

り、11例（48%）は札幌市在住者であった。

2005年から2012年までの8年間においては、HEV NAT陽性者総数は254名（男性190名、女性64名）に達し、献血者延べ1万人当りの平均陽性者数は1.15人（男性1.36人、女性0.79人、 $p < 0.001$ ）で有意な性差が認められた（表1）。

HEV RNA陽性判明時の抗体保有状況は例年と同様で、74%の陽性者はIgM、IgGいずれの抗体も検出されず、献血時は感染初期期であったと考えられた。

献血2か月以内の内臓肉喫食歴は77%と例年通り高く、献血後1か月以内に2回以上経過観察できた陽性者5名においては、1名（4型、HRC-HE258）を除く4名（全員3型）がALTが45 IU/L以上（57 IU/L [HRC-HE255]、70 [HRC-HE252]、104 [HRC-HE259]、2,442 [HRC-HE271]）となって軽度～中度の急性肝炎症状を呈し、1名（HRC-HE271）は入院加療を要した（表1）。

検出されたHEV配列の遺伝子型は、3a型/8例、3b型/12例、3e型/1例、不明3型/1例、4c/2例で、3型21例（91%）、4型2例（9%）となり、例年通り3型株が大多数を占めた（表1、図3）。遺伝子系統解析の結果、献血日、献血者の居住地が近いものほど遺伝子配列の高い類似性を示し、100%一致した株も複数見られた。4型の2株は、献血時期は異なるが、いずれも道東地区在住の献血者から分離されており、北海道士着株と考えられた（図3）。

また、本年は13名の ≥ 500 IU/Lを示すALT高値献血者が確認され、このうちALT 1,149 IU/Lを示した1名（50歳男性）からもHEV RNA（HRC-HE269）が検出された。この株と99.8%（411nt/412nt）の高い類似性を示すHRC-HE252株に感染した献血者（45歳男性）では、ALT最高値は70 IU/Lにとどまり、HRC-HE269感染者とは対照的であった。

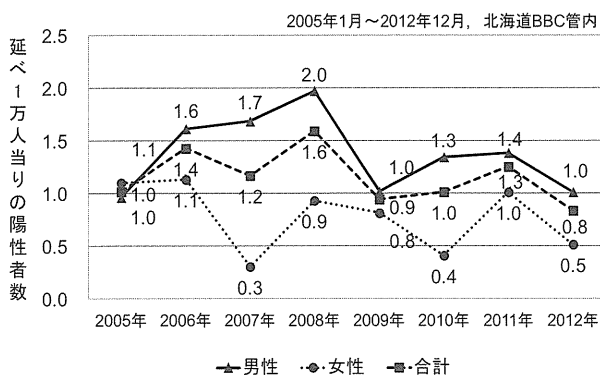


図1 HEV NAT陽性頻度の年次推移

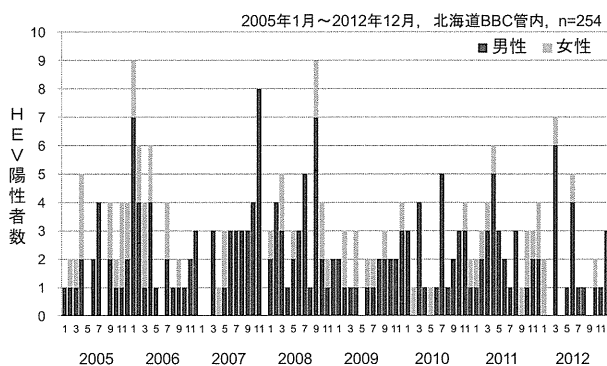


図2 HEV NAT陽性者の月別発生数

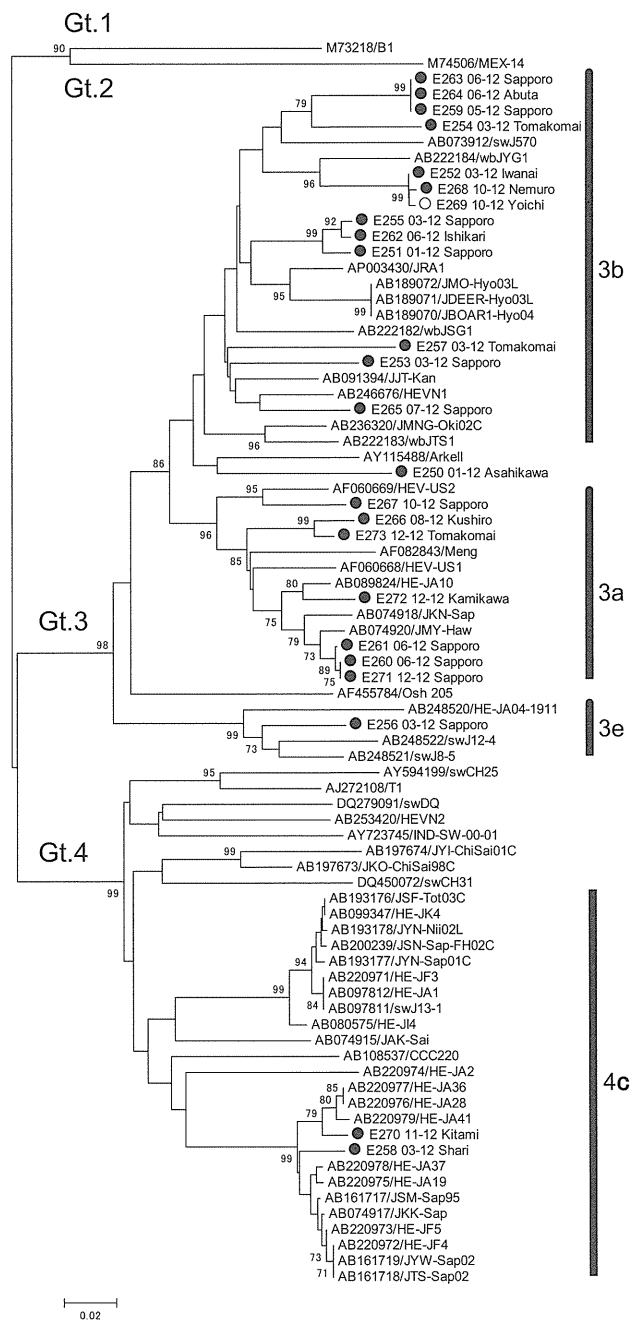


図3 2012年に分離されたHEV配列24株の分子系統樹

本研究での分離された株(●, ○) : 株名、献血月 (MM-YY)、居住地 (市 or 郡) , ○は ALT 高値陽性献血者から分離された株

表1 HEV RNA スクリーニングのまとめ

	2012.1 - 2012.12 (1yr)	2005.1 - 2012.12 (8yr)
■ 調査期間	2012.1 - 2012.12 (1yr)	2005.1 - 2012.12 (8yr)
■ 検査総数	275,923	2,207,772
■ 陽性者数	23	254
■ 陽性率	0.008% (1/11,997)	0.012% (1/8,692)
■ 年齢	43.5+/-10.2(21-64)	41.3+/-11.7 (17-68)
■ 男:女	18:5 (78%:22%)	190:64 (75%:25%)
■ Genotype (G3:G4)	21:2 (91%:9%)	233:19 (92%:8%)
■ Anti-HEV抗体		
IgM(-)/IgG(-)	17 (74%)	205 (81%)
IgM(+)/IgG(-)	0 (0%)	3 (1%)
IgM(+)/IgG(+)	3 (13%)	34 (13%)
IgM(-)/IgG(+)	3 (13%)	12 (5%)
■ 動物内臓肉喫食歴*1	10/13 (77%)	128/180 (71%)
■ 肝機能異常(ALT>45 IU/L)	4 ² /5 ³ (80%)	43 ⁴ /77 ³ (56%)

*1: 一般献血者の献血前動物内臓肉喫食歴 28%

*2: peak ALT 57-2442 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

2) Detection and molecular characterization of hepatitis E virus in clinical, environmental and putative animal sources. Ishida S, Yoshizumi S, Ikeda T, Miyoshi M, Goto A, Matsubayashi K, Ikeda H. Arch Virol 157: 2363-2368, 2012.

学会発表

1) Matsubayashi K, Sakata H, Iida J, Sato S, Kato T, Takamoto S, Hino S and Tadokoro K, HEV RNA screening in blood donors in Hokkaido, Japan, 15th International Haemovigilance Seminar, 20-22 Feb, 2013, Brussels, Belgium.

