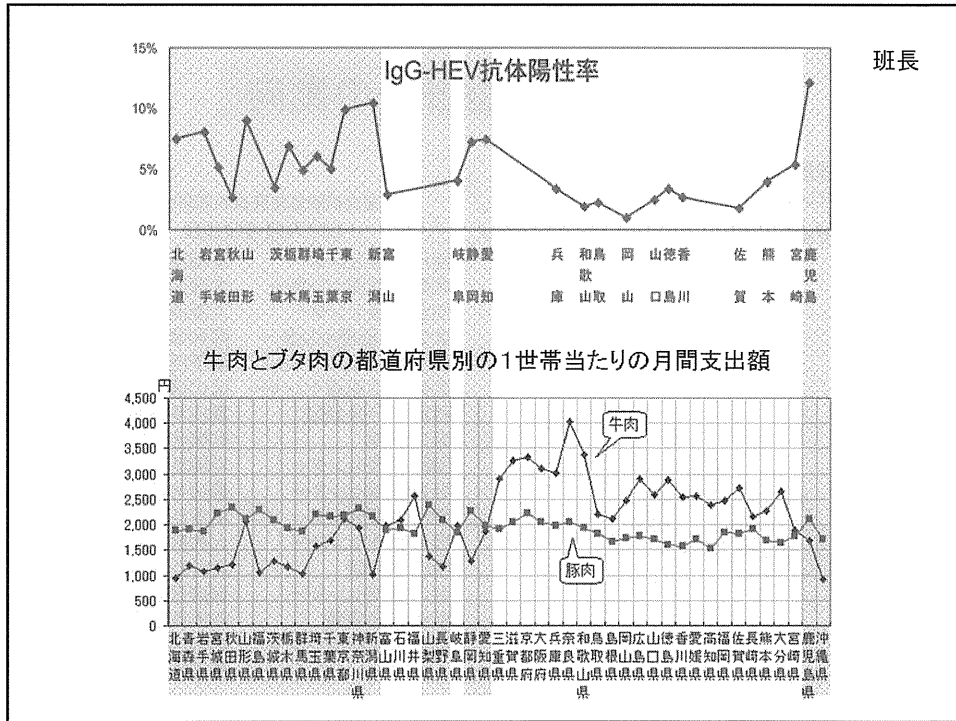


E5



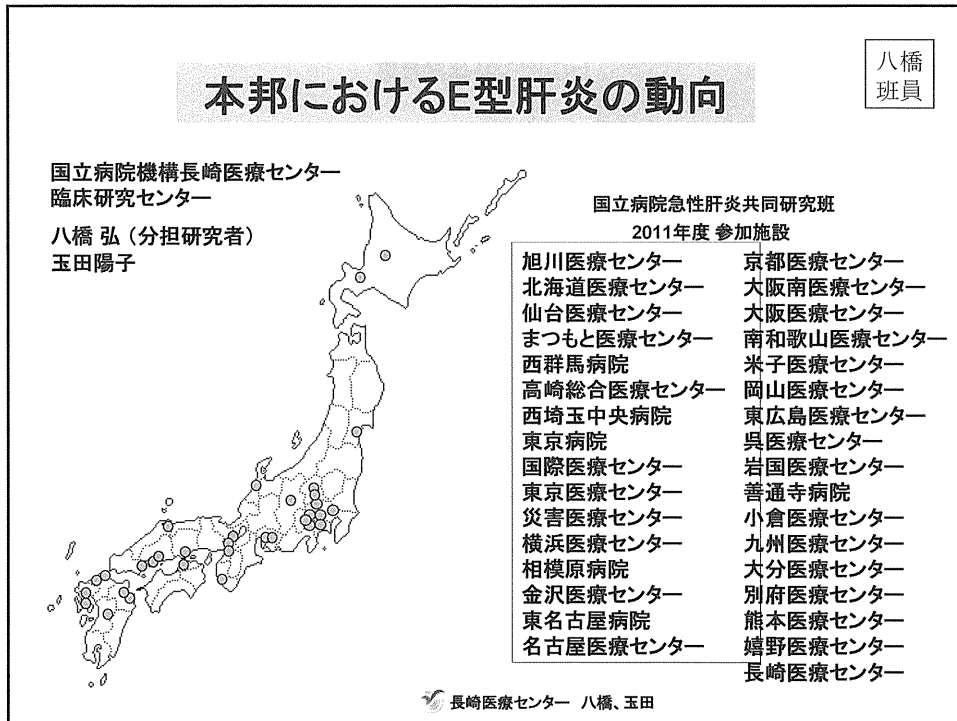
E6

一般成人におけるHEV抗体陽性者数 (感染既往者数)

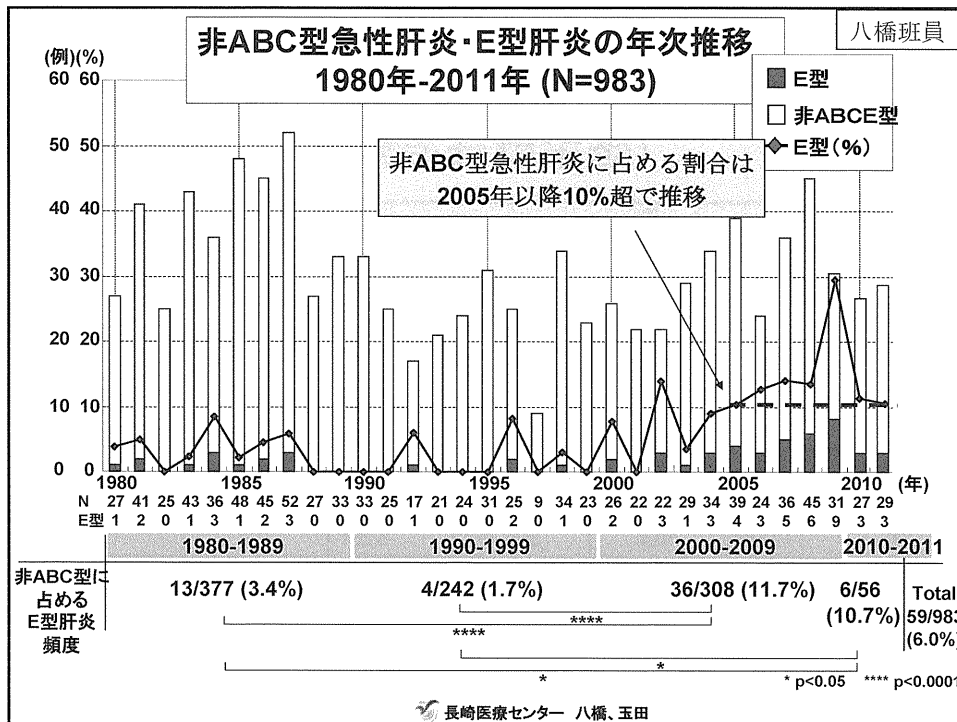
歳	男			女		
	人口 (千人)	IgG anti-HEV 陽性率 (%)	IgG anti-HEV 陽性者	人口 (千人)	IgG anti-HEV 陽性率 (%)	IgG anti-HEV 陽性者
20-29	7,141	1.7	121,397	6,778	1.3	88,114
30-39	9,102	2.7	245,754	8,815	2.6	229,190
40-49	8,147	4.6	374,762	8,001	2.5	200,025
50-59	8,271	8.9	736,119	8,369	3.8	318,022
60-69	8,584	10.4	892,736	9,170	4.5	412,650
70-79	5,709	9.5	542,355	6,976	4	279,040
80-	2,668	10.4	277,472	5,231	3.3	172,623
合計	49,623	7.8	3,190,595	53,342	3.4	1,699,664

