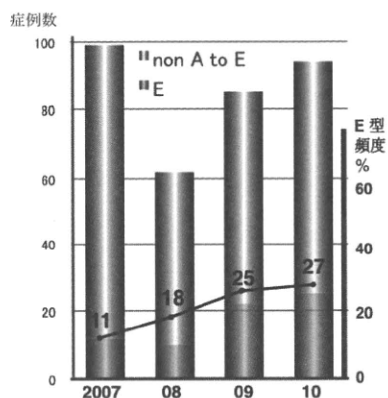


図2b. 非ABC急性肝障害におけるE型急性肝炎の頻度

4 年間の年次別 E 型肝炎発生数の推移をみると HEV 診断症例数は次第に増加し (図 2a)、登録された非ABC肝障害症例における HEV 陽性例の頻度も増加傾向を認めた。2010 年においては非 ABC 急性肝障害の 1/4 以上が HEV 感染に由来した (図 2b)。

2) E 型肝炎症例の背景と臨床像

これら 69 症例の背景を検討すると男女比は 2 対 1 で、患者居住地は札幌が過半数であり、函館がそれに続いた。既往症が調査された症例では肝障害既往が最多であり、脂肪性肝疾患、検診時肝機能障害、HBV 感染既往などが含まれた (表 1)。

表1. E型肝炎69例の背景

症例数	69
男/女、n	48 / 21
年齢、中央値	56 (32-75)
居住地、n	
札幌圏	38
函館	11
北見網走	7
その他	13
既往症、n	
肝疾患	10
高血圧症	8
高脂血症	7
糖尿病	7
飲酒歴 ^a 、n	7

a: エタノール換算70g/日, 5年以上

HEV genotype は 4 が 51 例と約 70%を占め、病型では PT 活性 40%以下を示す重症型が 9 例、劇症肝炎が 3 例でありこれらを重症化例とすると全体に占めるその割合は 17.3%に上った。3 例の死亡例を認めた。

表2. E型肝炎の臨床像

症例数	69
HEV genotype, n	
3 / 4 / 不明	16 / 51 / 2
病型、n	
self limited	57
重症型 ^a	9
劇症	3
転帰、n	
生存	66
死亡	3

a: PT活性40%以下で肝性昏睡に至らず

これら重症化症例における背景と HEV 因子を検討した (表 3)。既報と同様に患者年齢、HEV genotype 4 が重症化に関連したが、肝疾患既往も重症化に関連する因子であることが示された。

表3. E型肝炎重症化関連因子

	self limited n=57	重症型 or 劇症 n=12	P value ^a
年齢, median	54	60	0.0217
HEV genotype, n			
3 / 4	16 / 39	0 / 12	0.0322
既往症, n			
肝疾患既往	6	4	0.0255

a: by Mann-Whitney U test or Chi-square test

以上の結果からは、以下の点が注目される。
最近 4 年間に北海道では HEV 感染者数が増加している。種々の既報に比して女性の比率が高い。都市部における感染者の割合が高く、最近では函館地区における患者数の増加が目立つ。重症化に関連する因子としては既報の高齢、HEV genotype 4 の他、新たに患者の肝疾患既往が挙げられる。HEV 感染例のうち 2 次調査未了例の情報をさらに収集し HEV 感染経路の検討が差し迫った課題である。

E. 結論

本分担研究では、過去 4 年間、E 型肝炎発生実態に対する地域限定的且つ prospective な観察を行った。その結果、北海道では HEV 感染例が現在なお増加中であることが判明した。重症化率が高く、急性肝炎として臨床上一定の重要性を有することも示されたため、E 型肝炎重症例に対する至適治療法の確立が求められる。

F. 研究発表

学会発表

1) 姜貞憲、松居剛志、一箭珠貴、金俊文、志田勇人、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介、松林圭二、安倍夏生、高橋和明、新井雅裕、三代俊治 肝炎再燃に対し Cyclosporin A を投与し遷延化を制御した E 型劇症肝炎の 1 救命例 第 36 回日本急性肝不全研究会 20010 年 5

月 26 日山形

2) 小関至、姜貞憲、狩野吉康、赤池淳、大村卓味、松居剛志、佐賀啓良、代田充、水尾仁志、渡辺正夫、三浦洋輔、倉俊郎、常松泉、松林圭二、岡本宏明、高橋和明、安倍夏生、新井雅裕、三代俊治 “Kitami/Abashiri strain” の近縁株による札幌圏内 E 型肝炎小流行 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 28 日山形

3) 駒場福雄、姜貞憲、松居剛志、一箭珠貴、志田勇人、金俊文、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介、松林圭二、坂田秀勝、池田久實 HEV RNA 陽性献血者の臨床像 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 28 日山形

4) 松居剛志、姜貞憲、辻邦彦、一箭珠貴、駒場福雄、真口宏介、倉俊郎、松林圭二、安倍夏生、高橋和明、新井雅裕、三代俊治 札幌圏小流行における E 型肝炎重症例の検討 第 106 回日本消化器病学会北海道支部例会 2010 年 6 月 6 日札幌

5) 三浦洋輔、出水孝章、後藤学、牧野勲、姜貞憲、 安部夏生、高橋和明、新井雅裕、三代俊治 急性 E 型肝炎の 1 例 第 106 回日本消化器病学会北海道支部例会 2010 年 6 月 6 日札幌

