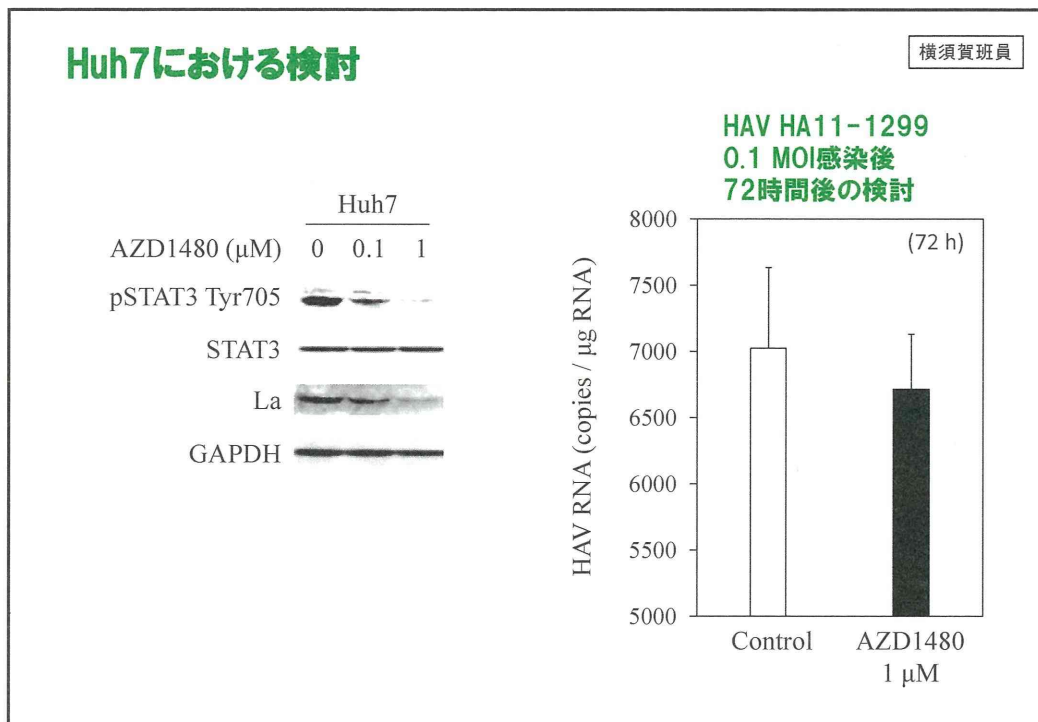
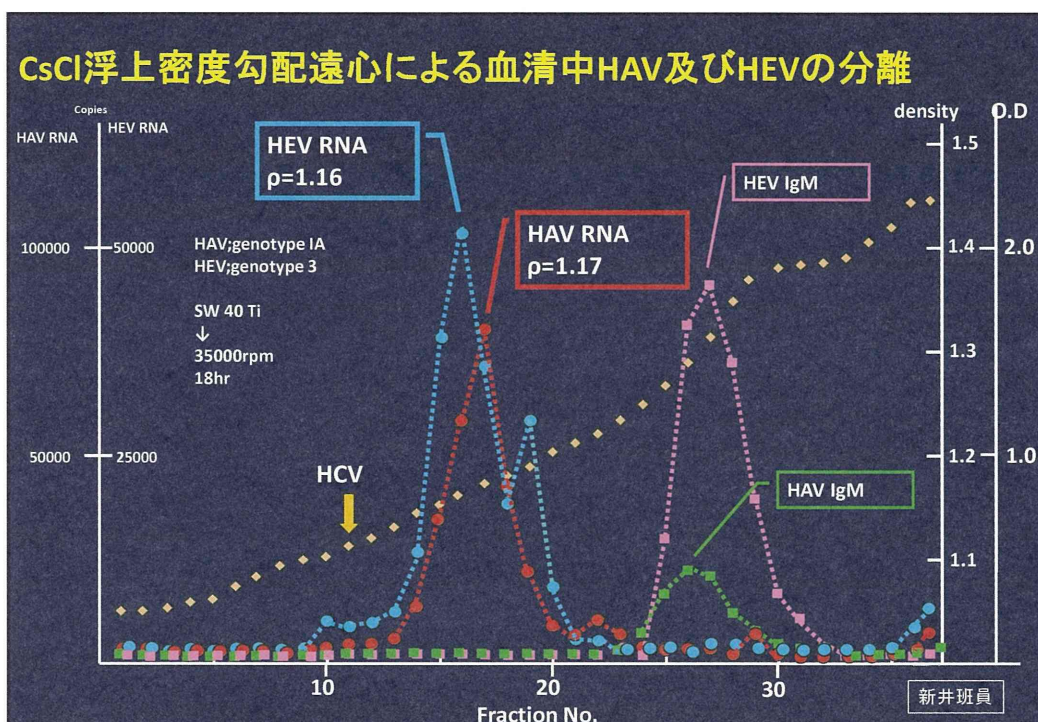


