

今回の検索で、2007年の三重県北中部地域産廃棄豚レバーから検出された3e/3sp株が、2004年から2012年まで同地域で発生した急性E型肝炎症例から検出された3e/3sp株と非常に近縁な関係にあることが確認された事は、特定は困難であるものの、搬出した養豚場もしくは関連施設等、豚肉生産流通の過程において長期間にわたって当該HEV株が存在していたことを示唆しており、何らかの経路で三重県北中部の住民にHEV感染をもたらした可能性が考えられる。以前に我々が行った調査で市販豚レバーから3e/3sp株が検出されなかったのは、サンプル数が少なかったか、この養豚場の豚レバーが市販ルートに流通していなかった事も考えられる。しかし今回の結果は、急性E型肝炎発生について稀なHEV株が蔓延している三重県においても感染源として豚が極めて重要な存在であることを強く示唆している。これまで、豚レバー由来HEV株との高い相同性が報告された事例は、豚レバー摂取歴があるE型肝炎症例であったが、豚レバー摂取歴がなくても豚が感染源として関わっている可能性が高まったといえる。加えて、動物の肉や内臓が直接の感染源でなくとも、それらが元々の感染源となって、二次的に汚染された河水や海水、さらにはそれらを通じて汚染された肉・内臓以外の食材を摂取することによるHEV感染、換言すると環境がreservoirとなって地域で維持されているHEV感染の存在も十分に考えられ、今後のE型肝炎の発生状況把握及び予防対策の構築において深く考慮すべき点であると思われる。

索引用語：E型肝炎，豚レバー，HEV遺伝子

文献：1) 岡野 宏，中野達徳，松崎晋平，他. 肝臓 2011；52：295—302 2) Nakano T, Okano H, Kobayashi M, et al. Infect Genet Evol 2012；12：1524—1534 3) Okano H, Takahashi M, Isono Y, et al. Hepatol Res 2013；Aug 8. doi: 10.1111/hepr.12216. [Epub ahead of print] 4) Okano H, Nakano T, Sugimoto K, et al. Hepatol Res 2014；44：694—699 5) Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al. J Gen Virol 2003；84：851—862

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

#### 英文要旨

European-type subgenotype 3e/3sp hepatitis E virus strain identified in a pig as a possible origin of hepatitis E cases in Mie prefecture during 2004-2012

Hiroshi Okano<sup>1)\*</sup>, Shigehiro Akachi<sup>2</sup>, Tatsunori Nakano<sup>3</sup>, Hiroaki Okamoto<sup>4</sup>

The source of European-type subgenotype 3e/3sp hepatitis E virus (HEV) strain that is prevalent in hepatitis E patients in Mie, Japan, remained unknown. The present analyses of stored RNA samples that had been extracted from liver tissues obtained from 85 slaughtered pigs in Mie in 2007, revealed the presence of two HEV strains (swJ-Mie07-37L and swJ-Mie07-80L). The swJ-Mie07-80L strain was classified into subgenotype 3b/3jp, while swJ-Mie07-37L belonged to 3e/3sp and shared high nucleotide sequence identities of 98.3-99.2% with the 3e/3sp strains recovered from hepatitis E patients in Mie during 2004-2012. These results suggest that pigs are important reservoirs for HEV infection even in Mie, although the hepatitis E patients did not recall consuming raw pig liver/intestine before the disease onset.

**Key words:** hepatitis E virus, swine liver, 3e/3sp strain

Kanzo 2014; 55: 553—555

- 1) Department of Gastroenterology, Suzuka General Hospital, Suzuka, Japan
- 2) Division of Microbiology, Mie Prefecture Health and Environment Research Institute, Yokkaichi, Japan
- 3) Department of Internal Medicine, Fujita Health University Nanakuri Sanatorium, Tsu, Japan
- 4) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan

\*Corresponding author: oohh1969@yahoo.co.jp

<短 報>

三重県で発症した野生動物肉摂食歴のない  
4 型 E 型肝炎ウイルス愛知静岡株による急性 E 型肝炎の 1 例

藤本 信乃<sup>1)</sup> 石田 聡<sup>1)</sup> 中野 達徳<sup>2)\*</sup> 北川 良子<sup>1)</sup>  
樋口 国博<sup>1)</sup> 泉 道博<sup>1)</sup> 中川 直樹<sup>1)</sup> 相川 竜一<sup>1)</sup>  
足立 幸彦<sup>1)3)</sup> 高橋 雅春<sup>4)</sup> 竹井 謙之<sup>5)</sup> 岡本 宏明<sup>4)</sup>

緒言：静岡県西部から愛知県，岐阜県に及ぶ地域で野生動物肉摂取後に E 型肝炎を発症した症例や，この地域の野生動物から塩基配列が極めて類似した遺伝子型 4 型の E 型肝炎ウイルス (HEV) 株が多数分離されており，この地域の野生動物に特有な 4 型愛知静岡株などと呼称されている<sup>1)~3)</sup>。またこの株の感染では比較的重症化することも報告されている<sup>2)</sup>。今回我々はイノ

シシ，シカなどの野生動物肉を摂食していないにもかかわらず 4 型愛知静岡株によって急性 E 型肝炎を発症した症例を愛知県，岐阜県に隣接した三重県で経験した。

症例：69 歳男性。三重県桑名市在住で農業に従事。既往歴に特記すべき事項なし。輸血歴，鍼治療歴なし。

Table Laboratory data on admission

| CBC         |                                         | Chemistry       |            | Viral Marker    |     |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------|------------|-----------------|-----|
| WBC         | 5,500 / $\mu$ l                         | TP              | 7.7 g/dl   | HBs Ag          | (-) |
| neutro      | 54.6 %                                  | Alb             | 4.2 g/dl   | HBs Ab          | (-) |
| lymph       | 27.1 %                                  | T-Bil           | 7.6 mg/dl  | HBc Ab          | (-) |
| eosino      | 3.9 %                                   | D-Bil           | 5.8 mg/dl  | HBc-IgM Ab      | (-) |
| baso        | 0.6 %                                   | AST             | 3948 IU/l  | HBV-DNA         | (-) |
| mono        | 13.8 %                                  | ALT             | 2726 IU/l  | HCV Ab          | (-) |
| aty-lym     | 0.0 %                                   | LDH             | 3153 IU/l  | HCV-RNA         | (-) |
| RBC         | 522 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | ALP             | 429 IU/l   | HAV-IgM Ab      | (-) |
| Hb          | 16.9 g/dl                               | $\gamma$ -GTP   | 1419 IU/l  | CMV-IgM Ab      | (+) |
| Ht          | 49.8 %                                  | BUN             | 15.5 mg/dl | CMV-IgG Ab      | (-) |
| PLT         | 16.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Cre             | 0.74 mg/dl | CMV Ag (C7-HRP) | (-) |
|             |                                         | Glu             | 316 mg/dl  | EBV VCA-IgM Ab  | (-) |
| Coagulation |                                         | HbA1c           | 9.3 %      | EBV VCA-IgG Ab  | (+) |
| PT%         | 90 %                                    |                 |            | HEV-IgA Ab      | (+) |
| PT-INR      | 1.07                                    | Immunochemistry |            | HEV-IgM Ab      | (+) |
|             |                                         | CRP             | 4.0 mg/dl  | HEV-IgG Ab      | (+) |
|             |                                         | ANA             | (-)        | HEV-RNA         | (+) |
|             |                                         | AMA             | (-)        |                 |     |

- 1) 桑名西医療センター内科
- 2) 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科
- 3) 伊賀市立上野総合市民病院，病院機能再開センター
- 4) 自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門
- 5) 三重大学消化器・肝臓内科

\*Corresponding author: tanakano@sf.starcats.ne.jp

<受付日2014年3月11日><採択日2014年5月11日>



Fig. Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method based on the partial nucleotide sequence (412 nt) of the ORF2 region of 77 human, wild animals and swine hepatitis E virus (HEV) isolates. In addition to the HEV isolate obtained in the present study, which are indicated by '◆', one each of the prototype HEV of genotype 1, 2 or 3, and 73 genotype 4 HEV isolates, and their accession numbers are shown, followed by isolates' names, countries of isolation, and the prefectures when they were isolated in Japan. Three major clusters of genotype 4 HEV in Japan, Hokkaido, wide area, and Aichi/Shizuoka strains are indicated. For Aichi/Shizuoka strains, the animal species from which they were isolated and year of isolation are also indicated. Bootstrap values are indicated for the major nodes as a percentage of the data obtained from 1,000 resamplings. The scale bar is in units of nucleotide substitutions per site.