6) 渡邊俊之、新智文、神田直、中島淳太、竹田剛、菊池英明、姜貞憲、安倍夏生、高橋和明、新井雅裕、三代俊治 十勝地区において診断された E 型急性肝炎の 1 例 第 107 回日本消化器病学会北海道支部例会 2010 年 9 月 11 日札幌

7) 梅村真知子、笹木有佑、坂口大輔、津田桃子、渡邊紗智子、寺下勝巳、鎌田豪、紺野潤、渡邊豊、姜貞憲、安倍夏生、高橋和明、新井雅裕、三代俊治 函館地域で発生した重症化 E 型急性肝炎の 2 例 第 107 回日本消化器病学会北海道支部例会 2010 年 9 月 11 日札幌

8) Jong-Hon KANG, Human Cohorts for the Study of HEV- Experiences in an Endemic Area. United-States Japan Cooperative Medical Sciences Program. Workshop on Acute Viral Hepatitis A and E in Asia. September 9, 2010. Yokohama, Japan.

研究論文

- 1) 姜貞憲. 急性肝障害- 薬物性肝障害とウイルス肝炎 急性肝障害を起こす疾患 (2) ウイルス性急性肝障害とその治療 d) E 型肝炎 臨床消化器内科 25(11):1521-1525, 2010
- 2) 姜貞憲, 駒場福雄. E 型肝炎の国内での感染症例 症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略 診断と治療社 p183-186, 2010

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請: 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）
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 22 年度分担研究報告書

北海道 E 型肝炎研究会症例報告：2010 年春に函館地区で発症し、
“09 年秋札幌小流行”起因 new Sapporo strain が分離された
E 型肝炎 2 重症例について

小川浩司 市立函館病院消化器病センター消化器内科
梅村真知子 函館中央病院内科

研究要旨： 2010 年春函館地区では E 型劇症肝炎 2 例が発生したが、分離同定された HEV 株は genotype 4 に属し遺伝子系統解析により 09 年秋に発生した E 型肝炎札幌圏小流行起因 “new Sapporo strain” と近縁であることが判明した。劇症 2 例のうち 1 例が生存、1 例が死亡した。血中 HEV RNA を定量したところ生存例ではウイルス量が順調に減衰したが死亡例では減衰を認めなかった。

〈共同研究者〉

山本義也（市立函館病院消化器病センター消化器内科）

松林圭二（北海道赤十字血液センター検査科）

安倍夏生 高橋和明 新井雅裕 三代俊治（東芝病院研究部）

A. 背景と研究目的

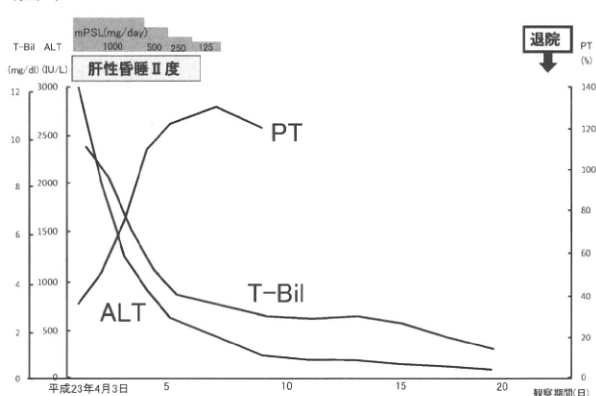
北海道は HEV 高侵淫地域とされているが、函館地区においても劇症例を含む E 型肝炎孤発例が報告されている。2010 年春、函館地区で 2 症例の E 型劇症肝炎を経験し、HEV のウイルス動態及び起因 HEV 株に対する分子疫学的検討を試みた。

B. 研究方法

1) 症例

症例 1：63 歳女性。2010 年 3 月下旬発熱、不眠が出現し、家族に黄疸および異常言動を指摘された。近医にて肝機能障害を指摘され 4 月 3 日函館中央病院に紹介入院となった。指南力低下、傾眠傾向、羽ばたき振戦、易怒性を示し皮膚に黄染を認めた。T-Bil 9.7mg/dl、AST 1196IU/l、ALT 2997IU/l、PT 活性 36.4%、NH₃ 108μg/dl を示し A、B、C 型肝炎ウイルスの感染指標はいずれも陰性であった。肝性昏睡 II 度の劇症肝炎と診断した。入院後肝障害は軽快、第 6 病日には肝性昏睡は消失し第 22 病日退院となった（図 1）。

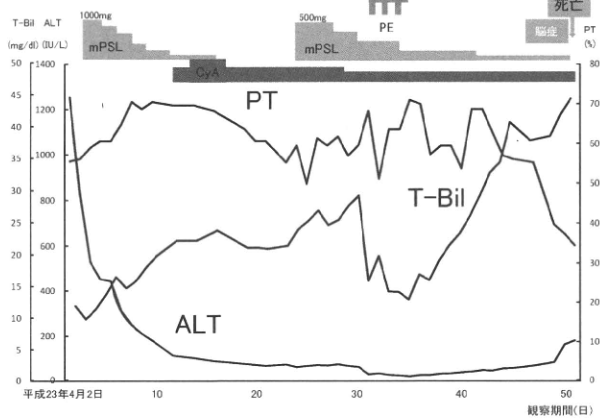
（図 1）



症例 2：73 歳女性。2010 年 3 月下旬全身倦怠感、食欲不振を主訴に近医を受診、黄疸を伴う肝機能障害を指摘され 4 月 2 日市立函館病院に紹介入院となった。著明な黄疸、腹部膨満を認めた。T-Bil 11.9mg/dl、AST 588IU/l、ALT 1254IU/l、PT 活性 55.4%を示した。A、B、C 型肝炎ウイルスの感染指標はいずれも陰性であった。FBS 279 mg/dl、HbA1c 11.9%から糖尿病の合併を強く疑った。高血糖に注意しながら副腎皮質ステロイドホルモンを投与し肝炎の制御を試みた。しかし PT 活性値は徐々に低下し CT 上の肝委縮は進行した。第 48 病日肝性昏睡が出現し、劇症肝炎亜急性型にて第 50 病日に死亡した（図 2）。

