

- general population of Japan. *J Med Virol* 2010; 82: 271—281
- 23) 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
- 24) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 341—349
- 25) 姜 貞憲. 北海道 E 型肝炎研究会による HEV 感染実態の研究. 「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 年度総括・分担報告書 (研究代表者 岡本宏明) 2011, p22—25
- 26) 日野 学. 献血者集団における HEV 感染実態の解明. 「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 年度総括・分担報告書 (研究代表者 岡本宏明) 2011, p28—30
- 27) 姜 貞憲. 北海道における HEV 伝播経路の解明. 「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] 平成 18 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 三代俊治) 2007, p34—36
- 28) 姜 貞憲, 松居剛志, 佐賀啓良, 他. Genotype 4 単一系統株による札幌圏内 E 型肝炎小流行. *肝臓* 2010; 51: 51—53
- 29) Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 49—56
- 30) Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007; 127: 216—228
- 31) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 2003; 84: 851—862

Epidemiological survey of hepatitis E virus infection in Kushiro and Nemuro cities in eastern Hokkaido: relationship between regional difference of HEV prevalence and distinct food cultures

Toshio Tanabe^{1)*}, Hitoshi Mizuo²⁾, Yasuyuki Yazaki³⁾,
Masaharu Takahashi⁴⁾, Hiroaki Okamoto¹⁾

To investigate the regional difference in hepatitis E virus (HEV) infection in Hokkaido where hepatitis E is most prevalent in Japan, serum samples collected from 721 inhabitants in Kushiro and 687 inhabitants in Nemuro were tested for the presence of anti-HEV IgG, and the results were compared with those reported from Kitami and Sapporo where hepatitis E occurs frequently. Anti-HEV IgG was detected at 5.4% in Kushiro, while it was only at 2.0% in Nemuro, being significantly higher in males in both cities. When inhabitants aged ≥ 40 years were compared, anti-HEV IgG was significantly less frequent in Nemuro (2.1%) than in the other three cities (Kitami, Kushiro, Sapporo) with the comparable positive rate of 12.1%, 7.9%, and 6.4%, respectively. It was hypothesized that different HEV prevalence rate may be associated with amounts of consumption of pig meat and viscera on the background of distinct local industries and food cultures.

Key words: acute hepatitis E Hokkaido regional difference in infection local industry
food culture

Kanzo 2011; 52: 567—574

1) Doto Kin-ikyo Nemuro Clinic

2) Department of Internal Medicine, Kin-ikyo Chuo Hospital

3) Center for Gastroenterology, Kobayashi Hospital

4) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine

*Corresponding author: tanabe131@dotokin-medwel.or.jp

<症例報告>

三重県内で発生した稀な3型(ヨーロッパ型)E型肝炎ウイルスによる
散発性急性肝炎の4症例

岡野 宏^{1)*} 中野 達徳²⁾ 松崎 晋平¹⁾ 佐瀬 友博¹⁾
 齋藤 知規¹⁾ 向 克巳¹⁾ 西村 晃¹⁾ 伊藤 圭一³⁾
 白木 克哉⁴⁾ 竹井 謙之⁴⁾ 岡本 宏明⁵⁾

要旨：2003年10月から2010年11月までの約7年間に6例の散発性E型肝炎症例を経験した。いずれの症例も幸い重症化せず軽快したが、HEVの遺伝子解析が可能であった5例のうち4例から3型の中でも我が国では稀な、ヨーロッパで分離される株に近縁なHEVが検出された。個々の症例間の関連は認められず、明らかな感染原因は不明であったが、分離株4株の類似性が高く、遺伝子配列の一致率はORF2領域の412塩基長の配列において99.3~99.5%であった。これら4例の発生時期は2004年から2010年に及んだことから、三重県北中部では稀な3型(ヨーロッパ型)HEVの感染源が長期間に渡って維持されていることが推察された。感染源が特定されておらず、この型のHEVによる急性肝炎の特徴も不明であることから、今後も注意深い観察による実態把握と感染予防対策の構築が必要である。

索引用語： E型肝炎 3型 ヨーロッパ型 遺伝子解析 三重県

はじめに

我が国では、E型肝炎は従来、輸入感染症として認識されていた。しかし、2001年に初めて国内感染患者および飼育ブタから日本土着のE型肝炎ウイルス(HEV)株が分離され報告されて以来¹⁾²⁾、それまでの本症についての理解が大きく変容し、国内各地から土着のHEV株の感染が原因と考えられる急性肝炎症例発生の報告が相次いでいる^{3)~5)}。HEVは遺伝子配列の相同性により1型から4型までの4種類の遺伝子型(genotype)に分類されている⁶⁾。我が国では、発展途上国でみられる1型や2型のHEVによる水系感染が原因の集団発生の報告はなく、輸入感染例から1型HEV(一部は中国土着の4型HEV)が分離されているが、多くは国内感染

例から3型ないし4型のHEVが分離されている⁴⁾⁵⁾。国内感染事例のなかでは、動物由来感染症としてのブタやイノシシ、シカなどの肉や内臓を生、あるいは加熱不十分な状態で食することによる散発性(稀に集団発生)の症例が大半を占めるが、輸血感染例を加えても⁷⁾⁸⁾、約半数は感染源が依然として不明である⁵⁾⁹⁾。

HEVの遺伝子解析は感染源の特定や重症化の推定に有用であることが示されている^{9)~11)}。また、弧発性のE型肝炎症例でありながら、その遺伝子解析により既報HEVゲノムとの一致ないし類似を認めるHEV感染例も報告されており^{12)~18)}、遺伝子解析による分析がE型肝炎症例の追跡に有用な情報を提供している。今回我々が経験し、遺伝子解析が可能であった5症例のうち1例は中国への渡航歴があり、中国での感染が疑われた症例であるが、分離HEVは中国に多い4型HEVとの高い相同性を示し、遺伝子解析結果もそれを支持した(data not shown)。残る4例はいずれも3型HEVの感染例であった。HEVの遺伝子型をさらに細かい亜型(subgenotype)に分類しようという試みもあるが¹⁹⁾、未だ確定した分類法はない。ここではORF2の遺伝子配列から日本土着3型を3jpまたは3j-1(3jp)、3us

1) 鈴鹿中央総合病院消化器内科

2) 藤田保健衛生大学医学部七栗サナトリウム内科

3) 三重県立総合医療センター消化器科

4) 三重大学医学部消化器・肝臓内科

5) 自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門

*Corresponding author: oohh1969@yahoo.co.jp

<受付日2011年3月8日><採択日2011年3月18日>

または 3j-2 (3us), 3sp または 3j-3 (sp) と細分した方法²⁰⁾²¹⁾に沿って, 我々が経験した症例の HEV を解析したところ, 興味深い結果が得られたので報告する.

症 例

症例 1 : 51 歳, 男性. 三重県津市在住.

主訴 : 全身倦怠感及び発熱.

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし.

飲酒歴 : ビール 700 ml/日 × 25 年.

輸血歴, 海外渡航歴 : なし.

現病歴 : 生来健康であった. 受診の 2 カ月前に寿司店にて生の赤貝を摂取したが, 鹿, 猪, 豚を含めた動物の生肉の摂取歴はない. 薬剤の服用歴はなかった. 会社員で, 養豚, 食肉加工に従事していなかった. 2004 年 7 月に上記を主訴に近医を受診し, 血液検査で肝機能異常を指摘され, 三重大学医学部付属病院に紹介入院となった. 入院時の血液検査所見では, AST/ALT/LDH : 4680/3026/3766 IU/L, ALP/γ-GTP : 964/329 IU/L, T-Bil/D-Bil : 3.7/2.3 mg/dl と肝胆道系酵素が異常高値を示した (Table 1). 一方, PT/HPT は 59.2/63.0% と低下を示した. IgM-HAV Ab, HBsAg, IgM-HBc Ab, HCV Ab, およびサイトメガロウイルス (CMV) や EB ウイルス (EBV), 単純ヘルペスウイルス (HSV) の IgM クラス抗体 (IgM-CMV Ab, IgM-EBV Ab, IgM-HSV Ab) はいずれも陰性であった. 入院後, 安静による経過観察にて AST/ALT 値は入院時の数値をピークに, また T-Bil 値は入院後 11 日目の 7.0 mg/dl をピークに軽快し, 22 日目に退院した. その後, 入院時の保存血液より HEV RNA, IgM-HEV Ab, IgG-HEV Ab が検出され, E 型肝炎と診断された. HEV の遺伝子型は後述する分子進化系統樹解析より 3 型と判定された.

症例 2 : 46 歳, 男性. 三重県鈴鹿市在住.

主訴 : 悪心嘔吐.

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし.

飲酒歴 : ビール 350 ml/日 × 26 年.

輸血歴 : なし.

現病歴 : 6 年前から仕事のため米国への出張を繰り返している. 現地および日本国内での鹿, 猪, 豚を含めた動物の生肉の摂取歴はない. 職業は自動車関連の仕事であり, 養豚, 食肉加工に従事していなかった. 3 日間続く悪心嘔吐を主訴として近医を受診し, 黄疸と肝胆道系酵素値の上昇を指摘され急性肝障害の診断のもと, 2008 年 12 月に鈴鹿中央総合病院に紹介入院となった.