A29



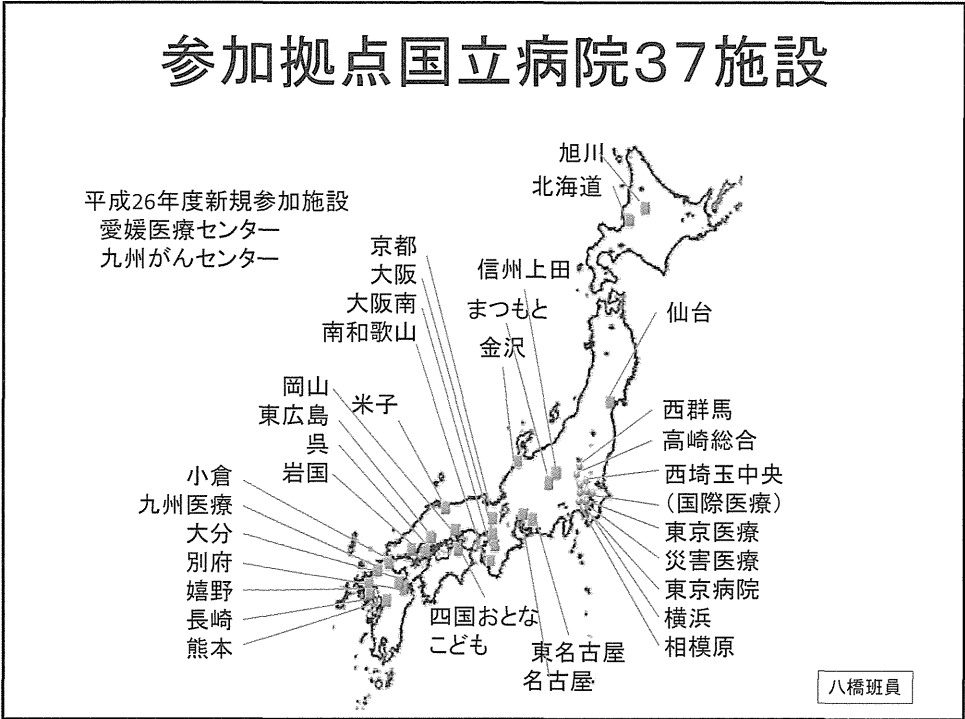
A30



資料 4

E 型肝炎に関する研究成果を示したスライド

E1



E2

2013年 34施設別登録数

施設	A型	B型	C型	E型	非 ABCE	計	施設	A型	B型	C型	E型	非 ABCE	計
旭川(道北)						0	京都	1	1			4	6
北海道(西 札幌)						0	大阪		3	4			7
仙台	1				2	3	大阪南	1	2				3
信州上田			1			1	南和歌山		1				1
西群馬					2	2	米子						0
高崎総合				2		2	岡山					1	1
西埼玉中央						0	東広島	1				1	2
国際医療	1	5	2			8	呉		1			4*	5
東京医療	1	3				4	岩国						0
災害医療	2	2				4	四国こども		1			2	3
東京病院			1	2	1	4	小倉			1			1
横浜		2				2	九州医療		2	2			4
相模原	1	1				2	大分		3	1			4
まつもと				1		1	別府					1	1
東名古屋						0	熊本		1				1
名古屋		1		1	1	3	嬉野		1				1
金沢					3	3	長崎		1		1	7	10
							合計	9	31	12	7	29	88
							%	10.2	35.2	13.6	8.0	33.0	100

*:1例HEVに関する測定なし

八橋班員

資料4 E型肝炎に関する研究成果を示したスライド

E3

急性肝炎 型別発生頻度 (2013年, 34施設)						八橋班員	
	A型	B型	C型	E型	nABCE	全体	
症例数	9	31	12	7	29	88	
男女比	6 : 3	28 : 3	10 : 2	5 : 2	17 : 12	65 : 23	
年齢(歳)	39.6 (20-66)	34.1 (16-60)	48.2 (34-69)	58.3 (38-88)	48.3 (18-82)	43.2 (16-88)	
輸血後	0	0	1	0	0	1	
重症度	通常型	6 (66.7%)	27 (87.1%)	12 (100%)	6 (85.7%)	22 (75.9%)	73 (83.0%)
	重症型	3 (33.3%)	4 (12.9%)	0 (0.0%)	1 (14.2%)	4 (13.8%)	12 (13.6%)
	劇症型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (3.4%)
転帰	治癒	5	10	2	4	4	22
	慢性化	0	1	4	0	0	5
	死亡	0	0	0	0	1	1
	経過観察中	4	10	4	2	7	26
	その他	0	10	2	1	17	29
HIV感染(陽性/検査数)	0/4	5/29	5/7	0/3	0/7	10/ 47	

