

者が特定できないように配慮した。

### C. 研究結果

2013年1月から12月までに6医療機関から29例の急性肝障害の登録があった。このうち5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(図1)。このうち4例がHEV-RNA陽性で遺伝子配列解析が可能であった。保健所管区別の急性E型肝炎発生状況とgenotypeは、桑名でgenotype 4症例が1例、四日市で不明1例、鈴鹿でsubtype III<sub>us</sub>/3a型(以降subtype 3a)1例、津でsubtype III<sub>jp</sub>/3b型(以降subtype 3b)1例とsubtype 3a症例1例で、subtype 3eは認めなかった。HEV-RNA陽性の4例ではORF2領域の412塩基配列を決定し、BLAST searchと分子進化系統樹解析で近縁株を検索した(図3)。Subtype 3aの2例とsubtype 3bの1例には特別な近縁株は存在しなかった。ところで、愛知県、岐阜県の野生動物から非常に塩基配列が相似したHEV genotype 4株がこれまで検出されている。また愛知県、静岡県で捕獲された野生動物肉喫食後に急性E型肝炎を発症した症例からも同様のgenotype 4株が検出されており、愛知県、岐阜県、静岡県の野生動物には非常に近縁関係にあるgenotype 4株が蔓延していることが示唆されている。桑名の急性E型肝炎症例から分離されたHEV genotype 4株は系統樹の中でこの愛知県、岐阜県、静岡県の野生動物関連のgenotype 4株のクラスターに含まれ、近縁関係にあった(図3、4)。ただし、桑名の症例は農業を営む69歳の男性で野生動物肉喫食歴は無く、発症前の2ヶ月間は愛知県、岐阜県、静岡県での外食の経験が無いどころか、行ったことも無かった。豚肉の喫食歴はあったが、豚レバー、豚ホルモンは食べたことがなく、野生動物、豚との接触歴も無かった。喫食した豚肉は自宅で調理して食べたもので、桑名市内のスーパーマーケット2軒で購入した。一軒は三重県内に13店舗を展開するチェーン店。もう一軒は東海地区を中心に広く展開する大手スーパーマーケットであった。

### D. 考察

2012年には三重県内で過去最高の12例の急性E型肝炎症例を認めたが、2013年は5例にとどまった。これまで多く確認したsubtype 3e株による症例は認めなかった。Subtype 3a症例と3b症例を認めたが既報の近縁株は無く、これらの感染源、感染経路は今後の調査によって明らかにされるのを待たねばならない。2013年の大きな収穫は桑名市でgenotype 4症例を確認したことである。2012年にもgenotype 4症例を鈴鹿で確認しているが、

この症例は愛知県内で捕獲されたイノシシの喫食歴があり、この症例のgenotype 4株は愛知県で捕獲されたイノシシから分離されたHEV株と近縁関係にあり、三重県で感染したとは考えにくい。三重県桑名市は愛知県、岐阜県と木曾三川を境界として接しており、この地で愛知県、岐阜県、静岡県で分離されるgenotype 4株に塩基配列が非常に近い株によるE型肝炎が発生したのは特に興味深い。しかし、愛知県、岐阜県、静岡県のgenotype 4株はいずれも野生動物関連株であり、桑名の症例は野生動物との関連が確認できなかった。また、この症例は発症前の2ヶ月間に愛知県、岐阜県、静岡県での外食歴もなかった。それどころか、これらの県へ行ったことさえなかった。そのため、三重県内で感染したことが疑われる。これらの調査結果から、愛知県、岐阜県、静岡県の野生動物に蔓延しているgenotype 4株が野生動物以外にも広がり、その感染源が木曾三川を超えて三重県に侵入していることが疑われる。しかしながら、スーパーマーケットで購入した豚肉からの感染を疑ったとした場合には、桑名の症例のように野生動物とは関連のないgenotype 4株による急性E型肝炎症例が東海地区や三重県でもっと多く発生していても不思議ではなく、スーパーマーケットの豚肉を感染源と断定するわけにはいかない。感染源、感染経路の同定には、さらなる症例の蓄積と新しい工夫が必要と考えられる。

### E. 結論

三重県では感染源不明の急性E型肝炎が毎年発生している。感染源・感染ルートを解明し、今後の発生を予防するために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

各症例につき国内学会等で発表予定

### 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

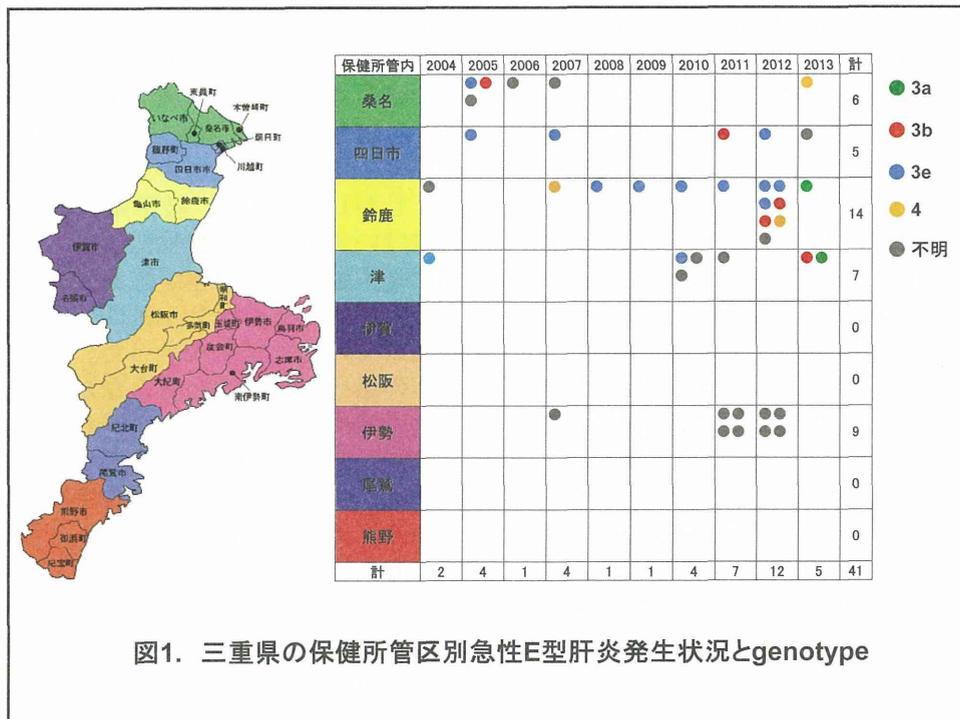


図1. 三重県の保健所管区別急性E型肝炎発生状況とgenotype

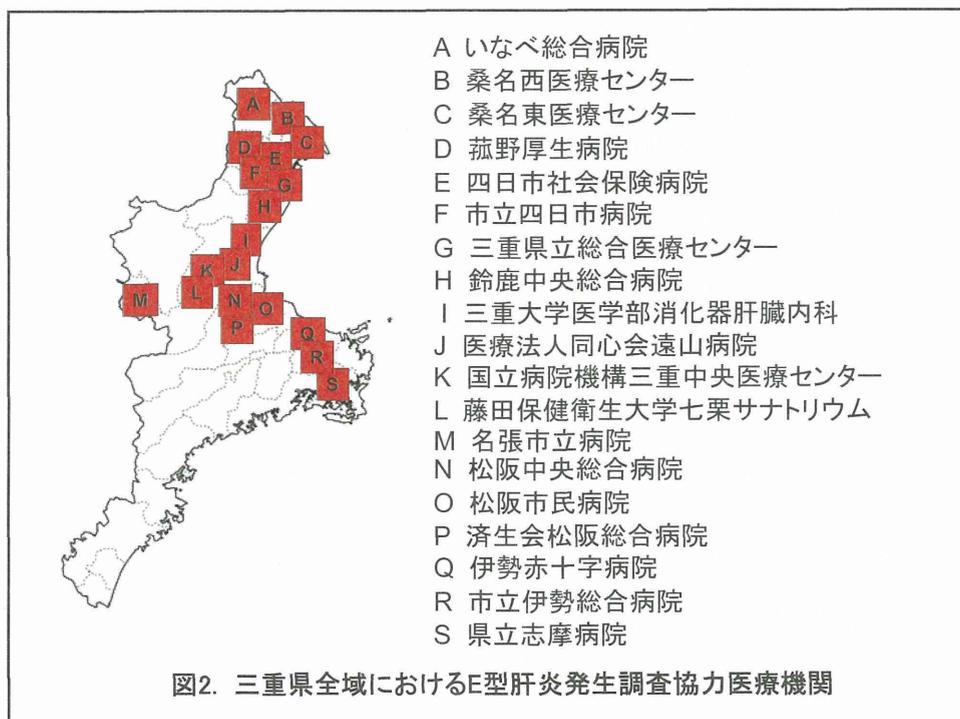


図2. 三重県全域におけるE型肝炎発生調査協力医療機関



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25年度分担研究報告書

薬物性肝障害診断時におけるE型肝炎測定系追加の必要性についての検討及び三重県北中部地域で発生しているE型肝炎、特に3e/3sp(ヨーロッパ)株の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：** 現在薬物性肝障害診断基準に含まれていないE型肝炎測定の必要性について当院の症例で検討した。E型肝炎13例は全例、薬物性肝障害スコアリングで5点以上となり、薬物性肝障害の可能性が高いと診断される結果となった。また点数分布も薬物性肝障害例と有意差はなかった。既往で畜肉の喫食は1例のみであり喫食歴でのE型肝炎の鑑別は困難であった。またE型肝炎未測定時には、薬物性肝障害例の1割強にE型肝炎が含まれる可能性が考えられた。以上の結果から薬物性肝障害診断時には、スコアリングの段階でE型肝炎測定系を使用してE型肝炎の除外診断を行うことが必要と考えられた。また三重県北中部地域で発生しているE型肝炎の感染源の検索を前回に引き続き行った。四日市市で購入した豚レバーの解析では4例の3a/3us株が検出されたが3e/3sp株は検出されなかった。しかし2007年に行われていた、三重県科学技術振興センター保健環境研究部による三重県内農場から回収された豚レバー85検体からHEV2株が検出されており、内1株は3e/3sp株であった。分与提供されたRNA抽出物を再度解析し、このHEV株は三重県北中部地域で発生していた3e/3sp株と99%以上の塩基配列の一致率であることが確認された。以上の結果から三重県で発生している3e/3sp株によるE型肝炎例も、感染源は豚であることが確認された。