入院後経過 : 入院時の血液検査所見では, AST/ALT/LDH : 4070/4722/3195 IU/L, T-Bil/D-Bil : 5.8/4.5 mg/dl と肝胆道系酵素が高値を示した (Table 1). PT/HPT の低下 (65/62%) が認められた. IgM-HAV Ab, HBsAg, IgM-HBc Ab, HCV Ab, IgM-CMV Ab, IgM-EBV Ab, IgM-HSV Ab などのウイルスマーカーはいずれも陰性であった. 入院後は安静による経過観察にて AST/ALT 値は入院時の数値をピークに, また T-Bil 値は入院後 7 日目の 12.0 mg/dl をピークに軽快し, 14 日目に退院した. その後, 入院時の保存血清から HEV RNA (3 型) が検出され, E 型肝炎と診断された.

症例 3 : 61 歳, 男性. 三重県鈴鹿市在住.

主訴 : 全身掻痒感.

既往症 : 4 カ月前に深部静脈血栓症に罹患し, ワーファリンを内服中.

家族歴 : 特記事項なし.

飲酒歴 : 日本酒 2 合/日 × 40 年.

輸血歴, 海外渡航歴 : なし.

現病歴 : これまで鹿, 猪, 豚を含めた動物の生肉の摂取歴はない. 会社員であり, 養豚, 食肉加工に従事してはいなかった. 2009 年 3 月に全身のかゆみを訴えて受診し, 肝胆道系酵素値の上昇が認められたため, 急性肝障害の診断のもと鈴鹿中央総合病院に入院した.

入院後経過 : 入院時の血液検査所見では, AST/ALT/LDH : 2023/1336/1234 IU/L, ALP : 1418 IU/L と肝胆道系酵素値の上昇が認められた. T-Bil は 1.0 mg/dl と正常範囲内であった (Table 1). PT/HPT は 54/46% と低値を示したがワーファリンを内服中であったため, 急性肝障害による影響か否かは不明であった. A 型, B 型, C 型の肝炎ウイルスマーカーおよび IgM-CMV Ab, IgM-EBV Ab, IgM-HSV Ab はいずれも陰性であった. 入院当初はワーファリンによる薬物性肝障害を疑い, ワーファリン内服を一旦中止しヘパリンの持続点滴に変更した. その後, AST 値は入院時を, ALT 値は 2 日目の 1520 IU/L をピークに軽快した. T-Bil 値も 2 日目の 1.4 mg/dl をピークに軽快し, 明らかな黄疸は全経過を通じて認められなかった. PT/HPT 値はワーファリン内服中止後速やかに正常値に復した. その後, 入院時の患者保存血清から HEV RNA (3 型) が検出されたため, HEV 感染による急性肝炎と診断した. 肝障害が沈静化した後にワーファリン内服を再開したが, 肝障害が再発することはなかった.

症例 4 : 67 歳, 男性. 三重県鈴鹿市在住.

主訴 : 全身倦怠感.

Table 1 Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Year/month	2004/6	2008/12	2009/3	2010/11
Age/sex	66/M	46/M	61/M	67/M
CBC				
WBC (/ μ l)	5800	5800	4100	5500
RBC (/ μ l)	456×10^4	478×10^4	450×10^4	457×10^4
Hb (g/dl)	15.7	14.9	14.6	14.1
Ht (%)	45.5	44.0	43.2	43.4
Plt (/ μ l)	9.9×10^4	23.5×10^4	12.1×10^4	13.8×10^4
Coagulation				
PT (%)	59	65	54	86
HPT (%)	63	62	46	NT*
Chemistry				
AST (IU/L)	4680	4070	2023	1518
ALT (IU/L)	3026	4722	1336	1443
LDH (IU/L)	3766	3195	1234	1037
ALP (IU/L)	964	NT	1418	1047
γ -GTP (IU/L)	329	NT	596	NT
T-Bil (mg/dl)	3.7	5.8	1.0	5.9
D-Bil (mg/dl)	2.3	4.5	0.6	3.6
Immunochemistry and Viral marker				
ANA	(-)	80	40	40
AMA	(-)	(-)	(-)	(-)
HBsAg	(-)	(-)	(-)	(-)
IgM-HBc Ab	(-)	(-)	(-)	(-)
HCV Ab	(-)	(-)	(-)	(-)
HCV RNA	(-)	(-)	(-)	(-)
IgM-HAV Ab	(-)	(-)	(-)	(-)
IgM-CMV Ab	(-)	(-)	(-)	(-)
IgM-EBV Ab	(-)	(-)	(-)	(-)

*NT, not tested.

既往症，家族歴：特記事項なし。

飲酒歴：機会飲酒。

輸血歴，海外渡航歴：なし。

現病歴：入院前1カ月以内に海鮮弁当を摂取したことはあるが，それ以外に動物の生肉を含め，生ものを摂取していなかった。無職であり，これまでも養豚，食肉加工に従事したことはなかった。2010年11月に倦怠感を主訴に近医を受診し，血液検査で肝障害を指摘され，鈴鹿中央総合病院へ急性肝障害の診断で紹介入

院となった。

入院後経過：入院時の血液検査所見では，AST/ALT/LDH：1518/1443/1037 IU/L，T-Bil 5.9 mg/dl と肝胆道系酵素値の上昇を認めた (Table 1)。PT 値は 86% と正常域内であった。ウイルスマーカー測定により非 ABC 型であり，CMV，EBV，HSV の IgM クラスの抗体はいずれも陰性であった。入院後は安静経過観察にて AST/ALT 値は入院後 3 日目の 1684/2115 IU/L をピークに，また T-Bil 値も入院後 3 日目の 6.2 mg/dl をピークに軽

快し、11 日目に退院した。経過中の PT 値は 72% が最低値であった。その後、経過中に採取された患者血清から HEV RNA (3 型) が検出され、E 型肝炎と診断された。

HEV 遺伝子配列の解析：これら E 型肝炎 4 症例から分離された 3 型 HEV について遺伝子解析を行った。HEV RNA の抽出と増幅については既報⁹⁾に従い、患者の凍結保存血清を用いて行った。HEV の ORF2 領域の 412 塩基長 (両末端のプライマー配列を除く) を増幅し塩基配列を決定した。我が国で分離されたヒト、ブタ、イノシシ由来の既知の 3 型 HEV 株の同領域の遺伝子配列を Hepatitis Virus Database (<http://s2as02.genes.nig.ac.jp/>) からできるだけ多く集め、Kimura-2-parameter method で遺伝子間距離を計算し、Neighbor-joining 法により分子進化系統樹を作成した。分岐の確からしさを検定するために bootstrap analysis を 1000 回行った。明らかに同一感染源の同一配列、同じ養豚場から分離された同一配列は除いた。また、3jp, 3us は非常に多くの株が登録されており、代表的な株を採用した。

分子進化系統樹を Fig. 1 に示す。3 型 HEV について大きく 3 つのクラスター (3jp, 3us, 3sp)²⁰⁾ が認められ、3jp の bootstrap 値は 46% であったが、3us は 95%、3sp は 100% と十分な値であり、これらのクラスターが明らかに他と分かれていることが支持された。興味深いことに、上述の 4 症例から分離された HEV 株はいずれも 3sp に属しており、既知の HEV 株を合わせてもこの 3sp 株は 12 株に過ぎず、我が国では稀な HEV 株であることが示された。加えて、我々が経験した 4 例の HEV は系統樹上で極めて近縁関係にあり、互いに 99.3~99.5% の一致率を示した。また、ORF1 領域の 412 塩基長の配列 (AB248520, AB607887, AB607889, AB607893) においても互いに 98.5~99.7% の一致率であった。

考 案

我が国に土着の 3 型ないし 4 型の HEV が存在することが判明して以来、この 10 年間でヒトでの国内感染事例や、HEV に感染した飼育ブタや野生イノシシなどの存在が数多く報告されてきている^{1)~5)12)~18)}。我が国の 3 型 HEV は多様性に富み、便宜的に、比較的古くから国内に土着化していたと想定されている 3jp, 米国株と近い関係にあり、中には分子進化系統樹上米国株と混在し、識別できにくい株 3us, そしてスペインや英国、オランダなどのヨーロッパ株に近い関係にある 3sp に分けられている^{20)~22)}。今回 Hepatitis Virus Database

を検索したところ、国内で分離された 3sp 株は我々の症例から分離された 4 株を含めても全部で 12 株に過ぎず、我が国では稀な株であることが判明した。従って、このヨーロッパ型の 3sp 株による E 型肝炎の、日本人における臨床像や地理的分布はまだ不明な点が多い。

2003 年 10 月より 2010 年 11 月までの約 7 年間で、当院では 5 症例の HEV 感染による急性肝炎を経験した。また同時期に他の 1 例の E 型肝炎患者が三重大学附属病院において入院治療を受けた。これら 6 例の E 型肝炎症例のうち、遺伝子解析がなされなかった鈴鹿地区の 1 例と、中国への渡航歴があり、中国での感染が遺伝子解析の結果からも支持された 1 例を除く 4 例がいずれも、我が国では稀なヨーロッパ型の 3sp 株の感染であったことは興味深い。