発症の約4カ月前、2013年6月に北欧諸国への渡航歴あるもジビエ料理は食べていない、飲酒歴は80 g/day以上。発症前の3カ月以内にサプリメントや薬剤の服用歴なし。野生動物肉摂食歴なし。イノシシ、シカ、ブタとの接触歴なし。ブタ肉の喫食歴は頻繁にあったが、ブタレバー、ブタホルモンの喫食歴なし。喫食したブタ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。8月中旬、自宅近所で寿司を食べたが貝類は食べていない。9月下旬、桑名市内の農協にて購入したしじみを自宅で加熱して摂取した。井戸水、河川水を飲水したことなし。発症前3カ月に限れば、愛知県、岐阜県、静岡県で野生動物肉の喫食歴がないどころか、これらの県へ行ったこともなかった。

2013年10月初旬より全身倦怠感を自覚し近医を受診し急性肝障害を指摘され、精査加療目的にて10月8日当院へ紹介され入院となった。入院時意識は清明で、眼球結膜に黄疸を認めた。肝逸脱酵素の上昇、ビリルビンの上昇を認めたが凝固能は正常であった(Table)。腹部超音波検査、腹部CTでは肝辺縁の鈍化と脂肪肝の所見を認めた以外異常所見は認めなかった。IgA-HEV抗体、IgM-HEV抗体、IgG-HEV抗体、HEV-RNA陽性と他のウイルスマーカーなどの結果から急性E型肝炎と診断し(Table)、補液とグリチルリチン製剤にて経過観察していたところ、第29病日には肝機能障害は改善し退院とした。入院時IgM-CMV抗体も陽性であったが、CMV抗原は陰性で、軽快後のIgM-CMV抗体価に変化がなかったため、非特異反応またはpersistent IgMと判断した。

HEV-RNAの検出とその遺伝子配列解析：患者の凍結保存血清から既報に従いHEVのORF2領域の412塩基長を増幅し塩基配列を決定し<sup>4)</sup>、既報株の塩基配列とともに分子進化系統樹を作成した(Fig.)。本症例のHEV株HE-JA13-2003と最も近縁関係にあるHEV株をBLAST searchにて検索するとHE-Aichi-C1という遺伝子型4型株であり<sup>2)</sup>、412塩基長の配列において99.0%の高い一致率を示した。HE-JA13-2003はHE-Aichi-C1など4型愛知静岡株と100%のbootstrap値でクラスターを形成した。このクラスターに属する株との塩基配列の相同性は97.8%以上であった。

考察：三重県では2012年に4型愛知静岡株による症例を鈴鹿市で確認しているが、その症例は愛知県内

捕獲されたイノシシ肉の喫食歴があり、愛知県で感染したと考えられる<sup>5)</sup>。これまでの4型愛知静岡株はいずれも野生動物関連株であるが、本症例は野生動物との関連が確認できず、しかも発症前3カ月以内にはこれらの県へ行ったこともなく、三重県内で感染したことが強く疑われる。この調査結果から、4型愛知静岡株が野生動物以外にも広がり、その感染源が木曾三川を越えて三重県に侵入していることが疑われる。患者本人の詳細な生活歴の聴取を行ったが、これといった感染源は浮かび上がらず、本患者と生活、飲食を共にした者の中にも、検査はしていないものの明らかな肝炎を発症した者はいなかった。従って残念ながら今のところ感染源、感染経路は不明である。しかし、その不明の感染源が三重県にまで及んでいることは重大で、その同定にはさらなる症例の蓄積による情報収集が必要と考えられる。患者の記憶に無い、医師側にも思いもよらない感染理由があるのかもしれない。また、これまで三重、愛知、岐阜及び静岡西部などでHEV感染例を診療する際には、患者に野生動物肉摂取歴がなければ感染したHEV株が4型愛知静岡株の可能性は低く、従って重症化の懸念が少ないと推測できた。しかし本研究によって地域的に共有されたその認識が覆されたことも特筆すべきと思われる。

索引用語：E型肝炎ウイルス、遺伝子型4型、三重県

文献：1) Sato Y, Sato H, Naka K, et al. Arch Virol 2011; 156: 1345—1358 2) 清水裕子, 山田雅彦, 立松英純, 他. 肝臓 2006; 47: 465—473 3) 川村欣也, 小林良正, 高橋和明, 他. 肝臓 2010; 51: 418—424 4) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al. J Clin Microbiol 2002; 40: 3209—3218 5) Okano H, Takahashi M, Isono Y, et al. Hepatol Res in press

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 英文要旨

A case of acute hepatitis E in Mie prefecture infected with genotype 4 hepatitis E virus strain endemic in Aichi and Shizuoka prefectures (Aichi/Shizuoka strain), without a history of eating wild animal meat

Shino Fujimoto<sup>1)</sup>, Satoshi Ishida<sup>1)</sup>, Tatsunori Nakano<sup>2)\*</sup>,  
Nagako Kitagawa<sup>1)</sup>, Kunihiro Higuchi<sup>1)</sup>,  
Michihiro Izumi<sup>1)</sup>, Naoki Nakagawa<sup>1)</sup>,  
Ryuichi Aikawa<sup>1)</sup>, Yukihiko Adachi<sup>1)3)</sup>,  
Masaharu Takahashi<sup>4)</sup>, Yoshiyuki Takei<sup>5)</sup>,  
Hiroaki Okamoto<sup>4)</sup>

We experienced a case of hepatitis E in Mie prefecture infected with genotype 4 hepatitis E virus (HEV) strain endemic in Aichi and Shizuoka prefectures (Aichi/Shizuoka strain). The HEV isolate obtained from the patient clustered with other Aichi/Shizuoka strains with 100% of bootstrap value in the phylogenetic tree, and was more than 97.8% identical to other Aichi/Shizuoka strains, in the 412-nucleotide sequence within the ORF2 region. Interestingly, the patient had no history of consuming wild animal meat although all other reported Aichi/Shizuoka strains were recovered from meat from wild animals or humans after eating wild animal meat. The finding indicated that the origin of Aichi/Shizuoka strains is confined not only to wild animal meat but also to other unknown reservoirs.

**Key words:** hepatitis E virus, genotype 4,  
Mie prefecture

*Kanzo* 2014; 55: 405—408

- 1) Department of Internal Medicine, Kuwana West Medical Center
- 2) Department of Internal Medicine, Fujita Health University Nanakuri Sanatorium
- 3) Medical Innovation Center, Ueno City General Hospital
- 4) Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine
- 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine

\*Corresponding author: tanakano@sf.starcat.ne.jp

## &lt;短 報&gt;

岐阜市近郊で短期間に異なる遺伝子配列を持つ E 型肝炎ウイルス株によって  
発症した急性 E 型肝炎の 6 例

渡部 直樹<sup>1)</sup> 西垣 洋一<sup>1)</sup> 富田 栄一<sup>1)</sup> 高橋 和明<sup>2)</sup>  
 中野 達徳<sup>3)\*</sup> 鈴木 祐介<sup>1)</sup> 林 秀樹<sup>1)</sup> 渡邊 諭<sup>1)</sup>  
 加藤 則廣<sup>1)</sup> 内木 隆文<sup>4)</sup> 新井 雅裕<sup>2)</sup> 三代 俊治<sup>2)</sup>

緒言：わが国に土着する E 型肝炎ウイルス(HEV)に感染した動物の内臓肉を摂食して E 型肝炎となった症例が多数報告されてきた一方で、感染源・感染経路が全く不明な症例も多く存在する。IgA-HE 抗体が保険取載され、急性 E 型肝炎を高感度で診断できるようになり、当院では 2012 年 10 月から 2014 年 3 月の 18 カ月間で 6 例の E 型肝炎症例を経験した。

症例及び解析：これらの 6 症例の情報を Table に示した。年齢は 51 歳から 71 歳で男性が 5 例、女性が 1 例であった。6 例は岐阜市内または岐阜市近郊に在住していたが住所は離れており、それぞれ別の前医から離れた時期に肝障害で紹介されてきた。症例 1 と 2 は食思不振と全身倦怠感、症例 3 は発熱にて採血検査を受け肝障害が発見された。症例 4 は全身倦怠感を感じていたものの受診するほどではなく、高血圧症での定期受診の際の採血検査で肝障害を指摘された。症例 5 は左胸部痛を訴えて受診し、心疾患除外のため採血検査され肝障害を指摘された。症例 6 には全く症状なく、併存症の定期採血にて肝障害を指摘された。当科初診時の IgA-HE 抗体陽性にて急性 E 型肝炎と診断し、他の原因による肝障害も否定し、後に HEV-RNA 検査で確定診断した。症例 1 は顕性黄疸を認め、PT が 40% になった最も重症例であったが、他の 5 例では黄疸は現れず、全例が補液または経過観察のみにて回復した。感染源・感染経路を同定するため発症 3 カ月前までの

輸血歴、海外渡航歴、イノシシ・シカなど野生動物肉喫食歴、ブタ肉・ブタ内臓肉喫食歴、イノシシ・シカなどの野生動物やブタとの接触歴、貝類の喫食歴について問診を行った。その結果、症例 1 では発症 2 カ月前にブタレバーとブタの心臓を生で喫食しており、感染源を強く疑った。症例 2, 5, 6 は調理したブタ肉を、症例 4 はブタしゃぶを喫食していた。症例 3 には感染の危険因子は見当たらなかった。

患者の凍結保存血清から HEV の ORF1 領域の塩基配列を決定し<sup>1)</sup>、既報株とともに分子進化系統樹を作成した (Fig.)。症例 1 は遺伝子型 4 型、症例 2, 4, 6 は 3 b 型、症例 3, 5 は 3a 型のクラスターに属したが、各々は系統樹上で全く近縁関係を示さなかった。6 例の HEV 株の近縁株を BLAST search でも検索した。症例 1 の HEV 株は 4 型愛知静岡株<sup>2)</sup>と称されるこの地方のイノシシ・シカなどの野生動物から分離される HEV 株と 100% の bootstrap 値でクラスターを形成し、最も近縁関係にあったのは 2005 年愛知県瀬戸市で愛知県内で捕獲されたイノシシ肉喫食後に発生した急性 E 型肝炎症例から分離された株であり<sup>3)</sup>、323/326 塩基、99.1% の高い一致率を示した。症例 2, 3, 4, 5, 6 の HEV 株にはそれぞれ感染源と言えほどの 99% 以上の相同性を持つ既報株は存在しなかった。

考察：症例 1 は明らかな肝炎の症状を示し、重症化が懸念される 4 型愛知静岡株による肝炎であったが、先頃報告された感染源不明の 4 型愛知静岡株による症例<sup>4)</sup>と同様に野生動物肉喫食歴がなかった。しかし、先の症例とは異なり本症例では感染源が強く疑われるブタ内臓肉を喫食していた。このことはこの地方の野生動物だけでなく飼育ブタにも 4 型愛知静岡株が拡散している可能性を始めて示唆し、この地方でのブタ内臓肉の喫食には十分な注意が必要と思われる。症例 2, 4,

1) 岐阜市民病院消化器内科  
 2) 東芝病院研究部  
 3) 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科  
 4) 岐阜市民病院中央検査部