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

D. 考察

2012年の北海道内献血者のHEV RNA陽性率は、前年から大きく低下し過去最低となった。陽性者の特徴については、平均年齢が上昇した以外は、従来と比較して大きな変化は見られず、男性優位、3型株優位の感染状況が続いていた。また、同じHEV株に感染しても患者によって症状が異なる事例が観察されたことから、E型肝炎の顕性化・重症化には患者側因子も関与している可能性が示唆され、不顕性株についても十分に注意する必要がある。さらに、HEV陽性献血者では内臓肉喫食歴を有する率がかなり高く、感染経路としては依然として食物を介する経口感染が主流を占めると考えられるが、喫食歴のない者も少なくなく、今後感染源・感染経路の解明は重要と考えられる。

E. 結論

北海道内献血者集団においては、依然としてzoonotic food-borne主体のHEV感染が定着していると推察され、輸血によるHEV感染を防止するために、今後もHEV感染動向に対して十分に注意していく必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1) 2010年函館地区で発症し、09年秋札幌小流行起因“new Sapporo strain”が分離されたE型劇症肝炎の2例, 小川浩司, 山本義也, 梅村真知子, 姜貞憲, 坂田秀勝, 松林圭二, 高橋和明, 新井雅裕, 三代俊治, 肝臓, 53巻4号, 206-215, 2012

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E型肝炎研究会の定点観測的観察による北海道内HEV感染動向と
札幌圏E型肝炎小流行2011-12

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高侵淫地域北海道で発症するE型急性肝炎の実態と至適治療法を明らかにし、さらに地域的HEV伝搬経路を究明することである。

北海道E型肝炎研究会（道E研）により2007年から定点観測的に観察された道内HEV感染数は2011年度に初めて減少に転じたが、12年には再度増加した。2011年12月から2012年2月にかけてHEV遺伝子型4 new Sapporo strainによる札幌圏におけるE型肝炎小流行が再現された。共通の感染経路は不明であった。札幌圏では以前からE型肝炎小流行が繰り返し発生していた可能性があり、感染源と感染経路の解明をみなければ今後も小流行の反復は不可避と考えられた。

<研究協力者>

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 手稲溪仁会病院
消化器病センター
山崎 大 手稲溪仁会病院
消化器病センター
新井 雅裕 東芝病院 研究部
高橋 和明 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

態に対し、道E研ネットワークにより定点観測的に観察し、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、HEV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）の協力の下、非A、B、C急性肝障害を対象に道内協力医療施設におけるHEV感染の早期診断を援助する。さらに、保険診療による抗HEV IgA陽性を示したE型急性肝炎例の初期血清に対し、PCRによりHEV RNAを検出、HEV genotypeを決定し遺伝子系統解析による分子疫学的検討を行う。

道E研が収集した臨床情報により北海道内における最近のHEV感染発生動向を検討し、2011年12月以降連続発生したE型肝炎孤発例に対する臨床的分子疫学的検討を行った。

D. 研究結果

1) 最近6年間における北海道内E型急性肝炎発生実態

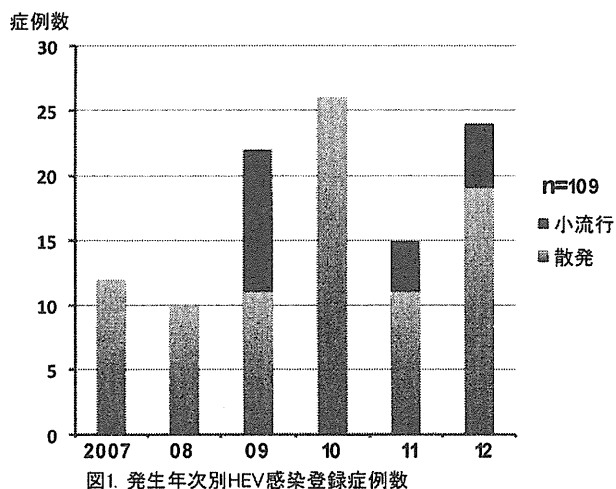
A. 背景

HEV高侵淫地域と見做されている北海道では、2007年からreal timeなHEV感染診断を支援する地域的ネットワークである北海道E型肝炎研究会（道E研）が活動中である。道E研では2009年、単一系統のgenotype 4 HEV株による札幌圏E型肝炎小流行を確認している。

B. 研究目的

北海道地区において発生するE型肝炎発生実

2007年1月から2012年12月までの6年間、道E研に集積された急性HEV感染症は合計109例であった(図1)。



年次別E型肝炎発生数の推移をみると症例数は年次により大きく変動するが、2012年は24例であり、最近6年間では2番目に症例数の多

い年であった。

2) E型急性肝炎小流行の再現

2009年秋に札幌広域圏ではHEV genotype 4に属する単一成因株(new Sapporo strain)によるE型肝炎小流行(n=11)が観察されたことは既報の通りである(図2)。興味深いことに、2011年12月から2012年2月にかけても札幌圏では孤発例の連続的発生を観察した。患者血清から分離されたHEV RNA ORF1部分塩基配列に対する遺伝子系統解析の結果、9例由来9株が2009年時と同じくnew Sapporo strainに集簇した(図1, 2)。1回目の小流行と同様に、症例に共通する感染源、感染経路は分明ではなかった。

その後4、5、6月にも1例ずつ同一HEV株によるE型肝炎の発生が確認された。2009年に見られた単独成因HEV株伝播によるE型肝炎小流行が2-3年後にも再現されたことから、札幌

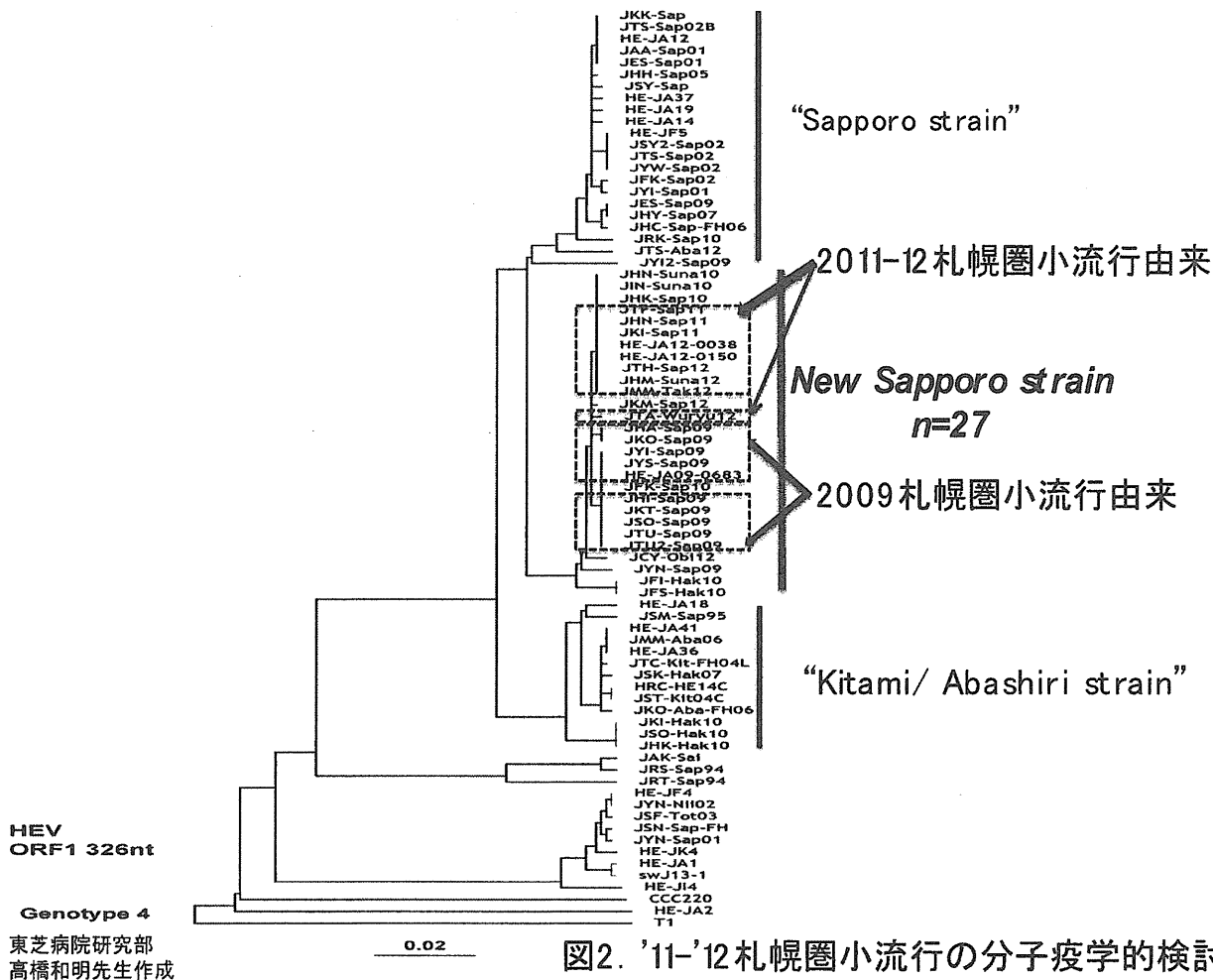


図2. '11-'12札幌圏小流行の分子疫学的検討

広域圏では過去にも同様の事象が繰り返し発生し、将来的にも反復される可能性が極めて高いと推測される。

3) HEV genotype 4 new Sapporo strain による E 型急性肝炎の臨床的検討

前述のごとく道 E 研では new Sapporo strain 感染による 2 回の小流行 (n=20) を経験し、さらに小流行終息後にも同一株による孤発例の存在を確認した。これら new Sapporo strain 感染例は合計 27 例であり、HEV genotype 4 単独系統株の感染集団としては比較的その規模が大きいと考えられた。そこで new Sapporo strain 感染例を対象としてその臨床像に対する検討を行った (表 1)。