我々が経験した 4 例の 3sp 症例は全て男性であり、いずれも幸い重症化や劇症化には至らなかったが、4 例中 3 例 (症例 1, 2, 4) は黄疸を伴い、また症例 1~3 の 3 例の PT 値は 60% 前後 (54-65%) まで下降し、いずれも入院加療を必要とした。感染源は問診からは不明で、ヨーロッパ型の HEV とも言え、もちろん渡航歴はなかった。注意深く食歴を聴取したが、感染源の候補としてこれまでに周知となっている、ブタや野生のイノシシ、シカなどの動物由来の肉や内臓の生食の既往もなかった。また、養豚業や食肉加工業などの動物を扱う職業にも従事していなかった。4 人の患者のうち、3 人 (症例 2~4) が鈴鹿市内、1 人 (症例 1) が津市北部に在住で、半径 10 km 以内の地域に居住していたが (Fig. 2)、患者同士の交流はなかった。また、この 4 例の 3sp HEV による E 型肝炎は 6 年の期間 (症例 1 : 2004 年, 症例 2 : 2008 年, 症例 3 : 2009 年, 症例 4 : 2010 年) に弧発的に発生しており、いわゆる集団発生ではなかった。したがって、津・鈴鹿地区では、ヨーロッパ型 HEV (3sp) の感染源が長期間に渡って維持されていることが推察された。文献上の検索では、三重県内のブタやイノシシから分離された HEV 株についての情報は認められなかった。しかし今後の調査で、3sp 株の HEV が三重県内のブタやイノシシから発見される可能性は十分に考えられる。

これまでに国内で分離されたヨーロッパ型 HEV (3sp) の 8 株のクラスター (Fig. 1) に注目すると、我々の 4 株と最も近縁な関係にあるのは 2004 年に愛媛県の E 型肝炎患者から分離された株であり、99.2~99.6% の高い一致率であった²³⁾。この症例は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がもたれた症例で

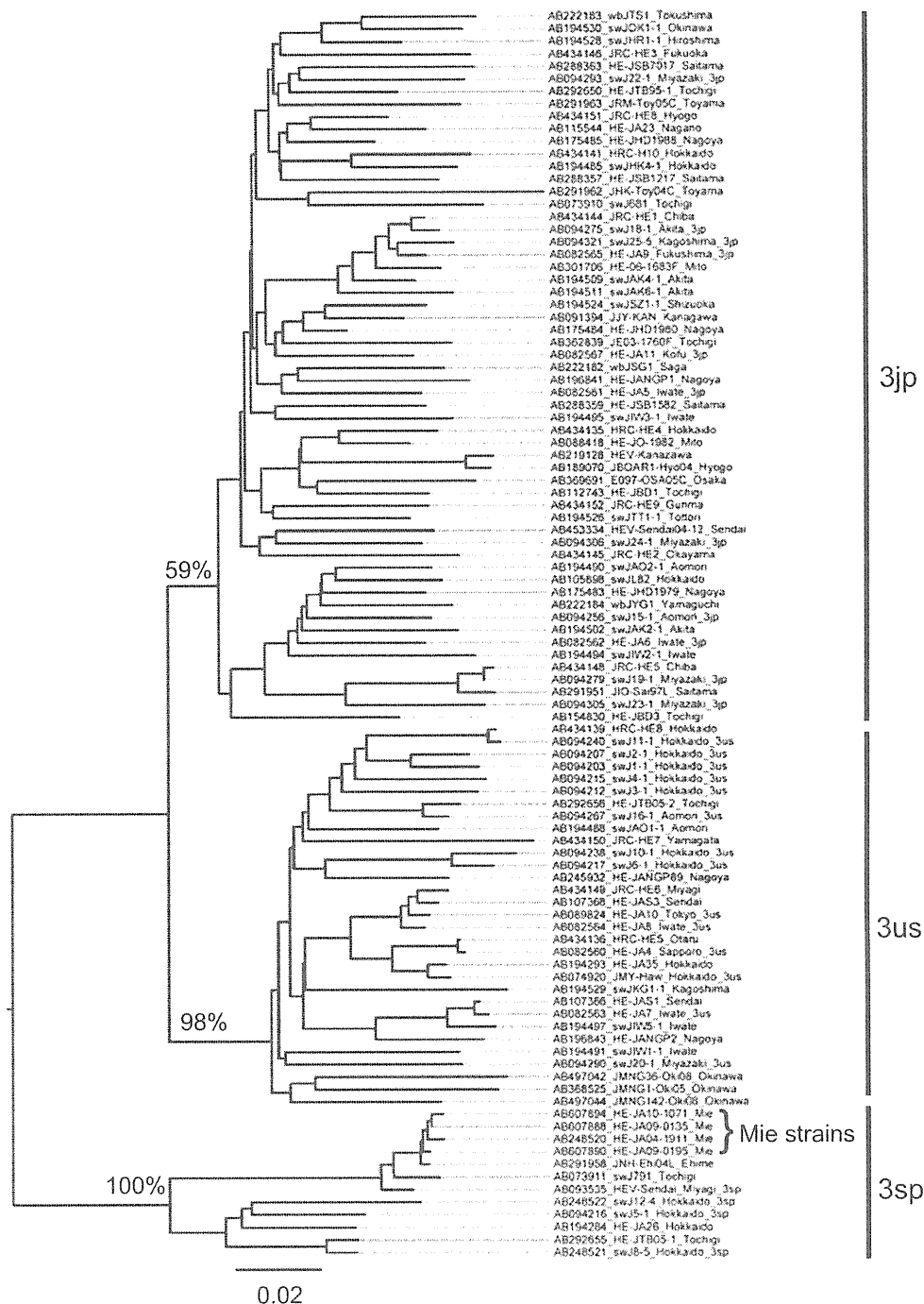


Fig. 1 Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method based on the partial nucleotide sequence of the ORF2 region of HEV (412 nucleotides corresponding to nucleotide positions 5944-6355 of the Burma strain, M73218). Only Japanese isolates were collected from the Hepatitis Virus Database (<http://s2as02.genes.nig.ac.jp/>) and included in the tree. Tip labels of the tree show GenBank accession numbers, strain names, and isolated locations of each isolate. Clusters 3jp, 3us, and 3sp which were provisionally designated by Takahashi et al.²⁰⁾ were also indicated at the last of tip labels. The tree indicated that Japanese genotype 3 IIEV isolates were classifiable into three clusters including 3jp, 3us, and 3sp strains. Bootstrap values obtained from 1000 resamplings are indicated for the major clusters. Four Mie strains in this study were closely related to each other and segregated into the 3sp cluster.

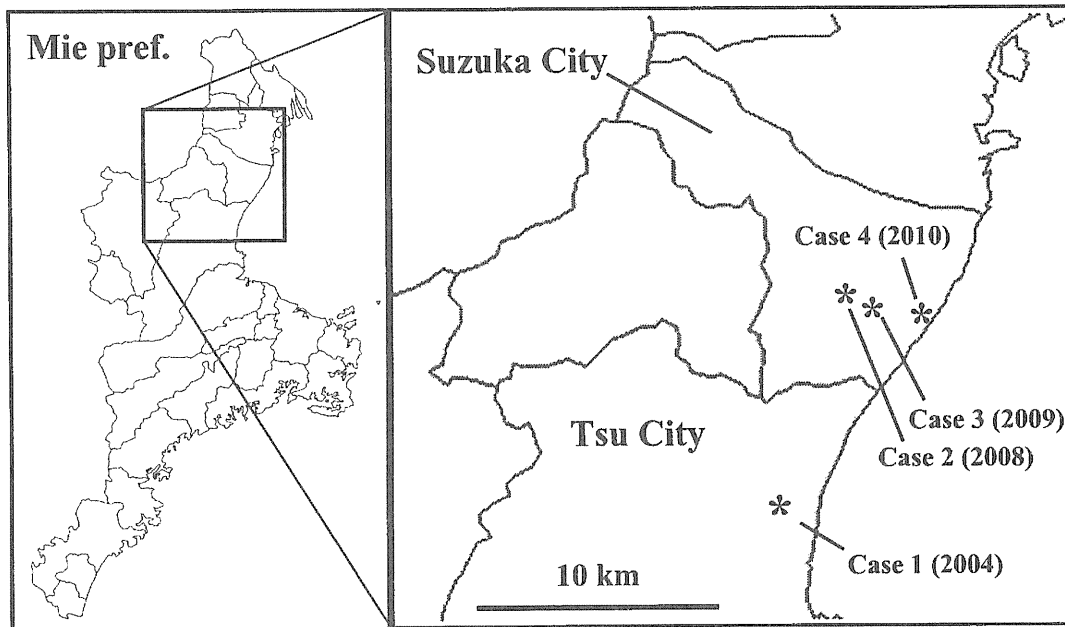


Fig. 2 Map of Mie Prefecture showing two cities (Suzuka and Tsu) where four cases with acute hepatitis E in the present study were found. Asterisk indicates the place where the patient lived.