<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

1)臨床現場で遭遇する急性肝障害症例の内、薬物性肝障害は代表的な疾患の一つであるが、診断のための特異的なマーカーはなく、診断基準に従って各種ウイルス性肝炎を除外する必要がある。2013年現在E型肝炎はルーチンの除外項目に含まれていないが、現在の診断基準ではE型肝炎が薬物性肝障害と誤診される可能性があるため、現行の診断基準にE型肝炎測定系をルーチンで加える必要性についてE型肝炎症例と薬物性肝障害例と

の比較検討を行った。

2)2004年以降三重県北中部地域で発生してきたE型肝炎例は大部分が感染源不明の散発性急性E型肝炎例であった。前回報告した研究では、三重県北中部地域で購入した豚レバーから検出された3jp型のHEVが、鈴鹿市で2012年に発生した一部のE型肝炎例から検出されたHEVと遺伝子配列が高い相同性を示したことから北中部地域で発生しているE型肝炎例の一部は、感染源を豚とすることが推測された。しかし残りのE型肝炎例特に2004年に報告されて以来継続的に発生が認められている3e/3sp株由来のE型肝炎例については依然感染源不明であった。このためHEV3e/3sp株の感染源についてさらなる検索を行った。

#### B. 研究方法

薬物性肝障害診断時におけるE型肝炎測定系追加の必要性の検討においては以下の方法で行った。2003年10月～2012年9月の108か月間、三重県鈴鹿市の鈴鹿中央総合病院消化器内科を受診し、入院または外来で精査加療を受けた199例の急性

肝障害症例の内、急性 E 型肝炎と診断された 13 例と薬物性肝障害と診断された 61 例を対象とした。急性 E 型肝炎の診断は、HEVIgM 抗体陽性、HEVIgA 抗体陽性、HEVRNA 陽性の各項目のいずれかを、または複数使用して陽性反応を認めた症例を急性 E 型肝炎と診断した。薬物性肝障害の診断は、DDW-J2004 薬物性肝障害ワークショップにおいて提示された診断基準により除外診断とスコアリングを行って診断した。一部の症例ではエコー下肝生検を行い診断した。E 型肝炎、薬物性肝障害症例共に、他のウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、胆道系疾患、ショック肝については血清学的検査、画像診断等にて除外した。E 型肝炎症例 13 例を薬物性肝障害として疑ったと仮定し、DDW-J2004 薬物性肝障害ワークショップにおいて提示された診断基準によりスコアリングを行い点数化した。薬物内服歴のない急性 E 型肝炎症例については使用可能な項目のみでスコアリングを行った。薬物性肝障害群と急性 E 型肝炎群間の比較には、Fisher's exact test、Student's t-test、及び Mann-Whitney U test を使用し、 $p < 0.05$  を有意差ありと判断した。

三重県北中部地域で発生している E 型肝炎、特に 3e/3sp (ヨーロッパ) 株の感染源の検索については以下の方法で行った。鈴鹿市北部に隣接する四日市市で、2012 年 7 月から 2013 年 3 月までの期間に、市販されている豚レバー計 50 個を購入し HEV の検出を行った。購入した豚レバーを、約 10 mm<sup>3</sup> 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

表1. 2006年から2013年までの本邦におけるA型肝炎及びE型肝炎症例報告数比較\*

year	HAV	HEV	HEV/HAV
2006	220	45	0.20
2007	154	54	0.35
2008	170	43	0.25
2009	114	54	0.47
2010	342	66	0.19
2011	176	54	0.31
2012	158	116	0.73
2013	127	126	0.99

\*国立感染症研究所感染症疫学センターのホームページで開示されているデータより作成した。

表2. E型肝炎例と薬物性肝障害例の畜肉及び海産物喫食歴比較

Factor	HEV (n=13)	DILI (n=61)
Swine liver	0	0
Boar	1	0
Dear	0	0
Other raw meat	2(horse)	3(cow)
Sashimi and/or Sushi	11	27

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。

次にインターネットにて「三重県」と「E 型肝炎」をキーワードとして過去の研究発表の検索を行い、過去に我々以外に畜産物と E 型肝炎との関係について行われた研究成果を抽出し、発表者にメールにて問い合わせを行い、さらに詳細な内容と検体資料の分与を依頼した。また提供された内容と分与された資料を用いて、我々が有する結果比較検討を行った。

倫理面への配慮：1) E 型肝炎症例と薬物性肝障害症例のデータは全て番号による匿名化を行ったため個人のプライバシーを侵害することはなく、人権上の問題は生じない。2) 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。また分与された検体も、三重県内の農場で廃棄処分となった豚レバーを使用していることを確認している。

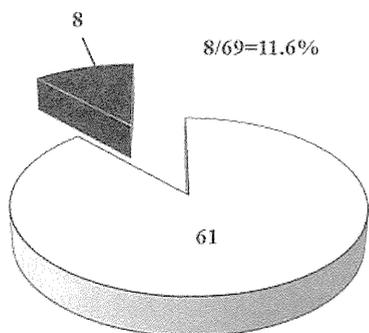
### C. 研究結果

薬物性肝障害症例と E 型肝炎症例を比較検討するに当たり、国立感染症研究所感染症疫学センターのホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>) へアクセスし、2006 年以降に 4 類感染症として報告された全国の E 型肝炎数と A 型肝炎数を年次別に累計したところ、2006 年～2011 年では全国の E 型肝炎の報告数は、同じ年の A 型肝炎に比して 20%～30%程度の報告数であった。しかし 2012 年は A 型肝炎の 73%にまで増加しており、さらに 2013 年の E 型肝炎報告数は 126 例で、A 型肝炎の 127 例とほぼ同数となった事が判明した (表 1)。

2003 年 10 月～2012 年 9 月の期間に当院で発生した急性肝障害 199 例であり、内急性 E 型肝炎は計 13 例発生、薬物性肝障害は計 61 例であった。薬物性肝障害 61 例は、肝細胞障害型が 42 例、胆汁鬱滞型が 5 例、混合型が 14 例であった。急性 E 型肝炎 13 例は、女性は 1 例のみであった。また急性 E 型肝炎症例は、受診時点で 10 例が薬物服用の既往を、急性 E 型肝炎発症 3 か月前までの海外渡航歴を 2 例 (中国、米国) で認めた。急性 E 型肝炎 13 例中イノシシ肉、鹿肉、豚レバーの摂取歴を認めた症例は 1 例のみであった (表 2)。

急性 E 型肝炎症例で、E 型肝炎の検査を施行しなかった場合、結果として 8 例の急性 E 型肝炎例

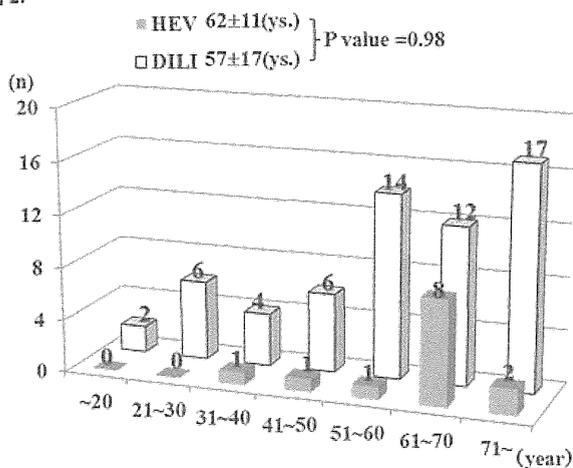
図1.



が薬物性肝障害と誤診される事が疑われ、これら8例の急性E型肝炎例が69例の薬物性肝障害に含まれたとした時、当院の全薬物性肝障害症例中に11.6%の、本来E型肝炎である、薬物性肝障害誤診例が含まれる事が考えられた(図1)。

急性E型肝炎13例と薬物性肝障害61例(Dの両群間の患者の年齢比較を行った時、患者の年齢中央値はE型肝炎例と薬物性肝障害例で、それぞれ62±11才、57±17才で、両群間で有意差を認めなかった(図2)。

図2.



85%, 70%と多数例を占めた。E型肝炎例は、薬物性肝障害例に比して男性が多数を占め、またALT最高値、ALP最高値は高値となる傾向であったT-Bil最高値及びPT最低値においては両群間に有意差を認めなかった(表3)。またT-Bil最高値は、T-Bil値3.0mg/dl以下がE型肝炎症例で13例中8例(61.5%)、薬物性肝障害例が61例中45例(73.4%)となり、両群とも不顕性黄疸例が半数以上を占めた(図3)。

両群で、現行の薬物性肝障害スコアリングシステムによる点数差を検討したところ、E型肝炎例は全例5点以上、平均値は7±1.2、薬物性肝障害例は平均値6.4±1.2点となり、両群間に有意差は認められなかった(図4a)。薬物性肝障害例を肝細胞障害型42例で再度比較した時の平均値も6.6±1.2点で、E型肝炎例との有意差は認められな

表3. E型肝炎例と薬物性肝障害例との男女比及び採血データ比較

Factor	HEV group (n=13)	DILI group (n=61)	P value
Male/Female	12/1	35/26	0.02
Peak ALT	1861.7±1846.1	632.8±781.2	0.002
Peak ALP (DILI:n=49)	799.6±421.6	595.9±494.9	0.009
Peak T-Bil	4.9±5.9	3.4±6	0.08
Nadir PT (HEV:n=12, DILI:n=56)	82.2±18.7	81.5±20.2	0.94

図3.