\*Corresponding author: tanakano@sf.starcat.ne.jp  
 <受付日 2014 年 7 月 26 日> <採択日 2014 年 9 月 2 日>

Table Information of patients with sporadic acute hepatitis E in Gifu, Japan

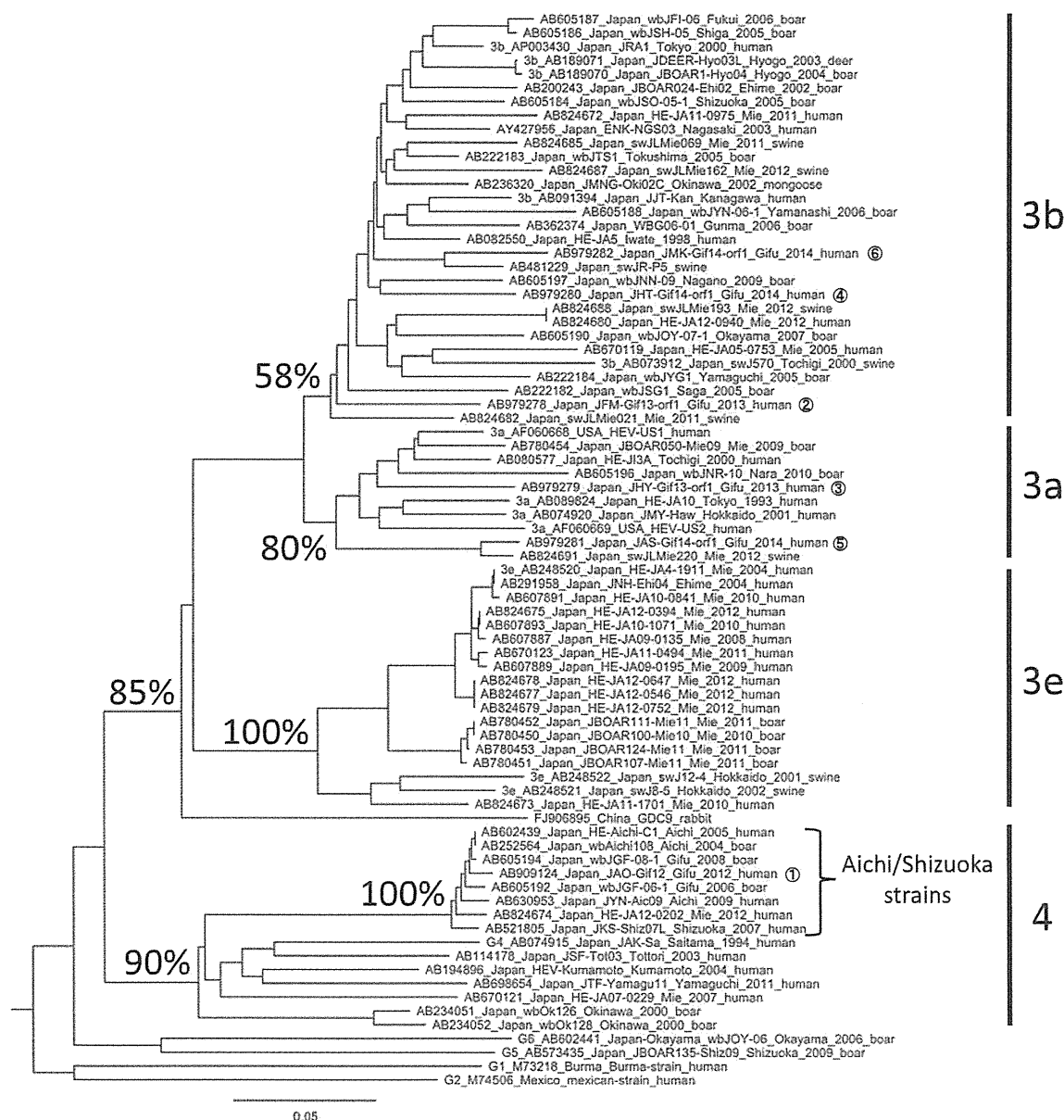
| No. of patient               | 1                                                   | 2                                | 3         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Age (years)                  | 63                                                  | 51                               | 58        |
| Sex                          | Male                                                | Male                             | Male      |
| Residence (city)             | Gifu                                                | Gifu                             | Gifu      |
| Date of onset                | 2012/10/11                                          | 2013/1/28                        | 2013/6/21 |
| Date of visiting home doctor | 2012/10/15                                          | 2013/2/2                         | 2013/6/24 |
| Symptom on onset             | Appetite loss<br>Nausea<br>General fatigue          | Appetite loss<br>General fatigue | Fever     |
| ALT (IU/L) at home doctor    | 6640                                                | 1793                             | 1495      |
| AST (IU/L) at home doctor    | 7430                                                | 651                              | 1889      |
| Date of admission            | 2012/10/16                                          | 2013/2/4                         | 2013/6/25 |
| Hospitalization (days)       | 33                                                  | 6                                | 10        |
| ALT (IU/L) on admission      | 6160                                                | 898                              | 1308      |
| AST (IU/L) on admission      | 5240                                                | 181                              | 362       |
| Peak T-Bil (mg/dl)           | 13.9                                                | 1.1                              | 1.5       |
| Lowest PT %                  | 40                                                  | 97                               | 95        |
| IgA anti-HEV                 | +                                                   | +                                | +         |
| HEV RNA                      | +                                                   | +                                | +         |
| HEV genotype                 | 4                                                   | 3b                               | 3a        |
| Isolate name                 | JAO-Gif12                                           | JFM-Gif13                        | JHY-Gif13 |
| Possible source of infection | Raw liver of pig<br>Raw heart of pig<br>Cooked pork | Cooked pork                      | None      |

| Table (continued)            |                     |                        |             |
|------------------------------|---------------------|------------------------|-------------|
| No. of patient               | 4                   | 5                      | 6           |
| Age (years)                  | 60                  | 62                     | 71          |
| Sex                          | Male                | Male                   | Female      |
| Residence (city)             | Motosu <sup>1</sup> | Gifu                   | Gifu        |
| Date of onset                | 2013/12/15          | 2014/2/4               | 2014/3/5    |
| Date of visiting home doctor | 2014/1/22           | 2014/2/13              | 2014/3/5    |
| Symptom on onset             | General fatigue     | Left chest pain        | None        |
| ALT (IU/L) at home doctor    | 1247                | 275                    | 1226        |
| AST (IU/L) at home doctor    | 633                 | 343                    | 1194        |
| Date of admission            | 2014/1/28           | 2014/2/14 <sup>2</sup> | 2014/3/5    |
| Hospitalization (days)       | 18                  | 0                      | 14          |
| ALT (IU/L) on admission      | 600                 | 82                     | 1226        |
| AST (IU/L) on admission      | 131                 | 36                     | 1194        |
| Peak T-Bil (mg/dl)           | 1.4                 | 0.7                    | 0.8         |
| Lowest PT %                  | 100                 | 100                    | 91          |
| IgA anti-HEV                 | +                   | +                      | +           |
| HEV RNA                      | +                   | +                      | +           |
| HEV genotype                 | 3b                  | 3a                     | 3b          |
| Isolate name                 | JHT-Gif14           | JAS-Gif14              | JMK-Gif14   |
| Possible source of infection | Undercooked pork    | Cooked pork            | Cooked pork |

<sup>1</sup> Motosu city is a neighbor city of Gifu city. Residence of the patient 4 is about 10 km far from the Gifu Municipal Hospital.

<sup>2</sup> Patient 5 was not hospitalized.



**Fig.** Phylogenetic tree constructed by the neighbor-joining method based on the partial nucleotide sequence (326 nt) of the ORF1 region of 78 human, wild animals and swine hepatitis E virus (HEV) isolates. HEV isolates obtained in the present study are indicated by patient number '①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥'. The accession numbers of isolates are shown, followed by countries of isolation, isolates' names, prefectures when they were isolated in Japan, years of isolation, and the hosts. One each of the prototype HEV of genotype 1, 2, 4, 5, 6 are shown as G1, G2, G4, G5, G6 before accession numbers. Three major lineages of genotype 3 HEV, 3b, 3a, 3e, the cluster of genotype 4, and one of the major lineage of genotype 4, Aichi/Shizuoka strains, are indicated. Some of well-known 3b, 3a, and 3e isolates are also indicated before accession numbers. The isolate "JAO-Gif12" of patient 1 is the most closely related with the isolate "HE-Aichi-C1", which was isolated from the acute hepatitis E patient who had eaten wild boar meat captured in Aichi prefecture, with 99.1% nucleotide identity. Bootstrap values are indicated for the major nodes as a percentage of the data obtained from 1,000 resamplings. The scale bar is in units of nucleotide substitutions per site.



