

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
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成 24 年度分担研究報告書
2011 年に発症した HAV, HEV に起因する急性肝不全の実態

研究分担者 中山伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 准教授

研究要旨：平成 24 年度も調査対象を従来の「劇症肝炎、遅発性肝不全 (LOHF)」から新たな診断基準に準拠した「急性肝不全」に拡大し、「2011 年に発症した急性肝不全の全国調査」を実施し、その結果を基に A 型および E 型肝炎症例の実態を解析した。A 型肝炎ウイルス (HAV) に起因する急性肝不全は、昨年とほぼ同数の 15 例が首都圏を中心に登録され、急性肝不全の 5.2% (15/289)、劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の 6.3% (15/237) を占めていた。非昏睡型 11 例に死亡例はなかったが、急性型の 3 例のうち、高齢発症の 1 例が合併症を併発して死亡した。E 型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全症例においても 5 例が登録され、全員が男性で、内科的治療に救命された。昏睡型は、急性型の 2 例でどちらも北海道の症例であった。1998-2010 年の 13 年間に発症し、全国調査に登録された A 型劇症肝炎 64 症例において、内科的治療の予後に影響を与える基礎疾患に関して検討した。A 型劇症肝炎では糖尿病を有する症例で有意に予後が不良であることが示された。この結果より、糖尿病を有する高齢者には、A 型肝炎ワクチンの接種が推奨される。

<研究協力者>

持田 智 埼玉医科大学 消・肝内科 教授
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病
坪内博仁 鹿児島大学 消化器・生活習慣病

A. 研究目的

劇症肝炎は、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40%以下を示すものと定義されてきたが、2011 年には、欧米の「acute liver failure」に相当する疾患概念として、正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間 (PT) が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものをわが国では「急性肝不全」と定義することになった。また、薬物中毒、循環不全、悪性腫瘍の肝浸潤、代謝性、術後肝不全など、劇症肝炎から除外されていた、肝炎を伴わない肝不全が成因に加えられた。この新たな定義において劇症肝炎は、「急性肝不全・昏睡型」に含まれることになった。昨年はこの「急性肝不全」の基準に基づく初めての全国調査を実施し、A 型では従来の劇症肝炎に相当する昏睡型 5 例、非昏睡型が 11 例登録された。

平成 24 年度も調査対象を「劇症肝炎、LOHF」から新たな診断基準に準拠した「急性肝不全」に拡大した「2011 年に発症した急性肝不全の全国調査」を実施し、その結果を基に A 型および E 型肝

炎症例の実態を解析した。またわが国の急性肝不全症例を網羅的に調査に取り込む目的で、昨年に引き続き日本救急医学会の会員施設にも協力を依頼した。

昨年度は、1998-2010 年の 13 年間に発症し、全国調査に登録された A 型劇症肝炎 64 症例を 1998～2003 年に登録された 45 例と 2004 年以降に登録された 19 例に分け、両群の背景因子を比較し、内科的治療の予後に影響する因子を検討した。その結果、死亡群において有意に高齢で、基礎疾患の有病率が高いことが判明した。E 型劇症肝炎の 8 例にも同様の傾向を認めた。そこで、今年度は、どのような基礎疾患が劇症肝炎の内科的治療の予後に影響を与えるのか検討した。

B. 方法

消化器病学会と肝臓学会の評議員が勤務する 551 診療科と救急医学会の会員が勤務する 484 診療科 (計 734 施設) を対象として 2011 年に発症した「急性肝不全」の全国調査を実施した。厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された 1998～2010 発症の劇症肝炎および LOHF 計 1297 例を対象に、内科的治療の予後と各種の基礎疾患の有無に関してロジスティック回帰分析を実施した。アンケート調査は埼玉医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。統計解析には SPSS 15.0J (IBM) を用いた。

倫理面への配慮：各施設において匿名化されたデータを集計・解析するもので、埼玉医科大学倫理委員会の承認の元に実施されている。

C. 成績

1) 2010年に発症したA型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全の特徴

診断基準に合致した急性肝不全症例は289例が登録された。劇症肝炎と同じ成因による急性肝不全が237例、うち劇症肝炎に相当する昏睡型の症例は急性型71例、亜急性型53例で、LOHF症例は7例であった。

2011年は1月に千葉でA型肝炎ウイルス(HAV)感染の大流行があったが、1年間の発生数は176人と2010年の約半数であったことが石井班員により報告されている。しかしA型の急性肝不全症例は、昨年とほぼ同数の15例が登録され、急性肝不全の5.2%(15/289)、劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の6.3%(15/237)を占めていた。登録施設の所在地は、11例が首都圏で、その他は阪神地区、九州中北部であり、昨年と同様の3か所に偏在していた。男性が13例、女性が2例で、病型は非昏睡型が80.0%(12/15)、急性型が20.0%(3/15)、年齢は平均49.2歳(22~71歳)だった(表1)。合併症は33.3%(5/15)に発生した。肝移植実施例はなく、内科的治療の救命率は93.3%(14/15)であった。

病型別に特徴を検討すると、非昏睡型11例では男女比は11:1、平均年齢は47.4歳(20~63歳)で合併症数は平均0.5と少なく、死亡例はなかった(表1)。急性型の3例はPT40%以下に低下し、いずれも従来の劇症肝炎の基準を満たした。急性型3例では、男性2例、女性1例で、平均年齢は56.3歳(46, 52, 71歳)、うち1例は高血圧症、脂質異常症を薬物治療中の男性で、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発し、血漿交換、血液濾過透析、ステロイドパルス療法が実施されたが死亡した。急性肝不全と診断した際のデータで非昏睡型と急性型を比較すると、PT%を始め、ALTや総ビリルビン値では両群間に有意な差はなかった(表2)。

2) 2010年に発症したE型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全の特徴

2010年に発症したE型肝炎ウイルス(HEV)に起因する急性肝不全症例は5例が登録され、全員が男性で、内科的治療に救命された(表3)。昏睡型は、急性型の62歳と64歳の2例でどちらも北海道の症例であった。62歳の昏睡型は、ステロイドパルスと血液濾過透析により、64歳の昏睡型は、血漿交換により治療された。

残りの3例は、42歳、58歳、69歳の非昏睡型症例がそれぞれ、石川、愛知、福岡の各地から登

録された。42歳の症例では抗凝固療法、58歳の症例ではステロイドパルス療法、そして69歳の症例では抗凝固療法とステロイドパルス療法の2つが実施され、昏睡が出現することなく治癒した。

3) A型およびE型劇症肝炎の内科的治療の予後に寄与する因子

1998-2010年発症の劇症肝炎、LOHFの1297例を対象とし、基礎疾患名とその疾患を有する症例数をのべ数でリストアップした。高血圧が圧倒的に多く、糖尿病、造血器腫瘍、固形癌、心血管疾患、リウマチ疾患と続いた。次に各合併症の有無と内科的治療の予後に関して、ロジスティック回帰分析を実施した。造血器腫瘍のオッズ比が最も高く、高血圧症、固形癌、リウマチ疾患が内科的治療の予後に寄与する因子として抽出された(表4)。しかし高血圧症は年齢と共に有病率が増加しており、年齢から独立した因子ではなかった。造血器腫瘍の84%、リウマチ疾患の41%、固形癌の28%、造血はB型肝炎ウイルス(HBV)のキャリアであり、それぞれの基礎疾患の治療が、HBVの再活性化の誘因になっていると考えられた。これらの基礎疾患では、固形癌の2%をA型劇症肝炎が占めている以外、A型、E型の劇症肝炎患者の基礎疾患にはなっていなかった。