E4

登録数	
登録期間： 2014年4月～	
	総数 (%)
A型	9 (15.0)
B型	20 (33.3)
C型	7 (11.7)
非ABC型	24 (40.0)
(E型)	(6 (10.0))
総数	60 (100.0)

八橋班員

E5

E型肝炎例の内訳(1)							
鈴木班員							
No	年度	性	感染経路	年齢	臨床病型	遺伝子型	転帰
1	2004	女	焼き鳥、串刺し業務	54	急性肝不全非昏睡型	3us	生存
2	2004	男	不明	65	急性肝炎	3jp	死亡
3	2005	男	鹿肉、牛レバー	39	急性肝炎	3jp	生存
4	2005	男	猪肉すき焼き	50	急性肝炎	3jp	生存
5	2005	女	不明	43	急性肝炎	3jp	生存
6	2006	男	不明	52	急性肝炎	3jp	生存
7	2006	男	湧水、焼き肉?	68	急性肝炎	3jp	生存
8	2007	男	不明	71	急性肝炎	3jp	生存
9	2009	男	牛レバー、馬刺し	83	急性肝炎(秋田)	3us	生存
10	2009	男	不明	57	急性肝炎	3us	生存
11	2009	男	不明	53	急性肝炎	3us	生存

E6

E型肝炎例の内訳(2)							
鈴木班員							
No	年度	性	感染経路	年齢	臨床病型	遺伝子型	転帰
12	2010	女	不明	59	急性肝炎	3jp	生存
13	2010	男	湧水	51	急性肝炎	3jp	生存
14	2010	男	不明	74	急性肝炎	4	生存
15	2010	女	不明	18	急性肝炎	3jp	生存
16	2011	男	不明	75	急性肝炎	3jp	生存
17	2011	男	不明	41	急性肝炎	3jp	生存
18	2011	男	不明	72	LOHF	4	死亡
19	2011	女	不明	51	急性肝炎	3us	生存
20	2012	男	不明	46	急性肝炎	回復期(-)	生存
21	2012	男	レバー	61	急性肝不全非昏睡型	3	生存
22	2012	男	不明	55	急性肝炎	4	生存
23	2013	男	不明	79	急性肝炎	3	生存

E7

E型肝炎のまとめ (2004–2013)

● 症例数

23例

● 性 差

男性 18例 女性 5例

● 年 齢

18～79 歳

男性 39～79歳

女性 18～59歳

● 臨床病型

急性肝炎(通常型) 20例

急性肝不全非昏睡型 2例

LOHF 1例

● 感染源(推定)

獣肉摂取関連 5例 湧水摂取 2例 不明 16例

● 遺伝子型

1例は不明

3型 19例 4型 3例

● 予後

生存21例 死亡2例(AH 1, LOHF 1)

鈴木班員

E8

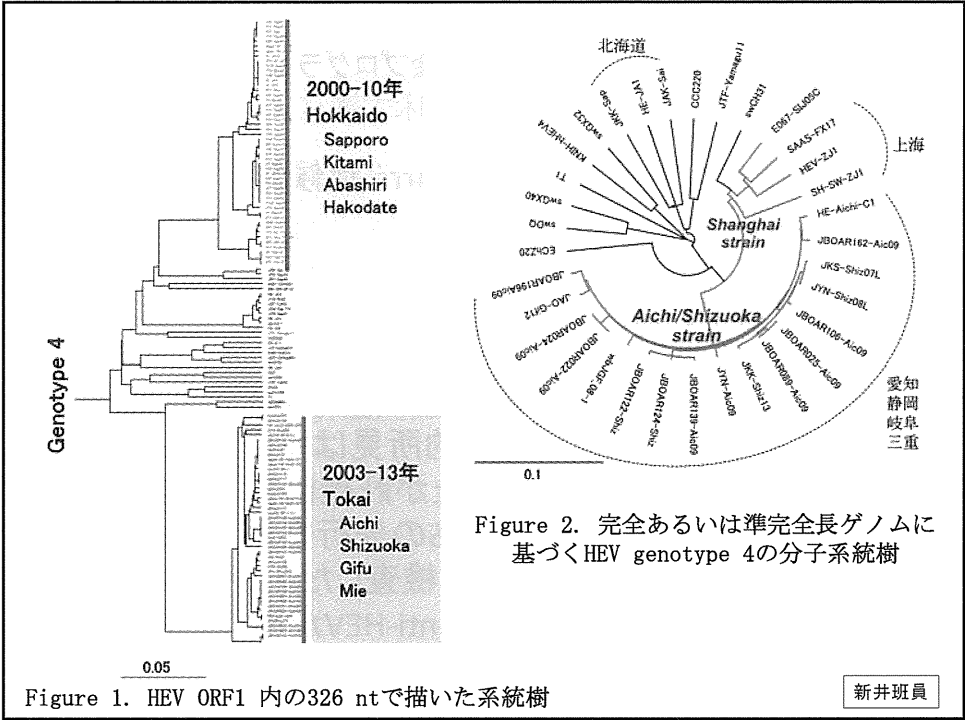
Serial changes in HEV RNA and the titer of anti-HEV antibody in a 68-year-old Japanese man with autochthonous acute hepatitis E