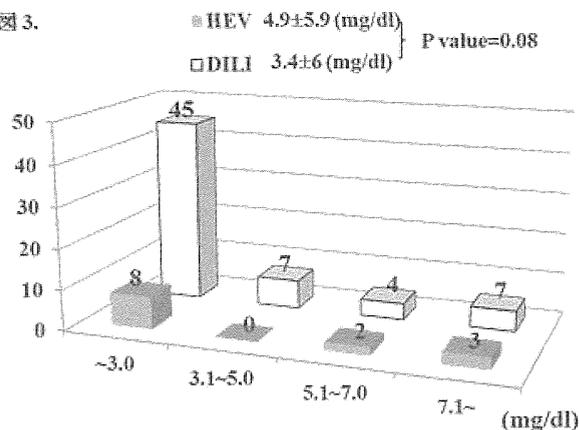
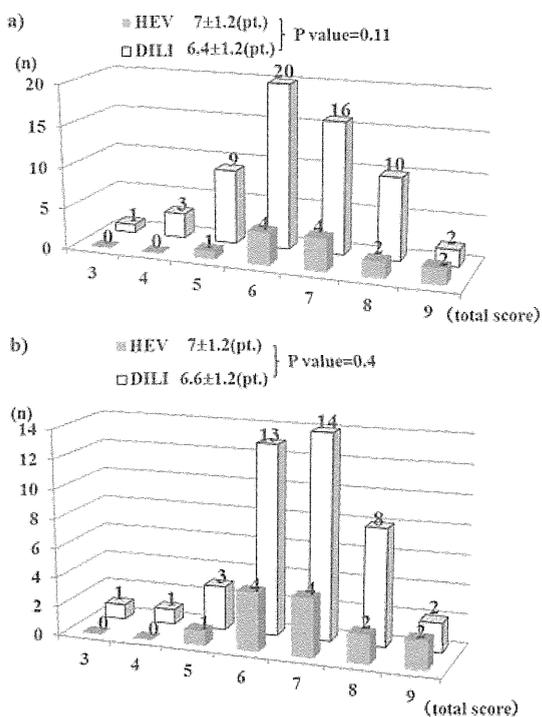


図4.



かった(図4b)。

また薬物性肝障害と診断された61例中、血清学

表 4. HEV 陰性薬物性肝障害 36 例と E 型肝炎例と比較

Factor	HEV group(13)	DILI group(36)	P value
M/F	12/1	22/14	0.04
age(year)	62±11	63±17	0.86
Scoring	7±1.2	6.8±1	0.53
Peak ALT	1861.7±1846.1	748.2±955.6	0.001
Nadir PT (HEV:12, DILI:32)	82.2±18.7	81.7±18.9	0.98
Peak ALP (HEV:13, DILI:34)	799.6±421.6	651.9±561.6	0.05
Peak T-Bil	4.9±5.9	3.8±5.6	0.35

的に E 型肝炎感染を除外出来ていない 25 症例を除いた 36 例で再度 E 型肝炎 13 例との比較を行ったところ。E 型肝炎例の男女比と ALT 最高値の有意差は変わらなかったが、ALP 最高値は有意差が認められなくなった。一方スコアリングの点数比較は両群間で有意差を認めないままであった (表 4)。

HEV 感染源検索目的で購入された 50 個の豚レバー (No. 194～243) 中、4 個の豚レバー (No. 204, 205, 220, 228) より HEV が検出された (swJLMie204, swJLMie205, swJLMie220, swJLMie228)。全豚レバーにおける HEV 陽性率は 8% であった。しかし検出された 4 例の HEV 株中に 3e/3sp 株は確認されず、4 例とも 3a/3us 株であった。No. 204 と No. 205 とは遺伝子配列は 100%、No. 220 と No. 228 とは 99.7% 一致し、各々同一クラスターに属すると考えられた。しかし今回の検索では 3e/3sp 株や 3b/3jp 株は検出されなかった。また 2013 年には三重県鈴鹿市と津市で発生した E 型肝炎症例から 3a/3us 株が検出されたが、これらとの遺伝子相同性は低く関連性はないと考えられた。

次に、インターネットの検索で、平成 19 年度日本獣医公衆衛生学会 (近畿) において、三重県科学技術振興センター保健環境研究部の赤地重宏氏により、三重県内の農場から得られた、と畜豚廃棄肝臓より検出された E 型肝炎ウイルスの報告がなされていたことを確認した。赤地氏に連絡をとり、豚レバー 85 検体から 2 株の HEV (No. 37, No. 80) が検出されていた事を確認した。赤地氏より提供された ORF2 領域の塩基配列を確認したところ (No. 37 300 塩基配列、No. 80 276 塩基配列) No. 37 の HEV の 300 塩基配列は、2004 年に三重県の E 型肝炎患者から初めて検出され、

これまで繰り返し分離されてきた 3e/3sp 株と 99.3% (298/300) の一致率であることが確認された。このため我々は赤地氏及び三重県科学技術振興センター所長に許可を頂き、検出に使用した豚

レバー RNA 抽出物 85 検体を分与して頂き、再度 HEV ORF2 の 412 塩基配列の解析を行った。解析では 85 検体から HEV が検出されたのは 2 検体で、No. 37 と No. 80 で先の結果と同一であった。No. 37 の HEV は 3e/3sp 株に属し、既報の 3e/3sp 株 (三重県 E 型肝炎症例 : HE-JA04-1911, HE-JA09-0135, HE-JA09-0195, HE-JA11-0494 および愛媛県症例 JNH-Ehi04L\_Ehime) と 99.2% の一致率を認めた。またその他の三重県 E 型肝炎症例 3e/3sp 株とも、HE-JA10-1071 が 99.0%、HE-JA10-0841, HE-JA12-0394 が 98.7%、HE-JA12-0752 が 98.5%、HE-JA12-0546, HE-JA12-0647 が 98.3% と高い相同性を認めた。これらの結果をもとに分子系統樹を作成したところ、No. 37 HEV (swJ-Mie37L) 株は三重県 3e/3sp 株と同一クラスターを形成することが認められた (図 5)。

#### D. 考察

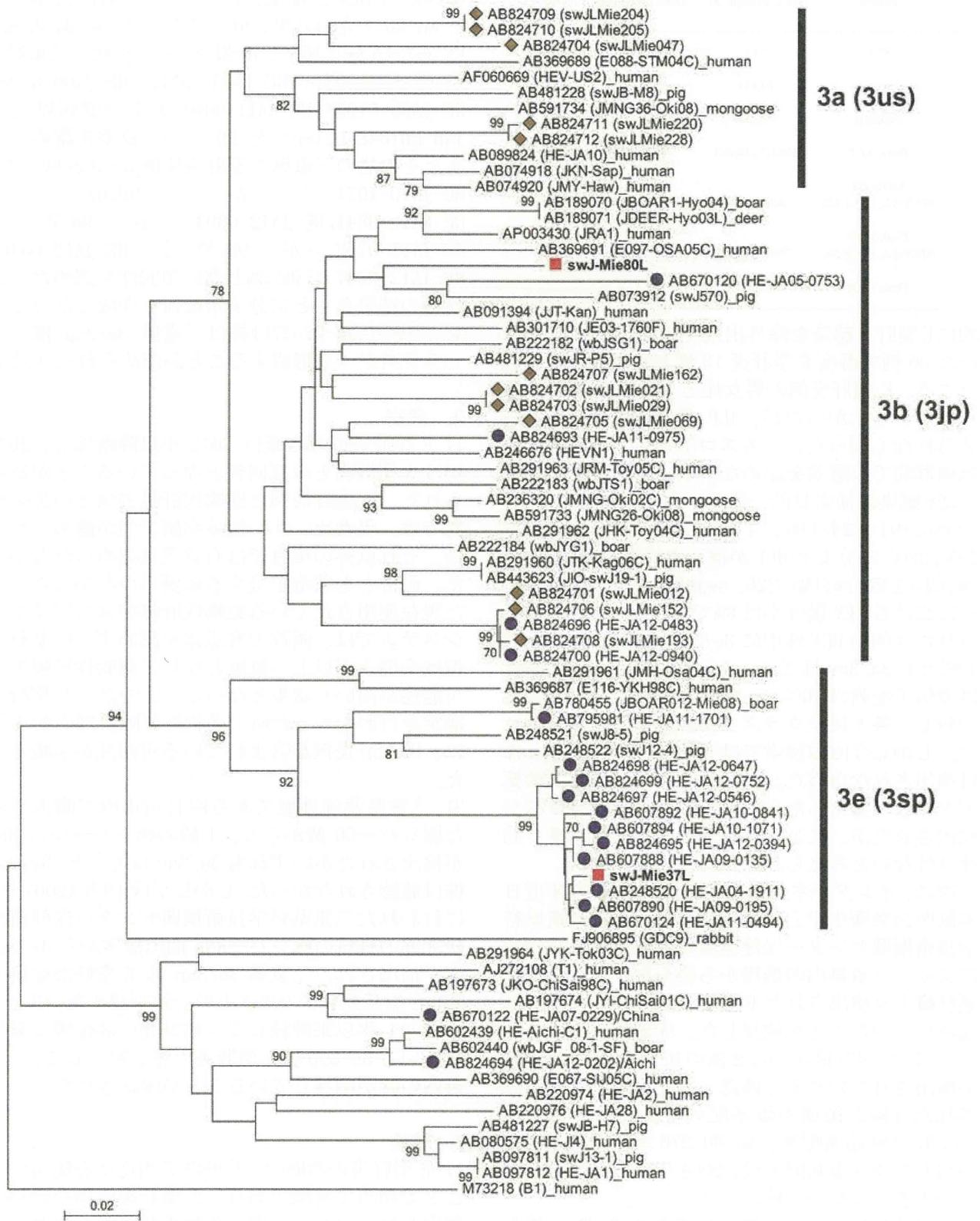
1) E 型肝炎の報告数は 2012 年以降増加し、2013 年は A 型肝炎とほぼ同数となっていることが認められた。E 型肝炎例と薬物性肝障害例との比較検討では、男女比、ALT 値最高値で差が認められたが、それ以外の項目では有意差は認められなかった。両群とも黄疸を呈する症例が少なかった。また現在使用されている薬物性肝障害スコアリングシステムでは、両群で有意差を認めず、E 型肝炎例は全例 5 点以上の数値となり、「薬物性肝障害の可能性が高い」結果となった。このため E 型肝炎測定を行わなかった時、薬物性肝障害例の約 1 割に、E 型肝炎例が含まれている可能性が示唆された。