ロジスティック回帰分析では、予後に寄与する因子としては抽出されないが、劇症肝炎の基礎疾患として2番目に多い糖尿病の有無で、劇症肝炎の成因別に内科的治療による死亡率を比較した。その結果、A型劇症肝炎でのみ、糖尿病「あり」が71.4%(5/7)に対して、糖尿病「なし」では22.2%(12/54)の死亡率で有意に($P<0.05$)低率であった(表5)。E型劇症肝炎では症例数が少なく、差を認めなかった。そして、他の頻度の高い基礎疾患の有無で、A型劇症肝炎の内科的治療の予後を検討したが、高血圧、脂質異常症、消化器疾患、固形癌、心疾患のいずれにおいても、その有無では死亡率に差はなかった(表6)。

D. 考案

2011年に発症したA型劇症肝炎の登録数が3例、そして昨年度から新診断基準で調査を始めた急性肝不全としてはHAV起因の症例数が15例に達し、作年に比較して劇症肝炎の患者数は減少したが、急性肝不全としては昨年の16例に匹敵する登録数になった。2011年はA型急性肝炎の発生数が前年の約半数であったことを勘案すると、急性肝不全の発症頻度が上昇した可能性がある。

HAVに起因する急性肝不全において、昏睡型・急性型と非昏睡型の間に、急性肝不全診断時のPT%や総ビリルビン値などの検査値には差がなく、劇症化した3症例では、年齢がやや高めであったことで重症化に至ったと考えられた。我々は、II

度以上の脳症を発症した劇症肝炎の予後予測モデルをデータマイニングの決定木法で開発したが、総ビリルビン 17.9 mg/dL 未満で血小板数 10.19 万未満でも、腹水なしで HAV または HEV 感染が成因ならば、死亡率 22.6% と比較的予後良好である。¹⁻¹⁾ 今回の 3 症例は決定的木法に当てはめると、いずれも 22.6% または 25.0% の死亡予測であった。

HEV に起因する劇症肝炎数は 2011 年も 2 例と少数であったが、急性肝不全症例としては 5 例でいずれもが人工肝補助やステロイドパルス療法などで救命された。特殊な抗ウイルス療法剤の投与の報告はなかった。現在はまだ少数であるが、急性肝不全症例のデータを蓄積して、改めて E 型肝炎の動向を解析する必要がある。

昨年度には、1998 年以降に発症した A 型と E 型の劇症肝炎を対象にして、生存例と死亡例の 2 群に分け、2003 年以前と 2004 年以降を比較したが、2004 年以降に男性の比率と平均年齢が有意に高いこと、また死亡例では基礎疾患を有する症例の比率の高いことも改めて確認された。その結果を元に、本年度は、どの基礎疾患が内科的治療の予後に寄与するのかを検討した。その結果、A 型劇症肝炎では糖尿病を有する症例で有意に予後が不良であることが示された。E 型劇症肝炎では、症例数が少なく、差を認めなかった。糖尿病を有する高齢者では、A 型肝炎予防のため、A 型肝炎ワクチンの接種を推奨する根拠になる結果と思われた。

E. 結 語

HAV に起因する急性肝不全は昨年とほぼ同数の登録があり、急性肝炎の登録数は減っていたことから、急性肝不全の発生頻度は増加している可能性がある。98 年から 2010 年までの A 型劇症肝炎において、糖尿病を有する症例は、有意に内科的治療の予後が不良であった。糖尿病を有する高齢者には、A 型肝炎ワクチンの接種が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. J Gastroenterol. 2012; 47: 664-677.

2. 学会発表：

- 1) 中山伸朗, 持田 智. わが国における急性肝不全の実態：新たな診断基準に準拠した全国調査の成績. 第 54 回日本消化器病学会大会, 神戸, 2012 年 10 月 11 日.

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

その他：なし

表1. HAVに起因する急性肝不全の背景因子 - 2011年 -

全例, PT40%以下に低下し,
従来の劇症肝炎の診断

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(12)	急性型 (3)	亜急性型(0)
男:女	11:1	2:1	
年齢	47.4 ± 12.7	56.3 ± 13.1	
HBVキャリア(%)	1/12 (8.3)	0/3 (0.0)	
基礎疾患(%)	6/12 (50.0)	3/3 (100.0)	
薬物歴(%)	7/11 (54.5)	3/3 (100.0)	
予後 (生存率)	12/12 (100)	2/3 (67.0)	P=0.063
合併症数	0.25 ± 0.45	1.00 ± 1.00	

表2. HAVに起因する急性肝不全の背景因子 - 2011年 -
急性肝不全・診断時の測定値

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(12)	急性型 (3)	亜急性型(0)
AST	8844 ± 4836	8763 ± 7407	
ALT	6186 ± 2452	4638 ± 4245	
総ビリルビン	3.7 ± 1.9	3.5 ± 3.0	
血小板数	12.9 ± 4.6	16.9 ± 9.1	
PT(%)	37.5 ± 11.7	38.3 ± 5.5	
PT-INR	2.00 ± 0.59	1.88 ± 0.23	

表3. HEVに起因する急性肝不全の背景因子 - 2011年 -

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
性別	男	男	男	男	男
年齢	42	58	69	64	62
病型	非昏睡型	非昏睡型	非昏睡型	昏睡型急性	昏睡型急性
基礎疾患	無	無	有	有	無
薬物歴	有	無	有	有	無
予後	生存	生存	生存	生存	生存
合併症数	0	0	0	1	2
HEV診断法	PCR, IgA抗体	PCR	PCR	PCR	IgA抗体

表4. 劇症肝炎・LOHF患者の内科的治療の予後に寄与する因子
- 98～2010年 - ロジスティック回帰分析

	有意確率	オッズ比	95%信頼区間	
高血圧症	0.001	2.698	1.486	4.900
糖尿病	0.361	1.335	0.718	2.482
造血器腫瘍	0.001	30.811	4.223	224.797
固形癌	0.017	2.621	1.188	5.783
心血管疾患	0.241	1.659	0.712	3.868
リウマチ疾患	0.022	3.518	1.204	10.286
精神疾患	0.62	0.549	0.203	1.040
脂質異常症	0.088	0.467	0.195	1.120
消化器疾患	0.813	0.887	0.329	2.392
呼吸器疾患	0.182	0.500	0.180	1.385
甲状腺機能異常	0.407	0.595	0.174	2.030
慢性腎疾患	0.320	1.942	0.525	7.175
脳卒中	0.175	2.924	0.621	13.777
高尿酸血症・痛風	0.527	0.649	0.170	2.477
泌尿器疾患	0.394	2.650	0.281	24.962

表5. 劇症肝炎・LOHF患者における成因別の糖尿病の有無と内科的治療による死亡率 - 98～2010年 -

糖尿病	A型	B型急性感染	B型キャリア	C型	E型	薬物性	自己免疫性	成因不明
あり	71.4% (5/7)	66.7% (8/12)	90.9% (10/11)	0.0% (0/1)	100% (1/1)	85.7% (6/7)	75.0% (1/4)	61.5% (8/13)
なし	22.2% (12/54)	50.2% (107/213)	81.1% (116/143)	42.9% (6/14)	33.3% (2/6)	64.3% (72/112)	80.0% (60/75)	66.2% (188/284)

p<0.01

表6. A型劇症肝炎・LOHF患者における糖尿病以外基礎疾患の有無と内科的治療による死亡率 - 98～2010年 -

	高血圧	脂質異常症	消化器疾患	固形癌	心血管疾患
あり	33.3% (2/6)	25.0% (1/4)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)
なし	27.3% (15/55)	28.1% (16/57)	28.3% (17/60)	28.3% (17/60)	28.3% (17/60)

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)
経口感染によるウイルス性肝炎 (A 型及び E 型)の
感染防止、病態解明、遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成 24 年度分担研究報告書