以上の 2 例において発症前 2-8 週におけるブタ内臓肉の摂取は認めなかった。

(図2)



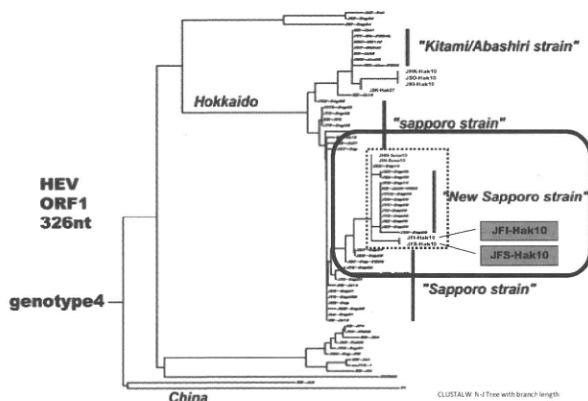
2) HEV 感染指標の検討及び遺伝子系統解析

初期血清を北海道 E 型肝炎研究会を介して東芝病院研究部へ送付し HEV 感染指標を検討した。HEV RNA を HEV ORF2 領域における RT-PCR 法により、抗 HEV 抗体 IgM, IgA, IgG を ELISA により検出した。HEV genome ORF1 の methyltransferase 領域内 326 塩基に対する sequencing により遺伝子系統解析を Neighbor-joining 法により行った。Taq Man 法により保存血清に対する HEV RNA 定量を行った。

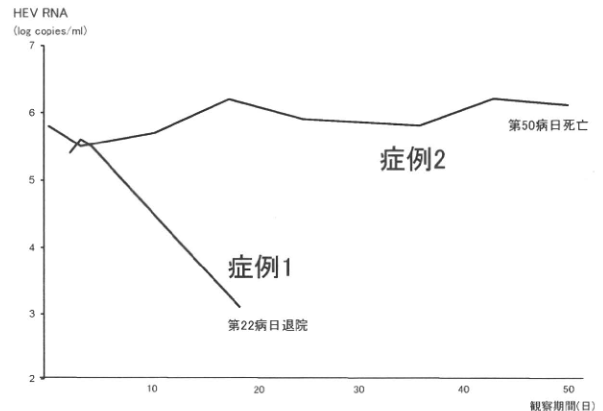
C. 研究結果

2 例における抗 HEV IgA, IgM, IgG 抗体はいずれも陽性であり、PCR により HEV RNA が同定された。本 2 症例から得られた HEV 株は、遺伝子系統解析で、E 型肝炎の 2009 年札幌小流行の成因となった genotype 4 “new Sapporo strain” に属し互いに近接していた (図 3)。症例 1 では血中 HEV RNA 量が入院時 5.6 log copies/ml であったが、22 病日には 2.5 log copies/ml 低下していた。症例 2 では入院時 5.8 log copies/ml であったが、その後減衰せず 6 log copies/ml 前後で変動した (図 4)。

(図3)



(図4)



D. 考察

本 2 症例は “new Sapporo strain” 近縁株の感染により E 型肝炎を発症し、いずれも劇症化を呈した。同 strain による劇症化の報告は初めてである。2 症例共に明らかな人獣共通感染経路を見いだせなかったが、発症時期の同一性から函館地区における HEV 汚染食品の流通可能性が疑われた。

札幌から遠隔の函館地区における “new Sapporo strain” 伝搬が確認されたことから、今後札幌のみならず北海道内他地域における同株起因 E 型肝炎とその重症化可能性が危惧される。

症例 1 では経過中に血中 HEV RNA は順調に減少し肝炎は軽快した。一方、症例 2 においては経過中に HEV の減衰を認めず、肝炎は遷延し肝不全で死亡した。症例 2 では合併していた未治療の糖尿病が宿主免疫応答を低下させ、ウイルス排除が障害されたために肝炎が遷延した可能性が考えられた。

E. 発表

1. 小川浩司. 経過中に HEV RNA の減衰を認めなかった E 型劇症肝炎の一例. 第 4 回北海道 E 型肝炎研究会 2010 年 11 月 13 日, 札幌
2. 梅村真知子, 笹木有祐, 坂口大輔, 津田桃子, 渡邊紗智子, 寺下勝巳, 鎌田豪, 紺野潤, 渡邊豊, 姜貞憲, 安倍夏生, 高橋和明, 新井雅裕, 三代俊治. 函館地域に発生した重症化 E 型肝炎の 2 例. 第 107 回日本消化器病学会北海道支部例会 2010 年 9 月 11 日, 札幌
3. 梅村真知子. 重症 E 型肝炎の一例. 第 4 回北海道 E 型肝炎研究会 2010 年 11 月 13 日, 札幌

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請：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）
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 22 年度分担研究報告書