2) 三重県北部地域である四日市市内で購入された豚レバー 50 個からは、4 個の豚レバーから HEV が検出されたがいずれも 3a/3us 株であり、3e/3sp 株は確認されなかった。しかし平成 19 年 (2007 年) に行われた三重県科学技術振興センター保健環境研究部の資料の豚レバー RNA 抽出検体から 3e/3sp 株が検出され、三重県 3e/3sp 株 E 型肝炎症例の HEV と塩基配列が 99% 以上の一致を認めた。以上より 2004 年以来継続して三重県北中部地域で発生している 3e/3sp 株 E 型肝炎の感染源として、三重県内の豚が関与していることが確認された。

#### E. 結論

1) E 型肝炎の診断は、E 型肝炎測定系を使用することで初めて可能であり、E 型肝炎感染を疑わず測定を行わなかった際、薬物性肝障害と誤診する可能性があることが考えられた。また E 型肝炎測定系が保険収載されて以来、E 型肝炎の報告例は着実に増加しており、本邦でも稀な疾患ではないこ

図 5.



とが考えられた。以上の結果より、現在使用されている薬物性肝障害スコアリングシステムに E 型肝炎測定系 (HEV-IgA 抗体) を加え、スコアリング

の段階で E 型肝炎の除外診断を行うことが必須であると思われる。

2) これまで三重県北中部地域で継続して発生して

いた 3e/3sp 株による E 型肝炎例も、前回報告した一部の 3b/3jp 株と同様に感染源は豚であることが確認された。これらの E 型肝炎例はいずれも直接豚レバーの摂取を行っておらず E 型肝炎ウイルス感染に至った経路は不明である。今後は三重県内での E 型肝炎ウイルスの感染経路の特定に向けた検索が必要と考えられる。

1. 特許申請：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

#### F. 研究発表

##### 1. 第 49 回日本肝臓学会総会シンポジウム 2

薬物性肝障害診断スコアリングにおける E 型肝炎の診断マーカー追加の必要性についての検討

- 1) 鈴鹿中央総合病院 消化器内科
- 2) 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科
- 3) 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) 2) 中野達徳 3) 岡本宏明

##### 2. 第 99 回日本消化器病学会総会ポスター

当院における経口感染ウイルス性肝炎 (A 型、E 型) 症例の検討

- 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) 熊澤広朗 1) 竹内俊文 1) 磯野功明 1) 田中宏樹 1) 石原禎子 1)

新田真吾 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)

##### 3. Characterization of sporadic acute hepatitis E and comparison of hepatitis E virus genomes in acute hepatitis patients and pig liver sold as food in Mie, Japan.

Okano H, Takahashi M, Isono Y, Tanaka H, Nakano T, Oya Y, Sugimoto K, Ito K, Ohmori S, Maegawa T, Kobayashi M, Nagashima S, Nishizawa T, Okamoto H.

Hepatol Res. 2013 Aug 8. doi: 10.1111/hepr.12216. [Epub ahead of print]

##### 4. High genomic similarity between European type hepatitis E virus subgenotype 3e strains isolated from an acute hepatitis patient and a wild boar in Mie, Japan.

Okano H, Nakano T, Sugimoto K, Takahashi K, Nagashima S, Takahashi M, Arai M, Okamoto H. Hepatol Res. 2013 May 2. doi: 10.1111/hepr.12155. [Epub ahead of print]

#### G. 知的所有権の取得状況

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25年度分担研究報告書

三重県の野生イノシシから検出されたHEV subtype 3e株について

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：**三重県では毎年野生イノシシ 5000 頭あまりが捕獲され、多くが食用とされており、三重県内のイノシシの HEV 感染の実態を調査することは急務であった。2008 年 10 月から 2012 年 3 月までに三重県で捕獲された野生イノシシ 144 頭の血清を収集した。HEV-RNA は 144 頭中 7 頭 (4.9%) で陽性であった。このうち 6 例が subtype 3e であった。本報告が日本で subtype 3e がイノシシから検出された初の報告である。世界から報告されている多くの HEV genotype 3 株と本報告の三重県の HEV 株を ORF2 301nt の分子系統樹で解析したところ、三重県のイノシシからの subtype 3e 5 株は非常に類似した塩基配列で 93% の bootstrap 値でクラスターを形成し、上流ではフランスの人から分離された株と 77% という高い bootstrap 値でクラスターを形成した。この系統樹の構造から、日本のこのクラスターの subtype 3e 株はヨーロッパから侵入したことが強く示唆された。MCC tree からは日本へ subtype 3e が侵入したのは 1966 年頃で、以降日本の各地に拡散し、三重県の野生イノシシの間で広まったのは 2009 年頃と推測された。HEV subtype 3e は一般にヨーロッパで広く検出される株であり、ヨーロッパから日本へ 1960 年代に大型豚の種豚の大量輸入とともに日本へ侵入したという報告がある。私達の解析でも 1960 年代に subtype 3e は日本へ侵入してきており、それはヨーロッパからであることが示唆された。これまでの報告と本報告から 1960 年代に大型豚の種豚の輸入とともに日本へ侵入した subtype 3e 株は初め日本の豚の間で広まったと考えられ、その subtype 3e 株が日本の野生のイノシシから検出されたことは、豚から野生イノシシの方向へ subtype 3e が伝播したことを示唆する。

〈共同研究者〉

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)  
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)

A. 研究目的

野生イノシシが E 型肝炎ウイルス (HEV) に感染しており、ヒトがそれを生食したことにより E 型肝炎を発症したことを証明した報告が多々ある。三重県でも毎年イノシシ 5000 頭あまりが捕獲され、多くが食用とされている。三重県では南部のシカ 4 頭の HEV 感染状況が調査されたことはあるが、イノシシに限れば調査は皆無であった。また、地域によってイノシシに感染している HEV の遺伝子型 (genotype や subtype) が異なり、これによっても HEV 感染の臨床像に違いが出る可能性もある。本研究では三重県の野生イノシシの HEV-RNA 陽性率と、感染していた HEV の遺伝子型を調査した。

B. 研究方法

2008 年 10 月から 2012 年 3 月までに三重県中部の、津市、松阪市、奥伊勢地方、志摩地方で捕獲された野生イノシシ 144 頭の血清を材料とした (図 1)。HEV-RNA は ORF1 の 5' 末端の領域を標的とした高感度 nested PCR 法にて検出した。さらに、HEV-RNA 陽性検体は genotype の検索のため ORF1 の 326 塩基または ORF2 の 412 塩基を増幅し、既報の HEV sequence とともに系統樹解析を行った。さらに可能であった検体に対しては HEV full genome の塩基配列を決定し系統樹解析を行った。

また、日本土着 HEV 株のうち検体採取日が判明している株とともに分子進化学とベイズ統計学を統合した方法によりスケールが時間である maximum clade credibility tree (MCC tree) を作成し、三重県の野生イノシシへの HEV 感染拡大の歴史を解析した。これらの計算には Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Tree (BEAST) というソフトを用いた (<http://evolve.zoo.ox.ac.uk/>)。

C. 研究結果

HEV-RNA はイノシシ 144 頭中 7 頭 (4.9%) で陽性であった。このうち 2 例では ORF2 領域の部分

塩基配列のみ、1例では ORF1 と ORF2 の部分塩基配列が、4例で full ORF 領域の塩基配列を決定できた (表 1)。

日本の野生動物由来株または野生動物肉摂取後 E 型肝炎患者から分離された株と本報告の三重県の HEV 7 株の系統樹解析では subtype 3b、genotype 4 が検出された都道府県が多かったのに対して subtype 3e が検出されたのは三重県と愛媛県のみであり (図 2、図 3)、さらには愛媛県の subtype 3e はイノシシ肉喫食後に E 型肝炎となった症例から検出されているが、その周囲で捕獲されたイノシシからは subtype 3e は検出されていない。すなわち、本報告は日本で subtype 3e 株を野生イノシシから検出した初の報告である。

図 4 は世界から報告されている多くの HEV genotype 3 株と三重県の subtype 3e 株の ORF2 301nt の分子系統樹解析である。この解析では以下のことが示された。三重県のイノシシから分離された subtype 3e 5 株は非常に類似した塩基配列を持ち、93% の bootstrap 値でクラスターを形成し、その上流では宮城県の人、栃木県の豚、三重県の人、愛媛県の人から分離された株と 94% の bootstrap 値でクラスターを形成した。またその上流ではフランスの人から分離された株と 77% という比較的高い bootstrap 値でクラスターを形成した。この系統樹の構造から、日本のこのクラスターの subtype 3e 株はヨーロッパから侵入したことが強く示唆された。

MCC tree からは日本へ subtype 3e が侵入したのは 1966 年頃で、以降日本の各地に拡散し、三重県のイノシシの間で広まったのは 2009 年頃と推測された (図 5)。