日本における 2012 年の A 型肝炎の分子疫学的解析および A 型肝炎のリスクアセスメント

研究分担者 石井孝司 (国立感染症研究所ウイルス第二部)

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 347 人の患者発生を見た。本研究では、2010 年、2011 年に引き続き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。2010 年の流行の主要な原因となった、東南アジア由来と考えられる株による発生は 2012 年には見られなかった。また、genotype IIIA については 2010 年、2011 年に引き続き検出されている。

また、A 型肝炎は 4 類感染症に分類され、すべての医師は患者が発生するたび、最寄りの保健所に届け出ることが義務づけられている。この届出をもとに感染症発生動向調査が実施される。2008-2012 年の A 型肝炎届出数を集計し、患者の性別、年齢、渡航歴などから、A 型肝炎感染リスクを調査した。

<研究協力者>

清原知子 (国立感染症研究所ウイルス第二部)

多田有希 (国立感染症研究所感染症情報センター)

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、2010 年の A 型肝炎患者数は最終的には 347 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 型肝炎の全国的なサーベイランスシステムを構築し、ウイルス (HAV) ゲノムの塩基配列情報を基に分子疫学的な解析を行っている。本年は、昨年に引き続き 2012 年の A 型肝炎の日本における発生状況について分子疫学的解析を行い、流行状況の調査を行った。また、2008-2012 年の A 型肝炎届出数を集計し、患者の性別、年齢、渡航歴などから、A 型肝炎のリスクアセスメントを行った。

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 日に医薬品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。

感染症法の 4 類感染症として報告された A 型肝炎症例の報告内容 (診断日、性別、年齢、感染地域等) から A 型肝炎の感染リスクを調査した。本研究では、2013 年 1 月 10 日現在のデータを用いた。調査期間は 2008 年～2012 年とした。

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。また、本研究では個人を特定できるデータは含まれていない。

C. 研究結果

2012 年の A 型肝炎の分子疫学的解析

2012 年は現在までに 28 株の解析を行った。IA が 21 株、IB が 2 株、IIIA が 4 株、IIIB が 1 株であった。図 1 に赤で示したのが本年に検出された株である。野田市で発生した家族内感染では 6 人が発症している。日本に常在する IA 株 (IA-1) によると考えられる。

2010 年に multi-location outbreak の主な原因となった東南アジア由来と考えられる株 (IA-2) は、2011 年には静岡県で 1 例報告されたのみ (他に類似配列が佐賀県で 2 例報告されている) で、2012

年には見つかっていないことから、日本に定着せずにほぼ消失したものと考えられる。

2008年から2012年までの患者報告数

2008年から2012年の患者報告数は、合計963人、年平均約200人であった(表1)。2010年は同一株によると考えられる感染が広範囲に発生する multi-location outbreak が2件あり、患者数は最も多い347人であった。患者平均年齢は2008年から2012年の順に、45.8歳、41.2歳、45.7歳、46.8歳、43.1歳(全年平均は44.9歳)であった。

5年間の合計報告数963人のうち、男性562人、女性401人で、総人口と比較すると有意に男性が多かった。年齢別に見ると、40代、50代、60代で男女間の有意差が認められた($p<0.05$) (図2)。

海外感染例の解析

発症前に渡航歴があり海外感染が疑われた患者報告数は2008-2012年累積で241人(25.0%)であった(表2)。国内で multi-location outbreak があった2010年(15.0%)を除くと、各年22.9-36.1%で推移しており、A型肝炎患者のおよそ1/4~1/3は海外で感染したものと推察された。患者渡航先のほとんどは日本とは衛生環境が異なる発展途上国又は新興国であった(表3)。HAV常在地域の南インド、東南アジアが多く、2008~2009年を中心にA型肝炎が流行した韓国も上位を占めていた(表2)。また、患者の中には団体旅行や家族旅行で集団発生した例もあった。

海外感染例を年齢別に見ると0-9歳の小児(40.5%)と20代(46.0%)の海外感染率が高かった(表4)。

D. 考察

2010年の全国的な multi-location outbreak の主要な原因となった IA-2 のクラスターに属する株は、2012年には全く検出されなかった。このクラスターに属する株は同一の感染源から何らかの理由で2010年に全国に拡散して広域流行をおこしたが、二次的な拡大はせずに収束し、2011年にはほぼ消失したものと推定される。

Genotype IIIA は今年も検出されており、引き続き注意が必要と考えられる。IIIB は昨年は宮城県で1株、今年は北海道で1株が検出された。また、11月にエジプトツアー客2名が急性A型肝炎を発症し、配列が解析できた1名の genotype は IB であった。

日本は世界的に見てもA型肝炎が少ない地域であり、年間A型肝炎報告数は約200人(0.16対10万人)であった。患者は男性が多く、特に40-60代は男性の方が女性より有意に多い。平成23年家計調査(統計局)の単身者の食費における外食率の割合は35歳~59歳の男性41%、女性28.4%と大きく差がある(表5a)。また、外食産業の統計(表5b)でも、男性の外食頻度(週3.5回)は女性のそれより(週2.4回)多く、特に普段の昼食と接待では男性は女性の約2倍の頻度であった。接

待においては40、50代男性の頻度は週0.135回、女性は0.04回とその差が顕著であった。海外では男性同性愛者(MSM)間のA型肝炎流行も問題となっている。性感染症であるHIV感染の好発年齢は20-40代であり(表5c)、A型肝炎で男女差が見られる年齢とはずれていることから、日本では食生活の影響の方が大きいと考えられる。

A型肝炎は渡航者感染症でもあり、今回の調査では、感染者の1/3から1/4は海外での感染疑いであることが明らかになった。従来、感染リスクが高いと言われてきた東南アジアに加えて、インド、パキスタンなどの南アジア、HAV流行が起こった時期の韓国なども感染リスクが高かった。団体旅行、家族旅行における集団発生もあり、届出報告の聞き取りに旅行形態も加えると後の解析に役立つ。海外感染率をもっとも高いのは20代であった。これは若者が好む旅行形態(渡航先、リーズナブルなホテル、現地の食事、バッグパッカー等)の影響が考えられる。意外なことに、0-9歳の子供も海外感染率が多かった。幼児の場合、外国籍の親とともに里帰りをするケースがあり、大人の旅行者より渡航先の環境に密着した生活をおくることが原因と推察される。一般的に子供は不顕性感染が多く、今回の調査で報告されている以上の感染者が存在していると思われる。子供を介して家族内の大人に感染を拡げるおそれもあり、流行予防のために一刻も早いA型肝炎ワクチンの小児適用拡大が望まれる。

E. 結論

2010年の流行の主な原因となった株(IA-2)は2011年にはほとんど見られず、日本には定着せずに消失した可能性が示唆されるが、引き続き注意を払う必要がある。IIIA は2012年も検出されており、日本への定着が懸念される。ウイルスの分子疫学的な解析は流行状況把握の上で有用であり、今後もこのようなサーベイランスシステムを継続していくことは極めて重要であると考えられる。

A型肝炎は年間患者報告数200人程度の、日本では稀な病気であるが、その一方で、2010年には multi-location outbreak が発生し、年間患者数は350人弱、そのうち7人の死亡が報告されるなど、ワクチンがありながら社会的影響は大きい。今回の調査の結果、A型肝炎感染のリスクファクターとして、外食頻度と海外旅行が指摘された。外食については、食品取扱従事者へのより一層の衛生管理指導、流行地からの輸入食材の取扱い、病気に関する知識、ワクチン等予防法の情報提供が必要である。海外旅行については、HAV常在地及び流行地域の迅速な把握と疾病情報、予防法の提供、渡航前に余裕を持ってワクチン接種を完了できるように、旅行計画そのものにワクチン接種を組み込むような情報発信が望ましい。また、A型肝炎