表 1. “new Sapporo strain” 感染の臨床像

n	27
年齢、中央値	55 (34-84)
性別、M/F	16 / 11
居住地	21
札幌圏	21
滝川近郊	5
帯広近郊	1
飲酒量、g/日 [§]	18.9 (0-85)
肝疾患既往、n	4 (14.8%)
AST [¶] 、U/L	3031 (169-10716)
ALT [¶] 、U/L	3480 (852-7760)
T.bilirubin [¶] 、mg/dl	10.1 (0.7-32.1)
PT % [#]	58.7 (11.0-103.0)
INR [¶]	1.64 (0.90-4.26)
HEV RNA、log copies/ml	4.77
病型	
self limited、n	14 (51.9%)
ALF [¶] 、n	13 (48.1%)
転帰、生存/死亡	27 / 0

§: Ethanol換算、¶: 平均最高値、#: 平均最低値、¶: PT活性≤40%またはINR>1.5

New Sapporo strain 感染 27 例では、男性 16、女性 11 例と性差が目立たず札幌圏居住者が多いが滝川近郊にも 5 名居住していた。平均 PT 活性は 60%以下で INR は 1.64 と延長例が多く、症例の半数近く (13 例、48.1%) が急性肝不全 (ALF: PT INR > 1.5) に含まれたため、重症化例が目立つ集団と考えられた。

さらに重症化 (ALF) に関連する因子を検討するため ALF と self limited course を示す 2 群を比較した (表 2)。

重症化関連因子は、背景として飲酒量が多いことが挙げられ、臨床経過では AST 最高値が高いことが示された。また、既報のように男性であることが重症化に関連する可能性が示され

た。他方、これ迄重症化に関連するとされていた高齢は関連因子としては残らなかった。

HEV genotype 4 は genotype 3 に比較して重症化頻度が高いことが知られている。HEV genotype 4 は HEV 感染後の肝内増幅能が高く、宿主に強い免疫応答を惹起するため肝細胞障害がより高度である可能性がある。しかし、このたびの検討では初診時血清 HEV RNA 量では両群に差を認めなかった。肝における HEV RNA 増幅は肝炎発症早期から速やかに抑制されると推測される故、血中 HEV RNA 量を検討するためには最初期血清を用いた検討が望ましい。対象とした集団においては発症から受診までの期間に症例毎の偏差が大きい可能性も考えられるため、さらに標本数を増加せしめた検討を要すると考えられた。

E. 結論

北海道における 2012 年度の E 型肝炎発生数は再び増加に転じた。札幌圏では 2009 年に続き E 型肝炎小流行が発生した。札幌圏ではこれ迄も同様の小流行が繰り返されていたと推測される。感染源、感染経路が解明され適切な予防処置が講じられなければ、小流行は反復する可能性が濃厚である。HEV genotype 4 に属する new Sapporo strain 感染例では男性、飲酒量が肝炎重症化の予測因子と思われ、HEV 感染は acute on chronic liver failure の契機となる可能性が示唆された。

表 2. “new Sapporo strain” 感染における重症化因子

病型	self limited, n=14	ALF, n=13	p ^b
年齢	55 (37-82)	55 (34-84)	
性別、M/F	6 / 8	10 / 3	0.0719
飲酒量、g/日 [§]	10.2 ± 0.9	24.0 ± 8.3	0.0479
肝疾患既往、n	1	3	
AST [¶] 、U/L	2044 ± 1724	4095 ± 3080	0.0409
ALT [¶] 、U/L	2866 ± 1725	4141 ± 2381	
T.bilirubin [¶] 、mg/dl	6.0 ± 5.7	14.4 ± 7.2	0.0024
PT % [#]	82.1 ± 16.4	35.4 ± 11.7	0.0007
INR [¶]	1.17 ± 0.20	2.07 ± 0.78	<0.0001
HEV RNA、			
log copies/ml	4.82 ± 0.90	4.73 ± 1.34	
転帰、生存 / 死亡	14 / 0	13 / 0	

§: Ethanol換算、¶: 平均最高値、#: 平均最低値、¶: PT活性≤40%またはINR>1.5
b: Student's t-test, Chi square testによる

F. 研究発表

学会発表

1) 青木敬則、姜貞憲、山崎大、友成暁子、辻邦彦、児玉芳尚、桜井康雄、真口宏介、小梁川直秀、鈴木美幸、高橋和明、三代俊治 重症化が懸念されたが保存的治療で軽快した HEV genotype 4 による E 型急性肝炎の 1 例 第 110 回日本消化器病学会北海道地方支部例会 2012 年 6 月 2 日札幌

研究論文

1) Kencho Miyashita, Jong-Hon Kang, Akiyoshi Saga, Kazuaki Takahashi, Tsuyoshi Shimamura, Atsushi Yasumoto, Hiraku Fukushima, Susumu Sogabe, Kouhei Konishi, Takumi Uchida, Akira Fujinaga, Takeshi Matsui, Yasuo Sakurai, Kunihiro Tsuji, Hiroyuki Maguchi, Masahiko Taniguchi, Natsumi Abe, Sheikh Mohammad Fazle Akbar, Masahiro Arai and Shunji Mishiro. 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; 42: 870–878

2) 小関至、姜貞憲、水尾仁志、赤池淳、大村卓味、狩野吉康、松居剛志、佐賀啓良、渡辺正夫、三浦洋輔、倉敏郎、常松泉、松林圭二、坂田秀勝、岡本宏明、高橋和明、新井雅弘 2009 年秋に札幌圏で発生した E 型肝炎小流行の臨床的・ウイルス学的・分子疫学的解析 *肝臓* 2012; 53: 78-89.

3) 小川浩司、山本義也、梅村真知子、姜貞憲、坂田秀勝、松林圭二、新井雅裕、三代俊治 2010 年函館地区で発症し、09 年秋札幌小流行起因”new Sapporo strain” が分離された E 型劇症肝炎の 2 例 *肝臓* 2012; 53: 206-215.

4) 姜貞憲 ウイルス性肝炎のすべて II 経口感染するウイルス肝炎 2. E 型肝炎 (2) 日本における E 型肝炎発生の動向 化学療法の領域 2012 S1; 28: 1009-1015.

5) 姜貞憲 7. E 型急性肝炎 わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011 p 40-45. 2012 年 中外医学社

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

「急性肝障害患者におけるHAVおよびHEV感染の実態とその臨床像、ならびに
肝移植症例における血清HEV抗体の推移」

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2009年7月より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を行ってきた。このシステムを利用して、平成24年度（2012年11月末まで）に登録された急性肝障害例についてその成因を検索し、急性A型およびE型肝炎の実態とその臨床像について検討した。また、当科で経験した脳死および生体肝移植症例について、治療前後での血清HEV-IgG抗体価を測定した。平成24年度に登録された急性肝障害数は42例であり、ウイルス性肝炎例は20例（47.6%）であった。A型肝炎はなく、E型肝炎（AH-E）は3例であり、遺伝子型の検討では3型が2例、1例は4型であった。全例軽快し、死亡例は認めなかった。また、1例に感染源と思われる獣肉摂取が確認された。治療前後（観察期間：5～34ヶ月）で血清HEV-IgG抗体価の測定が可能であった肝移植症例6例（いずれも非代償性肝硬変）のうち2例は治療前より血清HEV-IgG抗体価が陽性を示したが、治療後の観察で新たに陽性を示した例は認めなかった。

<研究協力者>

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
岩手医科大学消化器・肝臓内科 助教
宮本康弘
岩手医科大学外科 教授 若林 剛
岩手医科大学外科 助教 高原 武志

る調査研究を行ってきた。E型肝炎ウイルス（HEV）による感染の血清学的診断法については血清IgA抗体の測定が平成24年度より保険診療で可能となったが、未だ十分に普及していない。そのため、成因不明の急性肝障害症例におけるE型肝炎の実態は未だ明らかでない。また、感染経路の同定、遺伝子型による臨床像の差異、経口感染によるA型肝炎との臨床像の差異など検討すべき課題は多い。

本年度は、平成24年度に登録された急性肝障害患者例についてA型肝炎およびE型肝炎の症例を集計し、その実態を検討した。さらに、免疫抑制下状態においてHEV感染による慢性化例の存在が注目されているこ