#### D. 考察

HEV subtype 3e は一般にヨーロッパで広く検出される株である。ヨーロッパから日本へ 1960 年代に大型豚の種豚が大量に輸入されたという事実がある (20 世紀における日本のブタ改良増殖の歩み、丹羽太左近衛門著より)。私達の解析では 1960 年代に subtype 3e は日本へ侵入してきており、それはヨーロッパからであることが示唆された。これらの事実と解析結果からは HEV subtype 3e は 1960 年代に大型豚の種豚の輸入とともに日本へ侵入したと考えられ、初めは日本の豚の間で広まったと考えられる。その subtype 3e 株が日本の野生のイノシシから検出されたことは、豚からイノシシの方向へ subtype 3e が伝播したことを示唆する。豚にもイノシシにも HEV が感染することは知られているが、豚からイノシシへ広まったのか、イノシシから豚へ広まったのかを示した調査報告は海外

でも日本でも無い。本報告の解析結果は豚からイノシシへという方向をはじめて示した。具体的にどのような機序で HEV の伝播が起こったのかは本解析だけでは不明だが、他の報告や報道と合わせて考察すれば、マングースや野ネズミなどの小動物が養豚場に忍び込み HEV を含んだ糞便を野生界に持ち込んでイノシシが感染したり、養豚場から逃げた豚が野生返りして HEV を野生界に持ち込んだり、養豚場の糞便などの廃棄物や排液が漏れ出したり不法投棄され野生界に HEV が拡散した、などのシナリオが考えうる。これ以上野生動物に HEV を感染させないようにするには、養豚場の豚や豚の糞便を野生界と接触させないようにすることが重要と考えられる。

ただし、この結果と考察は私達が三重県で検出した一部の subtype 3e 株に対して当てはまる結果であり、ヨーロッパではもともと subtype 3e HEV はイノシシ起源なのか豚起源なのかは不明である。また、他の subtype、genotype についても豚からイノシシへ伝播したのか、イノシシから豚へ伝播したのかは今後解明されるべき課題である。

#### E. 結論

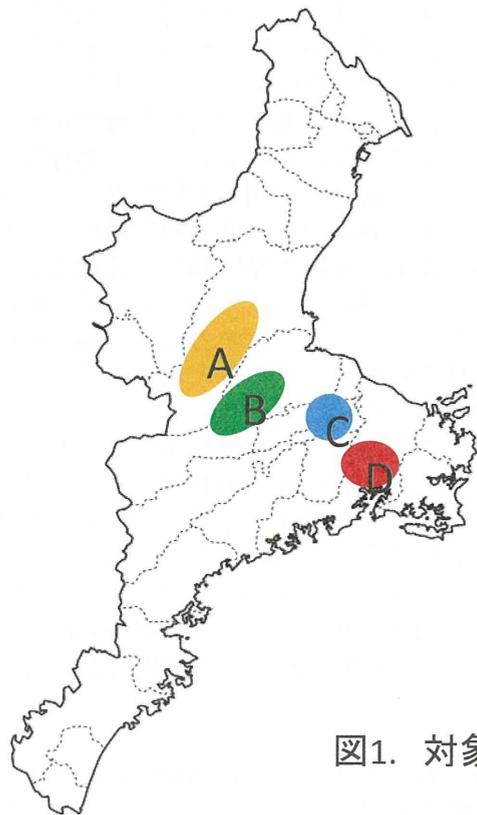
三重県の野生イノシシから subtype 3e HEV が検出され、豚からイノシシへ伝播したことが示唆された。

#### F. 研究発表

Nakano, T., Takahashi, K., Arai, M., Okano, H., Kato, H., Ayada, M., Okamoto, H., Mishiro, S. 2013. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: Molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect Genet Evol* 18, 287-298.

#### 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



獵期	A	B	C	D	合計
2008-09	27	0	5	0	32
2009-10	36	7	0	13	56
2010-11	22	5	0	13	40
2011-12	14	1	0	1	16
合計	99	13	5	27	144

図1. 対象とした三重県の野生イノシシ

獵期	area	sex	age	isolate name	amplified region	type
2008-09	A	F	4	JBOAR012-Mie08	ORF2	3e
2009-10	B	F	0.5	JBOAR050-Mie09	ORF1,ORF2	3a
2010-11	D	M	1.5	JBOAR100-Mie10	full ORF	3e
2010-11	D	F	5	JBOAR107-Mie11	full ORF	3e
2010-11	D	M	1	JBOAR111-Mie11	full ORF	3e
2010-11	D	F	1	JBOAR120-Mie11	ORF2	3e
2010-11	D	M	7	JBOAR124-Mie11	full ORF	3e

表1. HEV-RNA陽性例

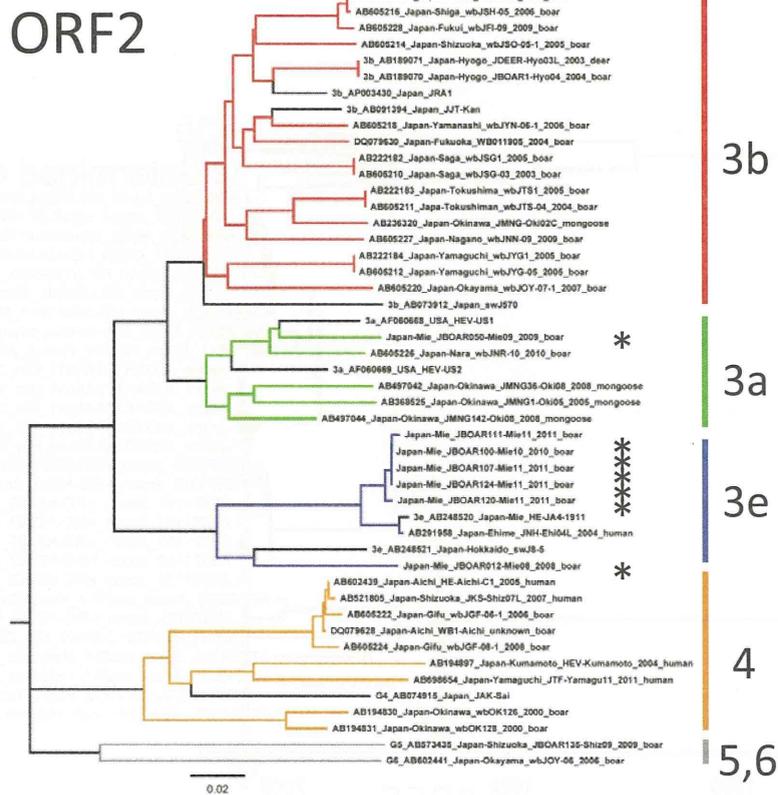
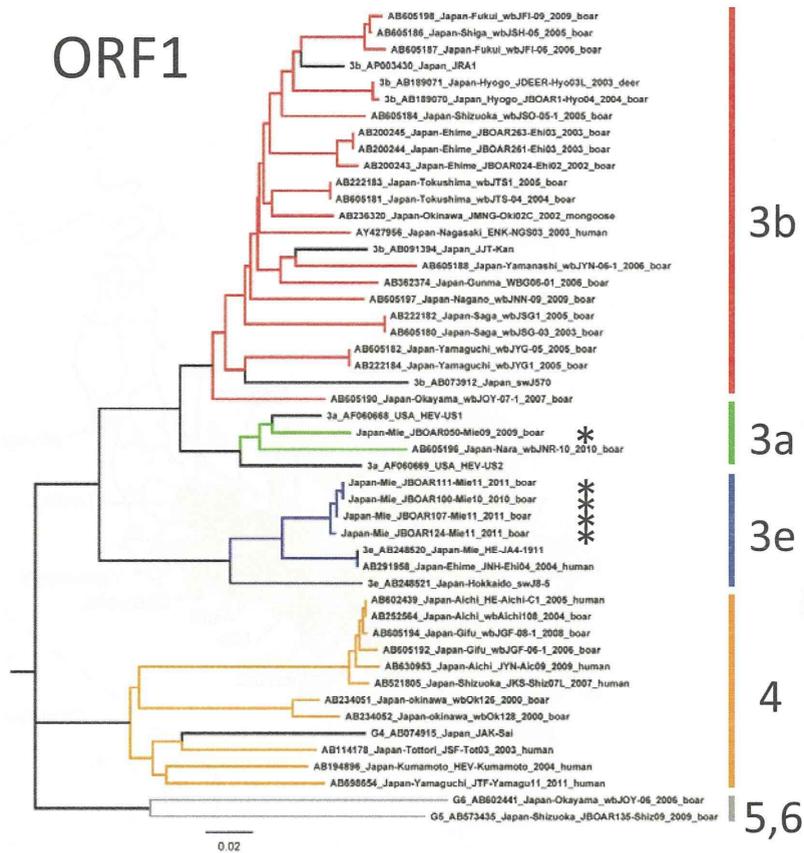