約500万人が感染既往者

E7



E8



E9

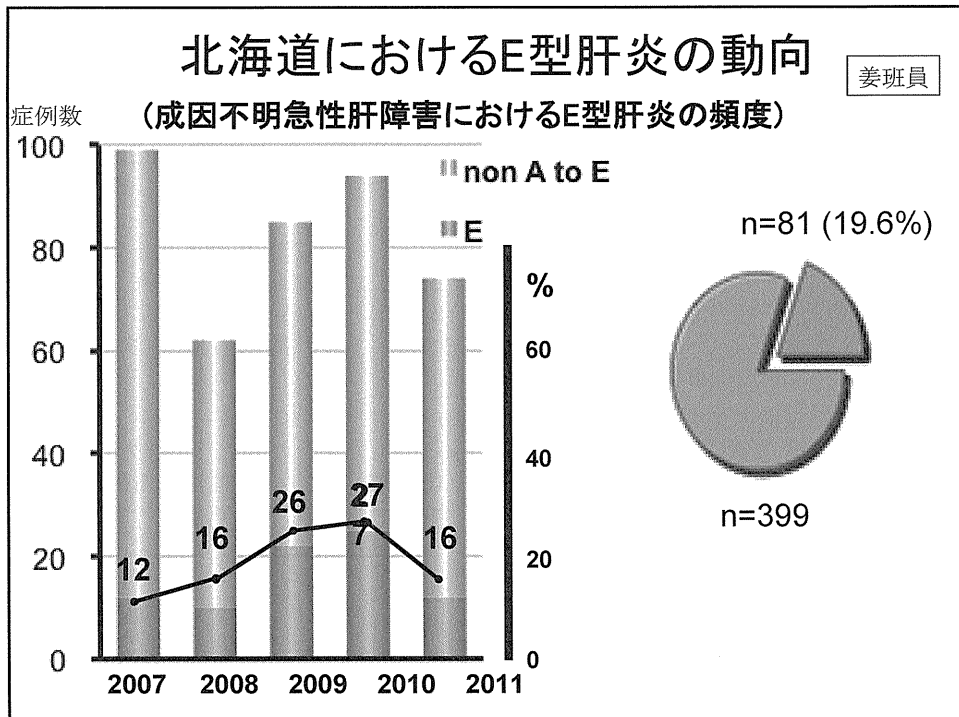
岩手県を中心とした北東北地域におけるE型肝炎 (2009.8 - 2011.10)

鈴木
班員

	生存	死亡	計	小計
HAV	5	0	5	
急性 HBV	14	1	15	
HBV Carrier	13	3	16	
HEV	9	1	10	
その他のウイルス(EBV, CMV, HSV, 他)	12	1	13	
薬物性	27	0	27	
自己免疫性	12	0	12	
成因不明	65	2	67	165 (74%)
アルコール	14	2	16	
循環障害	8	2	10	
代謝性	3	0	3	
中毒性	2	0	2	
悪性腫瘍浸潤	0	2	2	
追跡調査不十分	26	0	26	59 (26%)
計	210	14	224	(100%)

成因不明急性肝炎の13.0%がE型

E10



E11

病型と転帰		姜班員
(2007-2011年)		
		n=81 (%)
臨床病型		
self limited	69 (85)	
重症型	9 (11)	
劇症	3 (4)	
重症型+劇症	12 (15)	
転帰		
生存	78 (96)	
死亡	3 (4)	

E12

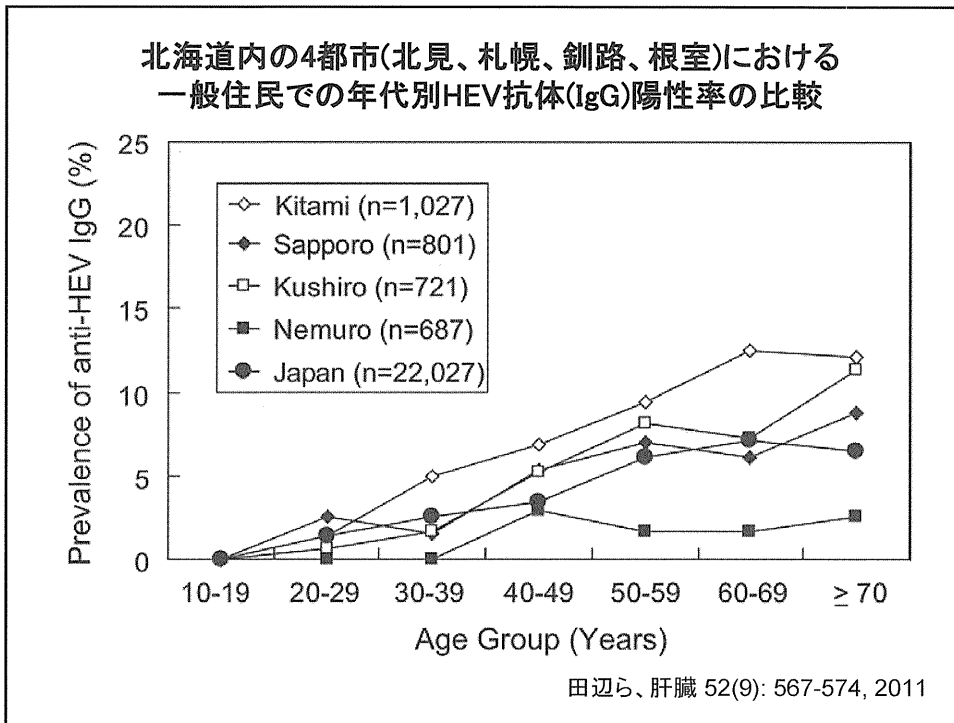
北海道内献血者におけるHEV感染の動向			日野班員
HEV RNAスクリーニング			
	2011.1 - 2011.12 (1yr)	2005.1 - 2011.12 (7yr)	
■ 調査期間	2011.1 - 2011.12 (1yr)	2005.1 - 2011.12 (7yr)	
■ 検査総数	279,841	1,931,847	
■ 陽性者数	35	231	
■ 陽性率	0.017% (1/7,995)	0.012% (1/8,363)	
■ 年齢	39.1+/-10.9 (20-60)	41.1+/-11.9(17 - 68)	
■ 男：女	25:10 (71%:29%)	172:59 (74%:26%)	
■ Genotype (G3:G4)	30:4 (88%:12%)	212:17 (93%:7%)	
■ 動物内臓肉喫食歴 ^{*1}	15/23 (65%)	117/166 (70%)	
■ 肝機能異常(ALT>45 IU/L) ^{*2}	6 ^{*2} /12 ^{*3} (50%)	41 ^{*4} /72 ^{*3} (57%)	
■ G3 : G4	6/11 (55%) : 0/1 (0%)	37/66(56%) : 4/6 (67%)	

*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ー数
 *4: peak ALT 48-3266 IU/L