炎全数報告の徹底と聞き取り調査の充実もリスクアセスメントには不可欠である。

全国サーベイランス共同研究者

吉崎佐矢香、佐藤知子、島田智恵、中村奈緒美、中島一敏（国立感染症研究所）
野田 衛、上間 匡（国立医薬品食品衛生研究所）
筒井理華（青森県）青木洋子（山形県）関根雅夫（仙台市）齊藤哲也（新潟市）原 孝（茨城県）
山崎彰美（柏市）篠原美千代（埼玉県）新開敬行（東京都）涌井 拓（千葉県）清水英明（川崎市）
宇宿秀三（横浜市）大沼正行（山梨県）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）飯島義雄（神戸市）川西伸也（姫路市）榎原啓子（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. 論文発表

1. Kanda T., Wu S., Kiyohara T., Nakamoto S., Jiang X., Miyamura T., Imazeki F., Ishii K., Wakita T. and Yokosuka O. Interleukin 29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunology*, 25: 379-386 (2012)
2. Tominaga A., Kanda T., Akiie T., Komoda H., Ito K., Abe A., Aruga A., Kaneda S., Saito M., Kiyohara T., Wakita T., Ishii K., Yokosuka O. and Sugiura N. Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: application of molecular epidemiology. *Hepatology Research*, 42: 828-834 (2012)
3. Miyamura T., Ishii K., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, 42: 248-253 (2012)
4. Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. *Hepatology International*. 6: 292 (2012)
5. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Journal of Clinical Virology*, 53, 219-224 (2012)
6. 石井孝司、清原知子 A型肝炎ワクチン *BIO Clinica* 28: 25-29 (2013)
7. 石井孝司 A型肝炎/E型肝炎ウイルス 小児

科臨床 65: 1380-1390 (2012)

8. 石井孝司 2010年春季のA型肝炎の diffuse outbreak の分子疫学的解析 *消化器内科* 54: 233-238 (2012)

2. 学会発表

1. Ishii K., Kanda T., Sugiura N., Kiyohara T., Yoshizaki S., Nakamura N., Shimada T., Nakashima K., Tada Y., Yokosuka O., Wakita T. and Noda M. Epidemiological and genetic analysis of hepatitis A between 2010 and 2011 in Japan. 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases. Shanghai, China. June 22-25, 2012
2. Li T.C., Yoshimatsu K., Yasuda S., Arikawa J., Kataoka M., Ami Y., Suzuki Y., Ishii K., Takeda N. and Wakita T. Antigenicity and infectivity of rat hepatitis E virus. The 9th Japan-China International Conference of Virology. Sapporo, Japan, June 12-13, 2012
3. Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Taipei, Taiwan, February 16-19, 2012.
4. 原田誠也、西村浩一、李 天成、石井孝司、田中智之、野田 衛：熊本県におけるイノシシ、シカ及びブタの E 型肝炎ウイルス汚染実態調査と分子疫学的解析：第 60 回日本ウイルス学会、平成 24 年 11 月、大阪
5. 塩田智之、李 天成、吉崎佐矢香、武田直和、脇田隆字、石井孝司：E 型肝炎ウイルス生活環におけるカプシド蛋白 C 末端 52 アミノ酸の機能解析、第 60 回日本ウイルス学会、平成 24 年 11 月、大阪
6. 清原知子、Niroshana Dahanayaka、脇田隆字、石井孝司：スリランカにおける A 型肝炎の流行（2009-2010 年）、第 16 回日本渡航医学会、平成 24 年 7 月、大阪

G. 知的所有権の取得状況

なし

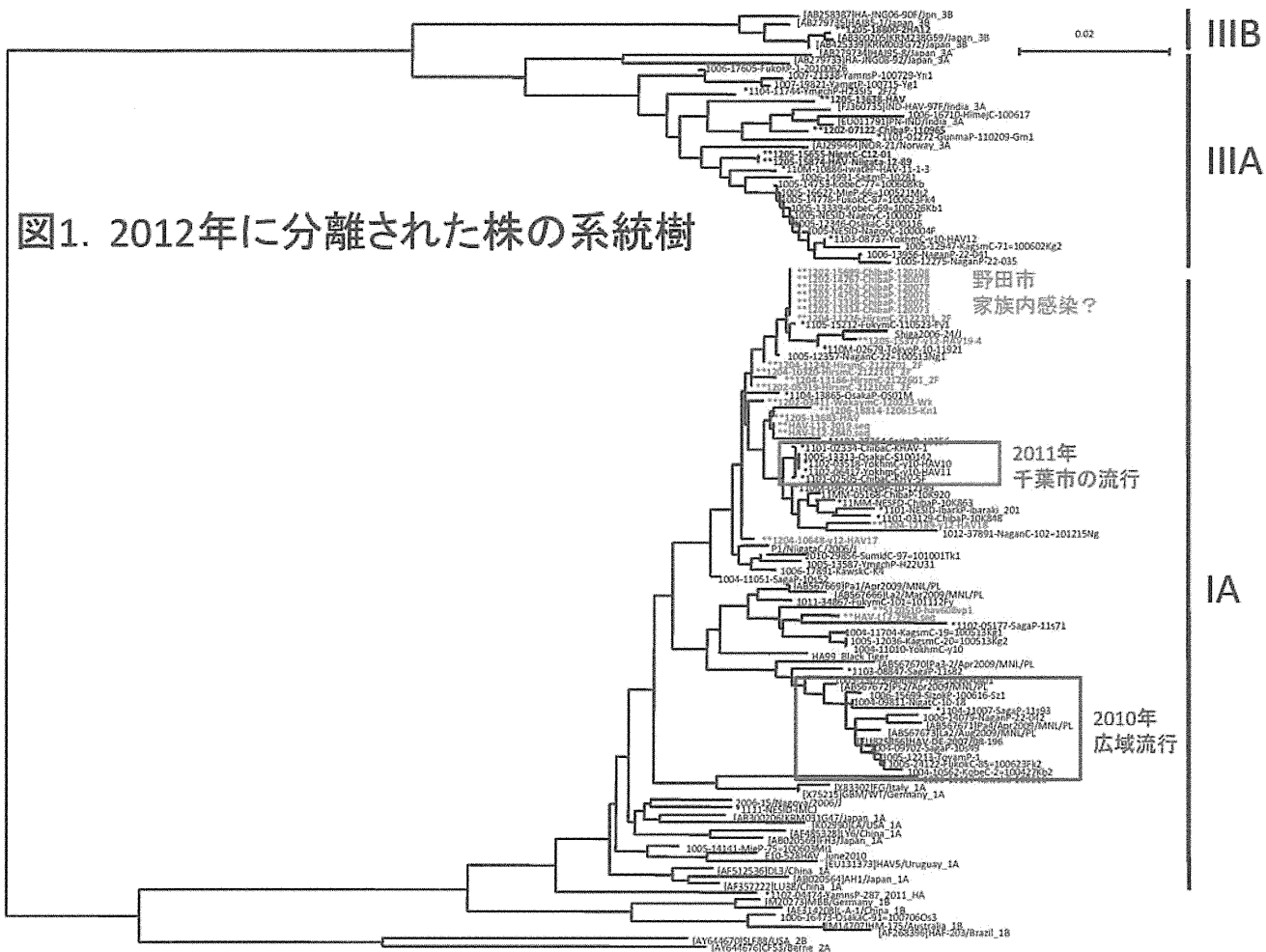


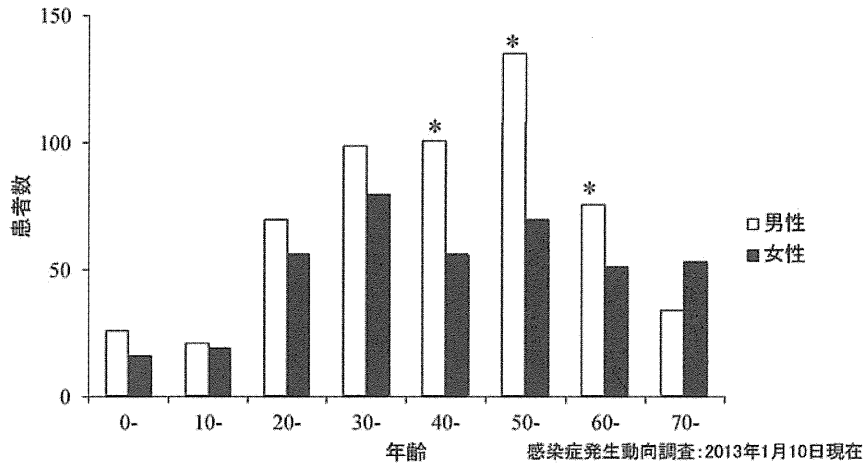
図1. 2012年に分離された株の系統樹

表1. A型肝炎患者報告数 (2008—2012年)