図2. 日本の野生動物由来株または野生動物肉摂取後E型肝炎患者から分離された株による系統樹。 \*を付けたのが本報告のHEV株。

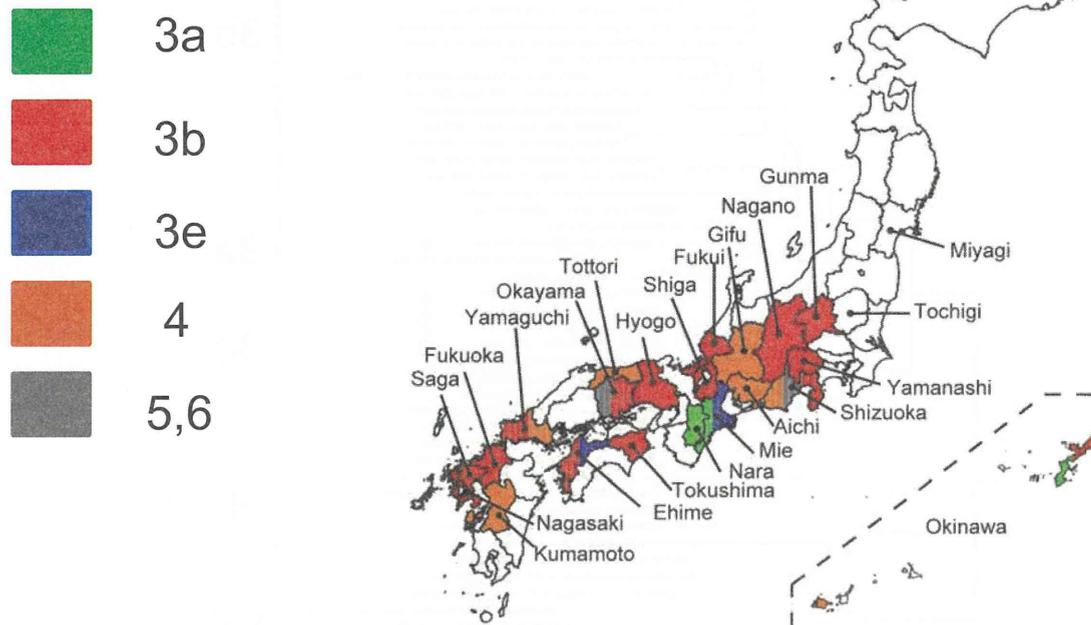


図3. 都道府県別野生動物由来HEV株のtype

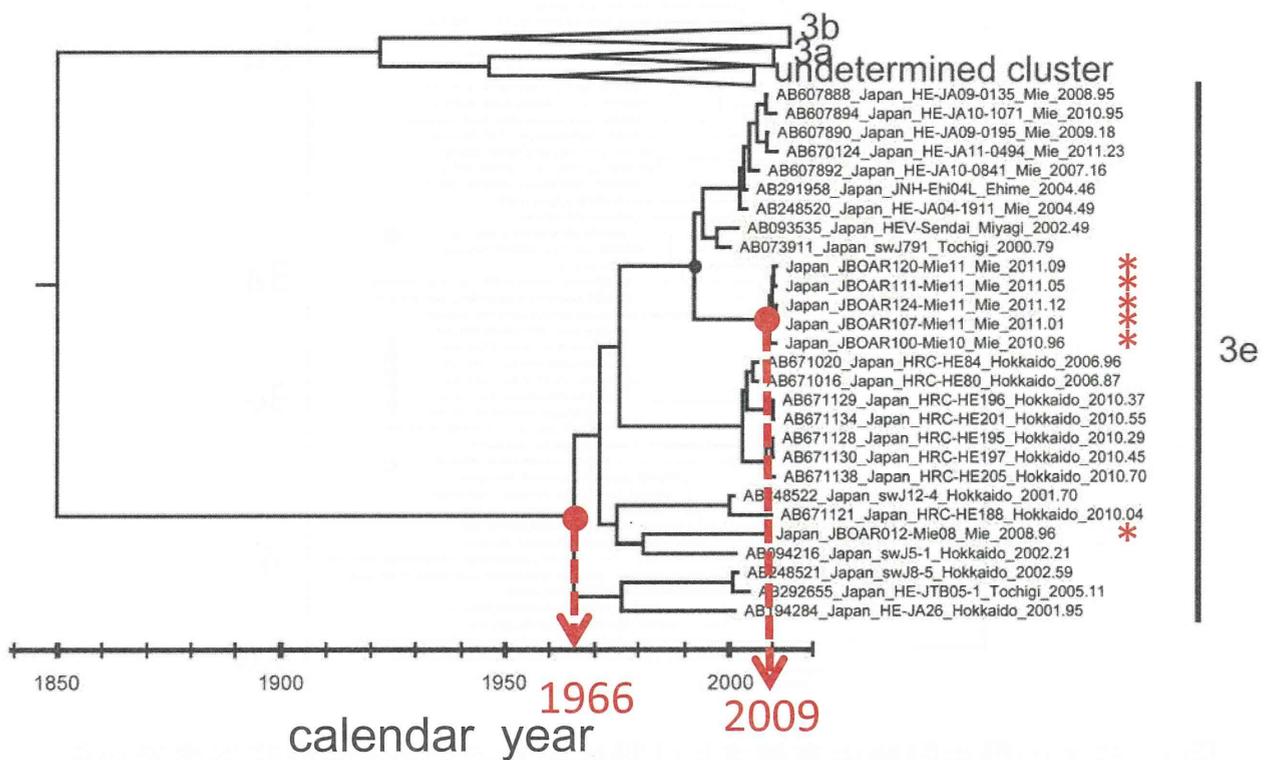


図5. HEV subtype 3eが日本に拡散した時期を示すMCC tree

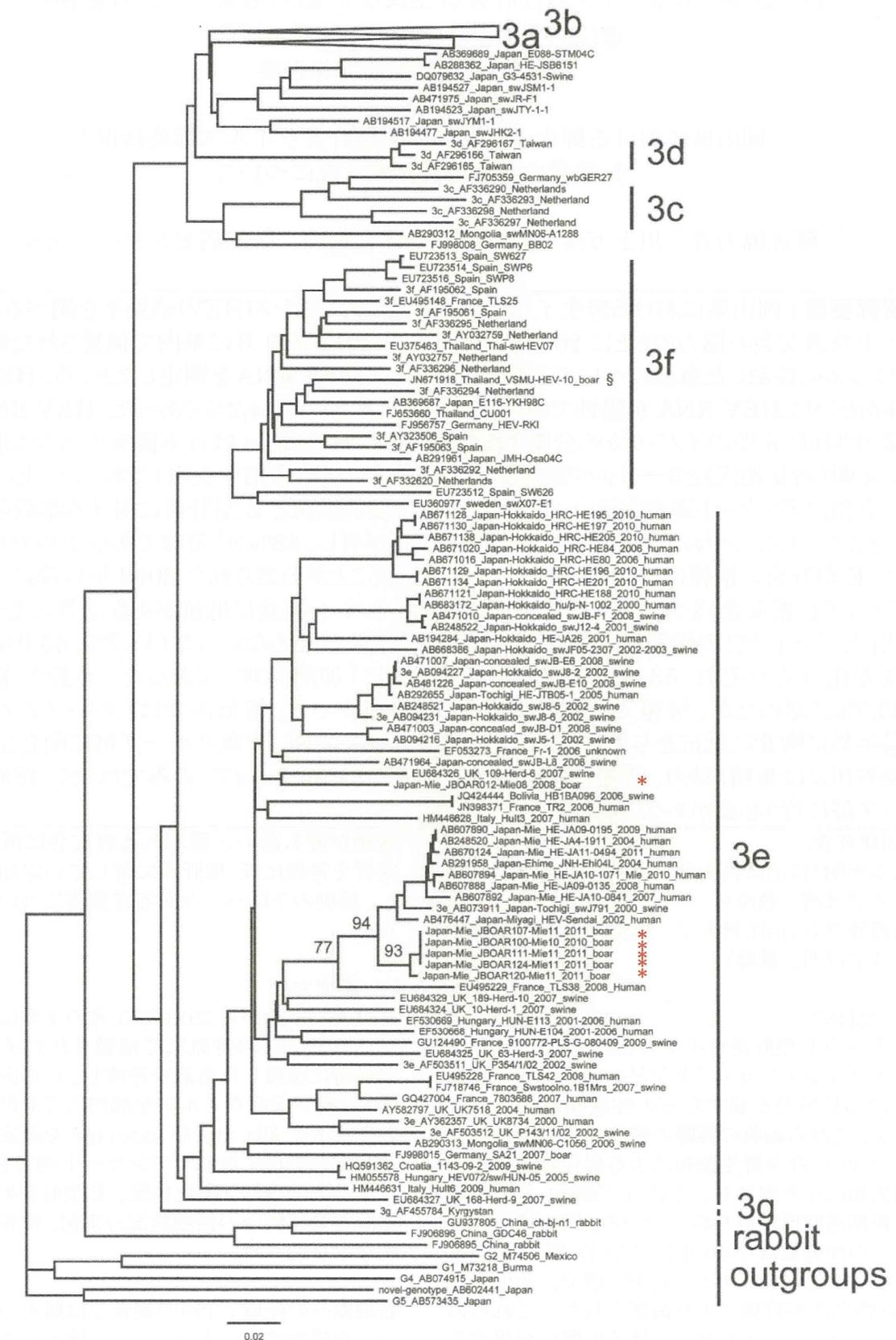


図4. 三重県のイノシシのsubtype 3e株と世界の株の関係(ORF2 301nt)

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25年度分担研究報告書

岡山県における野生イノシシのE型肝炎ウイルス感染状況と  
狩猟者のE型肝炎認識状況について

研究協力者 川上万里 岡山済生会総合病院 肝臓病センター 医長

**研究要旨：**岡山県における野生イノシシのE型肝炎ウイルス(HEV)感染率を調べるため、岡山県猟友会の協力のもとに2011年11月から2013年3月に県内で捕獲された野生イノシシから採取した血液についてHEV抗体およびHEV RNAを測定したところ、HEV抗体あるいはHEV RNAが陽性で感染が確認されたものが14.2%であった。HEV RNAが検出された6頭のイノシシから分離されたHEVのgenotypeは日本固有の3型(3jp型)が4頭(新見地区)とヨーロッパ型の3型(3sp型)が2頭(吉備中央町)であった。更に猟友会会員にアンケート調査を行い、野生イノシシの喫食状況とE型肝炎に対する認識を調べたところ、イノシシ肉の喫食歴は主に猟にて全員が有し、58%が「美味である」と嗜好していた。E型肝炎の情報はHEVが国内土着株であることが公表された2003年以降に「マス・メディア」「猟友会」を介して入手されていたが、「イノシシ喫食に抵抗がある」と答えた率は、「肝炎」「死亡例」の情報入手群においても過半数には至らなかった(41.7%、45.0%)。喫食変化はそれぞれ53.2%、43.6%に認め、主に「加熱処理」であった。手袋の常用は43.3%に認めたが、情報入手者に多いわけではなかった。情報源では「マス・メディア」は過半数に喫食に抵抗を与え、喫食変化を7割に認めたが、狩猟グループ毎に喫食法や手袋着用には集積があり、情報の発信や予防指導は「マス・メディア」のみではなく、狩猟グループ毎に行う必要があると考えられた。