HRCBC/LA120123KM

12

E13



E14

**E型劇症肝炎，LOHFの内科的予後と背景因子
- 1998～2010年 -**

	非移植例 全体(7)	生存例 (4)	死亡例 (3)
男:女	4:3	2:2	2:1
年齢	55.9 ± 15.1 ^a	45.3 ± 4.8	70.0 ± 11.1*
病型 急性:亜急性: LOHF	2:5:0	2:2:0	0:3:0
基礎疾患 (%)	57.1	25.0	100.0*
薬物歴 (%)	14.3	0.0	33.1
合併症数 (%)	1.3 ± 1.6	0.3 ± 0.5	2.7 ± 1.5*
肝萎縮 (%)	57.1	50.0	66.7

^a平均±標準偏差, *p<0.05 vs 生存例

桶谷班員、中山班員

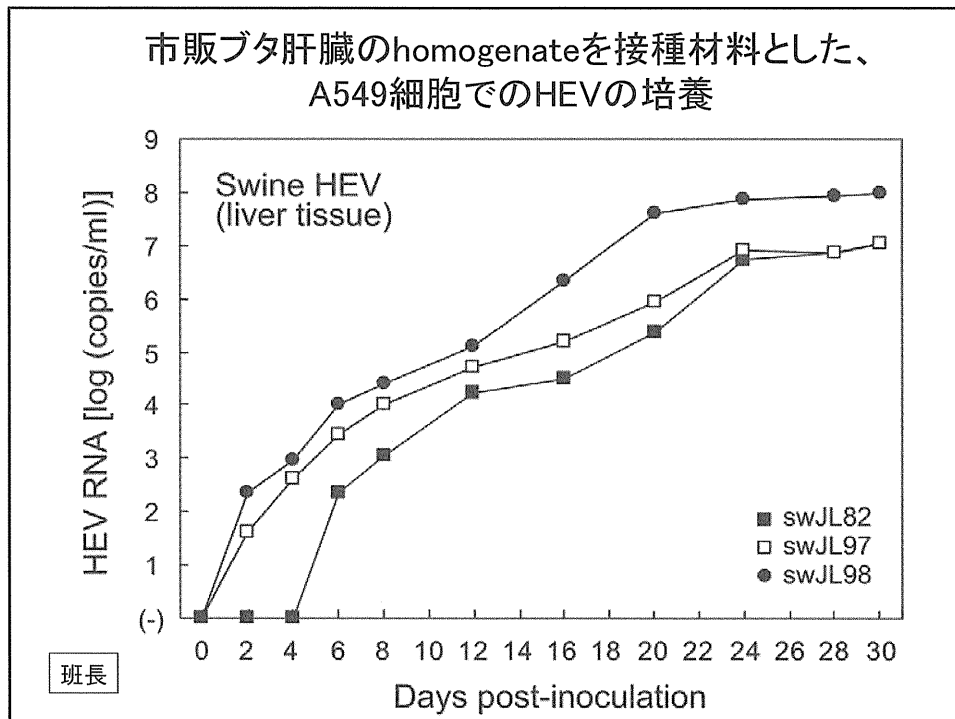
E15

市販ブタ肝臓から分離されたHEV株

Pig liver no.	Name of HEV isolate	HEV genotype	3% homogenate
			HEV RNA titer (copies/ml)
82	swJL82	3	2.1×10^5
97	swJL97	3	1.5×10^6
98	swJL98	3	3.5×10^6
131	swJL131	3	$<1.0 \times 10^3$
145	swJL145	4	$<1.0 \times 10^3$
234	swJL234	3	3.1×10^3
325	swJL325	3	$<1.0 \times 10^3$

班長

E16



E17

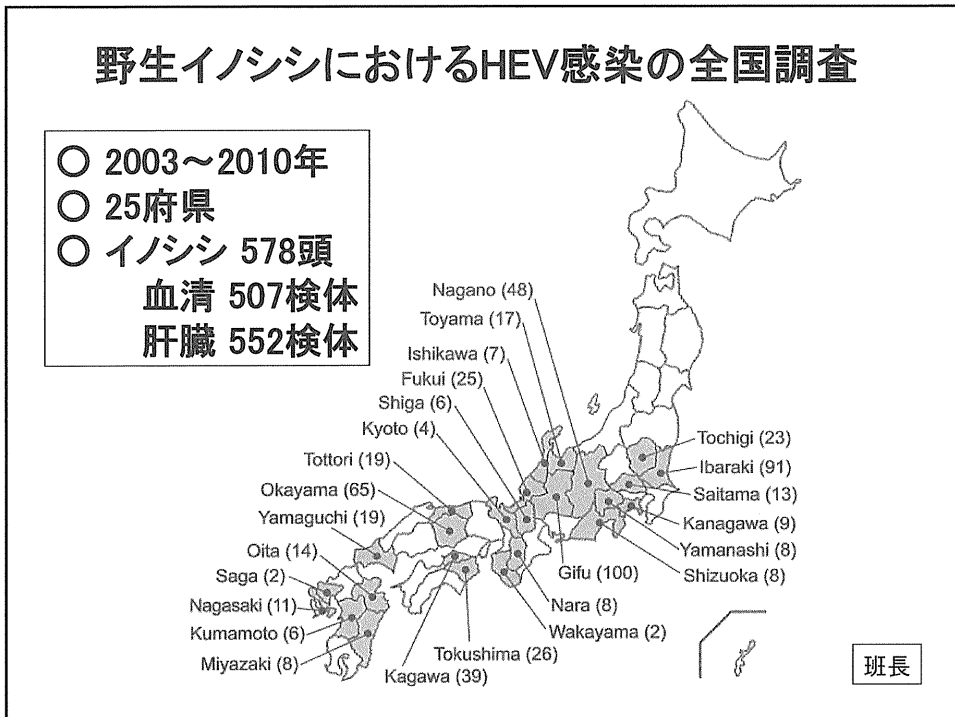
都内の店舗で購入したブタ肝臓、ブタ大腸での HEV検出状況

Store	HEV - RNA (%)		Store	HEV - RNA (%)	
	Liver	Colon		Liver	Colon
A	0/8(0.0)		L	0/11(0.0)	
B	1/24(4.2)		M	3/79(3.8)	1/53(1.9)
C	0/5(0.0)		N	0/7(0.0)	
D	0/2(0.0)		O	0/1(0.0)	
E	0/2(0.0)		P	0/8(0.0)	
F	0/2(0.0)		Q	2/11(18.2)	
G	0/13(0.0)		R	1/16(6.3)	
H	0/3(0.0)		S	0/1(0.0)	
I	0/3(0.0)		T	0/5(0.0)	
J	0/31(0.0)		U	0/19(0.0)	
K	0/1(0.0)		V	0/8(0.0)	
Total			Total	7/260(2.7)	1/53(1.9)