5, 6 ではブタ肉が危険因子には挙げられたが, 内臓ではない部分のブタ肉から感染したことを証明した報告はないため感染源とは断定できない。

この 6 症例のうち, はっきりとした肝炎を疑うべき症状を呈したのは 1 例であり, 5 例では念のためや定期の採血で肝障害を発見され, 見過ごされても不思議ではない症例が肝臓専門医へ紹介され, IgA-HE 抗体の測定で診断された。この 6 例から想像する限り, E 型肝炎の多くが見過ごされてきた可能性があり, 実際には潜在的な罹患者はもっと多いのではないだろうか。この点については他の医療機関での検討も待ちたい。

一般にはある特殊な HEV 株が同一地区で多数分離され, 特定の感染源・感染経路が関連していることが注目されるが<sup>3)</sup>, 当院の 6 例は全く異なる HEV 株であったことが逆に興味深い。短期間に全く異なる HEV 株による E 型肝炎が発生したということは, 複数の未知の感染源が存在し, それぞれ異なる系統の HEV 株に汚染されていることが疑われる。問診からは感染の危険因子としてブタ肉が挙げられたが, 感染源はブタ肉とは断定できず 5 例では不明であり, 真の感染源・感染経路の同定には一層詳細な調査が必要である。

索引用語: E 型肝炎ウイルス, 岐阜市,  
系統樹解析

文献: 1) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al. *J Infect Dis* 2002; 185: 1342—1345 2) 加藤秀章, 高橋和明, 中村 誠, 他. *肝臓* 2011; 52: 524—527 3) 清水裕子, 山田雅彦, 立松英純, 他. *肝臓* 2006; 47: 465—473 4) 藤本信及, 石田 聡, 中野達徳, 他. *肝臓* 2014; 55: 405—408 5) 姜貞憲, 松居剛志, 佐賀啓良, 他. *肝臓* 2010; 51: 51—53

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

#### 英文要旨

Six cases of acute hepatitis E occurred within 18 months around Gifu city in Japan, infected with mutually-independent hepatitis E virus strains

Naoki Watanabe<sup>1)</sup>, Yoichi Nishigaki<sup>1)</sup>, Eiichi Tomita<sup>1)</sup>, Kazuaki Takahashi<sup>2)</sup>, Tatsunori Nakano<sup>3)\*</sup>, Yusuke Suzuki<sup>1)</sup>, Hideki Hayashi<sup>1)</sup>, Satoshi Watanabe<sup>1)</sup>, Tomohiro Kato<sup>1)</sup>, Takafumi Naiki<sup>4)</sup>, Masahiro Arai<sup>2)</sup>, Shunji Mishiro<sup>2)</sup>

We experienced six cases of hepatitis E within 18 months around Gifu city. The phylogenetic analysis indicated that the 6 hepatitis E virus (HEV) strains were included in different lineages, respectively. One case showed marked symptoms of hepatitis and was infected with a genotype 4 Aichi/Shizuoka strain which is ordinary isolated from wild animal. The case had history of consuming raw pig liver. The fact may indicate that Aichi/Shizuoka strains are confined not only to wild animal but also to pig bred around Gifu city. Other 5 cases had no clear risk factor of acquiring HEV and did not show obvious symptoms of hepatitis. HEV infection may occur more commonly than we think by various HEV lineages from unknown reservoirs.

**Key words:** hepatitis E virus, Gifu city, phylogenetic analysis

*Kanzo* 2014; 55: 713—716

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Gifu Municipal Hospital
- 2) Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital
- 3) Department of Internal Medicine, Fujita Health University Nanakuri Sanatorium
- 4) Laboratory Center, Gifu Municipal Hospital

\*Corresponding author: tanakano@sf.starcat.ne.jp

# 肝炎ウイルス感染に対する予防と対策

中山 伸朗

ポイント

- A型肝炎ウイルス(HAV)に対する抗体の保有率が低下し、急性肝炎を発症して重症化する高齢症例が報告されており、注意を要する。
- B型肝炎ウイルス(HBV)に対しては母子感染防止対策が奏功し、垂直感染が防がれたことで若年者のHBVキャリア率は著明に低下した。
- 成人間の感染において一定の割合で慢性化する genotype A のHBV がわが国に定着し、若年者を中心に、国民は水平感染によるB型慢性肝炎のリスクに晒されている。
- C型肝炎ウイルス(HCV)に対しては、ワクチン開発に向けた研究が国内外で進められている。

本稿では、肝炎ウイルス別に、感染のリスクとワクチンも含めた感染予防対策の現状について解説する。なお、B型肝炎ワクチンの詳細については本特集の「B型肝炎ウイルスに対するワクチンの現状と課題」を参照いただきたい。

## A型肝炎ウイルス

### A型肝炎発症の現況

上下水道の普及とともに、A型肝炎の発生は減少した。2003年11月より感染症法に基づいて4類感染症に分類され、診断した医師はただちに最寄りの保健所へ届け出る義務がある。これまで、4年ごとに流行があると言われてきた。国立感染症研究所の発生動向調査を参照すると、2010年、2011年、2012年、2013年の発症数は、それぞれ347例、176例、157例、127例であったが、2014年は関東、近畿、九州を中心に流行があり、10月上旬の40週の時点で、すでに404例に及んでいる。

### 抗体保有率の低下と高齢者の重症化

A型肝炎ウイルス(hepatitis A virus:HAV)に対する抗体の保有率が低下し、60歳以下の世代では10%未満である。また、高齢者でも急性肝炎を発症し、重症化する例が報告されている。2010～2012年に発症した急性肝不全症例の全国集計には、41例が登録された<sup>1)</sup>。非昏睡型の31例は全例が内科的治療で救命されたが、昏睡型では急性型の8例中1例に肝移植が実施され、残る7例は内科的治療で4例(57.1%)が救命された。また、亜急性型の1例は内科的治療で救命され、もう1例は肝移植の実施となった(表1)。1998～2003年の昏睡型(劇症肝炎)45症例[年齢(平均±標準偏差)48.3±12.5、基礎疾患合併率22.7%、内科的救命率78.6%]に比較すると、2010年以降は患者が高齢化し、基礎疾患の合併率も上昇して、内科的治療の救命率が低下していた(表1)。

なかやま のぶあき：埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 ☎ 350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

表 1 A 型肝炎ウイルスによる急性肝不全の背景因子(2010~2012 年)

|             | 非昏睡型(31)                 | 昏睡型             |                  |
|-------------|--------------------------|-----------------|------------------|
|             |                          | 急性型(8)          | 亜急性型(2)          |
| 男性:女性       | 26:5                     | 6:2             | 1:1              |
| 年齢          | $p<0.05$<br>47.9±13.0*   | 56.4±8.9*       | 65.0±2.8*        |
| HBV キャリア(%) | 1/28(3.6)                | 0/8(0.0)        | 0/2(0.0)         |
| 基礎疾患(%)     | 12/31(38.7)              | 5/8(62.5)       | 1/2(50.0)        |
| 薬物歴(%)      | 12/30(40.0)              | 6/8(75.0)       | 2/2(100.0)       |
| 予後(生存率, %)  | $p<0.01$<br>31/31(100.0) | 4/7(57.1), 移植 1 | 1/1(100.0), 移植 1 |
| 合併症数        | $p<0.05$<br>0.3±0.5*     | 1.5±1.5*        | 0.5±0.7*         |

\*:平均±標準偏差

## HAV ワクチン

国産の HAV ワクチンは 1994 年に認可され、現在、化学及血清療法研究所が製造する「エイムゲン®」のみが販売されている。2011 年のタイの洪水を契機に、海外渡航者の予防接種需要が高まって HAV ワクチンの在庫量が低下し、入手が困難となったため、2012 年頃から輸入された Glaxo Smithkline 社の Harvix®を使用する医療機関もある。

エイムゲン®は 2~4 週間隔で 2 回、筋肉内または皮下に接種する。さらに初回接種後 24 週を経過した後に 0.5 mL を追加接種する。再審査終了時の調査で、本剤 0.5 mL を 2 回接種した抗 HAV 抗体陰性者(21 例)の 100%が抗体陽性となった。3 回接種後の HAV 感染阻止効果は、5 年間以上にわたり持続するとの報告がある。

## 感染経路と予防対策

わが国では生牡蠣などの貝類の摂取により発症する症例が多いが、食中毒事例として届出になる症例もあり、それらの感染源としては中国産のウチムラサキや寿司具材と記録されている。2010 年に

は千葉で、HAV を保有する回転寿司職人から複数の客に感染した事例が発生した。米国では 2003 年、サルサソースに使われていたメキシコ産グリーンオニオンの汚染が原因で、患者数 601 例の集団発生が生じた。さらに 2013 年には会員制大型食料品店で販売された冷凍ベリーに含まれていたトルコ産ザクロ種子の汚染が原因で、HAV 感染が複数の州に拡大した。

貝類など魚介類の生食を控えることが予防の基本になるが、家族内感染の事例もあることから、身近に患者が発生した際には汚物の処理後など、手指の洗浄を徹底する必要がある。海外の A 型肝炎流行地への渡航予定者のみならず、基礎疾患を有する高齢者や感染源となる調理師には HAV ワクチン接種を推奨すべきであると思われる。

## E 型肝炎ウイルス

### E 型肝炎発症の現況

2003 年 11 月より 4 類感染症に分類され、A 型肝炎と同様に、診断した医師はただちに最寄りの

保健所へ届け出る義務がある。国立感染症研究所の発生動向調査によると、2004～2011年では年間41～66例の発生であったが、2012年は121例、2013年は126例、2014年は40週までに110例に達している。2011年11月にIgA-HEV抗体測定が保険収載されており、2012年以降の届出数の増加は、診断される症例数が上昇したことによるものと推測される。

## 感染経路からみた予防対策

わが国では、野生の鹿肉、豚レバーが感染源になったE型肝炎の事例が2000年代から報告されている。以前はアジア、アフリカの流行地域に渡航して発症する輸入感染症とみられていた。2001年に、海外渡航歴のない急性肝炎症例よりgenotype 3のE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus: HEV)遺伝子が分離同定された。さらに2003年4月には兵庫県で冷凍鹿肉を喫食した2家族7人中4人が急性肝炎を発症したが、東芝病院研究部のTeiらは、患者血清からHEV-IgM抗体とHEV遺伝子が検出され、これが残りの冷凍鹿肉中のHEV遺伝子と配列が一致することを報告し、国内外で初めて食品摂取によるE型肝炎の発症が証明された。2005年3月にも福岡県で野生猪肉を喫食した11人中1人がE型肝炎を発症し、遺伝子解析で因果関係が確認されている。また、北海道および三重県で市販の豚レバーを調査したところ、それぞれ1.9%と4.9%でHEVが検出された。

イタリアのトスカナ地方において、ムール貝を指標にした肝炎ウイルスによる海洋汚染調査を5カ所で実施した結果、マグラ川河口とリボルノ港で養殖されたムール貝からHEVが検出された。北海道では海水のサンプルからHEVを検出したとの報告がある。HEV感染を予防するには、豚レバーや精肉、野生動物の肉を摂取する際に、十分な加熱調理を行うことである。貝類の摂取でE型肝炎を発症した報告例はないが、注意を要する。