A. 研究目的

我々は北東北において急性肝障害患者の登録システムを構築し、成因と予後に関する

表1. 成因別頻度

	生存	死亡	計	
HAV	0	0	0	
急性 HBV	2	0	2	Genotype A 2例
HBV Carrier	4	0	4	
HEV	3	0	3	Genotype 3;2例,4:1例
CMV	0	0	0	
EBV	3	0	3	
その他のウイルス	1	0	1	
薬物性	4	0	4	
自己免疫性	2	1	3	
成因不明	6	0	6	
アルコール	4	1	5	
循環障害	2	0	2	
代謝性	1	0	1	Wilson病
追跡調査中	8	0	8	
計	40	2	42	

とより、当科で経験した肝移植症例について血清 HEV-IgG 抗体値の推移を検討した。

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、2009年7月より北東北4県の40施設と共同で、急性肝障害患者の登録（プロトロンビン時間 80%以下）と血清保存、搬送システムを構築し、劇症化予知・予防・治療に関するプロスペクティブスタディを行っている。本研究では、このシステムの調査結果を基に行った。

対象は、2012年1月から2012年11月末までの間に、登録された急性肝障害42例で

表2. 急性E型肝炎症例の背景

症例	年齢	性	入院	予測劇症化確率 (%)	最高TB (mg/dl)	最高ALT (IU/L)	最低PT (%)	DLST	遺伝子型	転帰
1	47	男	有	0.1	0.5	871	100	n.t.	3	生存
2	61	男	有	10.4	17.5	3572	33.4	+	3	生存
3	55	男	有	13.4	18.7	1127	67.1	-	4	生存

DLST:クレステール、ファモガストン、アマリール、アクトス、メトグルコ:すべて陽性

ある。成因を検討し、肝炎例と非肝炎例に分類し、肝炎例では各種肝炎ウイルスマーカーを参照にしてA型肝炎とE型肝炎について検討した。HEVによる肝炎と診断された10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。

なお、HEVの抗体検査が未施行例については、自治医科大学感染・免疫学講座にて、IgG/IgAクラスHEV抗体、HEV RNA、HEV 遺伝子型を測定した。

さらに、当科で経験した肝移植症例のうち治療前後で血清が保存されている6例について血清HEV-IgG抗体価を測定した。

倫理面への配慮: 本研究は岩手医科大学倫理委員会の研究承認を受けている。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上で行った。

C. 研究結果

1. HAV および HEV 肝炎の頻度

対象期間に、42例が登録された。成因不明、追跡調査中の症例を除いたウイルス性肝炎は20例(47.6%)であった(表1)。

ウイルス性肝炎例のうちA型肝炎は認めなかったが、3例がE型肝炎であった。ウイルス性急性肝炎に占めるE型肝炎の割合は15%であった。

2. AH-E の臨床像

3 例の臨床的背景を表 2 に示す。いずれも男性であり、中～高齢者であった。2 例では高度の黄疸を呈したが、劇症化することなく軽快した。遺伝子型は 2 例が 3 型、1 例が 4 型であった。また、1 例が DLST 陽性を示した。

感染源および感染経路について検討したところ、1 例に入院 1 ヶ月前に焼肉（豚肉、レバー）の摂取歴を認めたが、他の 2 例においては明らかな感染源は特定できなかった。

3. 肝移植前後での血清 HEV-IgG 抗体価の推移

当科で経験した肝移植症例（死体および生体を含む）のうち現在外来にて経過観察中の患者で、治療前後の血清が確保された 6 例について血清 HEV-IgG 抗体価を測定した。2 例では治療前より血清 HEV-IgG 抗体価が陽性を示したが、他の 4 例は陰性であった。治療後の観察期間は最短 5 ヶ月～最長 34 ヶ月と様々であるが、全例治療後は陰性であった（表 3, 4）。

D. 考察

平成 24 年度はウイルス性急性肝炎の 15% に HEV 感染を認めたが、HAV 感染例は認めなかった。E 型肝炎の診断法としての血清 IgA 抗体の測定が普及すればこの頻度はさらに高くなる可能性があるものと思われる。一方、HEV の感染源や感染経路については、依然として不明なものが多い。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い。日常

表3. 肝移植前後での血清HEV抗体価の推移

症例	性	年齢	診断名	成因	移植年度・月
1(T.K)	男	45	非代償性肝硬変	HCV	2009. 11
2(K.K)	女	58	非代償性肝硬変	NBNC	2010. 5
3(J.T)	男	43	非代償性肝硬変	AI	2010. 6
4(B.T)	男	55	非代償性肝硬変	NBNC	2011. 2
5(T.S)	男	58	非代償性肝硬変	HCV	2011. 11
6(K.Y)	男	32	非代償性肝硬変	AI	2012. 3
7(T.H)	男	54	非代償性肝硬変	HCV	2012. 4

表4. 血清HEV抗体価の推移(移植前後)

症例	観察期間	IgG	IgM	IgA	HEV RNE
1	34ヶ月	-/-	-/-	-/-	n.t
2	28ヶ月	-/-	-/-	-/-	n.t
3	27ヶ月	-/-	-/-	-/-	n.t
4	19ヶ月	+/+	-/-	-/-	-/-
5	10ヶ月	-/-	-/-	-/-	n.t
6	5ヶ月	-/-	-/-	-/-	n.t
7	6ヶ月	+/+	-/-	-/-	-/-

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、全国共通の摂取食品聴取票などを用いて新たな感染源と感染経路を探索する方策を立てる必要がある。

免疫抑制下状態（肝・腎移植症例など）では E 型肝炎の慢性化が起りうることが報告されてきている。わが国では E 型肝炎の慢性化例の報告は未だみられないか、肝移植例での長期予後に HEV の持続感染が関連するか否かを明らかにすることは重要な課題の 1 つです。そこで、今回は、当科で経験した 6 例について、血清 HEV-IgG 抗体価の推移を検討したが、現時点では、術後に HEV の感染を確認された例は認めなかった。わが国の肝移植後の食生活指導では、厳格な生物摂取が制限されており、その意味では経口感染する HAV および HEV の感染機会は少ないものと推定されるが、今後症例数を増やして検討して行きたい。

E. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1) Kuroda H, Takikawa Y, Onodera M, Kakisaka K, Yoshida Y, Kataoka K, Sawara K, Miyamoto Y, Oikawa K, Endo R, Suzuki K. Serial changes of liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse imaging in acute liver failure: A case report. J of Clin Ultrasound 2012; 40:99-104.

2) Takikawa Y, Miyamoto Y, Onodera M, Kuroda H, Kasai K, Miyasaka A, Okamoto H, Takahashi M, Suzuki K. A case with icteric acute hepatitis E with no response of IgM class anti-HEV antibody. Hepatol Res 2012; 42:1196-1199.

3) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada S, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H, the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. Hepatol Res 2012; 45: 68-75.

2. 学会発表

1) Onodera M, Takikawa Y, Kakisaka K, Kataoka K, Miyamoto Y, Oikawa K, Kumagai I, Suzuki K. The usefulness and accuracy of the international normalized ratio

(INR) and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease. AASLD Boston, USA 2012.

2) 宮本康弘、吉田雄一、小野寺美緒、片岡晃二郎、及川寛太、黒田英克、宮坂昭生、滝川康裕、鈴木一幸. 第38回日本急性肝不全研究会 ワークショップ1「北東北における急性肝不全の現状」, 2012年6月5日, 金沢.

3) 宮本康弘, 滝川康裕, 鈴木一幸. 北東北における急性肝不全の実態. 第54回日本消化器病学会大会 パネルディスカッション14「急性肝不全: 新たな定義とこれに準拠した診療の展望」2012年10月11日, 神戸.

4) 小野寺誠, 井上義博, 鈴木一幸. 当高度救命救急センターに搬送された劇症肝炎以外の急性肝不全例の検討. パネルディスカッション14「急性肝不全: 新たな定義とこれに準拠した診療の展望」2012年10月11日, 神戸.

5) 黒田英克, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎における Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) の有用性: 急性期における肝細胞壊死と炎症評価に関する基礎検討をふまえて. 第54回日本消化器病学会大会 ワークショップ11「低侵襲な肝疾患診断法の進歩」2012年10月11日, 神戸.

6) 宮本康弘, 滝川康裕, 鈴木一幸. 当院における急性肝不全の現状. 第39回日本肝臓学会東部会 特別ポスターセッション2「急性肝不全症例報告(各施設の統計と問題症例の提示)」2012年12月7日, 東京.