調査年	2008			2009			2010			2011			2012		
	総数	男性	女性	総数	男性	女性	総数	男性	女性	総数	男性	女性	総数	男性	女性
0-	3	2	1	6	4	2	12	7	5	8	8	0	13	5	8
10-	11	8	3	6	4	2	11	3	8	5	2	3	7	4	3
20-	22	11	11	18	10	8	44	20	24	18	14	4	24	15	9
30-	29	16	13	28	15	13	60	34	26	34	18	16	28	16	12
40-	30	19	11	15	9	6	64	40	24	26	17	9	22	16	6
50-	37	23	14	27	18	9	81	56	25	36	25	11	24	13	11
60-	19	11	8	7	4	3	53	30	23	25	18	7	23	13	10
70-	9	4	5	5	2	3	14	6	8	15	5	10	12	7	5
80-	8	5	3	3	0	3	6	3	3	6	2	4	4	0	4
90-	1	0	1	0	0	0	2	0	2	1	0	1	1	0	1
合計	169	99	70	115	66	49	347	199	148	174	109	65	158	89	69

感染症発生動向調査:2013年1月10日現在

図2. 年齢・性別A型肝炎患者報告数
(2008—2012年累計)



- 5年間の合計患者数は男性562人、女性401人で有意に男性が多かった。
- 年齢別に見ると、40、50、60代で男女差有り (* $p < 0.05$)

表2. 海外感染例

年	2008	2009	2010	2011	2012
患者報告数	169	115	346	175	158
海外感染者 (%)	36.1	33.9	15.0	22.9	31.0
上位渡航先※	インド 韓国 フィリピン パキスタン カンボディア インドネシア タイ ネパール	韓国 東南アジア 南アジア アフリカ 南米 中央アジア	インド 韓国 インドネシア タイ フィリピン 中国	インド フィリピン 韓国 カンボジア 中国 東南アジア	フィリピン インド パキスタン インドネシア エジプト ペルー

※ 3人以上は国別、2人以下は地域別集計を示す
* 集団感染(ツアー、家族内)を含む

感染症発生動向調査: 2013年1月10日現在

表3. 渡航先一覧(1)

報告年(全患者数)	地域	国名(患者数)	
2008 (61)	アジア	南アジア	インド(21)、パキスタン(4)、ネパール(1)
		東南アジア	フィリピン(6)、カンボジア(3)、インドネシア(3)、マレーシア(1)
		東アジア	韓国(8)、中国(1)、
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
		2か国以上	インド/ネパール(2)、タイ/カンボジア(1)、タイ/ロシア(1)、ウガンダ/ケニア(1)、インド/スペイン/トルコ(1)、中国/パキスタン/タイ(1)
	アメリカ大陸	南米	ボリビア(2)
		中米	ホンジュラス(1)
	中近東		アフガニスタン(1)
	アフリカ		エジプト(1)
	2か国以上		インド/ネパール(2)、タイ/カンボジア(1)、タイ/ロシア(1)、ウガンダ/ケニア(1)、インド/スペイン/トルコ(1)、中国/パキスタン/タイ(1)
2009 (39)	アジア	東アジア	韓国(9)、中国(1)
		南アジア	インド(3)、パキスタン(2)、
		東南アジア	インドネシア(1)、カンボジア(1)、タイ(1)、フィリピン(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(2)、カザフスタン(1)
		2か国以上	韓国/インドネシア(1)、韓国/ベトナム(1)、韓国/ハワイ(1)、ネパール/ハワイ(1)、モロッコ/スペイン(1)、オランダ/スペイン/フランス(1)、ラオス/タイ/ベトナム(1)、ルーマニア/シンガポール/イギリス(1)
	アフリカ	南米	ウガンダ(1)、エジプト(1)、マラウイ(1)、モザンビーク(1)
		中米	グアテマラ(1)
	オセアニア		オーストラリア(1)、グアム(1)
	アメリカ大陸	南米	アルゼンチン(1)、ブラジル(1)
		中米	グアテマラ(1)
2か国以上		韓国/インドネシア(1)、韓国/ベトナム(1)、韓国/ハワイ(1)、ネパール/ハワイ(1)、モロッコ/スペイン(1)、オランダ/スペイン/フランス(1)、ラオス/タイ/ベトナム(1)、ルーマニア/シンガポール/イギリス(1)	
2010 (52)	アジア	南アジア	インド(9)、パキスタン(2)、バングラデシュ(2)、スリランカ(1)
		東アジア	韓国(6)、中国(2)、モンゴル(2)
		東南アジア	フィリピン(4)、インドネシア(4)、タイ(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(1)、カザフスタン(1)
		2か国以上	エチオピア(2)、スーダン(1)
	アフリカ	南米	ペルー(1)
		中米	ドミニカ(1)、メキシコ(1)
	ロシア		ロシア(2)
	ヨーロッパ	西欧	ベルギー(1)
	2か国以上		インド/ネパール(1)、タイ/カンボジア(1)、トルコ/エジプト(1)、トルコ/タジキスタン(1)、ペルー/ボリビア(1)、インド/タイ/ネパール(1)、ナミビア/ジンバブエ/南アフリカ(1)、中国/タイ/ベトナム/カンボジア/ラオス(1)

表3. 渡航先一覧(2)

報告年(全患者数)	地域	国名(患者数)	
2011 (40)	アジア	南アジア	インド(9)、パキスタン(1)
		東南アジア	フィリピン(6)、カンボジア(3)、インドネシア(2)、ミャンマー(1)、タイ(1)、シンガポール(1)
		東アジア	韓国(5)、中国(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
		2か国以上	グアム(1)、サイパン(1)、バブアニューギニア(1)
	オセアニア		グアム(1)、サイパン(1)、バブアニューギニア(1)
	アメリカ大陸	南米	ブラジル(1)、ボリビア(1)
	ヨーロッパ	南欧	イタリア(1)
	その他		渡航先不明(1)
	2か国以上		ミャンマー/タイ(1)、中国/台湾/フィリピン(1)
2012 (49)	アジア	南アジア	インド(7)、パキスタン(7)、スリランカ(1)、バングラデシュ(1)、ネパール(1)
		東アジア	韓国(1)
		東南アジア	フィリピン(9)、インドネシア(2)、タイ(2)、カンボジア(1)、マレーシア(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
		2か国以上	エジプト(3)、ブルキナファソ(2)、ガーナ(1)、ケニア(1)
	アフリカ		エジプト(3)、ブルキナファソ(2)、ガーナ(1)、ケニア(1)
	アメリカ大陸	南米	ペルー(3)
	オセアニア		サイパン(1)、バヌアツ(1)
	ヨーロッパ	西欧	フランス(1)
	2か国以上		インドネシア/ベトナム(1)、ギニア/セネガル(1)