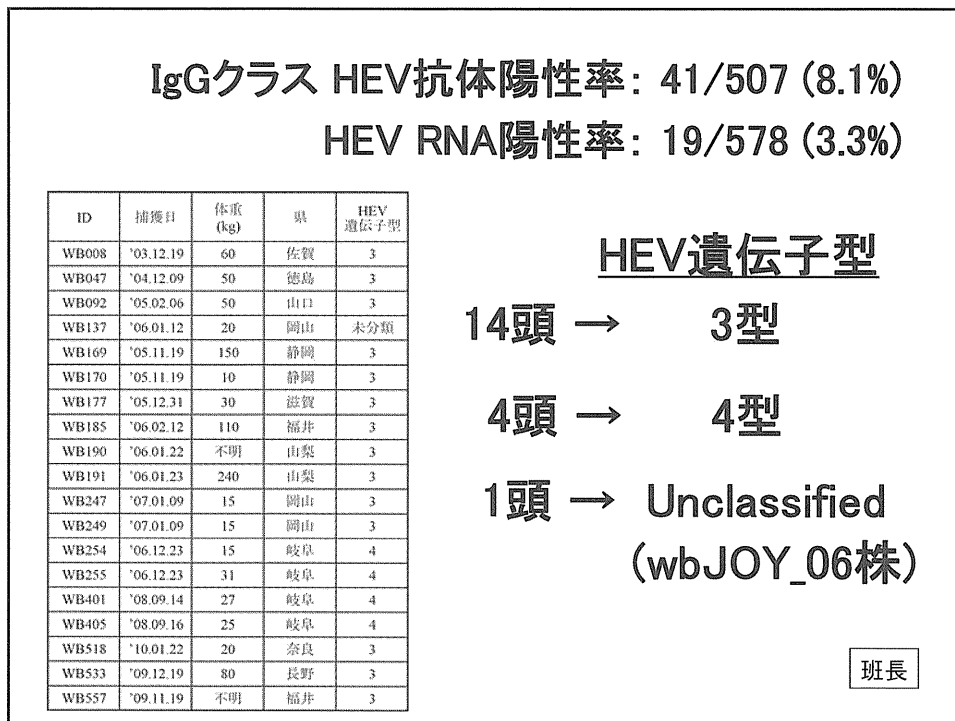
購入期間 ブタ肝臓; 2009.04.28~06.09
ブタ大腸; 2009.07.28~10.29