7) 小野寺美緒, 滝川康裕, 原田真理, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 宮本康弘, 及川寛太, 熊谷一郎, 鈴木一幸. 肝疾患患者における Prothrombin Time 測定と表記法の妥当性に関する検討. 第109回日本内科学会 2012年4

月 14 日，京都市。

8) 宮本康弘，宮坂昭生，吉田雄一，小野寺美緒，舘道芳徳，片岡晃二郎，佐原 圭，及川寛太，黒田英克，葛西和博，遠藤龍人，滝川康裕，鈴木一幸。当科における免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策の現状。第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 34 「B 型肝炎 1」，2012 年 6 月 8 日，金沢市。

9) 小野寺美緒，吉田雄一，片岡晃二郎。宮本康弘，佐原 圭，及川寛太，黒田英克，宮坂昭生，葛西和博，宮坂昭生，遠藤龍人，滝川康裕，鈴木一幸。当科における B 型肝炎 genotype A の年齢分布から見た浸淫時期の推定。第 48 回日本肝臓学会総会 2012 年 6 月 8 日，金沢市。

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

三重県全域におけるE型肝炎発生調査(2011年8月以降)

研究協力者 中野達徳 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科 准教授

研究要旨：日本全体では比較的稀なE型肝炎ウイルス(HEV) subtype 3eによる急性肝炎が、三重県では2011年上半期までに8例も発生しているが感染源が不明である。この感染源を特定することを一つの目的として2011年8月より三重県内でE型肝炎の発生調査を開始した。三重県内の19の主要医療機関の協力を得て、これらの医療機関にて急性肝障害患者の発生とともにこの調査への症例登録をしていただき、HEV抗体検査、HEV-RNA検査を行い、HEV-RNA陽性の場合には遺伝子配列決定を試み、分子進化系統樹により、genotypeとsubtypeの決定と、既報のHEV株との関連を検討した。また、患者からは感染に関わると考えられる情報を詳細に聴取し、HEV遺伝子配列の解析とあわせて感染源の特定に努めた。2012年11月までに13医療機関から57例の急性肝障害の登録があった。このうち10例が急性E型肝炎と診断された。そのうち9例でHEV-RNA陽性で遺伝子配列解析が可能であった。その遺伝子型の内訳はsubtype 3bが3例、3eが5例、genotype 4が1例であった。subtype 3e株による5例のうち4例は2011年までにこの地域で検出されたHEV株とほぼ同一の配列をもっていた。4症例のうち1例は決まった精肉店から定期的に豚肉を購入していたとの情報があったが、他の3症例には明らかな感染原因は無く、感染源の特定には至っていない。三重県では感染源不明の急性E型肝炎が持続的に発生しており、HEV-RNA検査を主体とした急性E型肝炎発生調査は今後も続ける必要があると思われる。

〈共同研究者〉

岡野 宏 (鈴鹿中央総合病院・消化器内科、医長)
岡本 宏明(自治医科大学・感染・免疫学講座ウイルス学部門、教授)
三代 俊治(東芝病院・研究部、部長)
新井 雅裕(東芝病院・消化器内科、院長・部長)
高橋 和明(東芝病院・研究部、主任研究員)

A. 研究目的

2004年から2011年までに三重県の保健所に届け出られたE型肝炎の発生は12例であった。届けられた12例との同異は不明であるが、我々は2004年から2011年上半期までに三重県内医療機関の医師との情報交換と文献検索から18例のE型肝炎の発生を確認した(表1)。このうち3例は既に原因となったE型肝炎ウイルス(HEV)の遺伝子配列が決定され、DNAデータベースに登録されており、8例では我々が保存血清からHEV遺伝子配列を決定した。その結果遺伝子解析が可能であった11例中8例が日本では比較的稀なsubtype III sp/3e型であった(以降subtype 3e)。しかもそれら8例に感染していたHEV subtype 3e株はその遺伝子配列が非常に近似しており(図1)、感染源は同一に思われたが、8例に野生動物の肉の喫食などの共通したrisk factorは見つからなかった。

日本では比較的稀なHEV subtype 3eが2011年上半期までに8例も発生しており、しかも感染源が不明であったことから、この感染源を特定することを一つの目的として2011年8月より三重県内で発生したE型肝炎の調査を開始した。

B. 研究方法

三重県内主要医療機関の消化器内科、または肝臓内科医師に郵送にて急性E型肝炎発生調査への協力を依頼した。郵送、FAX、eメール、電話により三重県内の19医療機関から協力を得られる旨の回答を頂いた(図2)。これらの医療機関にて急性肝障害患者の発生とともにこの調査への症例登録をしていただき、血清は自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門または東芝病院研究部に送付していただいた。それぞれの研究室にてHEV抗体検査、HEV-RNA検査を行い、HEV-RNA陽性の場合には遺伝子配列決定を試み、分子進化系統樹により、genotypeとsubtypeの決定と、既報のHEV株との関連を検討した。また、患者からは個人情報への守秘に注意を払いつつ、2カ月以内の野生動物肉の摂食歴、豚内臓肉、豚肉、豚肉加工品などの喫食歴、渡航歴、輸血歴、多種の動物種との接触歴などを詳細に聴取した。HEV遺伝子配列の解析と詳細な患者情報から感染源の特定に

努めた。

倫理面への配慮：この調査研究は藤田保健衛生大学七栗サナトリウム倫理委員会の承認を得た。各医療機関からの情報により、他の協力施設からは患者が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

調査開始から2012年11月までに13医療機関から57例の急性肝障害の登録があった。このうち10例がHEV抗体検査とHEV-RNA検査により、急性E型肝炎と診断された(表2)。このうち9例でHEV-RNA陽性で遺伝子配列解析が可能であった。鈴鹿市H病院では7例の症例が発生し、6例で遺伝子解析が可能であった。その遺伝子型の内訳はsubtype 3bが2例、3eが3例、genotype 4によるものが1例であった。その他四日市市F病院でsubtype 3bによるものが1例、四日市市G病院ではsubtype 3eによるものが1例、津市I病院ではsubtype 3eによるものが1例であった。鈴鹿市H病院のgenotype 4症例は県外での猪肉の喫食歴があり、津市I病院のsubtype 3e例は三重県内で捕獲された猪肉の喫食歴があった。このsubtype 3e株は2004年以降この地域で検出されたHEV株とは遺伝子配列が異なっていた。その他のsubtype 3e 4症例に感染していたHEV株は2004年以降この地域で検出されたHEV株とほぼ同一の配列をもっていた。4症例のうち1例は決まった精肉店から定期的に豚肉を購入していたとの情報があったが、他の3症例には明らかな感染原因は無く、感染源の特定には至っていない。subtype 3bの2例には明らかな感染リスクは無かった。伊勢市Q病院では協力いただけるようになる以前の2012年1月から4月の間に4例の急性E型肝炎が発生したが、残血清は無く、遺伝子配列の解析は叶わなかった。協力いただけるようになってからは今のところE型肝炎は発生していない。

D. 考察

調査を開始した2011年8月から2012年11月までに三重県内で14例のE型肝炎を確認した。数では北海道、東京都に次ぐ発生数であり、人口比による発生頻度では北海道に並ぶほどである。鈴鹿市のH病院から最多の7例が発生している。登録数も多く、特にE型肝炎への注目度が高いことも、多くの症例の発見の一因と思われるが、2004年以降この地域で検出されたHEV株とほぼ同一のsubtype 3e株による急性肝炎がこのほかにも鈴鹿市近隣で4例発生している。この地域に限定した特殊な感染源が持続していることが深く疑われる。

しかし、現在のところその感染源は明らかではない。この地域の養豚場の豚が感染源であることも考えうるが、風評被害を恐れる養豚場の協力を得て調査を行うことは困難である。代わりに、この地区で市販されている豚レバー、豚ホルモンの中のHEVの存在とその遺伝子配列を調べることも必要かもしれない。また2004年以降この地域で検出されたHEV株とは異なるsubtype 3e株によるE型肝炎症例が猪肉喫食後に発生していることも興味深く、この地域の野生猪に感染しているHEV株を調査することも必要かもしれない。

IgA型HEV抗体が保険収載され、急性E型肝炎の診断はHEV-RNAを検査しなくてもできるようになった。しかし、少数ではあるがIgA-HEV抗体が陰性でHEV-RNA陽性の急性E型肝炎も存在する。より精密な診断にはHEV-RNA検査が依然として必要で、何よりHEV遺伝子配列の解析による分子進化的解析により、感染源の検索に役立つことがHEV-RNA検査の大きな利点である。三重県では感染源不明の急性E型肝炎が比較的多く発生しており、HEV-RNA検査を主体とした急性E型肝炎発生調査は今後も続ける必要があると思われる。

E. 結論

三重県では感染源不明の急性E型肝炎が比較的多く発生しており、HEV-RNA検査を主体とした急性E型肝炎発生調査は今後も続ける必要があると思われる。

F. 研究発表

1. Nakano, T., Okano, H., Kobayashi, M., Ito, K., Ohmori, S., Nomura, T., Kato, H., Ayada, M., Nakano, Y., Akachi, S., Sugimoto, K., Fujita, N., Shiraki, K., Takei, Y., Takahashi, M., Okamoto, H., 2012. Molecular epidemiology and genetic history of European-type genotype 3 hepatitis E virus indigenized in the central region of Japan. *Infect Genet Evol* 12, 1524-1534.