感染症発生動向調査：2013年1月10日現在

表4. 年齢別海外感染リスク
(2008-2012年累計)

年齢	0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	総数
年齢別患者数	42	40	126	179	157	205	127	87	963
海外感染者数	17	6	58	60	36	43	19	2	241
(%)	40.5	15.0	46.0	33.5	22.9	21.0	15.0	2.3	25.0

感染症発生動向調査：2013年1月10日現在

表5a. 単身者の年齢階級別外食率
(金額ベース)

	平均	～34歳	35～59歳	60歳～
平均	32.5	54.8	37.1	20.1
男性	41.5	59.2	41.0	27.2
女性	22.8	45.3	28.4	16.5

平成23年家計調査(総務省統計局)をもとに集計

表5b. 外食頻度(1週間あたり)

	男性					女性				
	20代	30代	40代	50代	60代	20代	30代	40代	50代	60代
朝	0.29	0.25	0.37	0.25	0.12	0.16	0.12	0.13	0.08	0.18
ふだん昼	1.44	1.41	1.25	1.48	0.89	0.84	0.58	0.57	0.51	0.55
ゆっくり昼	0.48	0.36	0.26	0.29	0.29	0.45	0.37	0.34	0.33	0.42
ふだん夜	0.71	0.57	0.54	0.50	0.34	0.54	0.41	0.36	0.24	0.30
ゆっくり夜	0.52	0.38	0.29	0.35	0.23	0.52	0.35	0.24	0.23	0.22
接待	0.12	0.14	0.11	0.16	0.07	0.08	0.06	0.04	0.04	0.04
その他(喫茶)	0.53	0.53	0.55	0.67	0.57	0.58	0.55	0.49	0.52	0.62

ぐるなび外食ライフスタイル調査2009より

表5c. HIV感染者数
(2008-2010年累計)

年齢	男性	女性
0-	1	1
10-	44	1
20-	858	24
30-	1104	32
40-	484	24
50-	238	14
60-	119	17
合計	2848	113

厚生労働省平成22年
エイズ発生動向年報より集計

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
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成24年度分担研究報告書

A型肝炎ウイルスの塩基多様性と重症化に関する研究

研究分担者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学・教授

研究要旨：2011年に千葉市内ですし店が感染源となったA型肝炎の集団発生症例から得られた血清中HAVの5'非翻訳領域の塩基多様性と重症化の関連の有無について次世代シーケンサーを用いて比較検討した。重症型と非重症型において明らかな差異は見られなかった。しかしこの方法は集団感染例と非集団感染例の鑑別に役立つ可能性が示唆された。またインターフェロンλ1(IFNL1)のHAV増殖に関する影響に関してHAVレプリコンおよびHAVを用いてそれぞれ検討した。IFNL1はHAVレプリコンおよびHAV増殖の抑制に有用であることを明らかにした。

<研究協力者>

神田 達郎 (同消化器・腎臓内科学・講師)
石井 孝司 (国立感染症研究所・研究員)
清原 知子 (国立感染症研究所・ウイルス第二部・主任研究官)

A. 研究目的

A型肝炎ウイルス(HAV)は急性肝炎の主要な原因の一つであり、時に劇症肝炎を含む重症肝炎の原因となり、致命的となることが知られている。近年、公衆衛生環境の改善に伴いA型肝炎の発生は減少傾向であったが、2011年に千葉市内ですし店が感染源となったA型肝炎の集団発生事例がみられた。本研究では、今回経験した一つの感染源から発症したA型肝炎の5'非翻訳領域の塩基多様性と重症化の関連の有無の解析を行なうと共に新たな治療薬剤の開発を行なうことを目的とした。

B. 研究方法

1) 2011年に千葉市内ですし店が感染源となったA型肝炎の集団発生事例から得られたA型肝炎ウイルス(HAV)の5'非翻訳領域を重症型と非重症型で比較することにより、この領域の塩基多様性とA型肝炎の重症化と関連を明らかにすることを目的に、使用可能な患者16名の血清からRNAを抽出し、FastStart high fidelity PCR system (Roche)を用いて、5'非翻訳領域約500 ntのNested PCRを行った。この一部のPCR産物を用いてコントロールプラスミドを作成した。また次世代シーケンサーRoche/454 GS Junior sequencerを用いてUltra-deep sequencesを検討した。解析はGS Amplicon Variant Analyzer Version 2.7を用いて行なった。

2) インターフェロンλ1(IFNL1)[インターロイキン29(IL29)]のHAV増殖に関する影響に関してHAVレプリコン(HuhT7細胞)およびHAV(GL3細胞)

胞)を用いてそれぞれ検討した。

倫理面への配慮：血清の解析に関しては千葉大学医学部倫理委員会に申請(No.1160)し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、提供試料、個人情報厳格に管理保存する。また、一般論として弱者、女性、少数民族の疫学調査等を行う場合は倫理上十分配慮している。

C. 研究結果

- 1) 次世代シーケンサーによる検討では 10^3 copies, 10^4 copiesのプラスミドDNAをテンプレートにした場合変異は検出されなかった。非重症型では19箇所(20個)の塩基置換および3箇所(3個)の塩基挿入がみられた。重症型では4箇所(4個)の塩基置換がみられた。
- 2) 集団感染例以外の症例の塩基配列と次世代シーケンスを用いて比較検討すると明らかな差異が認められた。
- 3) IL29 100 ng/mLはHuhT7細胞におけるHAVレプリコンの増殖を22.8%抑制した。またIL29 250 ng/mLおよび500 ng/mLにより細胞障害性を示さずにGL37細胞におけるHAV KRM003株の増殖を抑制する傾向がみられた。

D. 考察

今回次世代シーケンサーを用いてA型肝炎集団感染例におけるHAVの5'非翻訳領域の比較を行なった。重症化を示唆する塩基変異は認められなかった。また重症型と非重症型において明らかな差異は見られなかった。またこの方法は集団感染例と非集団感染例の鑑別に役立つ可能性が示唆された。今後の更なる検討が必要であると考えられた。

一方IFNL1によりHAVレプリコンを用いた検

討では HAV の増殖抑制もみられた。今後 HAV をより特異的に抑制する機序の解明および薬剤の開発が必要であると考えられた。

E. 結論

次世代シーケンサーを用いて A 型肝炎集団感染例における HAV の 5'非翻訳領域の比較を行なった。IFNL1 は HAV レプリコンおよび HAV 増殖の抑制に有用であることを明らかにした。

E. 研究発表

- 1) Yan J, Kanda T, Wu S, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan. *Hepatol Res.* 2012 Oct;42(10):974-81.
- 2) Tominaga A, Kanda T, Akiike T, Komoda H, Ito K, Abe A, Aruga A, Kaneda S, Saito M, Kiyohara T, Wakita T, Ishii K, Yokosuka O, Sugiura N. Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: Application of molecular epidemiology. *Hepatol Res.* 2012 Aug;42(8):828-34.
- 3) Kanda T, Wu S, Kiyohara T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Imazeki F, Ishii K, Wakita T, Yokosuka O. Interleukin-29 suppresses hepatitis a and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunol.* 2012 Oct;25(5):379-86.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特になし

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
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成24年度分担研究報告書

ヒト・動物・食品からのA型及びE型肝炎ウイルス検出と塩基配列解析

研究分担者 新井雅裕 (東芝病院・研究部/消化器内科) (病院長)