## HEV ワクチン

Xiaらは239のアミノ酸で構成されるopen reading frame (ORF) 2のリコンビナント蛋白を用いたHEVワクチン「Hecolin<sup>®</sup>」を開発し、2012年に中国で製造が認可された。中国以外で商品化されたHEVワクチンはまだ存在しない。わが国では国立感染症研究所の李らが、genotype 1, 3, 4のHEVを細胞培養で増殖させた後、加熱により不活化したワクチンの開発に向け、動物での基礎的研究を進めている。

## B型肝炎ウイルス 母子感染対策

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)に対しては母子感染防止対策が奏功し、垂直感染が防がれたことで若年者のHBVキャリア率は著明に低下した<sup>2)</sup>。1986年1月1日以降にHBe抗原陽性の妊婦から出生した児に対して、高力価抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)とHBワクチンによる感染防止処置が公費で開始となった。1995年から保険診療の対象とされ、HBe抗原の状態にかかわらず、HBs抗原陽性の妊婦に拡大された。その際、出生後48時間以内にHBIGを筋注し、その2カ月後からHBワクチンを接種するプロトコールが採用された。

当時は血漿由来のHBワクチンであり、出生直後の新生児に対する安全性を危惧する意見もあって、HBワクチン接種開始は出生直後ではなく、生後2ないし3カ月後とその1カ月後、3カ月後の計3回のHBワクチン接種に決められた。母親がHBe抗原陽性のキャリアの場合は、HBワクチン開始までHBs抗体を維持するため、生後2カ月に2回目のHBIG筋注が定められた。この予防事業の開始9年後には、母子感染により発生する乳児HBVキャリアは0.024%と、開始前の約1/10にまで低下した。2006年10月～2007年9月にかけて

の初回献血者のうち、HBs 抗原陽性率は全体(16~69歳)で0.229%であったのに対して、16~20歳では0.042%だった。

2013年には日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産科婦人科学会が要望して、「B型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針」が発表され、B型肝炎ウイルス母子感染予防処置が変更された。これは出生直後にHBIGとともにHBワクチンを接種し、生後1カ月、6カ月後にHBワクチンを皮下注射するプロトコールである。生後2カ月時のHBグロブリンの追加注射は、新しい方式では原則として行わない。新方式は2013年10月の厚生労働省薬事・食品衛生審議会で公知該当性が了承された。

## ユニバーサルワクチン

胎内感染により母子感染防止に失敗する例が存在するが、父親など同居家族からの感染例も、ほぼ同数で発生していることが報告されている。特に、成人間の感染において約10%の頻度で慢性化するgenotype AのHBVがわが国に定着し、若年者を中心に、国民は水平感染によるB型慢性肝炎のリスクに晒されている。そこで、諸外国で実施されているHBVに対するユニバーサルワクチンをわが国でも採用することに、2009年のアンケート調査では多くの日本肝臓学会評議員が賛成していたが、わが国で使用されているgenotype C株由来のワクチンがgenotype Aの感染阻止に有効なのか、また財源をどう確保するかなど諸問題があり、その実現は容易ではない<sup>3)</sup>。日本小児科学会は、HBワクチンを“乳児期にほかのワクチンと同時接種を行うべき”とし、また、乳幼児期の接種を行っていない10歳以上の学童に対しては、水平感染予防のために推奨するとしている。HBVのユニバーサルワクチンが実現すれば、将来的には免疫抑制療法・化学療法に伴うHBV再活性化や、HBVに起因する劇症肝炎の根絶につながると期待される。

## C型肝炎ウイルス

### ワクチン開発の現況

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)粒子のエンベロープ蛋白をコードするE2/NS-1領域の遺伝子には高変異領域が存在するため、感染予防のワクチンや免疫グロブリン製剤の作成は困難とされ、これまで成功していない。しかし、国内外で基礎研究の成果が蓄積されている。神戸大学のTakeiらは、HCVのNS3蛋白質の一部を菌体表層に発現する組み換えピフィズ菌を作製し、経口投与によりマウスでHCVに対する細胞性免疫が誘導されることを報告した<sup>4)</sup>。HCVのワクチン候補として研究が進められている。また、埼玉医科大学の赤塚らは、HLA-A2トランスジェニックマウス、H-2 class Iノックアウトマウスを用いた検討で、HCV抗原表面結合型リボソームワクチンは、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte:CTL)の誘導効率が高く、感染防御効果を有することを明らかにした<sup>5)</sup>。臨床応用に向けて抗原をペプチドから蛋白に替え、HLAクラスI分子に提示されるように改良したワクチン開発に取り組んでいる。

米国のInovio社はgenotype 1a, 1bのNS3, NS4A, NS4B, NS5Aなどの非構造蛋白を誘導するHCVのDNAワクチン「INO-8000 HCV」を開発し、まずC型慢性肝炎患者に対する免疫療法の治療薬として、韓国で治験第I相が始まっている。

### 感染経路と感染予防対策

HCVは戦後~1960年代までに、輸血などの医療行為や違法薬物濫用者間における注射器の共用・反復使用などで感染が拡大したものと推測される。1992年以後はHCV抗体によるスクリーニングが実施され、核酸増幅検査も導入されたことで輸血によるHCVの感染のリスクはさわめて低いものとなった。しかし今日でも、入れ墨、ピアスの穴あけや脱毛処理などが感染の原因となりうる。このような危険性に関しては若年者を教育して、肝炎ウイル

スの知識を普及させることが必要である。医療従事者の針刺し事故防止には、リキャップの禁止や、セーフティーバレルに自動的に金属針が引き込まれる静脈留置針の使用など対策が講じられている。

HCVの母子感染率は、妊婦がHCV-RNA陽性の場合、約10%とされるが、母子感染児の約30%は生後3年頃までに自然経過で血中HCV-RNAが陰性になる。厚生労働省研究班により管理と指導のガイドライン「C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」が作成されている。母乳栄養でも感染率は上昇しないので、母乳は原則として禁止しない。出産前後で特別な予防策はなく、生後3~4カ月でHCV-RNAが陽性の場合、生後6カ月以降、半年ごとにAST、ALT、HCV-RNA、HCV抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。生後HCV-RNAが12カ月まで持続して陰性の場合、生後18カ月以降に母体からのHCV抗体陰性化が確認できれば、フォローを中止する。

一方、理美容に伴う感染のリスクがイタリアから報告されている。1997~2002年に発症した男性のC型肝炎患者において、理髪店で施術された「髭剃り(シェービング)」の人口寄与危険度割合(population attributable risk percent: PAR)は9.3%で、C型肝炎発症リスクは、オッズ比1.4倍であった。また、わが国の精神科病棟に入院中の患者を対象にした調査で、「髭剃り(シェーバー)の共有」を行うと回答した者のHCV感染のリスクは、行わない者に対してオッズ比4.9倍であった。わが国では理容師法施行規則および美容師法施行規則第24条により、2000年9月1日から理容所、美容所で講ずるべき処置として、血液媒介性のウイルスに対しても効果のある消毒法が定められた。剃刀については十分に洗浄した後、煮沸、エタノール、次亜塩素酸ナトリウムのいずれかの方法で消毒すること、とされている。理美容業界においても肝炎

ウイルス感染のリスクに対する知識の普及と規則遵守の徹底が望まれる。

## おわりに

HAVに対しては、高齢の糖尿病患者など感染の高リスク群に対してワクチン接種の実施を考慮すべきと思われる。HEVでは、海産物からの感染の可能性も念頭に置き、個々の症例での丁寧な問診が新たな感染ルートの解明につながる可能性がある。また、HBVのユニバーサルワクチンをわが国に導入するには、臨床家と研究者が協力して十分にその有効性を検証したうえで行政へ働きかけることが必要であろう。さらにHCVでは、治療薬の急速な進歩とともに、ワクチンが実用となれば、C型肝炎が希少疾患となる日が早まることが期待される。

### 文献

- 1) 中山伸朗, 持田 智: わが国におけるA型およびE型の急性肝不全の実態。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班: 厚生労働省科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)平成25年度総括・分担研究報告書, pp 21-16, 2014
- 2) 白木和夫: わが国におけるB型肝炎母子感染防止の経緯とuniversal vaccinationの必要性について。小児感染免疫 21: 149-157, 2009
- 3) 四柳 宏, 他: B型肝炎 universal vaccinationへ向けて。肝臓 53: 117-130, 2012
- 4) Takei S, et al: Oral administration of genetically modified Bifidobacterium displaying HCV-NS3 multi-epitope fusion protein could induce an HCV-NS3-specific systemic immune response in mice. Vaccine 32: 3066-3074, 2014
- 5) Matsui M, et al: Adjuvant activities of novel cytokines, interleukin-23(IL-23) and IL-27, for induction of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in HLA-A\*0201 transgenic mice. J Virol 78: 9093-9104, 2004
- 6) Mariano A, et al: Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. J Med Virology 74: 216-220, 2004

## 特集II 急性肝不全の病態と治療

# 急性肝不全の成因別実態と治療法の現状\*

中山 伸朗\*\*  
持田 智\*\*

**Key Words** : fulminant hepatitis, acute liver failure, late on set hepatic failure, reactivation of hepatitis B, patients with resolved hepatitis B