G. 知的所有権の取得状況

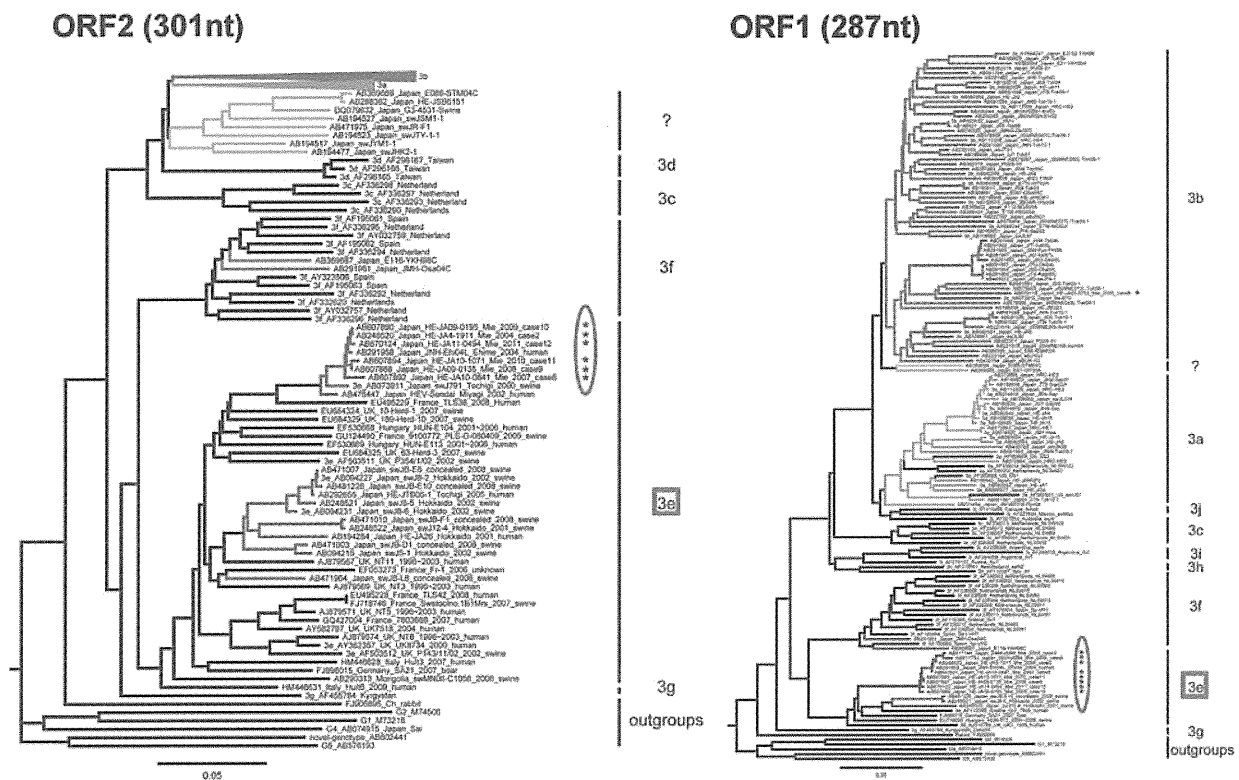
1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1. 2004~2011年上半期までの三重県の急性E型肝炎症例

Case No.	Year	Age	Gender	Hospital	Risk factor	Strain name	Analyzed region(s)	Type
case 1	2004	66	M	H	none	na	na	?
case 2	2004	51	M	I	none	HE-JA04-1911	ORF2 and ORF1	3e
case 3	2005	55	M	A	none	248Ku55M	ORF1	3e
case 4	2005	66	F	A	none	na	na	?
case 5	2005	59	M	F	none	250Yo59M	ORF1	3e
case 6	2005	54	M	C	zoonosis?	HE-JA05-0753	ORF2 and ORF1	3b
case 7	2007	58	M	H	travel	HE-JA07-0229	ORF2 and ORF1	4
case 8	2007	55	M	F	zoonosis?	HE-JA10-0841	ORF2 and ORF1	3e
case 9	2008	46	M	H	none	HE-JA09-0135	ORF2 and ORF1	3e
case 10	2009	61	M	H	none	HE-JA09-0195	ORF2 and ORF1	3e
case 11	2010	67	M	H	none	HE-JA10-1071	ORF2 and ORF1	3e
case 12	2010	90	M	K	none	na	na	?
case 13	2011	66	M	H	none	HE-JA11-0494	ORF2 and ORF1	3e
case 14	2011	54	M	Q	zoonosis?	na	na	?
case 15	2011	80	M	Q	zoonosis?	na	na	?
case 16	2011	64	M	K	none	na	na	?
case 17	2011	62	M	Q	zoonosis?	na	na	?
case 18	2011	40	M	F	none	HE-JA11-0975	ORF2	3b

Nakano et al. Infect Genet Evol 2012を改変

図1. 2004から2011年上半期までに三重県で発生した急性E型肝炎原因株の系統樹解析



Nakano et al. Infect Genet Evol 2012

図2. 三重県全域におけるE型肝炎発生調査協力医療機関

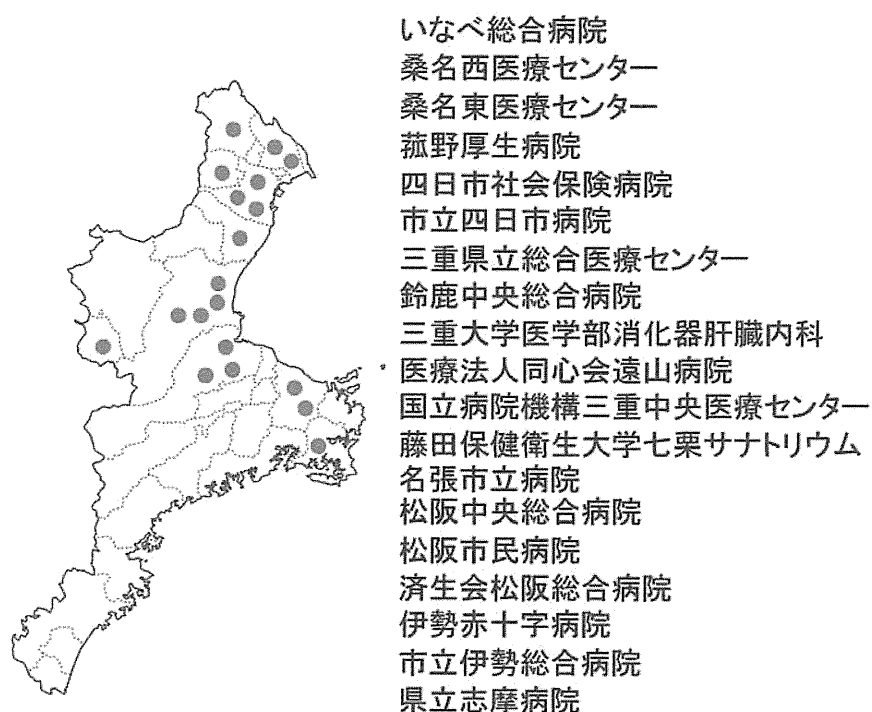


表2. 三重県E型肝炎発生調査、初年度の結果概略

医療施設	登録数	HEV陽性	genotype	原因
桑名市 B病院	1	0		
菰野町 D病院	1	0		
四日市市 E病院	7	0		
四日市市 F病院	1	1	3b	不明
四日市市 G病院	1	1	3e	豚肉?
鈴鹿市 H病院	32	7(6)	3b,3b,3e,3e,3e,4	不明,不明,不明,不明,不明,猪
津市 I病院	1	1	3e	猪肉
津市 J病院	3	0		
津市 K病院	1	0		
津市 L病院	2	0		
松阪市 N病院	1	0		
松阪市 P病院	1	0		
伊勢市 Q病院	5	0		
合計	57	10(9)		

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

三重県におけるE型肝炎の特徴と感染源の検索について

研究協力者 岡野 宏 三重県厚生連鈴鹿中央総合病院 消化器内科医長

研究要旨:三重県では2004年から散発性急性E型肝炎症例が多数例発生しており、その多くは三重県北中部での発生であった。当院では計13例発生し、その半数以上は顕性黄疸を認めない subclinical hepatitis であった。17例で遺伝子解析が行われ、遺伝子型は3型が15例(3sp株11例、3jp株4例)、4型が2例であった。4型の1例は愛知県内での感染であり、また既報の愛知県内発生E型肝炎4症例と遺伝子型が99%以上一致し、同一クラスターの株と判明した。一方3型では、9例の3sp株症例が同一クラスターに所属する3sp HEV株であった。3sp株を含めた多くのE型肝炎症例は感染源が不明であったが、3sp株を中心としてHEVの感染源が三重県北中部に存在し続けていると考えられた。そこで、今回特に3sp株の感染源の検索を目的として、2011年7月から2012年7月までの期間に計193個の豚レバーを購入し、HEVの検出を行った。その結果、8個(4.1%)の豚レバーよりHEVが検出された。8個のHEV RNA陽性豚レバーの中には3sp株は認められず、今回の研究では三重県北中部で発生している3sp株の感染源を特定出来なかった。しかし検出された2個の豚レバーの3jp株が、鈴鹿市内で発生した2例のE型肝炎症例から検出された3jp株とORF2の412塩基長の配列において99%以上の一致率を示した。以上の結果より、三重県北中部で発生しているHEV感染源として、一部の症例では豚が関与している可能性が示唆された。