献血者集団における HEV 感染実態の解明

研究分担者 日野 学 日本赤十字社 血液事業本部 副本部長

研究要旨：

1) 北海道において 2010 年 1 月から 12 月にかけて血清学的スクリーニング陰性かつ ALT<61 IU/L を示す献血者 277,025 名を対象に HEV RNA スクリーニング (HEV NAT) 調査を実施した。HEV RNA 陽性者数は 28 名（男性 24 名、女性 4 名）で、HEV NAT 陽性頻度は 0.010%（男性 0.013%、女性 0.004%）であった。2) 陽性頻度は昨年と同等で、男性優位、3 型株優位の傾向も例年と変わらず、昨年懸念された重症 4 型株の感染拡大は起きなかった。3) HEV RNA 陽性者の献血時 HEV 抗体保有率は約 1 割で、感染して間もない時期の献血と考えられた。また献血前の動物内臓肉喫食率は 7 割であり、例年同様、HEV 感染との関連性が示唆された。4) HEV 陽性者のうち 12 名は当該陽性献血の 6 カ月以内の献血歴があり、このうち 1 名については 24 日前の献血検体からも 20 プール HEV NAT の検出感度を下回る微量の HEV RNA が検出された。この血小板製剤はすでに輸血に使用されており、受血者（悪性リンパ腫、C 型肝炎、HEV 感染既往なし）を輸血後 114 日間にわたって追跡調査したが、HEV マーカーは陽転せず感染は成立しなかった。

〈共同研究者〉

松林圭二、坂田秀勝、武田尋美、舘岡樹里、佐藤進一郎、加藤俊明、池田久實（北海道赤十字血液センター 検査部）

阿部生馬（日本赤十字社血漿分画センター検査課）

A. 研究目的

本研究では①献血者集団における HEV 感染の実態を調査し、②輸血用血液による HEV 感染のリスク評価を行い、③適切な対策を講じることを目的とする。

B. 研究方法

昨年に引き続き、2010 年 1 月から 12 月までの北海道内献血検体のうち、血清学的感染症スクリーニング陰性かつ ALT 値 61 IU/L 未満の検体 277,025 本を対象として調査した。HEV RNA の検査は、まず 20 プール血漿検体 265 μ L から QIAamp Virus BioRobot MDx Kit (Qiagen) を用いて核酸を抽出し、続いて ORF2/3 領域の 75 塩基をターゲットとする Real-time RT-PCR 法により、QuantiTect Probe RT-PCR Kit (Qiagen) を用いて

Applied Biosystems 7500 で増幅・検出した。陽性検体はさらにプールを構成する 20 検体について個別に検査を実施した。HEV RNA 陽性検体については、抗 HEV IgM 抗体および IgG 抗体を市販 ELISA 試薬（特殊免疫研究所）で測定し、また、HEV RNA の定量、分子系統樹解析を行った。さらに陽性献血者に対しては、献血前の動物内臓肉喫食歴に関するアンケート調査を行うとともに、陽性が判明した献血から 6 カ月以内の遡及調査および献血後追跡調査を行った。

C. 研究結果

1. HEV 感染状況

2010 年の HEV 陽性者数は 28 名（男性 24 名、女性 4 名）、陽性頻度は献血者延べ 1 万人当たり 1.01 人（男性 1.34 名、女性 0.41 名）で、有意な性差が認められた（図 1、図 2）。

2005 年から 2010 年までの 6 年間においては、HEV NAT 陽性者総数は 196 名（男性 147 名、女性 49 名）に達し、献血者延べ 1 万人当たりの平均陽性者数は 1.19 人（男性 1.42 人、女性 0.79 人）となり有意な性差が認められた。昨年に比べて男性の陽性者は増加し女性は減少したがその変動には有意な差は認められない。陽性者の発生時期について

ては、例年同様、季節性は見られず（図 1）、居住地についても、道内全域に広がっていた。

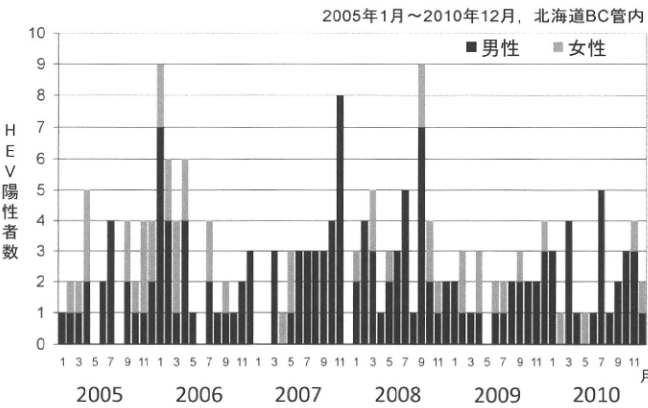


図1 HEV NAT陽性献血者の月別発生数

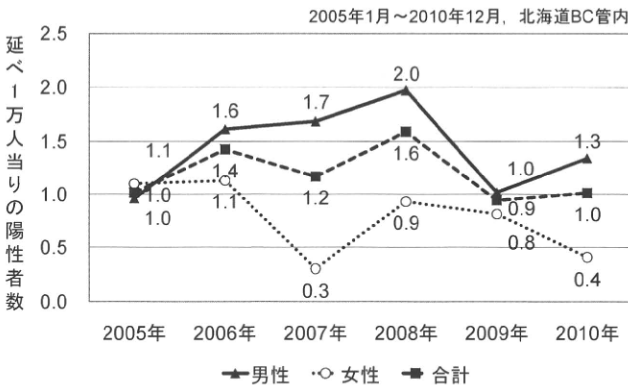


図2 HEV NAT陽性頻度の年次推移

2. HEV NAT 陽性献血者の特徴

2010 年の HEV NAT 陽性者の平均年齢は 43.0 ± 11.4 歳（男性 44.2 ± 10.7 歳、女性 36.0 ± 12.9 歳）であった。40 代男性の陽性者数は昨年 の 2 倍の 10 名増加した。6 年間の HEV NAT 陽性者の平均年齢は 41.5 ± 12.0 歳（男性 42.5 ± 11.8 歳、女性 38.3 ± 12.1 歳）で、男女間で大きな差が見られた。