研究要旨：1. 沖縄に於ける HEV 感染の重要な reservoir animals のひとつがマンガースであることを、再調査に依り確認した。2. 山口県内臨床例から採取された genotype 4 HEV 株が、日本国内から報告された株よりは寧ろ中国旧満州地域の HEV 株と近似していたことにより、日本土着 HEV の出自は極めて多様であることが改めて示唆された。3. 患者血清由来 HAV の物理化学的性状解析により、血中の HAV 粒子の大半はヴィリオン表面がリポドで被覆され、抗原エピトープが抗体によって認識され得ない所謂「non-neutralizable form」の形で存在することが分った。

〈研究協力者〉

高橋和明 (東芝病院・研究部、主任研究員)
アクバル (東芝病院・研究部、主任研究員)
藤原有希 (東芝病院・研究部、研究員)
鈴木美幸 (東芝病院・研究部、事務員)
矢野満美子(東芝病院・研究部、事務員)
三代俊治 (東芝病院・研究部、部長)
沖田幸祐 (下関厚生病院)
中村正治 (沖縄県中央食肉衛生検査所)
佐久川廣 (社会医療法人かりゆし会
ハートライフ病院)

他

A. 研究目的

感染宿主生物 (ヒトと動物) 及び其れを取り巻く環境 (食品を含む) から A 型及び E 型肝炎ウイルスゲノムを採取し塩基配列を解析することにより、両ウイルスの遺伝的多様性に關する理解の深化、感染経路の解明、感染防止対策の立案、重症化リスク予知の精度向上等に役立てることを期した。

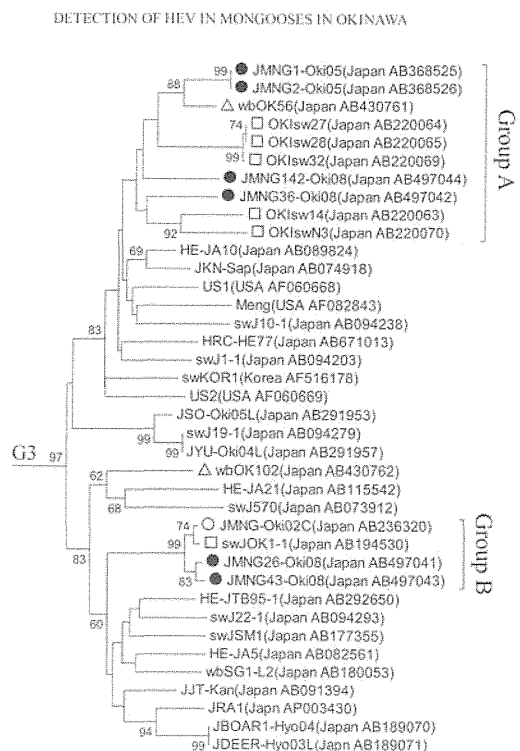
B. 研究方法

次項 (C. 研究結果及び考察) で述べる。

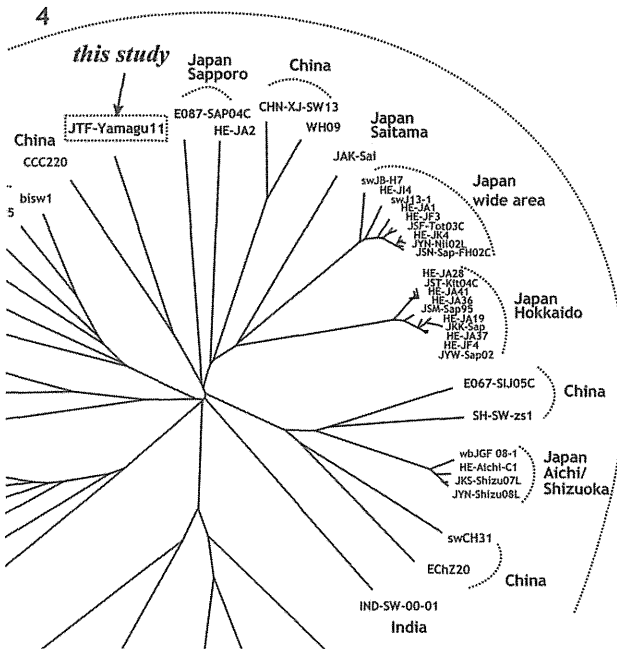
倫理面への配慮：主治醫から解析擔當者への檢體及び臨牀情報等の送付乃至受け渡しに際しては、被験者氏名のコード化処理が行なわれ、解析擔當者から主治醫への解析結果フィードバックに際してもコード化された ID が用いられた。デコード (=被験者氏名と解析データの再連結) は主治醫のみの責任で行なわれた。

C. 研究結果及び考察

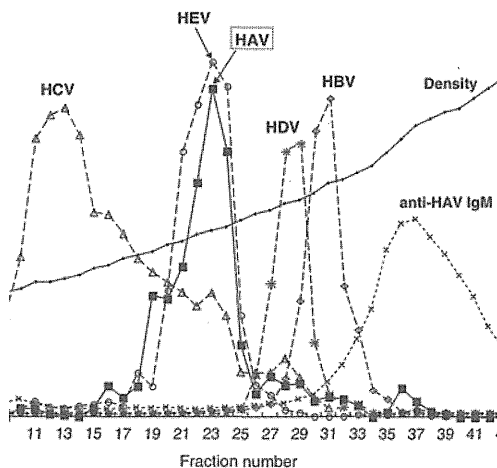
1) 【動物からの HEV ゲノム解析】：沖縄の野生マンガース 209 頭中の 6 頭から HEV RNA を採取し遺伝子解析を行なったところ genotype 3a と 3b の二群に別れ、そのうち 3b に属した株は既報の沖縄マンガース株および沖縄ブタ株と近似していた。これにより、沖縄に於ける HEV 感染の重要な reservoir animals のひとつがマンガースである可能性が更に高まった。



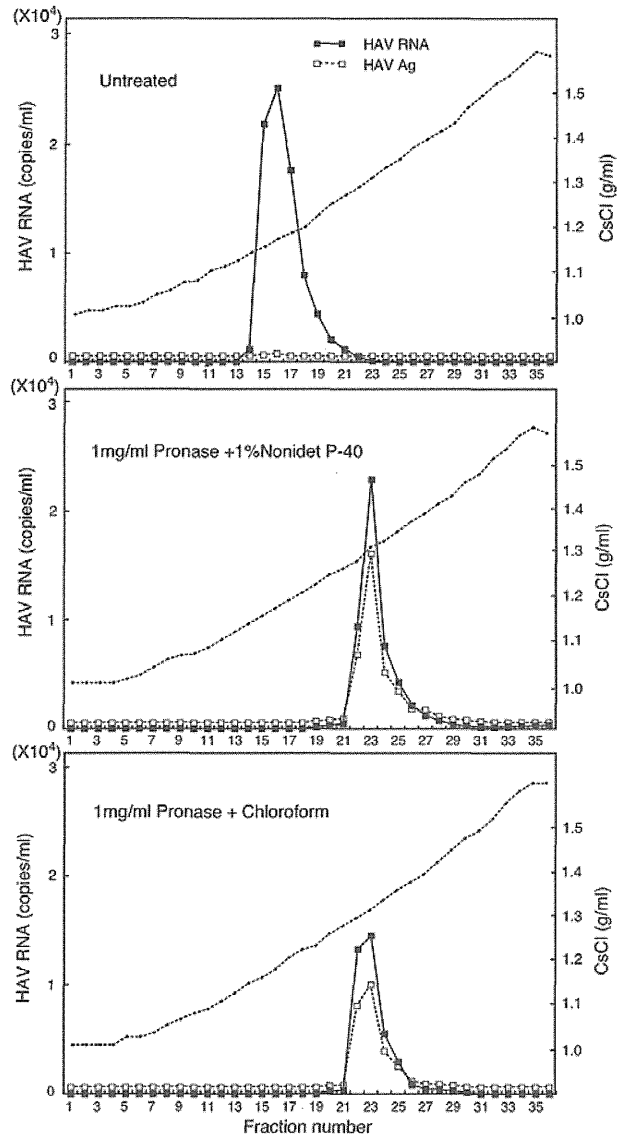
2) 【臨床例からの HEV ゲノム解析】：日本国内で見つかる genotype 4 HEV よりは寧ろ中国の長春株に近似する株 (JTF-Yamagu11, AB698654) が山口県の症例から見つかった。