あったが、感染原因は特定されていない。2000年に栃木県内の飼育豚から、2002年発症の宮城県仙台の急性肝炎患者からも比較的近縁な株(それぞれ swJ791, HEV-Sendai) が分離されているが^{23,24)}、我々の経験した症例とは少なくとも地理的には関連性は考え難く、塩基配列の一致率もそれぞれ 97.8~98.0%, 97.5~97.8% に留まった。相同性は高くはないが、同じ 3sp に分類される株は、北海道の異なる 3カ所の養豚場の豚²⁰⁾、2003年発症の北海道の急性肝炎患者²⁵⁾、2005年の栃木県内の献血者 (ALT 値 : 900 IU/L 台) からも分離されている²⁶⁾。ヒトでの 3sp HEV 株感染症例は、我々の症例と同じく臨床的には軽症から中等症の肝炎を起こした症例であった。我々の報告例との相違点は、愛媛県や仙台市、北海道のそれぞれの地域で 3sp 株による E 型肝炎が弧発発生しただけで、近縁 3sp 株による発症の報告が続いていない点である。我々の報告のように同一の感染源が継続されていると推察される地域、ケースは非常に稀で興味深い。

結 語

2004年から2010年までの約7年間に、国内では稀なヨーロッパ型の3型HEVによるE型肝炎症例を三重県内の北中部(津・鈴鹿地区)において4例経験した。

この地方のHEV感染をさらに詳細に調査することは感染源を追求するうえでも、その臨床像を知るうえでも重要と考えられる。

文 献

- 1) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, et al. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001; 287: 9—12
- 2) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 929—936
- 3) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. *J Gen Virol* 2002; 83: 1931—1940
- 4) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3209—3218
- 5) 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
- 6) Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007; 127: 216—228
 - 7) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004; 44: 934—940
 - 8) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 2004; 74: 563—572
 - 9) 岡本宏明. E型肝炎をめぐる最近の知見—感染培養系の確立と応用も含めて—. *日消誌* 2009 ; 106 : 177—187
 - 10) 岡本宏明. 我が国に於ける E 型肝炎の現況. *肝臓* 2006 ; 47 : 379—383
 - 11) 矢野公士, 玉田陽子, 八橋 弘. E 型肝炎の臨床. *日消誌* 2009 ; 106 : 188—194
 - 12) 齊藤奈津子, 土山寿志, 大森俊明, 他. 北陸地方で確認された散発性 E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2004 ; 45 : 268—273
 - 13) 新井雅裕, 橋本直明, 宮川 浩, 他. 京浜地区 E 型肝炎国内感染例 10 例の疫学的特徴と HEV 分離株塩基配列. *肝臓* 2005 ; 46 : 224—225
 - 14) 高橋和明, 岡田克夫, 姜 貞憲, 他. 重症肝炎との関連性濃厚な E 型肝炎ウイルス genotype IV 内の広域分布型—系統: 鳥取, 新潟, 札幌から得られた 3 本の完全長および 1 本の準完全長 HEV 塩基配列. *肝臓* 2005 ; 46 : 389—390
 - 15) 織田 聡, 新敷吉成, 清水幸裕, 他. 富山県からは初報告例となる散発性 E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2005 ; 46 : 647—652
 - 16) 川上万里, 久保木真, 梅川康弘, 他. 原因不確定の急性肝障害における Hepatitis E virus 感染の有無の検討. *肝臓* 2009 ; 50 : 159—162
 - 17) 相川達也, 山縣邦彦, 宮本久仁子, 他. 本邦初の妊婦に於ける 3 型土着株による E 型肝炎. *肝臓* 2009 ; 50 : 163—165
 - 18) Takahashi K, Okamoto H, Abe N, et al. Virulent strain of hepatitis E virus genotype 3, Japan. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 704—709
 - 19) Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16: 5—36
 - 20) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 2003; 84: 851—862
 - 21) 岡本宏明. 肝炎ウイルスの遺伝子型—Hepatitis E virus. *肝臓* 2005 ; 46 : 491—497
 - 22) Inoue J, Takahashi M, Ito K, et al. Analysis of human and swine hepatitis E virus (HEV) isolates of genotype 3 in Japan that are only 81-83% similar to reported HEV isolates of the same genotype over the entire genome. *J Gen Virol* 2006; 87: 2363—2369
 - 23) 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
 - 24) 矢島義昭, 高橋信孝, 山岸初志, 他. 日本の国内産ブタから得られた E 型肝炎ウイルスと高い一致率を示す塩基配列のウイルス株に感染していた急性肝炎国内発症の 1 例. *日消誌* 2003 ; 100 : 454—458
 - 25) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 341—349
 - 26) Fukuda S, Ishikawa M, Ochiai N, et al. Unchanged high prevalence of antibodies to hepatitis E virus (HEV) and HEV RNA among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan during 1991-2006. *Arch Virol* 2007; 152: 1623—1635

Four cases of sporadic acute hepatitis E in Mie, Japan who were infected with European type genotype 3 hepatitis E virus

Hiroshi Okano¹⁾*, Tatsunori Nakano²⁾, Shimpei Matsusaki¹⁾, Tomohiro Sase¹⁾,
Tomonori Saitou¹⁾, Katsumi Mukai¹⁾, Akira Nishimura¹⁾, Keiichi Ito³⁾,
Katsuya Shiraki⁴⁾, Yoshiyuki Takei⁴⁾, Hiroaki Okamoto⁵⁾

From 2004 to 2010, we have seen four cases of sporadic acute hepatitis E in northern or central district of Mie Prefecture, Japan, who contracted infection of rare genotype 3 hepatitis E virus (HEV) strains. The HEV strains recovered from the four patients were 99.3-99.5% identical to each other in the 412-nucleotide sequence within ORF2 and homologous to those circulating in European countries such as Spain, United Kingdom, and the Netherlands, suggesting the long-term maintenance of the European type genotype 3 HEV strains in a restricted area in Japan. None of these four patients had histories of consuming uncooked or undercooked meat and/or viscera from infected animals and of travel to European countries, and the source of infectious origin remains unknown. These results warrant careful observation of clinical and subclinical HEV infection in this area and implementation of infection prevention measures in the future.

Key words: hepatitis E genotype 3 European type genetic analysis Mie Prefecture
Kanzo 2011; 52: 295—302

-
- 1) Department of Gastroenterology, Suzuka General Hospital
 - 2) Department of Internal Medicine, Fujita Health University Nanakuri Sanatorium
 - 3) Department of Gastroenterology, Mie Prefectural General Medical Center
 - 4) Department of Gastroenterology, Mie Graduate University School of Medicine
 - 5) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine
- *Corresponding author: oohh1969@yahoo.co.jp

<短 報>

1957 年“尾去沢肝炎”凍結保存 53 年目の血清から発掘した A 型肝炎ウイルス准完全長ゲノム塩基配列

高橋 和明¹⁾ 須藤 恒久²⁾ 新井 雅裕¹⁾ 三代 俊治^{1)*}

緒言：所謂“尾去沢肝炎”とは、1957 (昭和 32) 年 6 月から翌年 1 月にかけて秋田県 (北鹿地域) の鉾山町“尾去沢 (オサリザワ)”で、主に小児の間に流行した原因不明肝炎のことである¹⁾²⁾。22 年後の 1979 (昭和 54) 年、予てより凍結保存されていた 20 例の患者血清 (回復期のみ 9 例 + 経時採取 11 例) を対象とし、A 型肝炎ウイルス (HAV) に対する抗体 (anti-HAV) の有無及び力価が、当時としては斬新だった radioimmunoassay 法³⁾を用いて検討された結果、多くの検体が anti-HAV 陽性を示し且つ経時検体に於いては anti-HAV の陽転あるいは抗体価の有意上昇が認められた⁴⁾ので、同上肝炎の原因は HAV であることが強く示唆されたものの、爾后 HAV 原因説を更に強化あるいは確定させる直接証拠未見のままに無慮 30 年の歳月が流れ、2010 年に至った。

対象と方法：1957 年当時の尾去沢鉾業所病院小児科で診療を担当していた著者の一人須藤が、同科の感冒様疾患及び肝炎患者から採取し以後長期に亘り凍結保存していた総計約 600 本の血清のうち、可及的肝炎発病初期に近い病日に採血された検体であって且つ (2010 年 7 月の時点で) 残存する血清量が比較的多い検体 16 本 (1 症例 1 検体ずつ) を選び、RT-PCR による HAV RNA の detection と nucleotide sequencing に供した。

結果と考察：16 本中 8 本の血清が HAV RNA 陽性を示し、そのうち 6 本は P3C region 内の 353 nt (isolate name/accession : HA235-Aki1957/AB623054, HA261-Aki1957/AB623055, HA268-Aki1957/AB623056, HA284-Aki1957/AB623057, HA290-Aki1957/AB623058, HA294-Aki1957/AB623059)、他の 1 本に於いては准完全長ゲノム塩基配列 7459 nt (HA286-Aki1957/AB623053) を解読し得