献血時に HEV 抗体を保有していた HEV NAT 陽性者は 8% のみで、例年同様、陽性者の多くは感染して間もない時期に献血したと推測された。また 2010 年の HEV NAT 陽性者 28 名中、24 名（86%）が喫食歴アンケートに回答し、このうち 17 名（71%）が献血前の 2 カ月間に動物内臓肉を食していた。過去 6 年間に おいても同様の割合であった。

表1 HEV RNAスクリーニングまとめ

■ 調査期間	2010.1 - 2010.12 (1yr)	2005.1 - 2010.12 (6yr)
■ 検査総数	277,025	1,652,006
■ 陽性者数	28	196
■ 陽性率	0.010% (1/9,894)	0.012% (1/8,429)
■ 年齢	43.0 ± 11.4 (25-67)	41.5 ± 12.0 (17-68)
■ 男：女	24:4 (86%:14%)	147:49 (75%:25%)
■ Genotype (G3:G4)	26:2 (93%:7%)	182:13 (93%:7%)
■ Anti-HEV抗体		
■ IgM(-)/IgG(-)	26 (93%)	158 (81%)
■ IgM(+)/IgG(-)	0 (0%)	3 (2%)
■ IgM(+)/IgG(+)	1 (4%)	26 (13%)
■ IgM(-)/IgG(+)	1 (4%)	9 (5%)
■ 動物内臓肉喫食歴*1	17/24 (71%)	102/143 (71%)
■ ALT>45 IU/L	7*2/11*3 (64%)	35*4/60*3 (58%)
■ G3：G4	7/10 (70%)：0/1 (0%)	31/55 (56%)：4/5 (80%)

*1: 一般献血者の献血前動物内臓肉喫食歴 28%

*2: peak ALT 53-962 IU/L

*3: 陽性献血後1ヶ月以内に2回以上経過観察できた陽性ドナ一数

*4: peak ALT 48-3266 IU/L

3. HEV 分離株の解析

2010 年に HEV NAT 陽性者から検出された 28 例の HEV 株は、genotype 3 (G3) vs. genotype 4 (G4) = 26 vs. 2 で、G4 の比率は 7% と 平年並みであった。2005 年から 2010 年までの 6 年間で集計すると、G3 vs. G4 = 182 vs. 13 となり、G3 が圧倒的に多く 93% を占めた（表 1）。

ORF2 412nt 領域の分子系統樹解析を行った結果、G3 分離株は遺伝的多様性が高いが、半数以上は北海道土着株と考えられるクラスターに属しており、献血日と献血者の居住地に関しては時間的・地理的に互いに近い関係にあった（図 3）。

4. 遡及調査

HEV 陽性者のうち 12 名は当該 HEV 陽性献血の 6 カ月以内の献血歴があり、11 名についてはいずれの血液からも HEV RNA 及び抗 HEV 抗体（IgM, IgG）は検出されなかった。残る 1 名については 24 日前の献血検体から現行 20 プール HEV NAT の検出感度を下回るごく微量（約 150 copies/mL）の HEV RNA（HE187, genotype 3）が検出された。この献血由来の血小板製剤（推定含有 HEV 量：4.6 log HEV）はすでに道内の 70 代女性に輸血されていた。この患者の原疾患は悪性リンパ腫（化学療法施行）と C 型肝炎（肝底護剤投与）で、輸血前検体からは HEV RNA 及び抗 HEV 抗体（IgM, IgG）は検出されず HEV 感染の既往はないと考えられた。医療機関の協力の下、輸血後 2 日目から 114 日目にわたって追跡調査したが、抗 HEV 抗体（IgM, IgG）及び HEV RNA は検出されず、HEV 感染は成立しなかった。

5. 追跡調査

HEV 陽性者 28 名のうち陽性判明後 1 カ月以内に 2 回以上経過観察できた陽性者は 11 名（39%、G3

感染 10 名、G4 感染 1 名) いた。このうち 7 名 (G3 感染 6 名、G4 感染 1 名) は経過観察中に ALT 値が 45 IU/L 以上に一過性に上昇した。6 年間では 60 名中 35 名 (58%) に同様の ALT 値の上昇が観察された (表 1)。



図3 平成 22 年に分離された HEV 株の分子系統樹
ORF2 412nt に基づく NJ 法による分子系統樹
本研究での分離株(太字): 株名、献血月、居住地(支庁)

D. 考察

北海道内献血者を対象に HEV RNA スクリーニング調査を実施し HEV 感染状況を調べた。HEV NAT 陽性頻度は 0.010% (男性 0.013%、女性 0.004%) で、男性優位、3 型株優位の状況は例年と変わらず、北海道内で HEV 感染が継続して起きていることがわかった。HEV 陽性者の献血時の HEV 抗体保有率が低く、献血前の動物内臓肉喫食率が高い状況も例年と同様で、陽性者の多くは動物内臓肉を