本稿では、急性肝不全・全国調査結果に基づいて登録症例の全体像を概説したのちに、成因別に治療法選択と予後の実態について解説する。

### 急性肝不全の現況

#### はじめに

わが国の劇症肝炎の診断基準<sup>1)</sup>は、肝炎以外の症例も含めた欧米の「acute liver failure」とは疾患概念が異なっていた<sup>2)</sup>。そこで、厚生省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は「acute liver failure」との整合性を考慮し、2011年に「急性肝不全」の診断基準を発表した<sup>1)3)4)</sup>。急性肝不全は「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が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」と定義される。そして肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の「昏睡型」に分類され、昏睡型は劇症肝炎と同様に「急性型」と「亜急性型」に区分する。また、薬物中毒、循環不全など、劇症肝炎から除外していた成因を加えた。2013(平成25)年度に成因分類の見直しが行われ、改定された<sup>5)</sup>。厚生省研究班は2011(平成23)年度以降、新たな診断基準に準拠して急性肝不全の全国調査を実施しており、2010年以降に発症した症例の実態が明らかになっている<sup>6)7)</sup>。

#### 1. わが国の急性肝不全の病型別発生状況

厚生省研究班の全国調査には、2010~2012年に発症した急性肝不全が757例(非昏睡型385例、急性型218例、亜急性型154例)およびその類縁疾患である遅発性肝不全(LOHF)が28例登録された。急性肝不全の内訳は、肝炎症例が617例(非昏睡型297例、急性型177例、亜急性型143例)、肝炎以外の症例が140例(非昏睡型88例、急性型41例、亜急性型11例)であった。LOHFは1例を除いて昏睡型の肝炎症例であった。急性肝不全のうち、従来の劇症肝炎に相当する症例は320例(急性型177例、亜急性型143例)で、2010(平成22)年度までの全国調査の登録症例数とはほぼ同等であった。症例の性別、年齢は、1998~2003年の症例に比べて、2004年以降の症例では高齢化している。基礎疾患と薬物歴の頻度も2004~2009年に上昇したが、2010年以降もその傾向が続いている。

#### 2. わが国の急性肝不全の病型別、成因別の予後の概要

2010年以降の急性肝不全、LOHFのうち、従来の劇症肝炎に相当する肝炎の昏睡例を1998~2009年の症例<sup>8)9)</sup>と比較すると、急性型ではウイルス

\* Clinical features and treatment of acute liver failure in Japan.

\*\* Nobuaki NAKAYAMA, M.D., Ph.D. & Satoshi MOCHIDA, M.D., Ph.D.: 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38]; Department of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Medical University, Saitama 350-0495, JAPAN

表1 急性肝不全の成因と内科的治療による救命率—2010~12年発症例—

|       | 非昏睡           | 急性型         | 亜急性型        | LOHF    |
|-------|---------------|-------------|-------------|---------|
| ウイルス性 | 92.9(105/113) | 34.3(24/70) | 8.6(3/35)   | 0(0/10) |
| A型    | 100(31/31)    | 57.1(4/7)   | 100(1/1)    | —       |
| B型    | 89.2(58/65)   | 26.9(14/52) | 6.1(2/33)   | 0(0/9)  |
| 急性感染  | 95.8(46/48)   | 35.3(12/34) | 33.3(2/6)   | 0(0/1)  |
| キャリア  | 73.3(11/15)   | 23.1(3/13)  | 0(0/25)     | 0(0/8)  |
| 自己免疫性 | 85.0(34/40)   | 25.0(1/4)   | 29.4(5/17)  | 0(0/6)  |
| 薬物性   | 84.2(32/38)   | 75.0(18/24) | 46.7(7/15)  | 0(0/2)  |
| 成因不明  | 89.1(82/92)   | 41.5(17/41) | 26.3(10/38) | 0(0/3)  |
| 肝炎以外  | 57.6(49/85)   | 22.5(9/40)  | 20.0(2/10)  | 0(0/1)  |

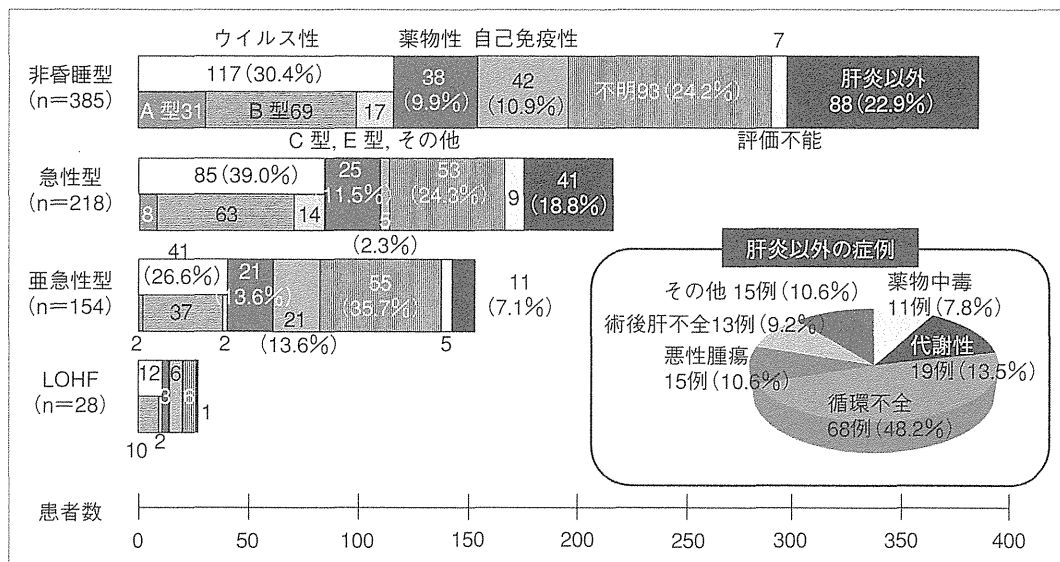


図1 急性肝不全の成因—2010~2012年—

性が低下する一方、成因不明例が増加した。亜急性型における成因は、2009年までと同様である。肝炎症例ではいずれの病型でも2010年以降の症例は合併症などの臨床所見では、2009年までの症例と差異がなかったが、内科的治療の救命率が急性型で43.8%、亜急性型24.3%、LOHFは0%と不良になっていた。成因別に内科的治療の救命率をみると、薬物性は急性型が75.0%、亜急性型が46.7%で比較的良好であったが、ウイルス性は34.3%と8.6%、自己免疫性は25.0%と29.4%、成因不明例は41.5%と26.3%であり(表1)、いずれも2009年までに比べて低率であった<sup>8)9)</sup>。

2010年発症例から調査対象となった非昏睡型ではウイルス性の頻度が急性型に比べて低率な一方、自己免疫性および成因不明例が高率であ

った(図1)。ウイルス性の中ではA型が26.5%(31/117)で、急性型の9.4%(8/85)よりも高率であった。しかし、肝萎縮および各種合併症の頻度が低率で、内科的治療による救命率は89.3%と良好であった。

肝炎以外の急性肝不全、LOHFは141例が登録され、非昏睡型88例(62.4%)、昏睡型53例(37.6%)(急性型41例:29.1%、亜急性型11例:7.8%、LOHF1例:0.7%)の内訳であった。性別は、非昏睡型は男(男57例、女31例)、昏睡型は女(男22例、女31例)が多かった。年齢は30歳以下の若年症例(血球貧食症候群、Wilson病など)も存在したが、平均±標準偏差が54.9歳±20.5で60歳以上の高齢者が半数以上を占めた。原疾患は循環障害に分類される症例が68例(48.2%)で最も多く、代謝性疾患が19例、悪性腫瘍の肝浸潤が15例、



表2 急性肝不全(肝炎)の治療—2010~12年発症例—

## a) 副腎皮質ステロイドの投与状況

| 投与(実施)症例数<br>/全症例数 | A型   | B型急性  | B型キャリア          |      |         | 薬物アレルギー性 | 自己免疫  | 成因不明  | 評価不能  |     |
|--------------------|------|-------|-----------------|------|---------|----------|-------|-------|-------|-----|
|                    |      |       | HBs抗原陽性<br>誘因なし | 再活性化 | De novo |          |       |       |       |     |
| 転帰                 | 41   | 105   | 31              | 15   | 21      | 87       | 74    | 207   | 21    |     |
| 生存                 | 非昏睡  | 19/31 | 21/46           | 3/8  | 2/2     | 1/1      | 15/32 | 33/34 | 45/81 | 3/6 |
|                    | 急性   | 1/4   | 9/12            | 0/1  | —       | —        | 9/18  | 1/1   | 10/17 | 1/4 |
|                    | 亜急性  | 0/1   | 1/2             | —    | —       | —        | 5/7   | 5/5   | 4/10  | 1/1 |
|                    | LOHF | —     | —               | —    | —       | —        | —     | —     | —     | —   |
| 死亡                 | 非昏睡  | —     | 1/2             | 1/1  | 1/1     | 1/2      | 5/6   | 6/6   | 6/10  | 1/1 |
|                    | 急性   | 2/3   | 15/22           | 3/6  | 2/5     | 3/3      | 1/6   | 3/3   | 13/23 | 2/3 |
|                    | 亜急性  | —     | 3/4             | 8/10 | 5/7     | 6/8      | 7/8   | 11/12 | 17/27 | 1/1 |
|                    | LOHF | —     | 0/1             | 0/1  | —       | 3/7      | 1/2   | 6/6   | 1/3   | —   |
| 移植                 | 非昏睡  | —     | 0/2             | 1/2  | —       | —        | —     | 2/2   | 0/1   | —   |
|                    | 急性   | 0/1   | 9/11            | —    | —       | —        | 0/1   | 1/1   | 5/12  | 1/2 |
|                    | 亜急性  | 1/1   | 1/2             | 2/2  | —       | —        | 5/6   | 4/4   | 11/16 | 2/3 |
|                    | LOHF | —     | 0/1             | —    | —       | —        | 0/1   | —     | 2/3   | —   |