<共同研究者>

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)

高橋雅春(自治医科大学. 感染・免疫学講座ウイルス学部門、講師)

A. 研究目的

ヒトへのE型肝炎ウイルス(HEV)感染リスクのあるイノシシ・シカ・ブタなどの肉や内臓の喫食時には加熱処理を施すなどの注意喚起を行っているが、これら動物の実際の感染率は明確に判明していない。昨今野生動物による農作物被害による損失額は年々増加し、これら「害獣」の駆除対策に各都道府県が取り組んでいる。岡山県でのイノシシの捕獲数は2010年に20,617頭、2011年に15,312頭、2012年に15,387頭で、そのうち7,000頭以上が狩猟により捕獲された。これらの肉を用いた「ジビエ料理」を地域振興に利用する兆しがあるが、その取扱いについては注意する必要があると思われる。そこで岡山県猟友会の協力のもとに捕獲したイノシシから採血を行い、HEV感染率について調べた。またこれら野生動物との

接触が最も高いと思われる猟友会に所属する狩猟者を対象にE型肝炎に対しての認知度を調査し、感染の予防へつながる啓蒙法について検討した。

B. 研究方法

2011年11月から2013年3月の冬季に行われた岡山県猟友会の狩猟にて捕獲されたイノシシの屠殺時に採取した血液を冷凍し、自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門にてそのHEV抗体およびHEV RNAおよびgenotypeを測定した。また猟友会会員に対してアンケート調査を行い、イノシシ肉の嗜好、喫食状況、E型肝炎の認識、E型肝炎の判明後の接触状況の変化、情報入手の方法などを調べた。

倫理面への配慮：今回の調査では個人のプライバシーを侵害することではなく、人権上の問題は生じない。

C. 研究結果

イノシシのHEV感染状況について(図1)

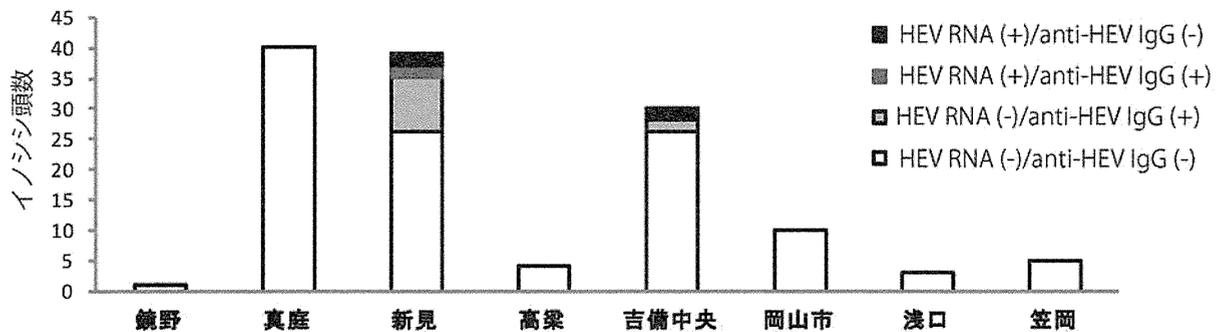


図 1. 岡山県内の野生イノシシにおける地域別 HEV 感染率

採血されたイノシシは岡山市 10 頭、吉備中央町 30 頭、真庭市 40 頭、鏡野町 1 頭、笠岡市 3 頭、浅口市 5 頭、新見市 41 頭、高梁市 4 頭の計 134 頭であった。このうち HEV 抗体陽性であったのは 15 頭 (11.2%) で、吉備中央町 2 頭、新見市 13 頭であった。HEV RNA 陽性は 6 頭 (4.5%) で、吉備中央町 2 頭、新見地区 4 頭に認めた。HEV の genotype は、新見市では日本固有の 3 型「3jp 型」であったが、吉備中央町ではヨーロッパ型の 3 型「3sp 型」であった。

#### アンケート調査について

アンケートは猟友会会員に対して 160 枚配布し、62 名の回答を得た (回収率 38.8%)。対象者年齢は 40-89 歳で 60 歳以上が 47 名 (75.8%) であり、狩猟歴 30 年以上が回答者の 62.3% を占めた。

イノシシ肉喫食歴は全員が有し、喫食回数は回答者 58 名中 42 名 (72.4%) が年 10 回以上を占めた。イノシシ肝の喫食歴は回答者 60 名中 39 名 (65.0%) が有し、イノシシの喫食について回答者 59 名中 36 名 (61.0%) が「美味」「好む」、3 名 (5.1%) が「どちらでもない」、2 名 (3%) が「嫌い」と答えた。これら肉の入手先は回答者 59 名中 56 名 (94.9%) が「猟」であった。

「野生動物を介した肝炎の存在」「E 型肝炎の病名」「野生動物喫食による死亡例の存在」はそれぞれ 80.0% (回答者 60 名中 48 名)、66.7% (回答者 60 名中 40 名)、67.8% (回答者 59 名中 40 名) が認知しており、情報入手年度は 2003 年が最多であった (22.5%) であった。また入手先 (複数回答) は「マス・メディア」25 名、「猟友会」19 名、「知人」7 名であった。

イノシシ喫食は「肝炎」の情報入手者のうち回答者 47 名中 20 名 (42.6%) が「抵抗ある」と答え、情報入手がなかった者の回答者 4 名中 1 名 (25.0%) を上回ったが、有意差はなかった。また、情報入手者のうち回答者 47 名中 25 名 (53.2%) に喫食変化を認め、「加熱処理」22 名 (88.0%) 「喫

食なし、喫食回数減少」5 名 (20.0%) であった (複数回答)。「死亡例」の情報入手者では回答者 39 名中 17 名 (43.6%) が「抵抗ある」と答え、情報入手がなかった者の回答者 11 名中 4 名 (36.4%) を上回ったが、有意差はなかった。「死亡例」の情報入手者のうち回答者 39 名中 23 名 (59.0%) に喫食変化を認め、「加熱処理」21 名 (91.3%)、「喫食なし、喫食回数減少」3 名 (13.0%) であった。

手袋の常用は回答者 60 名中 26 名 (43.3%) に認めた。「肝炎」情報入手者では 48 名中 18 名 (37.5%) に認めたが、情報の入手がなかった群では回答者 11 名中 6 名 (54.5%) に認めた。同様に「死亡例」情報入手者では 40 名中 15 名 (37.5%) に認めたが、情報を入力していなかった群では回答者 17 名中 10 名 (58.8%) に認め、いずれも情報入手群のほうが低率であった。

情報源による影響を検討すると、「マス・メディア」では回答者 24 名中 13 名 (54.2%)、「猟友会」では回答者 18 名中 8 名 (44.4%) («マス・メディア」「猟友会」重複は 10 例中 6 例 (60.0%)) が「抵抗あり」と答え、それぞれ回答者 24 名中 17 名 (70.8%)、15 名中 9 名 (60.0%) («マス・メディア」「猟友会」重複は 10 例中 6 例 (60%)) に喫食変化を来していた。「喫食変化」「手袋使用」について猟友会の所属グループ毎に検討すると、group A、group B では喫食変化に、group D では喫食法、手袋の着用ともに偏りがあり、所属グループの影響があることが示唆された (図 2)。

#### D. 考察

2011 年 11 月から 2013 年 3 月の冬季に行われた二期にわたる調査で岡山県内の野生イノシシにおける HEV 感染率は 14.2% で、他県からのこれまでの報告とほぼ同様であった。現行感染を示す HEV RNA の検出を 4.5% に認め、今後も感染が拡大することが予想された。HEV genotype は地域ごとに一致しており、集団内での感染が維持されて

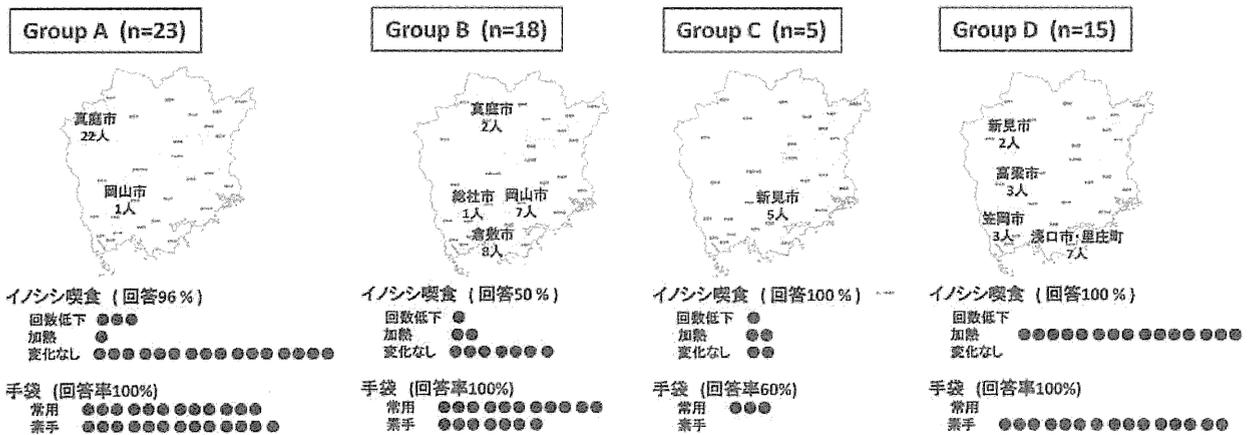


図 2. 猟友会の所属グループによるイノシシ喫食・手袋着用状況

いると考えられた。吉備中央町でヨーロッパ型の 3 型「3sp 型」が検出され、この集団への感染源として輸入ブタの存在が示唆された。

岡山県猟友会会員に対するアンケート調査より、猟友会会員の 6 割がイノシシ肉を「美味である」と評していることもあり、地域振興の手段として推奨されている「ジビエ料理」の普及とともに今後もその喫食が拡大することが示唆されるが、その扱いには十分な注意を要すると思われる。