た。これら 7 本の配列は 99.7% 超の相互間一致度を示し、尾去沢肝炎が単系流行 (monophyletic outbreak) であったらしいことを示唆した。既報の完全長乃至准完全長 HAV 配列との俯瞰的比較 (Fig. 1) により HA286-Aki1957 は genotype IA に属することが分かったので、比較対象株を genotype IA のみに絞り且つ最も登録件数の多い VP1-P2A junction の 168 nt の配列を用いて微視的比較 (Fig. 2) を行なったところ、尾去沢肝炎由来 HAV 株 (HA286-Aki1957) の近傍に集簇した HAV 株は、1 本の例外もなく日本乃至韓国から報告されたものであり、この系統の祖先株の一つは尾去沢 1957 年株であった可能性が示唆された。近年隣国の韓国で多発し我国では散発するところの A 型肝炎の一部は、HAV genotype IA 内の或る系統を原因とするとされ、横井等はこれに“1A-1”なる subgroup name を与えている⁵⁾が、此の系統に連なる一群の HAV 株たちの約半世紀前の祖先として尾去沢 1957 年株が厳然と存在したことに鑑みれば、今後此の系統は“Osarizawa strain”と呼称されるべきであろう。従前、塩基配列が公表されている「最古 HAV 株」は Costa Rica からの 1960 年株 (accession : M10033) であったが、尾去沢 1957 年株はこれに 3 年先んじたことにより「新たな最古株」となった。斯かる分子考古学的研究が可能になったのは、1957 年当時の尾去沢鉾業所病院で、アジア型インフルエンザの第 1 波流行に引き続き現れた原因不明肝炎の流行に遭遇した若年医師が、診療の傍ら自ら採血し検査した血清の残量をば凍結封印し、将来の病原解明を夢見て約半世紀の長きに亘り辛抱強く冷凍保存し続けた (転々と場所を変えつつ最後は遂に自宅で保存するに至った) からに他ならない。

結語：1957 年尾去沢肝炎の原因となった A 型肝炎ウイルスの准完全長ゲノム塩基配列が 53 年ぶりに明らかとなり、検体保存の重要性が再認識された。

1) 東芝病院研究部

2) 秋田大学名誉教授

*Corresponding author: shunjimishiro@po.toshibaco.jp

<受付日 2011 年 4 月 18 日><採択日 2011 年 5 月 5 日>

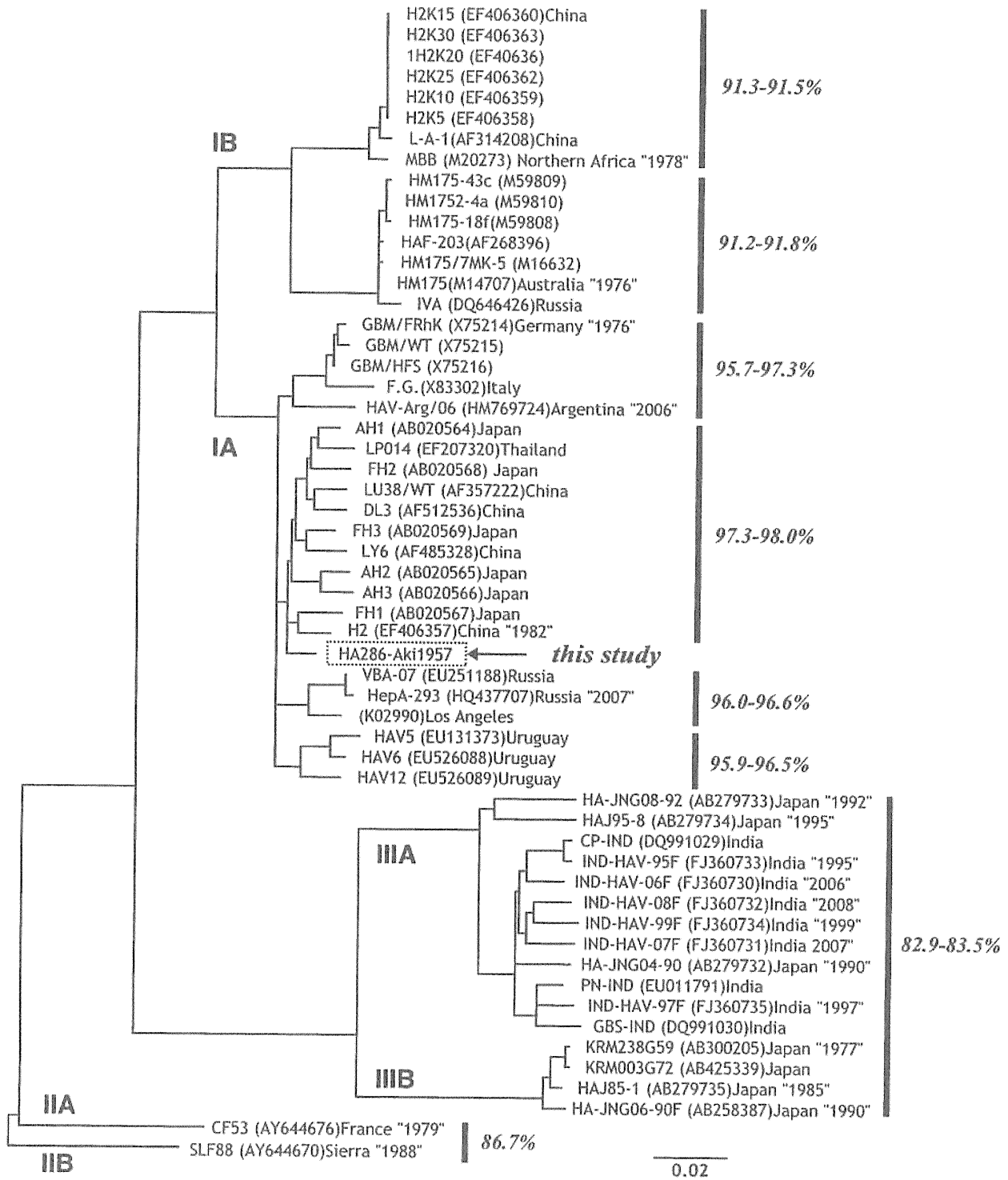


Fig. 1 Phylogenetic tree of complete or near-complete genome of hepatitis A virus by neighbor-joining method. Percent nucleotide identity between our *Osarizawa-strain* (HA286-Aki1957) and previously reported ones is shown on the right side.

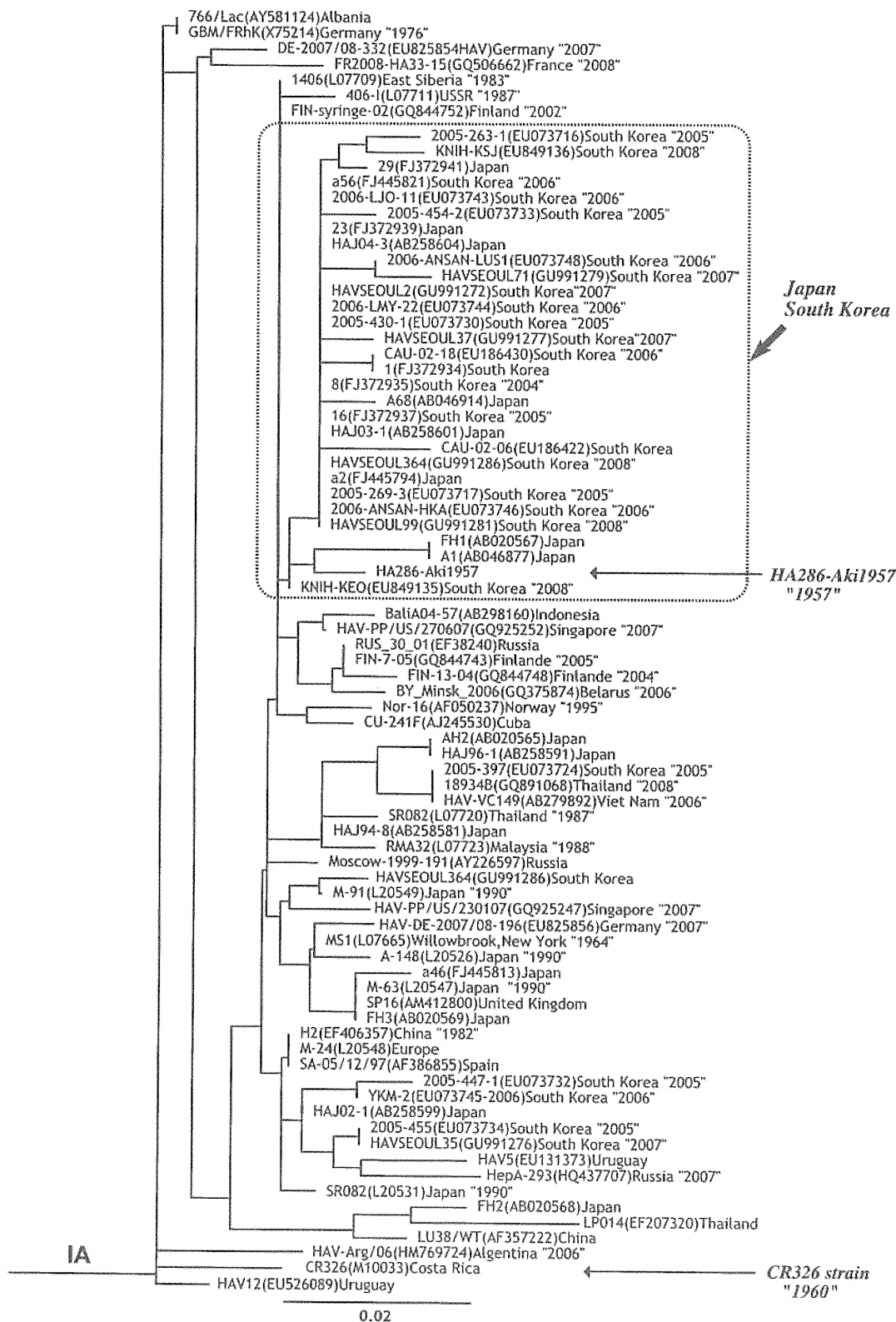


Fig. 2 Phylogenetic tree of hepatitis A virus genotype IA isolates based on a 168-nt sequence at VP1-P2A junction by neighbor-joining method. Isolates that showed relatively closer relationship to our *Osarizawa*-strain (HA286-Aki1957) are boxed. Interestingly, they are all from Japan or South Korea.