3) 【血清中 HAV の物理化学的性状分析】：塩化セシウム密度勾配遠心、免疫沈降、レクチン吸着、界面活性剤処理等により、A 型肝炎ウイルスのヴィリオン本体及び其の表面に存在する付着物の性状解析を試み、興味深い結果が得られた。即ち嘗て Stan Lemon が cell cultured HAV で観察した如く (JGV 1985)、患者血中に存在する HAV にも「表面が脂質で被覆されている為抗体で中和され得ない粒子 non-neutralizable HAV particle (比重=1.17)」が存在した。



図説明：血中 HAV の比重は HCV よりは高いが、HDV や HBV よりは低く、血中 HEV とほぼ同等だった (塩化セシウム密度勾配遠心)。



図説明：血中 HAV を蛋白分解酵素と界面活性剤 (あるいは有機溶媒) で処理すると、浮上密度が 1.17 から 1.31 へシフトした。

D. 結論

1. 沖縄に於ける HEV 感染の重要な reservoir animals のひとつはマングースである。
2. 日本国内に存在する genotype 4 HEV は diversity が極めて高く、中には中国株 (満州株) に近いものもある。
3. HAV は感染宿主の血中に non-neutralizable form で存在する。

E. 研究発表

1. Miyashita K, Kang JH, Saga A, Takahashi K, Shimamura T, Yasumoto A, Fukushima H, Sogabe S, Konishi K, Uchida T, Fujinaga A, Matsui T, Sakurai Y, Tsuji K, Maguchi H, Taniguchi M, Abe N, Fazle Akbar SM, Arai M, Mishiro S. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic

food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. Hepatol Res. 2012 Sep;42(9):870-8..

2. Nakano T, Takahashi K, Pybus OG, Hashimoto N, Kato H, Okano H, Kobayashi M, Fujita N, Shiraki K, Takei Y, Ayada M, Arai M, Okamoto H, Mishiro S. New findings regarding the epidemic history and population dynamics of Japan-indigenous genotype 3 hepatitis E virus inferred by molecular evolution. Liver Int. 2012 Apr;32(4):675-88..
3. Nidaira M, Takahashi K, Ogura G, Taira K, Okano S, Kudaka J, Itokazu K, Mishiro S, Nakamura M. Detection and phylogenetic analysis of hepatitis E viruses from mongooses in okinawa, Japan. J Vet Med Sci. 2012 Dec 28;74(12):1665-8..
4. 沖田 幸祐, 高橋 和明, 原田 克則, 谷岡 ゆかり, 平野 厚宜, 木村 輝昭, 加藤 彰, 山下 智省, 新井 雅裕, 沖田 極. 既報日本株よりは中国長春株に近い塩基配列の genotype 4 HEV が検出された山口県内イノシン肉生食後 E 型急性肝炎の 1 例(原著論文/症例報告). 肝臓(0451-4203) 53 巻 8 号 Page534-537.
5. 長田 成彦, 藤澤 美亜, 広瀬 俊治, 沼田 誠, 白石 光一, 加川 建弘, 峯 徹哉, 高橋 和明, 三代 俊治. 【経口感染ウイルス肝炎の現状と展望】 当院における 30 年間にわたる経口感染する急性ウイルス肝炎の動向(原著論文/特集). 消化器内科(1884-2895) 54 巻 2 号 Page228-232
6. 三宅 康広, 藤岡 真一, 高橋 和明, 宮原 孝治, 安中 哲也, 池田 房雄, 高木 敏行, 高木 章乃夫, 大澤 俊哉, 小橋 春彦, 新井 雅裕, 糸島 達也, 山本 和秀. 【経口感染ウイルス肝炎の現状と展望】 輸入感染症としての E 型肝炎(解説/特集). 消化器内科(1884-2895) 54 巻 2 号 Page244-249
7. 新井 雅裕, 手島 一陽, 金原 猛, 高橋 和明, 安倍 夏生, 三輪 純, 松原 康朗, 田代 淳, 田上 大祐, 太田 裕彦, 三代 俊治. 【経口感染ウイルス肝炎の現状と展望】 急性肝炎症例および市販食品における HEV-RNA の検出からみた E 型肝炎の多様性(解説/特集). 消化器内科(1884-2895) 54 巻 2 号 Page258-262
8. 魚嶋 晴紀, 金原 猛, 賀古 眞, 高橋 和明, 三代 俊治. 2 例の高齢 A 型肝炎における重症化に関するウイルス側因子の検討(会議録). 肝臓(0451-4203) 53 巻 Suppl. 3 PageA930

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

以上

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
経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、
遺伝的多様性及び治療に関する研究
平成24年度分担研究報告書

北海道地区献血者集団におけるHEV感染の実態解明

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：北海道において2012年1月から12月にかけて血清学的感染症スクリーニング陰性かつALT<61 IU/Lを示した献血者275,923名を対象に、20プールTaqMan RT-PCRによるHEV RNAスクリーニングを実施した。HEV RNA陽性者数は23名(男性18名、女性5名)、陽性頻度は全体で0.008%(男性0.010%、女性0.005%)となり、昨年から大きく低下し、過去8年間で最も低かった。HEV遺伝子型について3型21名、4型2名で、土着株と考えられる3型株が大多数を占める状況は例年と変わらなかった。陽性者の74%には献血時にHEV特異抗体は検出されず、HEV陽性者の多くは感染初期の献血と考えられた。経過を追えた4例については、3例は軽度の肝機能異常にとどまったが、1例は急性肝炎を発症し入院加療を要した。また、献血時にALT \geq 500 IU/Lで検査不合格となった献血者13名中1名(1149 IU/L)から3型のHEVが検出された。北海道内献血者においては依然としてHEV感染が蔓延していると推察され、今後もHEV感染動向に注目していく必要がある。

〈研究協力者〉

松林圭二、坂田秀勝、飯田樹里、佐藤進一郎
(日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部)

A. 研究目的

本研究では①献血者集団におけるHAV、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、2012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275,923本を対象としてHEV RNAスクリーニング調査を実施した。

HEV RNA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、QuantiFect 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。また、ALTスクリーニング検査でALT $>$ 500 IU/Lとなり不合格となった献

血検体については個別にHEV RNA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IgG/IgM anti-HEV EIA(特殊免疫研究所)で測定し、また、HEV RNAの定量、ORF2/412ntに基づくNJ法による分子系統樹解析をMEGA 5.0を用いて行った。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ヵ月以内の遡及調査および献血後追跡調査を行った。

倫理面への配慮：検体はすべて匿名化されており個人のプライバシーを侵害することはない、人権上の問題は生じない。

C. 研究結果

2012年のHEV陽性者数は23名(男性18名、女性5名)で、陽性率は献血者延べ1万人当たり0.8人(男性1.0名、女性0.5名、 $p=0.170$)となり、有意な性差は認められなかった(図1、図2、表1)。昨年と比較すると男女ともに陽性率は低下し、全体としては過去8年で最低の陽性率となった。陽性者の年齢は昨年の39.1 \pm 10.9歳から若干上昇し43.5 \pm 10.2歳であった。陽性者の発生時期については、例年同様、季節性は見られなかった(図2)。居住地については多くが都市部に集中してお