新井班員

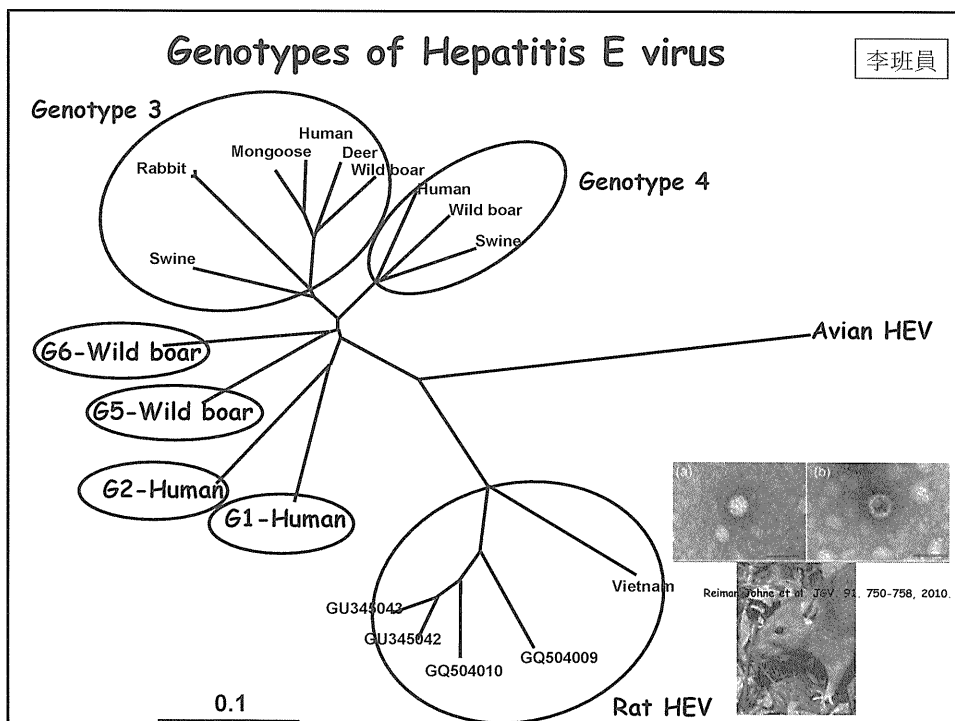
E18



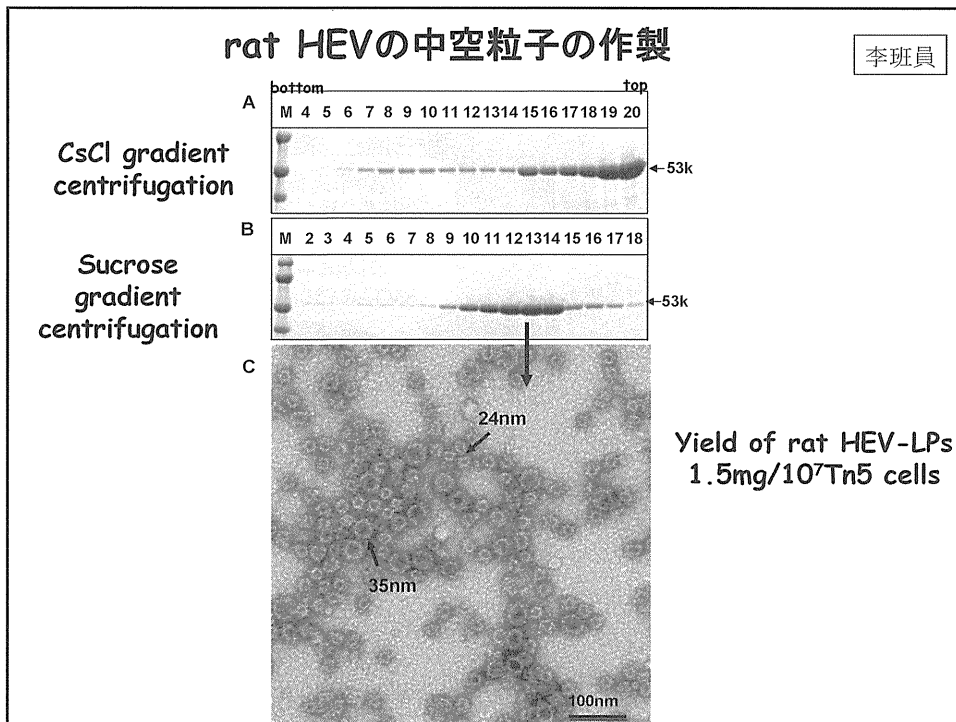
E19



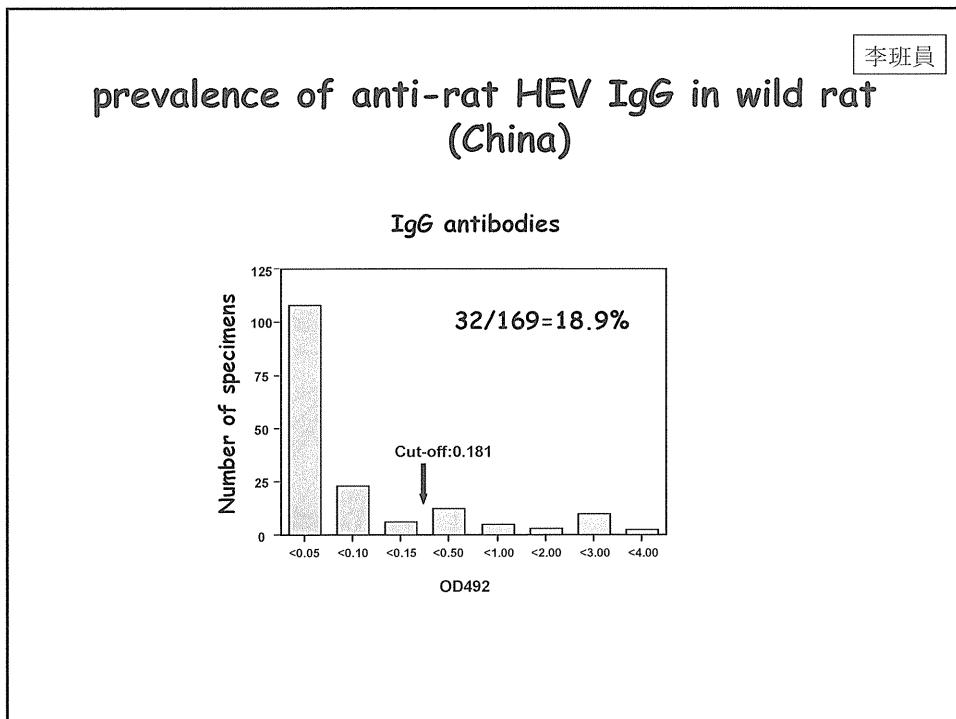
E20



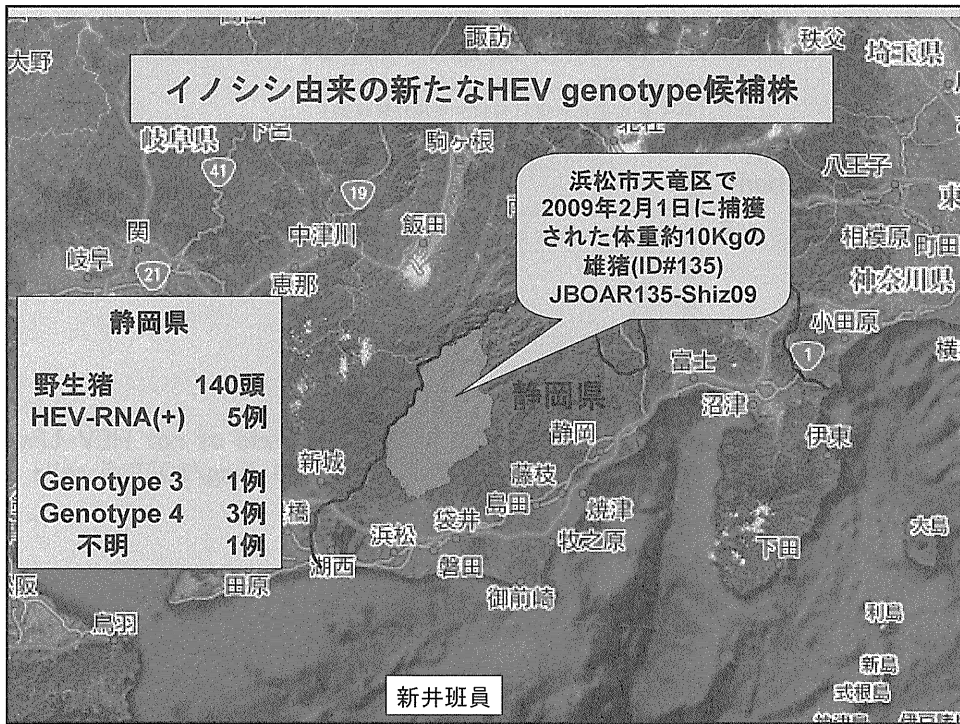
E21



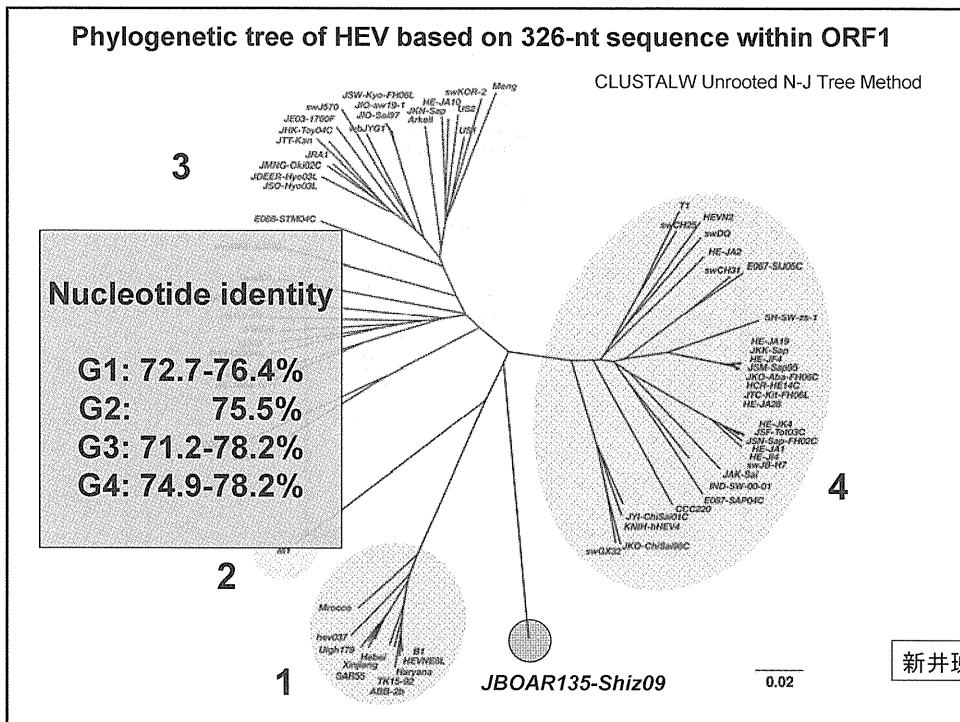
E22



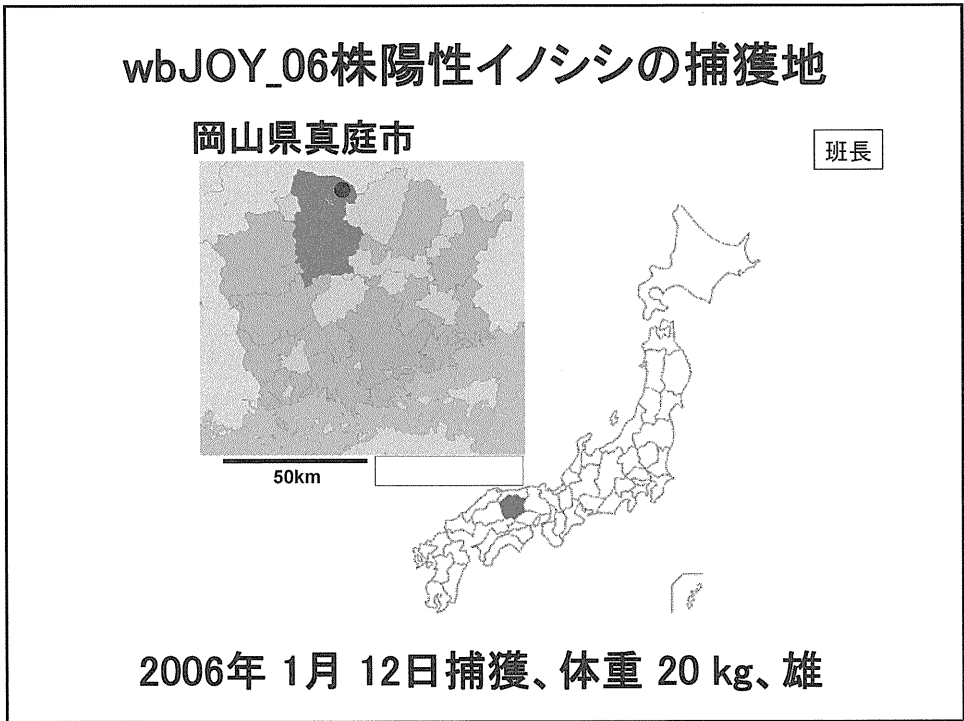
E23



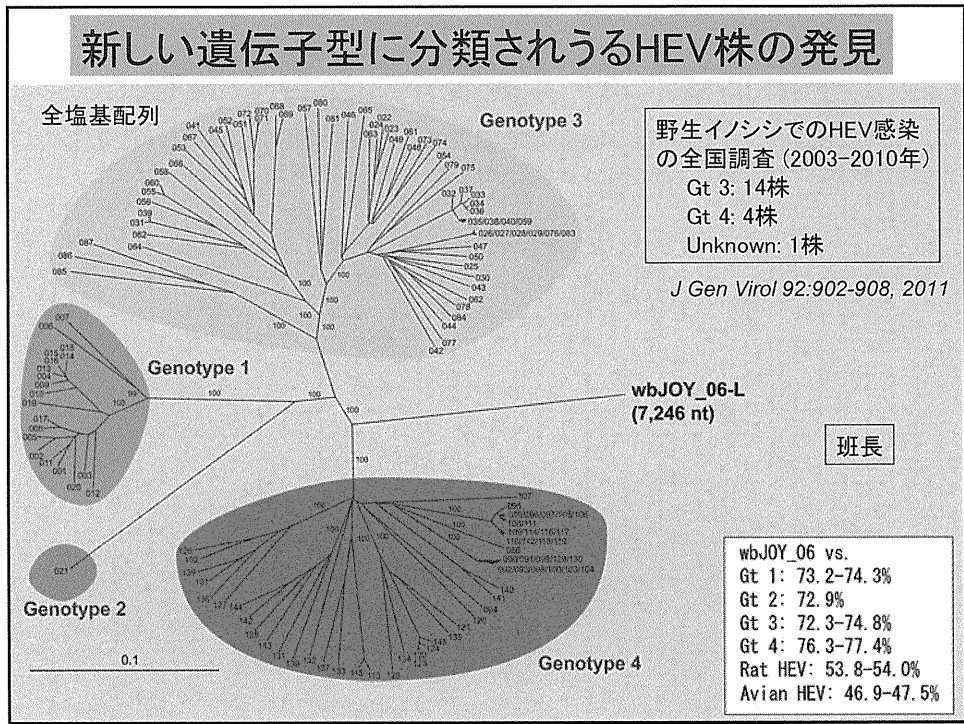
E24