Hospital day (days from admission date)	HEV RNA	Anti-HEV antibody (OD ₄₅₀)		
		IgG	IgM	IgA
-27	+	0.310 (+)	0.060 (-)	0.360 (-)
3	+	> 3.000 (+)	0.153 (-)	1.488 (+)
19	+	> 3.000 (+)	0.170 (-)	2.097 (+)
27	+	> 3.000 (+)	0.127 (-)	1.923 (+)
34	+	> 3.000 (+)	0.096 (-)	1.672 (+)
41	+	> 3.000 (+)	0.079 (-)	1.517 (+)
97	-	> 3.000 (+)	0.036 (-)	1.117 (+)

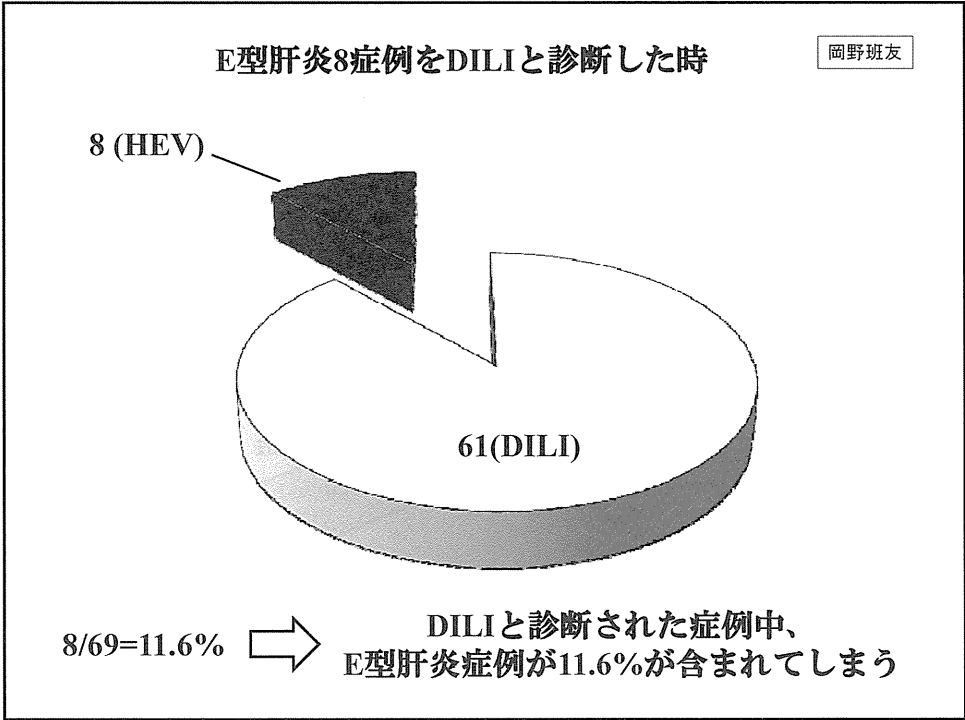
Takikawa et al., Hepatol Res 42: 1146-1149, 2012