食して HEV に感染し、その後間もない時期に献血した可能性が高いと推測された。さらに分離株の系統解析の結果から集団感染が起きている可能性も示唆された。このため今後も食物感染による HEV 感染を防止するための注意喚起と HEV 感染防御対策が必要である。しかしながら HEV 陽性者の 3 割は動物内臓肉を食していないことからその他の感染経路の解明も今後の重要な課題である。また今回は 4.6 log もの HEV を含む血小板製剤が HEV 感染既往のない患者に輸血される事例が起きたが感染は成立しなかった。同様な事例は過去にも 4 例あり、HEV の感染性・感染メカニズムを知る上で重要な症例と考えられた。

E. 結論

1. 北海道の献血者集団においては散発的な HEV 感染が継続して起こっており、今後もその動向に注目していく必要がある。
2. 20 プール HEV NAT スクリーニングの検出感度を下回る HEV 陽性血が輸血に使用されたが感染は成立しなかった。
3. HEV 食物感染を防止するための注意喚起と HEV 感染経路の解明が必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表
 - (1) Keiji Matsubayashi, Hepatitis E Virus Testing – Is it a concern? IPFA/PEI 17th Workshop on “Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens”, 26-27 May 2010, Zagreb, Croatia.
 - (2) Shinichiro Sato, Five-year experience of NAT screening for HEV in blood donors in Hokkaido, Japan. XXXIst International Congress of the ISBT, June 26- July 1, 2010, Berlin, Germany.

2. 論文発表

Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, Sato S, Kato T, Hino S, Tadokoro K, Ikeda H.
A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. Vox Sang 99(4):307-313, 2010

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請：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）
「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 22 年度分担研究報告書

北東北における急性肝障害登録システムから発見された急性 E 型肝炎例の検討

研究分担者：鈴木一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨：岩手医大消化器・肝臓内科では北東北地区における 40 医療機関と共同で急性肝障害患者のプロスペクティブスタディーを行ってきている。このシステムを利用して、急性 E 型肝炎の実態を明らかにするため、2009 年 8 月から急性肝障害の全症例の登録を開始した。2010 年 11 月までの 16 ヶ月間に 111 例が登録され、急性肝炎は 94 例であった。さらにその中で急性 E 型肝炎（AH-E）は 6 例であった。6 例中 1 例は HEV genotype 4 であったが、劇症化せず外来経過観察のみで自然軽快した。いずれの症例においても感染源や感染経路は特定できなかった。日常遭遇する急性肝炎の中に HEV が関与する症例が含まれており、早急な血清学的な診断法の確立が急務である。

共同研究者： 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授 滝川康裕
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教 宮坂昭生
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教 熊谷一郎

A. 研究目的

我々は急性肝障害患者を対象とした登録システムを構築し、成因と予後に関する検討を行っているが、E 型肝炎ウイルス（HEV）による感染の血清学的診断法が未だ保険承認を受けていないため、早期診断が困難な状況が続いている。今回、成因不明の急性肝障害症例において E 型肝炎の実態を明らかにし、合わせて新たに発見した E 型肝炎症例についての臨床像を検討した。

B. 研究方法

当科では、「難治性の肝胆道疾患調査研究」班で作成した劇症化予知式に基づいて、北東北 4 県の 40 施設と共同で、急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築し、劇症化予知・予防に関するプロスペクティブスタディーを行っている。このシステムを利用して 2009 年 8 月からは、全急性肝障害の登録および血清保存を進め、成因ウイルスの検索を進めている。本研究

では、このシステムの調査結果を基にして行った。

対象は、2009 年 8 月から 2010 年 11 月までの間に、本システムに登録された急性肝障害 111 例である。このうち HEV による肝炎と診断された 6 例について患者背景、初診時や経過中のピーク値、初診時の HEV の動態（genotype、ウイルス量、抗体価など）を検討した。

HEV については、保存血清を自治医科大学感染・免疫学講座に依頼し、HEV マーカーとして IgG/IgM/IgA クラス HEV 抗体、HEV RNA、HEV RNA の定量、HEV genotype を測定した。

本研究は岩手医科大学倫理委員会の研究承認を受け、また、患者情報の送付に関しては各施設で患者の承諾を得たうえで行った。

C. 研究結果

1. HEV 肝炎の頻度

対象期間に、適格症例 111 例が登録され、肝炎以外の成因（循環障害、アルコール性、代謝性、中毒性）を除く 94 例（84.7%）が急性肝炎症例であった（表 1）。

表1. 急性肝障害

成因	例数	%
急性肝炎	94	84.7
肝炎以外の成因(非肝炎)		
循環障害(敗血症、DICも含む)	9	8.1
アルコール	5	4.5
代謝性	2	1.8
中毒性(有機溶媒)	1	0.9
計	111	100

2009年3月～2010年11月

急性肝炎 94 例中 52 例 (55. 3%) が成因不明であり、後日、保存血清を用いて自治医科大学感染・免疫学講座に HEV 測定を依頼したところ、HEV 肝炎は 6 例 (6. 4%) であった (表 2)。

表2. 急性肝炎

成因	例数	%
成因不明(非A非Bを含む)	46	48.9
HAV	2	2.1
Acute HBV	7	7.5
HBV carrier再燃	8	8.5
de novo B型肝炎	1	1.1
HEV	6	6.4
EBV	1	1.1
HSV	2	2.1
自己免疫性肝炎	3	3.2
自己免疫性肝炎疑診	2	2.1
薬物性	16	17.0
計	94	100