謝辞：時空兩軸上の遠く離れた2点が線で結ばれる為の重要な契機となった川上万里先生(まび記念病院)の積極行動と、別途仲介の労を取って頂いた吉澤浩司先生(広島大学名誉教授)の慎重配慮に対し、深甚の敬意と謝意を表す。

索引用語：流行性肝炎, 尾去沢,

A型肝炎ウイルス

文献：1) 須藤恒久. 日本小児科学会雑誌 1959 ; 63 : 37—42 2) 須藤恒久. 日本小児科学会雑誌 1959 ; 63 : 43—50 3) Bradley DW, Fields HA, McCaustland KA, et al. J Clin Microbiol 1979; 9: 120—127 4) 須藤恒久, 日沼頼夫, 吉澤浩司, 他. 日本医事新報 1979 ; (2888) : 45—49 5) 横井一, 田中俊光, 小林圭子, 他. IASR (Infectious Agents Surveillance Report) 2011 ; 32 : 78—79

英文要旨

Revelation of near-complete genome of hepatitis A virus that caused “Osarizawa Hepatitis 1957” from a vintage sample kept frozen for 53 years

Kazuaki Takahashi¹⁾, Tsunehisa Suto²⁾, Masahiro Arai¹⁾, Shunji Mishiro^{1)*}

From June 1957 through January 1958, an etiology-unknown hepatitis was epidemic in a mineworkers' town Osarizawa, Akita-Prefecture, Japan, mainly affecting children. Twenty-two years later, a set of freeze-stored sera from patients involved in the “Osarizawa Hepatitis 1957” tested positive for antibodies to hepatitis A virus (HAV) by a radioimmunoassay that was brand-new at the time. Further 31 years thereafter, our present study revealed that 8 out of 16 freeze-stored sera from the outbreak were positive for HAV RNA, and the nucleotide sequences from these samples segregated to a single cluster within genotype IA. Although the 5' terminus is yet to be determined, a nearly complete 7459-nt genome of HAV was obtained from one of these vintage samples (isolate name HA286-Aki1957, accession AB623053). To our knowledge, HA286-Aki1957 represents the oldest HAV isolates that have ever been sequenced/published to date.

Key words: epidemic hepatitis, Osarizawa, hepatitis A virus

Kanzo 2011; 52: 376—379

1) Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital

2) Professor Emeritus, Akita University

*Corresponding author: shunjimishiro@po.toshiba.co.jp

平成22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(4)

兵庫県における HEV 感染実態調査 (最終報告)

市立加西病院	北嶋直人 (昭和58年卒)
神戸大学医学部附属病院消化器内科	瀬尾靖 (香川医大、平成3年卒)
神戸大学医学部附属医学医療国際交流センター	矢野嘉彦 (平成8年卒)
神戸大学大学院微生物感染症学講座感染病理学分野	林祥剛 (昭和56年卒)
事業協力者 東芝病院研究部	安倍夏生
東芝病院研究部	新井雅裕
東芝病院研究部	高橋和明
東芝病院研究部	三代俊治

緒言

E型肝炎ウイルス(HEV)が単なる輸入感染症の一種ではなく、国内固有株が存在することが2002年に見いだされてから¹⁾以降、その感染実態や感染ルートを解明すべく、様々な調査研究が全国的に行われてきた。2006年に実施されたHEV感染に関する全国調査によって²⁾、集積症例全体の約30%は動物由来感染(人畜共通感染症)、8%は輸入感染、2%は輸血を介する感染であることが判明したが、過半の症例(約60%)においては感染経路が不明のままである。我々も、2003年に鹿の生肉摂取によるE型肝炎集団発生例を経験し、人畜共通感染症であることを世界で初めて直接証明³⁾して以降、その臨床像の解明に積極的に関与してきた⁴⁻⁶⁾。

しかしながら、E型肝炎は不顕性感染や症状が軽微な症例も多いこと、抗体検査が未だに保険承認されていないこともあって、その感染実態は不明な点が多い。そこで、兵庫県におけるE型肝炎の感染状況、臨床像および感染ルートを明らかにする目的で、成因不明の急性肝炎症例を登録する兵庫県E型肝炎研究会を2008年に立ち上げて3年間継続調査を行った。

研究方法

- 1) 期間：2008年4月～2011年3月。
- 2) 対象：兵庫県内の32病院において、成因不明の急性肝炎症例を登録して臨床的検討を行った。
- 3) 方法：血清2-5A合成酵素活性(2-5AS)は、SRLにて測定した。東芝病院研究部に血清を集積して、血清HEV抗体(IgG, IgA, IgM)を測定し、HEV RNAの検出を試みた。E型肝炎と診断された症例の臨床的特徴を検討すると共に、全登録症例の

最終診断、治療内容および転帰を各施設に照会した。倫理面への配慮：神戸大学大学院医学研究科医学倫理委員会の承認を得て実施し、血清の採取に際して文書で同意を得た。

結果

- 1) 2008年4月から2011年3月までの3年間に、兵庫県内17施設から成因不明の急性肝炎症例として108症例が登録された。その臨床像(表1)は年齢中央値54歳、男女比は50:58とほぼ同数であった。肝障害の程度は軽度から高度まで様々な症例が集まったが、PT40%以下の重症例を5例含んでいた。2-5ASが基準値の100 pmol/dlを越える症例を105例中44例(41.9%)に認めた。

表1 急性肝炎108例の臨床像

年齢(中央値)	54	9-86
性別(男/女)	50/58	
AST(IU/l)	1,605	75-32,332
ALT(IU/l)	1,536	66-14,766
T-Bil(mg/dl)	5.1	0.4-35.0
PT(%)	77	7-116
2-5AS(pmol/dl)	161	20-4,570

- 2) 今年度唯一、E型急性肝炎と診断した症例は神戸市在住の46歳、男性。AST 2,516 IU/l, ALT 2,528 IU/l, T-Bil 3.4 mg/dl, PT 103.1%。第13病日の採血で血清HEV RNA陽性、血清HEV抗体(IgG, IgM, IgA)もすべて陽性であったためにE型急性肝炎と診断した。HEV RNAはGenotype 3であった。安静のみで肝機能は改善して治癒した。

E型急性肝炎と診断後に感染源を検索するために問診を再聴取したが、想定される感染源は全て否定的であった。

3) 3年間で成因不明の急性肝炎症例108例中、E型急性肝炎は3例(2.8%)と低率であった。

E型肝炎と診断された3症例の臨床像(表2)は男性2例、女性1例で、何れも中年以降の症例であった。症例2は2年前から中国・上海駐在であり、発症2週間前に広州で、火を通した料理で鹿や猪肉を食べた経緯が聴取された。残りの2例は国内発症例であったが、感染源を推測されるような情報は得られなかった。3例とも、安静あるいは保存的治療のみで軽快した。

表2 E型急性肝炎3例の臨床像

症例	1	2	3
年齢	46	46	82
性別	男	男	女
職業	会社員	会社員	主婦
飲酒歴	あり	あり	なし
輸血歴	なし	なし	なし
海外渡航歴	なし	あり(中国)	なし
食事	特記無し	発症2週間前に、 広州で鹿や猪肉を 火を通して食べた	特記無し
発症時期	2011年2月	2010年2月	2008年8月
転帰	安静のみで 治癒	保存的治療 のみで治癒	保存的治療 のみで治癒

血液検査データ(表3)では、AST/ALTが比較的高値であったが高度な黄疸例はなかった。1例のみPTが40%以下に低下したために重症型として慎重に経過観察された。2-5AS高値例は1例のみであった。採血が第36病日と遅れた症例3以外はHEVRNAが検出され、Genotypeは症例1が3型、症例2が4型(中国株)であった。