## b) 血漿交換の実施状況

|    |      |      |       |      |     |     |       |      |       |     |
|----|------|------|-------|------|-----|-----|-------|------|-------|-----|
| 生存 | 非昏睡  | 3/31 | 7/46  | 1/8  | 0/2 | 0/1 | 3/32  | 2/33 | 15/82 | 1/6 |
|    | 急性   | 4/4  | 11/12 | 1/1  | —   | —   | 16/18 | 0/1  | 15/17 | 2/4 |
|    | 亜急性  | 1/1  | 2/2   | —    | —   | —   | 5/7   | 5/5  | 8/10  | 1/1 |
|    | LOHF | —    | —     | —    | —   | —   | —     | —    | —     | —   |
| 死亡 | 非昏睡  | —    | 1/2   | 0/1  | 1/1 | 0/2 | 2/6   | 1/6  | 5/10  | 0/1 |
|    | 急性   | 3/3  | 18/22 | 5/6  | 4/5 | 1/3 | 2/6   | 3/3  | 19/24 | 1/3 |
|    | 亜急性  | —    | 2/4   | 7/10 | 2/7 | 5/8 | 6/8   | 8/12 | 19/28 | 1/1 |
|    | LOHF | —    | 0/1   | 1/1  | —   | 1/7 | 1/2   | 4/6  | 1/3   | —   |
| 移植 | 非昏睡  | —    | 2/2   | 1/2  | —   | —   | —     | 1/2  | 0/1   | —   |
|    | 急性   | 1/1  | 10/11 | —    | —   | —   | 1/1   | 1/1  | 10/12 | 2/2 |
|    | 亜急性  | 1/1  | 2/2   | 2/2  | —   | —   | 4/6   | 3/4  | 17/17 | 3/3 |
|    | LOHF | —    | 0/1   | —    | —   | —   | 1/1   | —    | 2/3   | —   |

## c) 血液濾過透析の実施状況

|    |      |      |       |      |     |     |       |      |       |     |
|----|------|------|-------|------|-----|-----|-------|------|-------|-----|
| 生存 | 非昏睡  | 3/31 | 3/45  | 0/8  | 0/2 | 0/1 | 2/32  | 1/33 | 9/81  | 1/6 |
|    | 急性   | 3/4  | 11/12 | 1/1  | —   | —   | 13/18 | 0/1  | 10/17 | 2/4 |
|    | 亜急性  | 0/1  | 2/2   | —    | —   | —   | 5/7   | 3/5  | 6/10  | 1/1 |
|    | LOHF | —    | —     | —    | —   | —   | —     | —    | —     | —   |
| 死亡 | 非昏睡  | —    | 1/2   | 0/1  | 1/1 | 1/2 | 2/6   | 1/6  | 5/10  | 1/1 |
|    | 急性   | 3/3  | 19/22 | 4/6  | 4/5 | 1/3 | 4/6   | 2/3  | 17/24 | 2/3 |
|    | 亜急性  | —    | 2/4   | 8/10 | 2/7 | 4/8 | 3/8   | 8/12 | 19/28 | 1/1 |
|    | LOHF | —    | 1/1   | 1/1  | —   | 1/7 | 1/2   | 4/6  | 3/3   | —   |
| 移植 | 非昏睡  | —    | 0/2   | 1/2  | —   | —   | —     | 1/2  | 0/1   | —   |
|    | 急性   | 1/1  | 10/11 | —    | —   | —   | 0/1   | 0/1  | 8/12  | 2/2 |
|    | 亜急性  | 0/1  | 2/2   | 2/2  | —   | —   | 2/6   | 4/4  | 13/17 | 3/3 |
|    | LOHF | —    | 1/1   | —    | —   | —   | 1/1   | —    | 2/3   | —   |

薬物中毒が11例であった(図1)。これら症例のうち肝移植の実施例は5例のみで、内科的治療による救命率は非昏睡型が57.6%(49/85)、急性型が22.5%(9/40)、亜急性型が20%(2/10)で、全症例でも44.1%(60/136)と低率であった。

肝移植が実施されたのは、急性肝不全、LOHF

を合わせた全785例中85例で、救命率は74.1%(63/85)であった。脳死ドナーからの肝移植は15例で実施された。続いて成因別に各種治療の実施状況について記載する。

表2 急性肝不全(肝炎)の治療—2010~12年発症例—

d) 抗凝固療法の実施状況

| 実施症例数/全症例数 | A型     | B型急性  | B型キャリア  |      |         | 薬物アレルギー性 | 自己免疫 | 成囚不明 | 評価不能  |     |
|------------|--------|-------|---------|------|---------|----------|------|------|-------|-----|
|            |        |       | HBs抗原陽性 |      | De novo |          |      |      |       |     |
|            |        |       | 誘因なし    | 再活性化 |         |          |      |      |       |     |
| 転帰         | 病型\症例数 | 41    | 105     | 31   | 15      | 21       | 87   | 74   | 207   | 21  |
| 生存         | 非昏睡    | 10/31 | 10/46   | 1/8  | 1/2     | 0/1      | 5/32 | 5/33 | 15/81 | 0/6 |
|            | 急性     | 0/4   | 4/12    | 0/1  | —       | —        | 9/18 | 0/1  | 1/16  | 1/4 |
|            | 亜急性    | 0/1   | 0/2     | —    | —       | —        | 1/7  | 0/5  | 2/10  | 0/1 |
|            | LOHF   | —     | —       | —    | —       | —        | —    | —    | —     | —   |
| 死亡         | 非昏睡    | —     | 0/2     | 1/1  | 0/1     | 1/2      | 1/6  | 1/6  | 4/10  | 1/1 |
|            | 急性     | 1/3   | 9/22    | 1/6  | 3/5     | 1/3      | 2/6  | 2/3  | 9/21  | 2/3 |
|            | 亜急性    | —     | 2/4     | 8/10 | 2/7     | 3/8      | 3/8  | 4/12 | 13/28 | 0/1 |
|            | LOHF   | —     | 0/1     | 1/1  | —       | 2/7      | 2/2  | 5/6  | 0/3   | —   |
| 移植         | 非昏睡    | —     | 0/2     | 0/2  | —       | —        | —    | 0/2  | 1/1   | —   |
|            | 急性     | 0/1   | 6/11    | —    | —       | —        | 0/1  | 0/1  | 7/12  | 0/2 |
|            | 亜急性    | 0/1   | 0/2     | 2/2  | —       | —        | 2/6  | 2/4  | 5/17  | 0/3 |
|            | LOHF   | —     | 0/1     | —    | —       | —        | 0/1  | —    | 1/3   | —   |

## 急性肝不全の成因と治療

### 1. 経口肝炎ウイルス感染(A型, E型)

A型41例(非昏睡型31例, 急性型8例, 亜急性型2例)とE型12例(非昏睡型9例, 急性型2例, 亜急性型1例)が登録された。A, E型を合わせると, 非昏睡型40例は男:女が33:7, 昏睡型13例は9:4で差異はなかった。平均年齢(±SD)は非昏睡型49.3(±13.8)歳に対し, 昏睡型は59.9(±8.5)歳で高齢であった( $P<0.05$ )。

A型は非昏睡型31例の全例が内科的治療で救命された。昏睡型では内科的治療で救命されたのは5例(50%:急性型4例, 亜急性型1例)で, 急性型1例, 亜急性型1例で肝移植が実施された。E型には肝移植例はなく, 非昏睡型と急性型は全例が救命, 亜急性型は死亡した。

A型の非昏睡型では31例中19例に副腎皮質ステロイドが投与された(表2-a)。人工肝補助は血漿交換, 血液濾過透析がそれぞれ3例で実施された(表2-b, c)。一方, 抗凝固療法は10例で行われた(表2-d)。昏睡型では, 急性型の生存例1例(1/4), 死亡例2例(2/3), 亜急性型では移植1例に副腎皮質ステロイドが投与された(表2-a)。血漿交換は昏睡型の全10例に実施されたが, 血液濾過透析は急性型の生存3例(3/4), 死亡全3例, 移植1例(1/2)で実施され, 亜急性型では実施されなかった(表2-b, c)。抗凝固療法を実施

したのは急性型死亡の1例のみであった(表2-d)。

E型の非昏睡型では3例に副腎皮質ステロイドが投与されたが, 人工肝補助の施行例はなかった。昏睡型では, 急性型1例と亜急性型1例に副腎皮質ステロイドが投与され, 血漿交換も急性型1例, 亜急性型1例に実施されたが, 血液濾過透析は急性型1例でのみ施行された。

A, E型の53例を生存47例と死亡ないし肝移植の6例に区分すると, 年齢は生存群が50.2(±13.1)歳で肝移植群の65.2(±7.0)歳より若年であった( $P<0.01$ )。また, 腎不全, 感染症などの合併症数は, 生存群0.3(±0.5)に比べて死亡・肝移植群は2.0(±1.3)で多かった( $P<0.05$ )。最近のA, E型急性肝不全では, 高齢者で昏睡型の症例が多く, 人工肝補助療法は高率に施行されているものの, 多彩な合併症を併発することが, 予後不良の要因になっていると考えられる。ところで, A型急性肝不全・昏睡型ではDIC合併率は30%(3/10)であったが(表3), 肝微小循環障害による類洞内凝固が想定され, 抗凝固療法の適応となる。単独の抗凝固療法としては, これら3例中1例のみの実施であるが, 血液濾過透析を全例受けており, 透析中は回路から抗凝固薬を持続的に投与された。