〈共同研究者〉

岡本 宏明(自治医科大学医学部
感染・免疫学講座ウイルス学部門 教授)
高橋 雅春(自治医科大学医学部
感染・免疫学講座ウイルス学部門 講師)
長嶋 茂雄(自治医科大学医学部
感染・免疫学講座ウイルス学部門 講師)
中野 達徳(藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科 准教授)

A. 研究目的

三重県では2004年から2012年7月までの期間に、保健所への届出数と我々の調査とから散発性急性E型肝炎症例が計36例発生していることが確認されている。これらの症例の多くは三重県北部から中部で発生しているが、当院症例13例を含めたE型肝炎症例の多くは、これまで本邦でE型肝炎を発症した症例で認められている獣肉(猪、鹿、豚レバー)の喫食やE型肝炎流行地域への渡航歴を認めたものは少数で、大部分の症例では感

染経路は不明である。また三重県で発生しているE型肝炎の臨床経過や特徴も不明な点が多く、三重県のE型肝炎の特徴を明らかにすること、また三重県で発生しているE型肝炎の感染源を明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門において、三重県北中部で発生しているE型肝炎例の血清からHEV RNAを検出し、ORF2領域の412塩基配列を決定し genotype および subgenotype を決定して既報株と比較した。またE型肝炎症例の経過を、当院13例の経過と比較し、黄疸の有無、年齢、性別、獣肉(猪、鹿、豚レバー)の喫食等について検討した。感染源検索については豚レバーを鈴鹿市及び津市の10店舗で、2011年7月から2012年7月までの期間に計193個購入した。購入した豚レバーの重量は52gから1892gで、スライスされたものか、あるいはブロックで購入した。さらに購入した豚レバーを、約10

mm³程度の小片とし、10個程度を専用チューブ内に冷凍保存した。保存した豚レバー小片は自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門に送られ、同施設でHEVの検出・解析が行われた。検出されたHEV株は、ORF2領域の412塩基の配列が決定され、さらに決定された塩基配列を利用して genotype および subgenotype を決定し、既報株と比較した。

倫理面への配慮：研究用血清の採取に際してはインフォームドコンセントが得られている、検体提供者は匿名化されているため、個人のプライバシーを侵害することなく、人権上の問題は生じない。HEV検出に使用した豚レバーについては、市販されている豚レバーのみを購入した。今回の研究目的のための屠畜、解体は行っていない。

C. 研究結果

2004年から2012年7月までの期間に、三重県では散発性急性E型肝炎症例が計36例発生しているが、当院では同時期に13例発生しており、8例は顕性黄疸を認めない不顕性感染例であった(図1)。13例中12例は獣肉喫食歴を認めず、感染経路や感染源は不明であった。1例でのみ猪肉の摂取を認めた(後述)。大部分が男性で(12例)、女性は1例のみであった。また60歳代が8例、70歳代が2例と、高齢者に多くの発生が認められた。経過中PT値が40%以下となった重症肝炎例は1例のみであり、劇症肝炎例は認められなかった。全例自然経過で肝炎は軽快した。

三重県で発生した散発性E型肝炎症例の内、北中部のHEV症例17例で遺伝子解析が行われた。これら17例のHEVの遺伝子型は3型が15例で、3型のsubgenotypeは、日本では検出が稀なヨーロッパ型である3sp株が11例と日本土着株である3jp株が4例であった。残りの2例は4型であった。4型の1例については愛知県内での感染であり、発生の約1か月半前に愛知県内で猪料理を摂取した既往と、既報の愛知県内猪料理摂取後発生E型肝炎4症例と遺伝子型が99%以上一致し、同一クラスターの株と判明したことから、猪からの感染例と判明した。もう1例は中国への渡航歴と、遺伝子型が中国既報株と97.1%の一致率を認め、中国での感染例(輸入感染例)と判明したが、感染源と感染経路は不明であった。

遺伝子解析と塩基配列比較においては、大変興味深いことに9例の散発性急性E型肝炎例から検出された3sp株9株(HE-JA04-1911, HE-JA09-0135, HE-JA09-0195, HE-JA10-1071, HE-JA11-0494, HE-JA12-0394, HE-JA12-0546, HE-JA12-0647, HE-JA12-07

図1. 当院急性E型肝炎症例データ

No.	Sex	Age (yr.)	peak ALT (IU/L)	peak T-Bil (mg/dl)	Nadir PT (%)	感染経路	発症年度	Genotype
1	M	66	2699	6.0	91%	国内	2004	NT
2	M	58	2791	9.0	87%	中国	2007	4
3	M	46	4722	12.0	58%	国内	2008	3 (sp)
4	M	61	1520	1.4	(54%)	国内	2009	3 (sp)
5	M	67	2115	6.2	72%	国内	2010	3 (sp)
6	M	66	6221	19.2	39%	国内	2011	3 (sp)
7	M	63	456	0.6	95%	国内	2012	4
8	F	36	1154	0.9	83%	国内	2012	3 (sp)
9	M	61	525	2.4	82%	国内	2012	3 (jp)
10	M	68	375	1.7	93%	国内	2012	3 (sp)
11	M	76	192	1.3	79%	国内	2012	(-)
12	M	77	516	1.0	105%	国内	2012	3 (sp)
13	M	61	916	2.0	102%	国内	2012	3 (jp)

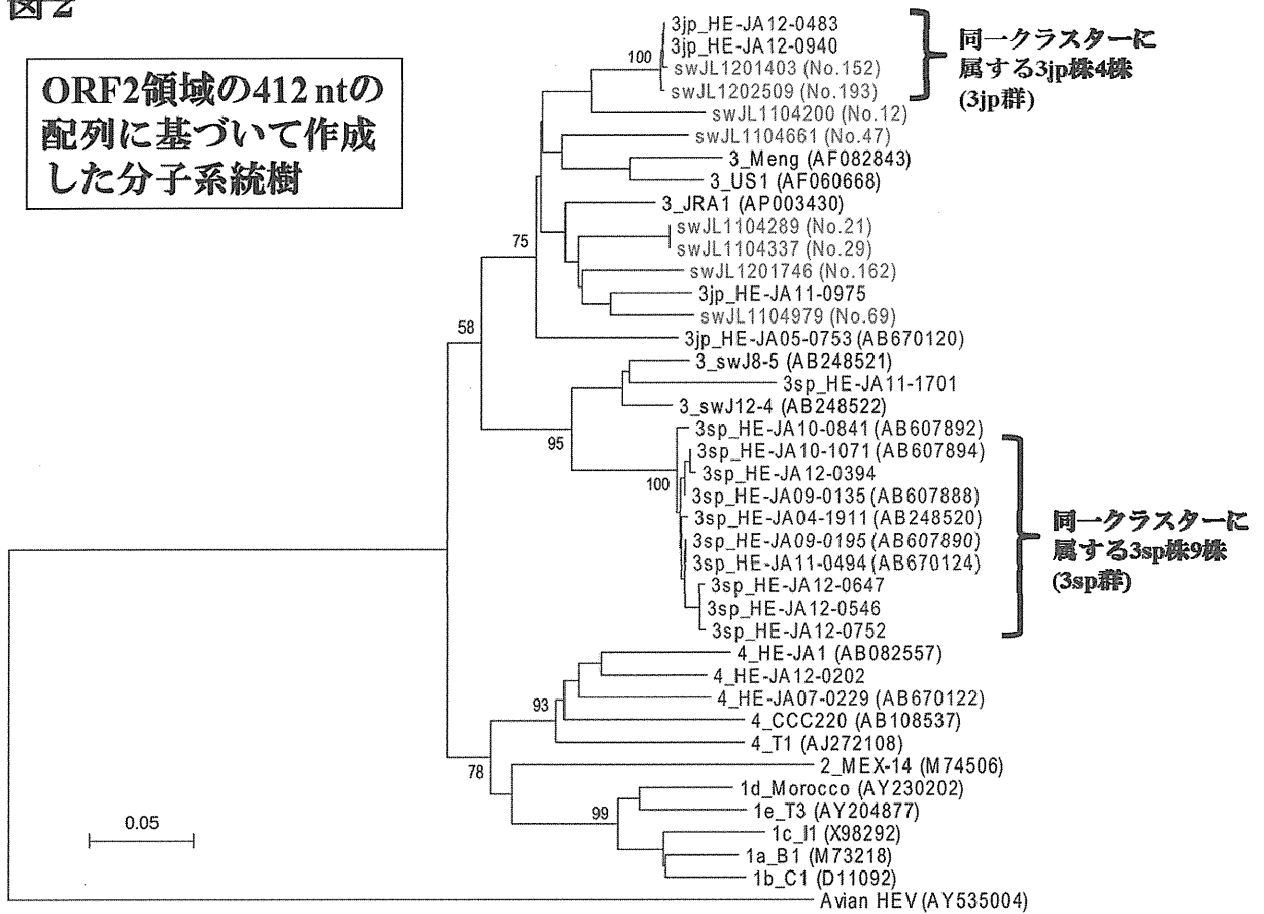
No.1は genotype未測定(no test: NT)。No.11はHEVRNA検出出来ず。No.4のPT値は7.7%内服中のため参考値