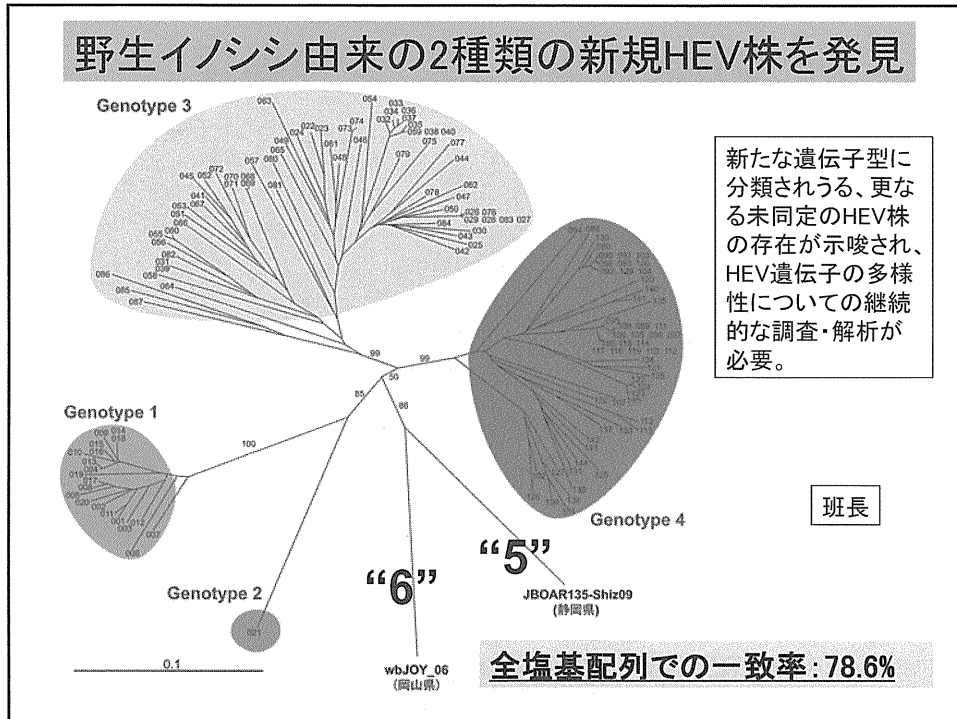
E25



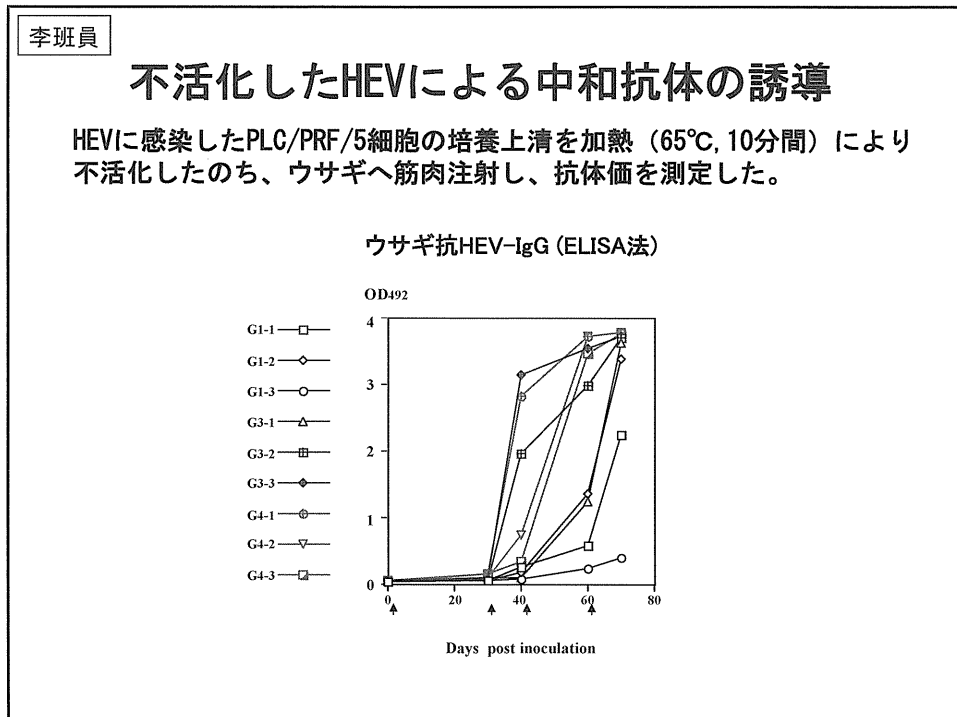
E26



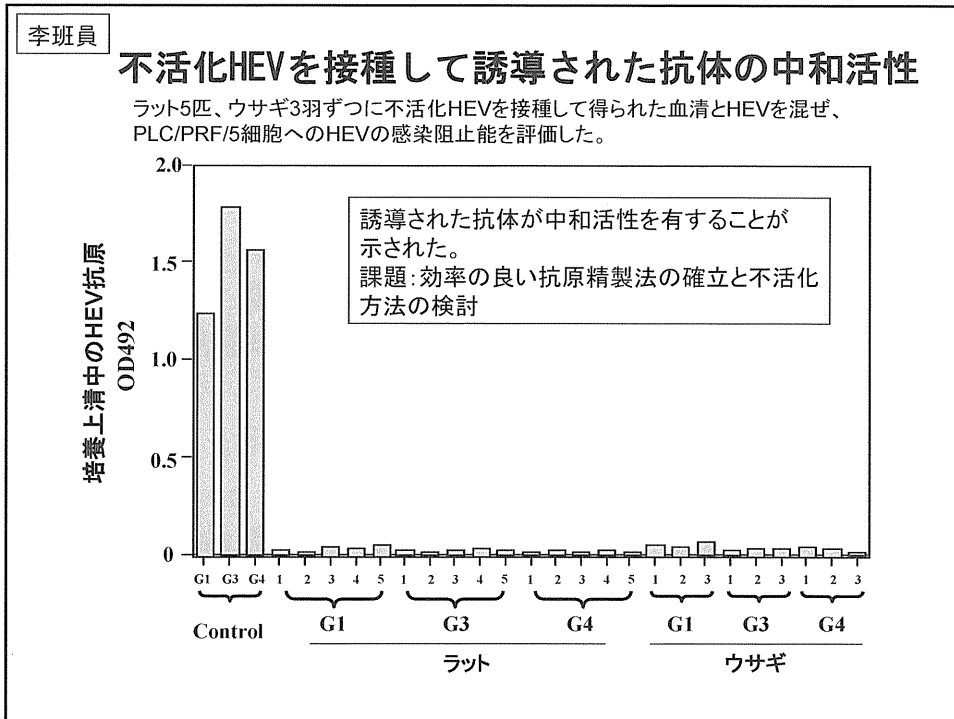
E27



E28



E29



E30

E型肝炎診断薬の保険収載

HE-IgA抗体定性

「イムニスIgA anti-HEV EIA」

(2011年10月から保険適用)

Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection.
 Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al. *J Clin Microbiol* 43(1): 49-56, 2005