表3 E型急性肝炎3例の臨床データ

症例	1	2	3
AST (IU/l)	2,516	5,580	1,281
ALT (IU/l)	2,528	8,920	886
T-Bil (mg/dl)	3.4	3.1	4.4
PT (%)	103.1	39.8	49.3
2-5AS (pmol/dl)	643	65	36
HEV関連採血	第13病日	第9病日	第36病日
HEVRNA	+	+	-
HEV抗体 IgA	+	+	+
HEV抗体 IgM	+	-	+
HEV抗体 IgG	+	+	+
Genotype	3	4(中国株)	

4) E型肝炎関連の血液検査結果(表4)では、IgM抗体は偽陰性例が1例、偽陽性例が2例にみられたが、IgA抗体は正診率が高かった。IgG抗体単独陽性例は8例(7.4%)であり、その年齢中央値は61歳と高齢者に多い傾向があったが、男女比は4:4

と差がなかった。

表4 急性肝炎108例におけるE型肝炎関連血液検査

HEVRNA	Anti HEV抗体			症例数	最終診断
	IgA	IgM	IgG		
+	+	+	+	1	E型急性肝炎
+	+	-	+	1	E型急性肝炎
-	+	+	+	1	E型急性肝炎
-	-	+	+	1	既感染
-	-	+	-	2	非特異反応
-	-	-	+	7	既感染
-	-	-	-	95	未感染

5) 調査可能であった78例の最終診断(図1)は、ウイルス性肝炎16例(20.5%)、疑診例を含む自己免疫性肝炎14例(17.9%)、薬剤性肝炎11例(14.1%)、アルコール性肝障害6例(7.7%)などであった。ウイルス性肝炎として原因ウイルスが特定できたのは、A型・B型・C型・E型肝炎がそれぞれ3例ずつ、サイトメガロウイルス・EBウイルス・単純性ヘルペスウイルスがそれぞれ1例ずつであった。最終診断でも成因不明の症例が28例(35.9%)にみられた。成因不明の症例の中に、2-5ASが500を超える例を2例認めた。

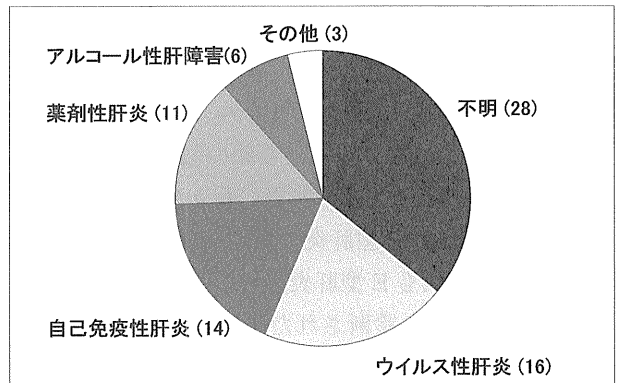


図1 急性肝炎78例の最終診断

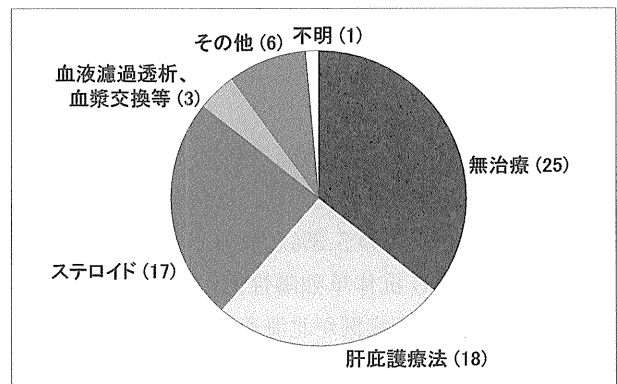


図2 急性肝炎70例に対する治療内容

調査可能であった70例の治療内容(図2)は、

無治療あるいは肝庇護療法のみであったのが43例(61.4%)と最も多かった。積極的な治療方法で最も多かったのはステロイド治療17例(24.3%)で、血液濾過透析や血漿交換は3例に行われた。同じく74例の転帰(図3)は治癒が22例(29.7%)、軽快45例(60.8%)と大部分は良好な経過を辿ったが、死亡例が5例(6.8%)にみられた。

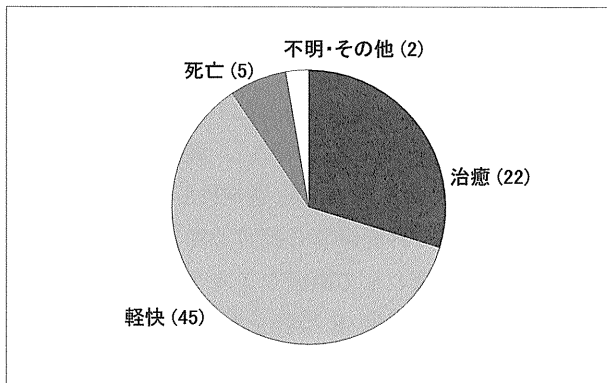


図3 急性肝炎74例の転帰

考 察

兵庫県における成因不明の急性肝炎症例の中でE型肝炎は3例(2.8%)と極めて低率であった。先行している北海道E型肝炎研究会の報告⁷⁾(20.3%)や国立病院機構共同研究班の全国調査⁸⁾(1980年以降の調査で4.4%, 2000年以降は10%内外)と比べても低く、これまで報告されている東高西低のHEV感染率を反映しているものと考え。実際に我々の施設でも、生の鹿肉摂取によるE型肝炎の集団発生を2003年に経験して以降、1例もE型肝炎症例を経験していない。

E型急性肝炎と診断された3症例のうち1例は海外渡航歴があり、Genotypeが4型(中国株)であったことから輸入感染例と診断、食肉からの感染が疑われた。残りの2例は国内感染例であったが、詳細な問診でも感染経路を特定できなかった。重症化しやすいとされているGenotype 4型(国内株)は見られず、3例共に軽快治癒した。

その一方でIgG抗体単独陽性例は7.7%にみられ、これらは感染既往の可能性が高く、健診受診者を対象とした全国調査⁹⁾での5.3%と同等であった。これまでの報告でもIgG抗体単独陽性例が全国的に多い一方で、E型急性肝炎症例が北海道以外では極端に少ないことが明らかとなっている。北海道以外ではHEVの中でもGenotype 3が主体であり、その多くは症状が軽微で不顕性感染に近い形で蔓延している可能性が指摘されている。

初診後の早い段階で成因が明らかでない急性肝炎として症例を集積したが、肝生検などを含めた精査が行われた結果、約三分の二の症例で最終診断が確認された。その中には種々のウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬剤性肝炎やアルコール性肝障害などが含まれるが、それらの診断をするためには、E型肝炎を含めた既知の原因を除外する必要がある。従って、急性肝炎の実地臨床においては、例えその頻度が低くてもHEV感染の有無の確認を欠かすことは出来ないものとする。E型肝炎の抗体検査は未だに保険承認されていないが、IgM抗体が今回の調査でも偽陰性例・偽陽性例を共に認めているのとは対照的に、これまでの報告通り¹⁰⁾にIgA抗体の正診率が高かった。IgA抗体は現在、保険適応申請中であり、早期の承認が待たれている。

最終診断においても、E型肝炎を含めた既知の病因为否定された成因不明例が約三分の一にみられた。その中でも、特に2-5AS高値の症例の中に未知の肝炎ウイルス症例が隠れている可能性があり、今後のウイルス学的な検索が期待される。治療内容に関しては、自然経過で軽快傾向を示す例が多かったこともあって、半数近くは無治療で経過をみられていた。転帰は、治癒あるいは軽快が9割近くと大部分は良好な経過を辿ったが、少数例ながら死亡例もあり、さらなる原因検索が必要と考えられた。

ま と め

兵庫県におけるE型肝炎の感染状況を明らかにするために、成因不明の急性肝炎症例を集積した。3年間で108症例が登録され、このうち3例(2.8%)がE型急性肝炎であった。兵庫県における急性肝炎の中でE型肝炎が占める割合は極めて低率であることが確認された。

文 献

- 1) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al (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
- 2) 阿倍敏紀, 相川達也, 北嶋直人, 他 (2006) : 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, 384-391
- 3) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. (2003) :

- Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, 362, 371-373
- 4) Tei S, Kitajima, N, Ohara S, et al. (2004) : Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: an age- and sex-matched case-control study. *J Med Virol*, 74, 67-70
- 5) 北嶋直人, 高橋和明, 安倍夏生, 他 (2004) : 本邦に棲息する野生猪の HEV 感染に関する実態予備調査. *肝臓*, 45, 557-557
- 6) Takahashi K, Kitajima N, Abe N, et al. (2004) : Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virol*, 330, 501-505
- 7) 姜貞憲 (2011) : 北海道 E 型肝炎研究会による HEV 感染実態の研究. 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 年度報告書, 22-25
- 8) 矢野公士, 玉田陽子, 八橋弘 (2009) : E 型肝炎の臨床. *日消誌*, 106, 188-194
- 9) Takahashi M, Tamura K, Okamoto H, et al (2010) : A nationwide survey of hepatitis E infection in the general population of Japan. *J Med Virol*, 82, 271-81
- 10) 飯野四郎, 狩野吉康, 北嶋直人, 他 (2005) : E 型急性肝炎の血清診断における IgA クラス抗 HEV 抗体測定用試薬「イムニス IgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学*, 53, 461-469