### 2. B型

#### (1) 感染形式別の動向

B型症例は急性感染例と無症候性ないし非活

表 3 急性肝不全(肝炎)—2010~12年発症例：DIC合併数

| 合併症例数/全症例数 | A型     | B型急性 | B型キャリア  |      |      | De novo | 薬物アレルギー性 | 自己免疫 | 成因不明  | 評価不能 |
|------------|--------|------|---------|------|------|---------|----------|------|-------|------|
|            |        |      | HBs抗原陽性 |      | 誘因なし |         |          |      |       |      |
|            |        |      | 再活性化    | 再活性化 |      |         |          |      |       |      |
| 転帰         | 病型\症例数 | 41   | 105     | 31   | 15   | 21      | 87       | 74   | 207   | 21   |
| 生存         | 非昏睡    | 2/31 | 4/46    | 0/8  | 0/2  | 0/1     | 0/32     | 1/34 | 7/81  | 1/6  |
|            | 急性     | 1/4  | 2/12    | 0/1  | —    | —       | 7/18     | 0/1  | 4/16  | 3/4  |
|            | 亜急性    | 0/1  | 0/2     | —    | —    | —       | 2/7      | 0/5  | 2/10  | 1/1  |
|            | LOHF   | —    | —       | —    | —    | —       | —        | —    | —     | —    |
| 死亡         | 非昏睡    | —    | 1/2     | 0/1  | 0/1  | 1/2     | 1/5      | 4/5  | 5/8   | 1/1  |
|            | 急性     | 2/3  | 14/21   | 3/6  | 4/5  | 0/3     | 5/6      | 1/2  | 19/23 | 3/3  |
|            | 亜急性    | —    | 2/4     | 6/10 | 5/7  | 5/8     | 6/8      | 4/11 | 15/28 | 0/1  |
|            | LOHF   | —    | 0/1     | 0/1  | —    | 4/7     | 2/2      | 4/6  | 2/3   | —    |
| 移植         | 非昏睡    | —    | 0/2     | 0/2  | —    | —       | —        | 1/2  | 1/1   | —    |
|            | 急性     | 0/1  | 2/11    | —    | —    | —       | 0/1      | 0/1  | 4/12  | 0/2  |
|            | 亜急性    | 0/1  | 1/2     | 1/2  | —    | —       | 1/6      | 1/3  | 6/16  | 0/3  |
|            | LOHF   | —    | 0/1     | —    | —    | —       | 0/1      | —    | 1/3   | —    |

動性キャリア例に、さらにキャリア例はHBs抗原陽性例とHBs抗原陰性の既往感染例に分類されるが、非昏睡型は急性感染例が多い。昏睡型は急性感染例では急性型、キャリア例では亜急性型が多く(図1)、この傾向は1998~2009年の症例と同様である<sup>8)9)</sup>。

急性感染例の非昏睡型は50例中46例が内科的治療で救命され(92.0%)、2例が死亡、2例で肝移植が施行されたが、昏睡型では急性型で内科的治療の生存が12例(12/34)、肝移植が11例、亜急性型で内科的治療の生存が6例中2例、移植例2例、LOHFでは1例が移植なしに死亡、1例が肝移植例であった。以上から、昏睡型では死亡例および肝移植例が74.5%(41/55)を占めており、2009年までの症例に比較して救命率が低下していた。

一方、B型キャリア例のうち内科的に救命できたのは非昏睡型17例で11例(64.7%)と昏睡型50例では1例のみであり、キャリア例もまた2009年以前の発症例に比べて、予後不良になっていた<sup>8)9)</sup>。厚労省研究班は2009年にHBV再活性化の予防ガイドラインを発表したが<sup>10)</sup>、2012年にも*de novo* B型劇症肝炎が登録された。キャリア例はHBs抗原陽性46例とHBs抗原陰性の既往感染21例に分類され、うち35例(52.2%：それぞれ15例と20例)は免疫抑制・化学療法による再活性化例で、救命されたのは3例(8.6%：それぞれ2例と1例ですべて非昏睡型)だけであった。

## (2)治療法の選択

急性感染例の非昏睡型50例では、生存31例(31/46)、死亡2例(2/2)、移植の2例(2/2)で核酸アナログが、また生存21例と死亡1例の計22例で副腎皮質ステロイドが投与された(表2-a)。血漿交換は生存7例、死亡1例、移植2例で、血液濾過透析は生存3例、死亡1例で実施された(表2-b, c)。インターフェロン(IFN)は、生存6例、死亡1例でのみ投与された。抗凝固療法は生存10例で実施された(表2-d)。

急性感染例の昏睡型55例中、生存例では急性型10例(10/12)、亜急性型2例(2/2)、死亡例では急性型19例(19/22)、亜急性型4例(4/4)、LOHF1例(1/1)、移植の全14例で核酸アナログが投与された。また生存10例、死亡18例、移植10例で副腎皮質ステロイドが投与された(表2-a)。血漿交換は生存13例、死亡20例、移植12例で、血液濾過透析は生存13例、死亡22例、移植13例で実施された(表2-b, c)。IFNは、急性型9例でのみ実施され、転帰の内訳は生存2例、死亡2例、移植5例であった。抗凝固療法は生存4例、死亡11例、移植6例で実施された(表2-d)。急性型の死亡例ではDICの合併率が66.7%(14/21)と高く、A型同様、肝微小循環障害による類洞内凝固が想定されるが、単独の抗凝固療法としては、40.9%(9/22)に留まった。しかし、血液濾過透析の実施が86.4%(19/22)と高率であり、透析中は抗凝固薬が投与された。

HBs抗原陽性キャリア例で誘因なく発症した31例(非昏睡11例, 急性7例, 亜急性12例, LOHF 1例)では, 核酸アナログが全例に投与された. 副腎皮質ステロイドは, 非昏睡型では生存3例, 死亡1例, 移植の1例, 急性型は死亡3例のみで, 亜急性型は死亡8例, 移植2例で投与された(表2-a). 血漿交換は非昏睡型では生存1例と移植1例で, 急性型は生存1例, 死亡5例で, 亜急性型は死亡の7例と移植2例で, そしてLOHF 1例で実施された(表2-b). 血液濾過透析は非昏睡型では移植1例で, 急性型は生存1例, 死亡4例で, 亜急性型は死亡8例と移植2例, LOHF 1例で実施された(表2-c). IFNは, 非昏睡型では生存1例で, 急性型は死亡2例で, 亜急性型は死亡3例でのみ投与された.

免疫抑制・化学療法により再活性化したHBs抗原陽性キャリア例では, 非昏睡型全3例(生存2例, 死亡1例)と死亡の昏睡型全12例で核酸アナログが投与された. 副腎皮質ステロイドは非昏睡型3例, 急性型2例, 亜急性型5例でそれぞれ投与された(表2-a). 血漿交換と血液濾過透析は, 非昏睡型の死亡1例と急性型4例, 亜急性型2例で施行された(表2-b, c). IFNは非昏睡型3例, 急性型2例, 亜急性型1例で投与された.

既往感染の再活性化例(*de novo*肝炎)では, 亜急性型の1例を除き, 全例で核酸アナログが投与された. 副腎皮質ステロイドは非昏睡型の救命例1例, 非昏睡型死亡例1例, 急性型3例, 亜急性型6例, LOHF 3例で投与された(表2-a). 血漿交換は, 急性型1例, 亜急性型5例, LOHF 1例で, 血液濾過透析は非昏睡型死亡例1例, 急性型1例, 亜急性型4例, LOHF 1例で実施された(表2-b, c). IFNは非昏睡型の救命例1例とLOHF 1例でのみ投与された. 唯一の救命例は2012年にリツキシマブによって再活性化し, 急性肝不全と診断される23日前からエンテカビル, 14日前から副腎皮質ステロイドのパルス投与が行われ, 昏睡をきたさずに生存した. 2004年から登録されている*de novo* B型肝炎におけるはじめての救命例である<sup>14)</sup>.

### 3. 自己免疫性

非昏睡型は40例中34例(85.0%), 昏睡型は27例中6例(22.2%)が内科的治療によって救命され

た(表1). 急性型が25.0%(1/4), 亜急性型が29.4%(5/17)で2009年以前より悪化していることはすでに冒頭の現況で述べた. 副腎皮質ステロイドは, 非昏睡型の生存1例, 亜急性型の死亡1例を除き, 全例に投与された(表2-a). CyAは, それぞれ生存の非昏睡型2例と亜急性型3例に投与されたが, 死亡例と移植例に投与例はなかった. 血漿交換は生存例では非昏睡型2例(2/33)と亜急性型の全5例, 死亡例では非昏睡型1例(1/6), 急性型の全3例, 亜急性型8例(8/12), LOHF 4例(4/6), 移植例では非昏睡型1例(1/2), 急性型1例, 亜急性型3例(3/4)で実施された(表2-b). 血液濾過透析は生存例では非昏睡型1例と亜急性型の3例(3/5), 死亡例では非昏睡型1例, 急性型2例, 亜急性型8例, LOHF 4例, 移植例では非昏睡型1例と亜急性型4例で実施された(表2-c).

救命例と死亡ないし肝移植例を比較すると, 副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬投与, 血漿交換, 血液濾過透析などの実施率に差異は認められなかった. しかし, ステロイドのパルス投与を開始した時期は, 救命例がINR 1.5以上となった $2.5 \pm 6.2$ 日後(平均 $\pm$ SD)であり, 死亡ないし肝移植例の $6.3 \pm 19.2$ 日に比べて早期であった( $P < 0.05$ ).

### 4. 薬物性

薬物アレルギー性と診断された症例は87例で, 肝炎症例の13.5%(87/644)を占める. 病型は非昏睡型が38例(9.9%), 急性型が25例(11.5%), 亜急性型が21例(13.6%), LOHFが3例(10.7%)で, 各病型間に差はなかった(図1). 内科的治療の救命率は, 亜急性型(46.7%)は非昏睡型(84.2%)と急性型(75.0%)に比べて有意に低率で, LOHFには救命例はなかった. 肝移植は急性型1例と亜急性型6例, LOHF 1例で実施され, 亜急性型の1例を除き, 全例が救命された.

副腎皮質ステロイドは, 生存例では非昏睡型15例(15/32), 急性型9例(9/18), 亜急性型5例(5/7), 死亡例では非昏睡型5例(5/6), 急性型1例(1/6), 亜急性型7例(7/8), LOHF 1例(1/2), 移植例では亜急性型5例(5/6)で投与された(表2-a). 血漿交換は生存例では非昏睡型3例, 急性型16例, 亜急性型5例, 死亡例では非昏睡