また、アンケート調査より、死亡例を含む「E 型肝炎」の情報は、国内土着型のウイルスであることが公表された 2003 年の入手者が最多であり、情報の伝達は比較的速やかであったものと考えられた。「肝炎」「死亡例」の情報入手群に抵抗を感じた率、喫食変化を来した率は高かったものの半数に満たず、また手袋の着用は情報入手がなかった群より低率であり、十分な注意喚起には至っていないと考えられた。

情報の入手先は「マス・メディア」、「猟友会」に多く、喫食法の変化に寄与したと考えられたが、グループ毎に喫食法や手袋着用が偏在しており、所属グループも影響を来すものと考えられた。害獣としてイノシシの駆除を推奨するにあたり、猟友会会員の高齢化が危惧されているが、アンケート対象者も 60 歳以上が高率であったことよりも長年の慣習も無視できないと考えられた。狩猟者における危険情報の発信は「マス・メディア」のみではなく、狩猟グループ毎への直接指導なども要すると考えられた。

#### E. 結論

岡山県における野生イノシシの HEV 感染率は対象となった 134 頭中 22 頭 (11.2%) であった。6 頭 (4.5%) から HEV RNA が検出され、その

genotype は日本固有の 3 型 (3jp 型) のほか、国内では比較的稀なヨーロッパ型の 3 型 (3sp 型) を認めた。猟友会会員の 8 割は E 型肝炎の情報を得ていたが、喫食変化や手袋着用は半数に満たず、啓蒙は充分ではないと考えられた。今後の情報発信手段としては「マス・メディア」のほか個々の狩猟グループへも必要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takahashi M, Nishizawa T, Nagashima S, Jirintai S, Kawakami M, Sonoda Y, Suzuki T, Yamamoto S, Shigemoto K, Ashida K, Sato Y, Okamoto H. Molecular characterization of a novel hepatitis E virus (HEV) strain obtained from a wild boar in Japan that is highly divergent from the previously recognized HEV strains. *Virus Res* 180: 59-69, 2014.

2) 川上万里、藤岡真一、足立卓哉、大澤俊哉、糸島達也. 薬物性肝障害の診断が経過中に覆った症例. *肝胆膵* 68: 285-290, 2014.

##### 2. 学会発表

川上万里, 高橋雅春, 岡本宏明, 足立卓哉, 藤岡真一, 大澤俊哉, 糸島達也. 岡山県内狩猟者の「E 型肝炎」の認識調査. 第 17 回日本肝臓学会大会. 東京 2013. 10. 9-10. *肝臓* 53 (Supple. 2): A553, 2013.

#### 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

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25年度分担研究報告書

肝移植患者におけるE型肝炎ウイルス感染状況の全国実態調査

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型肝炎はこれまで発展途上国に多く、不顕性感染かまたは一過性感染として終息すると考えられてきた。しかし、欧米や日本でも人獣共通感染症として土着していること、化学療法施行中や臓器移植後などの免疫抑制下における慢性化移行が明らかになるなど、この10年余りでE型肝炎についての理解は大きく変容した。これまでにわが国における臓器移植患者のE型肝炎ウイルス(HEV)感染についての全国規模調査は未施行である。そこでわれわれは、わが国の肝移植患者におけるHEV感染状況の実態把握を目的に、全国の肝移植患者を対象として抗HEV抗体、HEV-RNA測定を施行した。これまでの結果では、肝移植患者の3.3%で抗HEV-IgG抗体陽性を認め、血中HEV-RNA陽性1例の報告があった。

<研究協力者>

大城幸雄(筑波大学医学医療系消化器外科 講師)  
稲垣勇紀(筑波大学大学院博士課程疾患制御医学専攻)

A. 研究目的

わが国では、E型肝炎は2011年のHEV-IgA抗体検査の保険収載以降、感染の報告が倍増している。これまでは多くが急性の一過性感染で終息すると考えられてきたが、近年、化学療法施行中やHIV感染患者といった免疫抑制状態において慢性化の報告が相次いでいる。さらに、臓器移植後の患者においてもE型肝炎が慢性化を来すという報告が散見される(Nassim Kamar, et al: N Engl J Med. 2008)。肝移植後患者では経過観察中に原因不明の肝障害を認める患者が約10%存在し、背景として免疫抑制剤やステロイドを使用している。したがって、肝移植後の肝障害にHEV感染が潜伏している可能性は否定できない。しかし、本分担研究において平成24年度に全国の肝移植施設に行った調査では、E型肝炎検査を実施した経験のある施設は8%に過ぎないことが明らかとなった。

そこでわれわれはわが国の肝移植患者におけるHEV感染実態の解明のため、全国規模でHEV抗体測定検査を行うこととした。

B. 研究方法

わが国の肝移植施設である、東北大、東京大、京都大、大阪大、広島大、九州大、長崎大、筑波大の計8施設において、過去に肝移植術を受け外来通院中である患者947人を対象とした。対象患者について外来通院時の定期採血を行う際に血清

を提供して頂き、全例に各種抗HEV抗体(IgA/IgM/IgG)測定、64例に血中HEV-RNA測定を行った。なお、測定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て行った。

倫理面への配慮：ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省「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。

C. 研究結果

各施設の肝移植後患者合計947人の抗体測定を行った。抗HEV-IgG抗体陽性者数は31人(3.3%)であり、IgA、IgM抗体陽性者は0人であった。IgG抗体陽性者については、平均年齢:55.1(5-73)歳、移植後期間:79.3(8-237)か月、移植後に肝障害を認めたのは13人であった。

血中HEV-RNAを測定した64例において、陽性者は認めなかった。

1参加施設より血中HEV-RNA陽性の現行感染例(60歳女性、関東在住、原発性胆汁性肝硬変に対して肝移植後8か月)の報告があった。少なくとも約4か月間のRNA持続陽性を認めており嚴重にフォローアップ中である。

D. 考察

HEVの多くは経口的に感染し、小腸粘膜上皮から門脈を通過して肝臓に至り肝炎を起こす。HEV感染防御機構はIgA、IgM、IgG抗体の獲得免疫が知られているが終生免疫が成立するかは議論がある。

HEV はレセプターを介して腸管上皮細胞に感染すると推測されるが、自然免疫についても明らかではない。

既報では、わが国の 50-59 歳の健常人（男性 46%/女性 54%）における抗 HEV-IgG 抗体保有率は 6.1%（男性 8.9%，女性 3.8%）と報告されており（Takahashi M, et al: J Med Virol. 2010），肝移植後患者の抗体保有率 3.3%（平均年齢 55.1 歳，男性 56.7%/女性 43.3%）は，年齢・性別比を考慮すると健常人と比較して低い傾向にある。欧米では臓器移植患者の陽性率は 11.6%，健常人の陽性率は 21%と報告されている。臓器移植患者，健常人とも欧米と比較してわが国の陽性率は低く，また，欧米もわが国も，免疫抑制剤投与による抗体産生能低下が関与している可能性が考えられた。

抗体陽性者の感染時期，経路，特にドナー肝の関与は現在調査中であるが，過去の報告では HEV 感染ルートは加熱不十分な豚の内臓や肉の喫食が 31%と最多である。免疫抑制剤を内服している肝移植後患者はこれらの喫食を控えるなど感染機会が減少したため陽性率が低下した可能性が考えられた。

#### E. 結論

これまでの調査では，現時点において肝移植後患者における抗 HEV-IgG 抗体保有率は 3.3%であった。また，947 例中 1 例で HEV 現行感染が明らかとなった。今後さらなるサンプルの蓄積を予定している。

#### F. 研究発表

1. 田野井智倫，大城幸雄，服部眞次，竹内 薫，永田恭介，安江 博，岡本宏明，大河内信弘。ブタ由来 E 型肝炎ウイルス（HEV）のラットへの感染実験～E 型肝炎ワクチン開発に向けて～。第 49 回日本肝臓学会総会。2013 年 6 月 7 日。
2. 田野井智倫，大城幸雄，岡本宏明，大河内信弘。わが国の肝移植患者における E 型肝炎の感染状況と慢性化の実態調査～第 1 次全国アンケート調査報告～。第 49 回日本肝臓学会総会。2013 年 6 月 7 日。
3. 田野井智倫，大城幸雄，稲垣勇紀，福永 潔，岡本宏明，大河内信弘。わが国の肝移植患者における E 型肝炎抗体検査の実態調査。第 31 回日本肝移植研究会。2013 年 7 月 4 日。
4. 大城幸雄，井出野祥次，服部眞次，浦山 健，坂井 薫，安江 博，長利 卓，竹内 薫，永田恭介，大河内信弘。ヒト初代培養肝細胞におけるブタ E 型肝炎ウイルス（HEV）の感染様式の

検討とシーケンス解析。第 61 回日本ウイルス学会学術集会。2013 年 11 月 10 日

5. 稲垣勇紀，大城幸雄，田野井智倫，岡本宏明，大河内信弘。肝移植後患者における E 型肝炎ウイルス感染の疫学調査。第 61 回日本ウイルス学会学術集会。2013 年 11 月 10 日。

6. 稲垣勇紀，大城幸雄，田野井智倫，岡本宏明，大河内信弘。肝移植後患者における E 型肝炎ウイルス感染の現状と問題点。第 75 回日本臨床外科学会総会。2013 年 11 月 21 日。

7. 稲垣勇紀，大城幸雄，長谷川直之，福田邦明，安部井誠人，西 雅明，岡本宏明，大河内信弘。茨城県南地域で発生した E 型肝炎 5 症例の検討。第 40 回日本肝臓学会西部会。2013 年 12 月 7 日。

#### 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