2009年8月～2010年11月

2. AH-E の臨床像

検討期間中に経験した HEV 肝炎は 6 例であり、年齢は 18 歳から 74 歳 (平均: 52 ± 18. 5 歳)、男性 : 女性 = 4 例 : 2 例。入院加療した症例が 4 例、外来フォローで経過した症例が 2 例であり、入院症例には黄疸が遷延した症例や PT が 40% 代まで低下した症例もあったが、全症例劇症化することなく、臨床病型は全例急性肝炎であった。治療では特殊治療を受けた症例はなく、全例対症療法のみで軽快した。

HEV について、genotype は 6 例中 5 例 (83. 3%) が genotype 3、6 例中 1 例 (16. 7%) が genotype 4 であった。また、6 例中 1 例では、IgG/IgM/IgA クラスどの HEV 抗体も

陰性でありながら、HEV RNA のみが検出された症例であった。いずれの症例においても感染源および感染経路は特定できなかった (表 3)。

D. 考察

今回の検討では、急性肝炎の約半数は成因不明であったが、HEV 感染によると思われる症例が全体の 6. 4% 含まれていた。この頻度は同じ経口感染による A 型肝炎ウイルス (HAV) による肝炎よりも頻度が高かった。E 型肝炎の確定診断法は未だ保険承認されておらず、今後、早急な HEV の検査体制の確立が求められる。

HEV の感染源や感染経路については、今回経験した症例では明らかにすることは出来なかった。本邦でこれまで感染源として報告されている野性のイノシシやシカ肉の摂取、豚レバー・ホルモン摂取などの摂取歴があれば E 型肝炎を疑う契機になるが、それ以外の場合には感染源や感染経路の同定が難しく、日常生活の中で摂取している食品・飲料水などに HEV 感染の危険性がある可能性もあり、引き続き広く国民に啓発する必要がある。

E. 結論

1. 北東北地域における急性肝障害登録システムに 16 ヶ月間に登録された 111 例中、E 型急性肝炎は 6 例であったが、感染源・経路はいずれの症例が不明であった。
2. AH-E 6 例中、1 例 (16. 7%) が genotype 4 であった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害. 治療 92 (Suppl 1): 920-924, 2010
- 2) 滝川康裕, 鈴木一幸, 持田智. プロトロンビン時間による肝障害の評価. 日本臨床検査自動化学会会誌 35 (2): 192-196, 2010

表 3 患者背景

症例	年齢	性	発症日 (推定)	初診日	入院	予測劇症化率(%) 成因不明時 / 成因HEV時	臨床病型	転帰
1	57	男	2009/7/20	2009/7/26	無	1.0 / 0.4	急性肝炎	生存
2	53	男	2009/10/22	2009/11/6	有	0.9 / 0.4	急性肝炎	生存
3	59	女	2010/5/19	2010/5/20	有	6.6 / 2.9	急性肝炎	生存
4	51	男	2010/1/10	2010/1/27	有	7.6 / 3.3	急性肝炎	生存
5	74	男	2010/3/28	2010/3/31	無	1.6 / 0.7	急性肝炎	生存
6	18	女	2010/6/21	2010/6/21	有	14.7 / 6.7	急性肝炎	生存

初診時の値 / 経過中のpeak値

症例	T.Bil [mg/dl]	AST [IU/l]	ALT [IU/l]	γ GTP [IU/l]	ALP [IU/l]	PT [%]
1	2.1 / 2.1	1258 / 1258	2214 / 2214	531 / 531	758 / 758	100 / 100
2	1.4 / 1.7	1218 / 1605	1406 / 1821	925 / 977	2212 / 2212	100 / 100
3	2.8 / 2.8	4077 / 4077	4215 / 4215	628 / 628	1350 / 1350	72.0 / 72.0
4	12.8 / 23.9	1168 / 1168	1356 / 1356	579 / 579	723 / 723	89.6 / 89.6
5	5.2 / 5.2	168 / 168	921 / 921	432 / 432	861 / 861	100 / 100
6	4.0 / 4.5	3317 / 3317	1723 / 1820	100 / 104	2554 / 2554	54.3 / 40.8

HEVの動態(初診時)

症例	HEV RNA [copy/ml]	HEV RNA Genotype	Anti-HEV IgG	Anti-HEV IgM	Anti-HEV IgA	HEVの感染 源	発症から 測定までの日数
1	2.9E+05	3	0.990	1.794	1.939	不明	6
2	2.8E+07	3	0.528	2.029	>3.000	不明	15
3	1.3E+06	3	1.641	2.750	1.230	不明	1
4	2.0E+05	3	2.094	2.445	>3.000	不明	17
5	1.7E+03	4	2.495	1.146	>3.000	不明	3
6	2.2E+06	3	0.013(-)	0.015(-)	0.030(-)	不明	0

3) 宮坂昭生, 鈴木一幸. C型肝炎ウイルスの
検診－わが国の実態と課題. 総合臨床
59:623-624, 2010

4) Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K,
Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K,
Suzuki K, Nakamura M, Onoda T, Kawamura
K, Sakata K, Akiba T, Fujioka
T:Standardized prevalence ratios for
chronic hepatitis C virus infection
among adult adult Japanese hemodialysis
patients.J Epidemiol 20:30-39, 2010

2. 学会発表

1) Takikawa Y, Wang T, Suzuki K. The plasma
of acute liver failure patients promotes
the proliferation of mouse liver

stem/progenitor cells through ATP
receptor-induced JNK activation. AASLD,
Nov 2, 2010, Boston, USA.