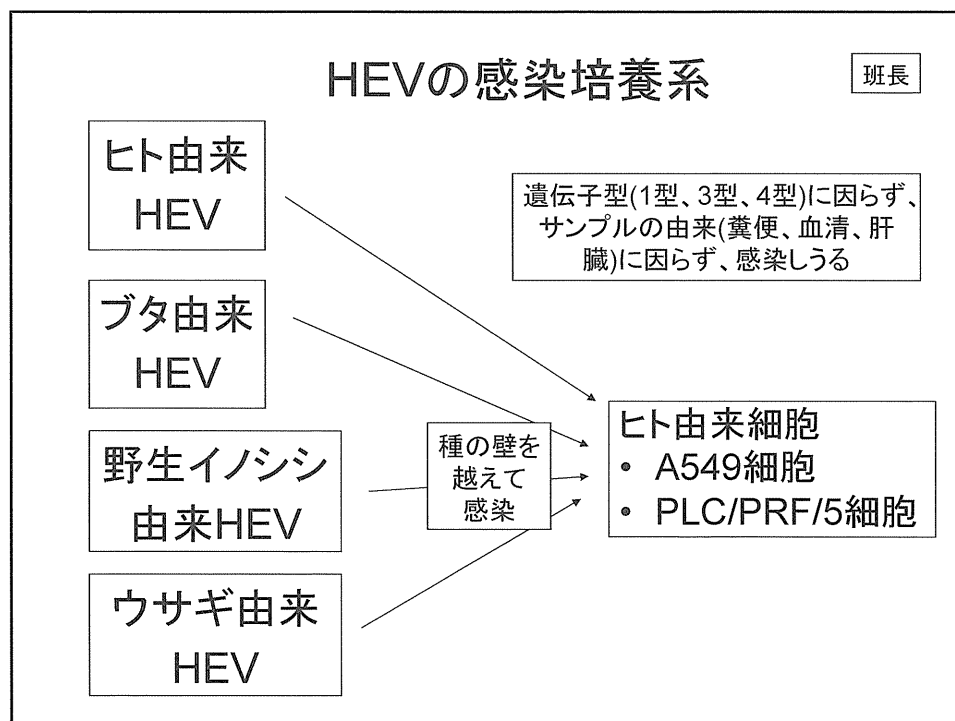
E31

HEVの培養系

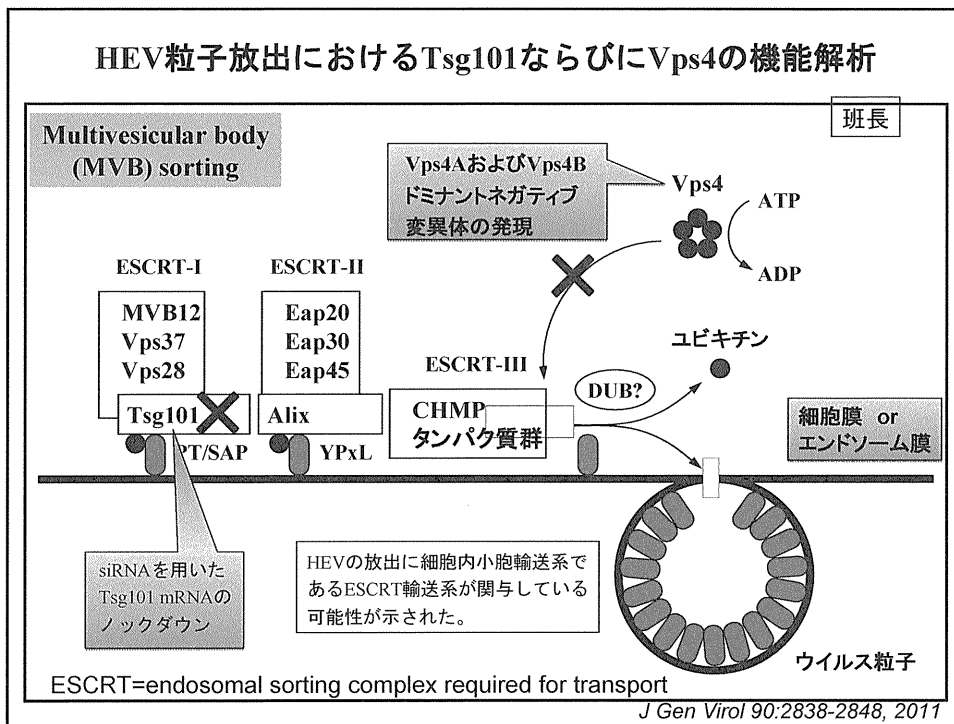
班長

- 遺伝子型に因らず、臨床材料の種類(糞便、血清、肝臓)に因らない、効率的な培養が可能となっている。
- Supernatant passageによる53代の培養、cell passageによる25代(約2,300日間)の連続培養によって培養系に馴化したHEV株を樹立できている。
- ボトル培養により $>10^9$ copies/mlに達する。
- 感染性cDNAクローンを用いたReverse genetics systemを確立し、粒子形成や放出機構の解明が進んでいる。