<短 報>

野生イノシシ喫食会への参加後に発症した 愛知静岡株による E 型急性肝炎の 2 例

加藤 秀章^{1)2)*} 高橋 和明³⁾ 中村 誠¹⁾ 池内 寛和¹⁾
平野 敦之¹⁾ 安倍 夏生³⁾ 新井 雅裕³⁾⁴⁾ 三代 俊治³⁾

はじめに：近年，海外渡航歴がなくシカ肉の摂取により発症した E 型急性肝炎の症例が報告され¹⁾，わが国土着の HEV の存在が明らかとなった。わが国土着の HEV は，イノシシ，ブタ，シカの集団の中で感染が持続していると考えられ²⁾，時にその生肉や生肝を摂取したヒトにおいて E 型急性肝炎の発症がみられている。わが国土着の HEV には遺伝子型 3 型と 4 型のものが知られ，本州に分布する HEV は 3 型が主体であるとされているが，その一方で，愛知県東部から静岡県西部にはこの地域に特有のいわゆる“愛知静岡株”と呼称される遺伝子型 4 型の HEV が分布することが報告されている³⁾。今回我々は愛知県東部の豊川地区で行われた祭りで摂取したイノシシの肉が共通の感染源と考えられた E 型急性肝炎の 2 例を経験したので，分離された HEV の分子進化学的解析を加えて報告する。

症例 1：71 歳，男性。

主訴：眼球黄染，全身倦怠感。

既往歴：高血圧症（ベシル酸アムロジピン 5 mg/日，ロサルタンカリウム 50 mg/日内服）。

飲酒歴：日本酒 2 合/日 × 40 年間。

輸血歴，海外渡航歴：なし。

現病歴：2009 年 6 月 3 日に眼球黄染と全身倦怠感にて当院受診。血液検査にて AST 1366 IU/l，ALT 1781 IU/l，総ビリルビン値 6.4 mg/dl と肝機能異常を認めたため当院緊急入院となる。A，B，C 型肝炎のウイルスマーカーはすべて陰性で，本人から生焼けのイノシシの肉を摂取したとの履歴が聴取されたため，HEV RNA

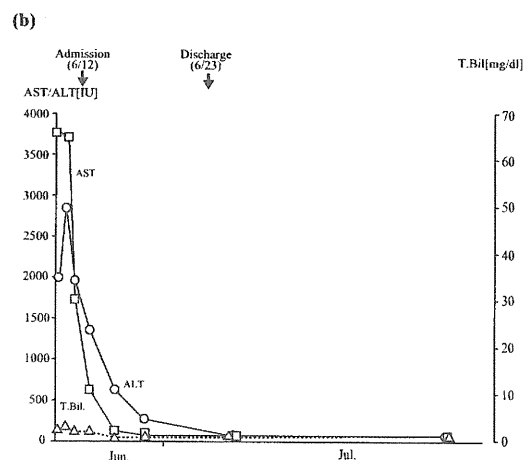
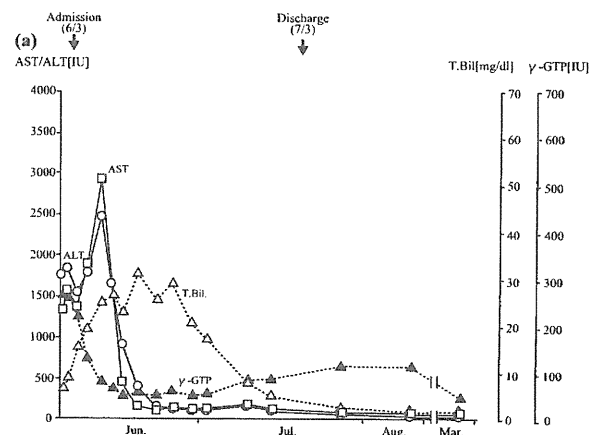


Fig. 1 Clinical course of Case 1 (a) and 2 (b). (a) AST increased to 2944 IU/l on 8 days after admission and thereafter began to decrease. However, total bilirubin level increased to 30.3 mg/dl on 16 days after admission and decreased slowly. Two months were required to recovery of total bilirubin to the normal level. Furthermore, γ -GTP stayed around 100 IU/l and recovered to the normal level 9 months after onset of acute hepatitis. (b) AST level was 3794 IU/l on admission but immediately decreased without showing jaundice. Clinical course of the patient was uneventful and he discharged 12 days after admission.

1) 豊川市民病院消化器内科

2) 名古屋市立大学大学院医学研究科

3) 東芝病院研究部

4) 東芝病院消化器内科

*Corresponding author: hideakik@k6.dion.ne.jp

<受付日2011年2月17日><採択日2011年5月21日>

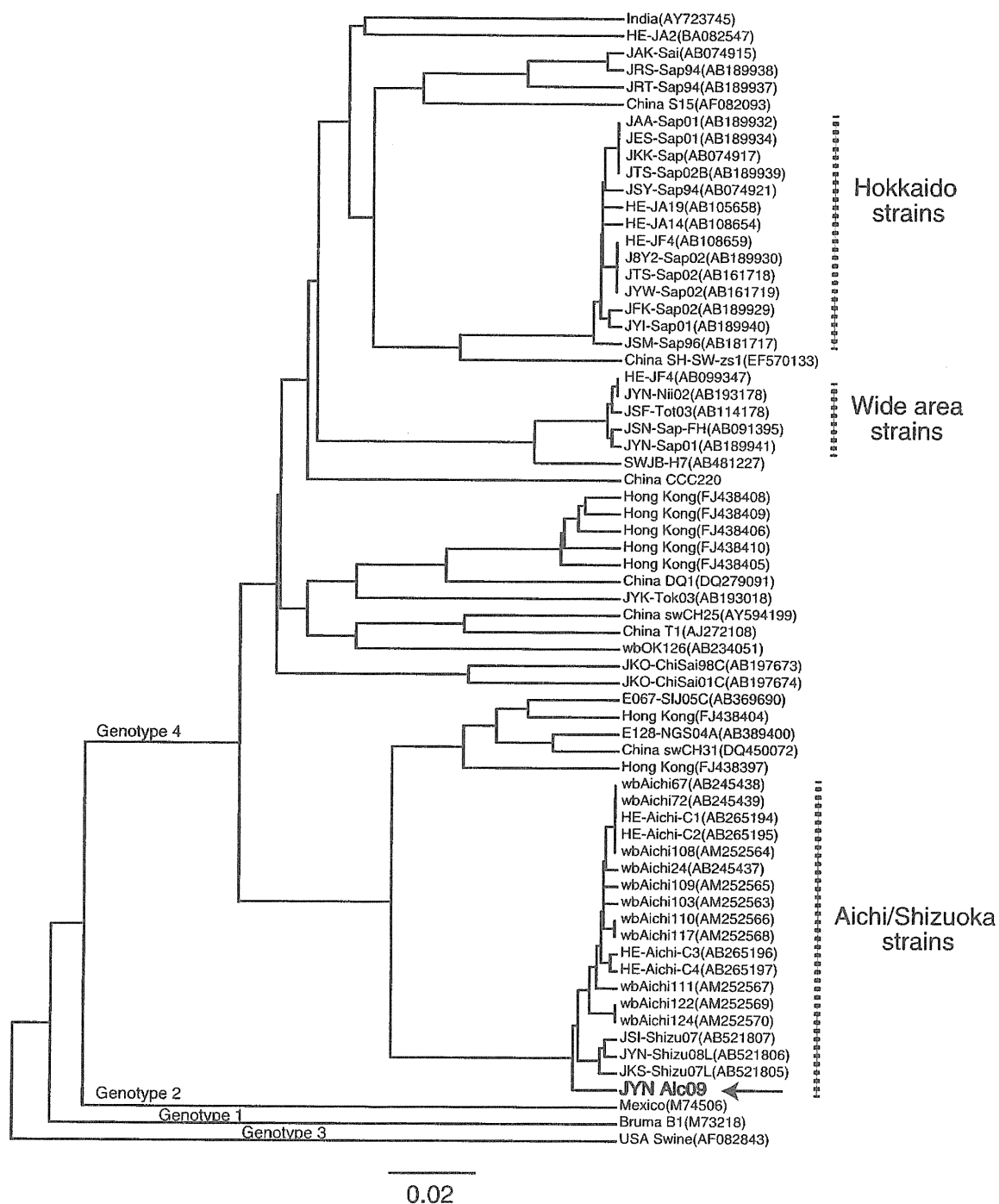


Fig. 2 Phylogenetic analysis of HEV strain identified in this study along with 66 HEV strains previously reported. Phylogenetic tree was constructed using 326 bp within ORF I of HEV genome. HEV strain obtained from Case 1 (JYN-Aic09) (Accession number AB630953) clustered with HEV strains identified in the patients with acute hepatitis E or wild boars in Aichi/Shizuoka region. This cluster was separated from clusters of Hokkaido genotype 4 strains or genotype 4 strains from other part of Japan.