2) Wang T, Takikawa Y, Satoh T, Kosaka K,
Yoshioka Y, Tatemichi Y, Suzuki K.
Carnosic acid protects against hepatic
steatosis both *in vivo* and *in vitro*.9th
Japanese Society of Hepatology Single
Topic Conference, Nov. 18, 2010, Tokyo.

3) Ting Wang, Yasuhiro Takikawa, Takumi
Satoh, Yoshichika Yoshioka, Kunio Kosaka,
Yoshinori Tatemichi, Kazuyuki Suzuki.
Carnosic acid protects against obesity
associated with liver steatosis in *ob/ob*
mice. APASL Beijing, China, March 25-27,
2010.

- 4) Ichiro Kumagai, Kojiro Kataoka, Yukiho Kasai, Akio Miyasaka, Ryuji Endo, Yasuhiro Takikawa, Kazuyuki Suzuki, and Shide Lin. Differences among genotype, subgenotype, and mutation of precore and corepromoter regions of hepatitis B virus in patients with self-limiting acute hepatitis both in Japan and China
 - 5) 滝川康裕、王 挺、柿坂啓介、小野寺美緒、鈴木一幸. 肝幹/前駆細胞の増殖とシグナル伝達に対する劇症肝炎血漿の影響に関する検討. 第 17 回肝細胞研究会 シンポジウム「肝幹細胞と肝再生」 2010 年 6 月 19 日, 秋田市.
 - 6) 片岡晃二郎、熊谷一郎、吉田雄一、小野寺美緒、柿坂啓介、葛西幸穂、宮本康弘、宮坂昭生、滝川康裕、鈴木一幸. 急性肝障害における HBV 肝炎の実態. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 26 日.
 - 7) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. B 型急性肝炎・重症肝炎の治療に核酸アナログは必要か? : 遺伝子型および遺伝子変異の有無との検討を含めて第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 28 日.
 - 8) 小野寺誠、菊池哲、藤野靖久、井上義博、遠藤重厚、滝川康裕、鈴木一幸. 肝炎以外の急性肝不全の実態と予後 (中毒). 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」 山形, 2010 年 5 月 26 日.
 - 9) 滝川康裕、鈴木一幸、持田 智、中山伸朗、桶谷 真. 肝炎以外の急性肝不全に関する全国集計. 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」 山形, 2010 年 5 月 26 日.
 - 10) 柿坂啓介、滝川康裕、吉田雄一、鈴木一幸. 生体肝移植ドナー肝切除後の血液検査による肝機能の経時的検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 27 日.
 - 11) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. 初感染 B 型急性肝炎に対する核酸アナログの使用適応についての検討. 第 14 回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010 年 10 月 14 日.
 - 12) 吉田雄一、及川寛太、滝川康裕、鈴木一幸、他. 4 年後に非代償性肝硬変となり生体部分肝移植を施行した急性肝炎重症型の 1 例. 日本肝臓学会東部会, 東京, 2010 年 12 月 2 日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 特許取得 : 該当なし
- 実用新案登録 : 該当なし
- その他 : 該当なし

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）
「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 22 年度分担研究報告書

過去 30 年間の岩手県における E 型肝炎既感染率の動向

研究分担者：鈴木一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨：E 型肝炎の感染実態を明らかにするために岩手県内の特定 4 地域における一般住民検診者延べ 1951 例を対象に、過去 30 年間（1979－2009 年）にわたる E 型肝炎ウイルス（HEV）の感染率（IgG-HEV 抗体陽性率）を検討した。全体の抗体陽性率は、観察開始時期（1979 年）は 4.0%であったが 1989 年 8.8%、2001 年 12.1%と上昇し、2009 年には 7.0%と低下を示した。この傾向はいずれの地域でも同様であった。男女間では、男性の抗体陽性率が女性よりも高く、2001 年をピークとして低下しており、この傾向にはいずれの地域でも同様であった。しかし、女性では全体では 2001 年をピークとして抗体陽性率が高かったが、地域間においては一定の傾向を認めなかった。年齢層別では、1979 年を除く年度において高齢化とともに抗体陽性率が高くなる傾向を認めた。対象を同世代（集団）とみなして経年的に 30 年間の IgG-HEV 抗体陽性率（抗体獲得状況）を比較すると、「1979 年に 40-49 歳」以外の世代は 2001 年が最も高く、「1979 年に 40-49 歳」の世代は 2009 年が最も抗体陽性率が高かった。

共同研究者： 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授 滝川康裕
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教 宮坂昭生
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教 熊谷一郎
岩手県予防医学協会 小山富子

A. 研究目的

我々はこれまで、岩手県内の特定 4 地域における E 型肝炎ウイルス（HEV）感染率の年次推移を、一般住民検診の検体を用いて IgG-HEV

る同一地域での HEV 感染率の推移・特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象

当施設で経験した急性 E 型肝炎（AH-E）例の

表 1 対象

	1979年	1989年	2001年	2009年
総対象検体数	1951 (990 : 961)			
年別対象検体数	277 (134 : 143)	273 (134 : 139)	799 (409 : 390)	602 (313 : 289)
0市	69 (33 : 36)	69 (34 : 35)	250 (126 : 124)	185 (92 : 93)
S町	70 (34 : 36)	71 (33 : 38)	180 (96 : 84)	171 (88 : 83)
M村（現H市M地区）	74 (37 : 37)	68 (36 : 32)	163 (90 : 73)	144 (70 : 74)
I町（I町N地区）	64 (30 : 34)	65 (31 : 34)	206 (97 : 109)	102 (63 : 39)

対象者数（男性：女性）