E32



E33



資料 6

健康危険情報通報

健康危険情報通報

平成 21 年 6 月 2 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 矢野公士
- (2) 研究課題名 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
- (3) 所属施設名 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター
- (4) 連絡先

TEL 047-372-3501(代表)

FAX 047-375-4766

E-mail kyano-kkr@umin.ac.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

2004 年に北見の E 型肝炎ウイルス（HEV）集団感染事例（うち一例は劇症肝炎で死亡）^{1,2)}、2006 年には網走の劇症 E 型肝炎患者（うち一例は劇症肝炎、但し生存）³⁾、から採取された株と同系統の HEV（強毒型 HEV「北見/網走株」；以下 Kitami/Abashiri strain）³⁾ が、先ごろ（2009 年 3 月）、函館の劇症肝炎患者からも検出された。以下に症例を提示する。

患者は 60 歳男性。慢性関節リウマチに対し某医院でプレドニン、リマチル、MTX、レミケードなどを投与中、2009 年 3 月上旬より倦怠感出現。同 19 日に肝障害（AST/ALT = 104/229）を認め、黄疸も出現したため同 30 日函館五稜郭病院紹介受診。T.bil 6.6 mg/dl、D.bil 5.1 mg/dl、AST 1445 U/L、ALT 1652 U/L と肝機能障害の増悪を認め同院入院。4 月 6 日には肝性脳症 II 度が出現、T.Bil 20.5 mg/dl、D.Bil 14.0 mg/dl、プロトロンビン時間 15%以下となり劇症肝炎（亜急性型）と診断。血漿交換、高流量 CHF を施行するも 4 月 21 日永眠された。

HEV genome ORF1 を partial sequencing した結果、本例から採取された HEV 株（JOM-Hak-FH09R）は genotype 4 に属し、その中でも特に、過去に北見（2004 年）と網走（2006 年）の重症乃至劇症 E 型肝炎患者から採取され“Kitami/Abashiri strain”と称されている

一群の HEV 株ときわめて近縁であることが判明した (図)。

この函館例と北見例／網走例との間に存在する HEV の遺伝子距離は、HEV genome の変異速度に経過年数を乗じることにより推定されるそれと合致していた。即ち、HEV genome の推定進化速度 (approx. 2.0×10^{-3} /site/year) に基づいて計算すると、「2004 年の北見株が時間とともに自然に変異して 2006 年の網走株になり、さらに道内の何処かで継代され、今回何らかの感染経路をたどって、函館で勃発した」と考えられる。

この現象 (函館地区に 3 年前と 5 年前に北見網走地区で見つかった株と同系統のものが見つかったという事実) は患者の移動等たまたま起こった偶然とはいいがたい。患者は東北海道へ旅行しておらず、同地域からの旅行者との接触は確認されていない。さらに、函館地域において次のような驚くべき事例が発生していることを、姜班員、日野班員 (松林班友)、山本道 E 世話人の情報として入手している。

北海道地区では当班、および日本赤十字社が中心となり、献血者の HEV NAT が輸血用に供される血液に施行されていることは関係者周知の事実である。2009 年 2 月に函館市美原町在住の 59 才女性により供された献血を解析したところ、HEV RNA 陽性であった。同患者は 3 月初旬に市内の病院に受診し、急性肝炎を発症していることが確認された。上記患者とこの献血者間に個人的、社会的な接点は確認されていない。ところが、豈図らんや、この症例から得られた HEV ウイルス株も、Kitami/Abashiri strain ときわめて近縁であったのである (図)。

以上より次のことが考えられる。

- ① 同一の HEV lineage が少しずつ変異しながら少なくとも 5 年間に亘り北海道内に存在し続けている。
- ② 函館地区で Kitami/Abashiri strain の HEV 伝播が密かに広まっていることを疑わせる。
- ③ 両地区の地理的距離から推察するに、全道に広まっている可能性すらある。

加えて、同一系統のウイルスが劇症肝炎 3 例 (北見例と本例は死亡、網走例は生存) に関与したという事実は到底看過し得るものではない。本例に於ける HEV の感染経路は定かでないが、前 2 例は zoonotic food-borne transmission であったとされている¹⁻³⁾。北海道内のどこかの養豚場でこの系統の HEV が継代され続けている可能性があり、然るべき対策が望まれる。

(2) 情報源

手稲溪仁会病院 姜貞憲 班員

函館五稜郭病院 菅原伸明 医師

市立函館病院 山本義也 医師（道 E 研世話人）
東芝病院研究部 新井雅裕 班員
東芝病院研究部 高橋和明主任研究員。

(3) 情報に関するコメント、評価

グレード A 情報：本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠が明確である。

新型豚インフルエンザは弱毒であることが判明しても尚、強力な感染予防措置がとられている。感染力に雲泥の差（かたや飛沫感染、こちらは経口感染）はあるものの、強毒であるがゆえにすでに 3 例の劇症肝炎、2 例の死亡例が確認されているという事実は重く受け止める必要がある。風評被害には充分留意（2004 年の集団感染事例発生に関与したとされる飲食店はその後廃業に追い込まれたと聞く）しつつ、少なくとも徹底した感染源調査と再発防止に取り組まなくてはならない。

(4) その他

2004 年、および 2006 年に北見、および網走地区で発生した劇症 E 型肝炎ならびに集団発生事例について、すでに当研究班の前身（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：主任研究者 三代俊治）から健康危険情報が発信されている（平成 16 年 10 月 20 日付、18 年 7 月 10 日付、同 8 月 14 日付）。当班の立場としては、一貫して、①当該地区の豚の間で「強毒型の HEV 株」が継代されている可能性があり、「食材の中に猛毒のウイルスが潜んでいるかもしれない。②したがって、緊急的に食材、（および／もしくは）養豚場の調査、対策が行われるべきであるという主張である。

今回、これまで東北海道に局在すると考えられていた強毒型 Kitami/Abashiri strain が遠く函館の地で発見されたことは注目に値する。reservoir として最も重要と考えられるブタの流通経路が判然としないものの、一つの可能性は東北海道産のブタが函館近郊で消費された可能性、もう一つは、ウイルスが何らかの伝播経路をたどって、函館近郊の養豚場（ないし類縁生物間で）継代されている可能性である。前者であれば、既存の流通ルートを探り、ピンポイントの対策（前出の健康危険情報参照）を考えることは可能であるが、後者であれば、すでに感染は全道の養豚場に拡散していると考えべきであり、新型インフルエンザ対策にも似た、「本州への拡散を防ぐ水際対策」の敢行も選択枝の一つであろう。

以上、本年函館で発生した「強毒型と考えられる HEV」について報告し、対策の概要を述べた。

- 1) 加藤将, 種市幸二, 松林圭二. 焼肉店での会食後に発生した E 型肝炎ウイルス集団感染: うち 1 例は劇症肝炎で死亡. 肝臓 2004;45:688
- 2) 三代俊治. 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業平成 16 年度総括研究報告書 2005 年 4 月; pp5-14
- 3) 三代俊治. 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. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業平成 18 年度総括研究報告書 2007 年 4 月; pp5-9