52)が同一クラスターに属する3sp株であったことが分子系統樹解析より確認された(図2:3sp群)。これら3sp株症例については、集団発生例は1例もなく個々の症例同士の直接の関連もなかった。また前述したように従来指摘されている猪、鹿肉、豚レバー摂取歴もなく感染源は不明であった。ヨーロッパ地域への海外渡航歴も認めなかった。しかしながらこのように同一の3sp株感染源が持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事例であり、当地域において、持続するHEV感染源の存在が疑われた。

上記の三重県のHEV株、特に3sp株について、感染源検索目的で購入された193個の豚レバー中、8個の豚レバー(No.12, 21, 29, 47, 69, 152, 162, 193)よりHEVが検出された(swJL1104200, swJL1104289, swJL1104337, swJL1104661, swJL1104979, swJL1201403, swJL1201746, swJL1202509)。全豚レバーにおけるHEV陽性率は4.1%であった。しかし検出された8例のHEV株中に3sp株は確認されず、3jp株が7例であった。残りの1例は3型HEVと判定されたが、3jp, 3us, 3sp株いずれにも属さない株と判定された。しかし検出された3jp株の内、swJL1201403(No.152)とswJL1202509(No.193)の2例の株はORF2の412塩基配列が99.7%の一致率を認め同一クラスターに属することが判明した。また2012年に鈴鹿市内で発生した2例のE型肝炎症例から検出された3jp株の2株(HE-JA12-0482, HE-JA12-0940)のORF2の412塩基配列比較において、これら2例のHEV株は100%の一致率を示し、さらにswJL1201403(No.152)とは99.7%の一致率であることが確認された。これらのHEV4株について分子系統樹解析を行ったところ、4株全てが同一クラスターに属することが判明した(図2:3jp群)。こ



ORF2領域の412 ntの配列に基づいて作成した分子系統樹



これら2例の3jp株E型肝炎症例は、豚レバーを直接摂取した既往はなかったため、HEVの感染経路については不明であった。

いが、三重県北中部にはHEVの感染源(3sp株)が長期に渡り維持されていることが推測される。また一部の肝炎症例発生(3jp株)には、感染源としての豚の関与が考えられる。

D. 考察

三重県のE型肝炎症例の臨床的特徴として、特に当院での発生例で認められたものとして、不顕性感染例が多い事、重症化した例は少ない事、男性の高齢者に発生が多い事、が挙げられた。また豚レバーのHEV解析及び三重県北中部発生HEV症例との塩基配列比較の結果より、三重県北中部で発生しているHEV感染の一部(3jp株HEV感染2例)には豚が感染源として関与している可能性が示唆された。一方3sp株の検出は認めなかったが、三重県北中部では同一クラスターの3sp株によるE型肝炎症例の連続発生を認めているため、さらなる感染源及び感染経路の検索が必要と考えられた。

F. 研究発表

<学会発表>

1. 日本消化器病学会東海支部第117回例会
軽度の肝障害のみで経過したHEV genotype 4感染の1例
1) 鈴鹿中央総合病院 消化器内科
2) 自治医科大学医学部 感染免疫学講座ウイルス学部門
岡野 宏 1) 磯野功明 1) 田中宏樹 1)
石原禎子 1) 松崎晋平 1) 佐瀬友博 1)
斎藤知規 1) 向 克巳 1) 西村 晃 1)
長嶋茂雄 2) 高橋雅春 2) 岡本宏明 2)

E. 結論

三重県北中部を中心に発生しているE型肝炎は、genotype 3型が原因であることが大半で、肝炎の経過は軽症から中等症で、自然軽快する経過をたどり予後は良好といえる。一方、特定できていな

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

肝移植患者におけるE型肝炎の感染状況の実態調査

～第1次全国アンケート調査～

研究分担者 大河内 信弘 筑波大学医学医療系消化器外科 教授

研究要旨：E型肝炎ウイルス(HEV)は従来、経口伝播型の輸入感染症であり、発症しても一過性に終わり慢性化しないと認識されてきたが、現在欧州では臓器移植後の慢性化が相次いで報告されている。わが国では2万人が腎移植を、7千人が肝移植を受けているが、免疫抑制状態における肝障害はよく見られる病態であり、原因不明で治療に難渋することも多い。免疫抑制状態におけるウイルスの再活性化はB型肝炎ウイルスで問題となっており、HEVにおいても同様の機序で慢性化する可能性は十分考えられる。本研究の目的はわが国の臓器移植患者におけるHEV感染と慢性化の実態調査を行い、現在予防、治療法がないHEVに関して、ワクチン開発を行うため、ブタ由来HEV投与によるラット感染モデルを作成することである。

<研究協力者>

大城 幸雄(筑波大学大学院博士課程疾患制御医学専攻)

田野井 智倫(同上)

生労働省「臨床研究に関する倫理指針平成15年7月30日(平成16年12月28日全部改正)」に則り提供者に対する十分な配慮を行った。筑波大倫理委員会で、研究実施計画書および説明文書・同意書の承認を受けた後に研究を開始した。

A. 研究目的

E型肝炎は従来、稀に劇症肝炎を引き起こし死亡例の報告はあるが、殆どが一過性に経過し、慢性化しないと認識されてきた。しかし最近、E型肝炎ウイルス(HEV)感染の臓器移植患者での慢性化が欧州で相次いで報告されており[1]、臓器移植患者などの免疫抑制状態下における慢性化の可能性が考えられている。日本ではこれまで、腎移植を受けた患者が約2万人、肝移植患者は約7千人おり、臓器移植法の改正により今後も移植患者数は増加すると考えられる。これまでわが国の移植患者を対象としたHEV感染の実態は明らかではない。そこでわれわれは、わが国の肝移植患者におけるHEV感染と慢性化の実態調査を行った。

B. 研究方法

全国の肝移植患者約7000名を対象として、日本肝移植研究会施設である92施設、施設会員である内科医、外科医、小児科医など127名に1次アンケートを送付した[2]。アンケート内容は、質問1「貴科で診療されている肝移植患者でE型肝炎抗体検査を施行したことはありますか。(回答は有/無)」続いて、質問2「E型肝炎抗体検査において陽性反応を認めたことはありますか。(回答は有/無/不明)」とした。倫理面への配慮について、ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針、厚

C. 研究結果

アンケート回収率は、70/92施設(76%)、90/127名(70%)。E型肝炎抗体検査を施行したことがあると答えたのは、6/70施設(8.6%)であった。HEV抗体検査で陽性反応を認めたと回答したのは0施設であった。HEV抗体検査を経験した施設からは過去に検査を行ったが、保険適用前であり記録は不明であるとのコメントが認められた。

D. 考察

施設、施設会員ともに低くないアンケート回収率であったが、HEV抗体検査の経験率は8.6%と極めて低く、また抗体検査陽性の報告を1例も認めなかったことから以下の可能性が考えられた。i) HEVそのものが周知されていなかった、ii) 肝移植後に肝機能障害が出現してもE型肝炎が疑われなかった、iii) 2011年よりHEV抗体検査(IgA)が保険適用となったことが周知されていなかったなどである。

E. まとめ

今回の調査ではE型肝炎に関する移植医療側の認識が浅く正確な実態調査とはならなかった。今後は、わが国のハイボリュームセンターである7つの大学病院(北海道大学、東北大学、東京大学、

京都大学, 大阪大学, 広島大学, 九州大学) の肝移植施設と共同して, 肝移植患者約 3000 名を対象とし, 肝移植患者の HEV 抗体の有無を調査し, わが国の肝移植患者における正確な感染状況の把握に努める.

F. 研究発表

1. 第 31 回ウイルス肝炎談話会 (2012)
2013 年度の国内学会で発表予定

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

参考文献

1. Nassim Kamar et al. N Engl J Med (2008)
2. 移植 vol. 46 (2010)