鈴木班員

E9



E10



E11

第202回九州地方会プログラム
会場 佐賀大学医学部臨床大講堂（2階）

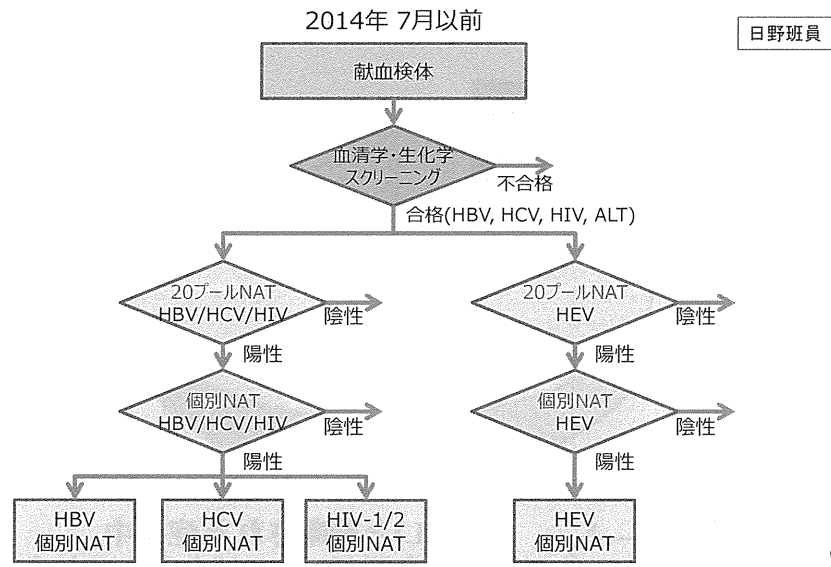
急性E型肝炎に伴ってGuillain-Barré 症候群を発症した一例

福岡大学病院神経内科 深江治郎、他

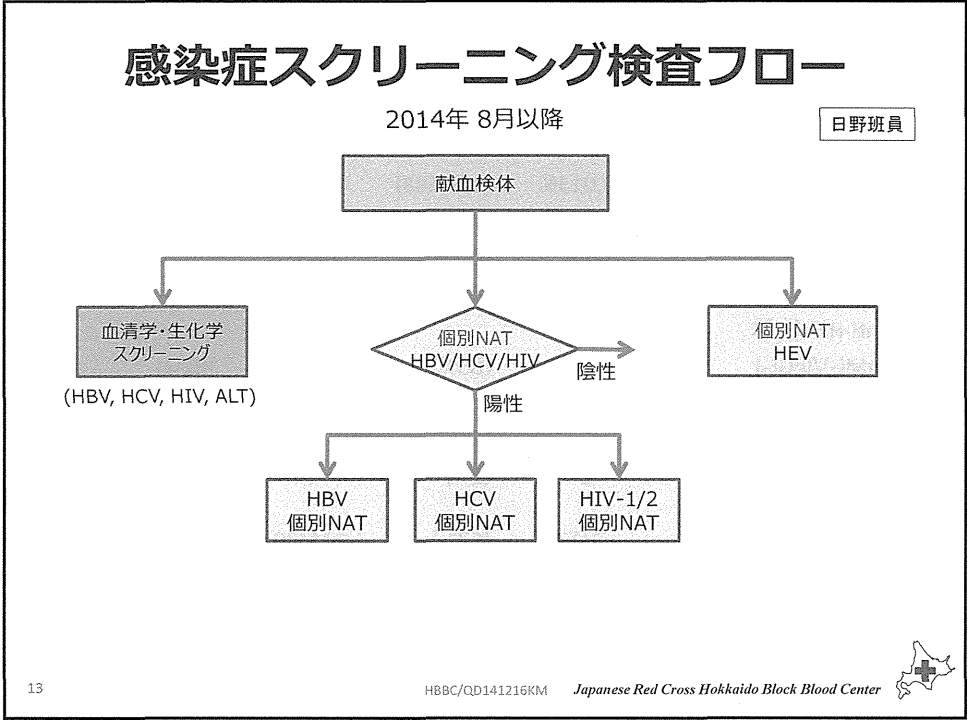
筋力低下と四肢のしびれを主訴に福岡大学神経内科に来院した49歳男性。神経學的所見はギランバレー症候群（以下GBS）に合致していたが肝機能異常を認めたため、主治醫の樋口正晃はGBSの先行感染（trigger）として肝炎ウイルス感染を疑って検査したところ、HBsAgとanti-HCVは陰性だったが、IgA anti-HEVが陽性と判明。

E12

感染症スクリーニング検査フロー



E13



E14

感染症スクリーニング検査フロー

2014年 8月以降

日野班員

個別NATによるウィンドウ期短縮効果

項目	検出感度 (IU/mL)		感度比率	倍加日数	WP短縮日数 (ID-NAT WP ^{*3})
	20P-NAT	ID-NAT			
HBV	64	4.3	14.9	2.6 ^{*1}	10.1
HCV	248	3.0	82.7	0.3 ^{*1}	1.9
HIV-1	836	18.0	46.4	0.5 ^{*1}	2.8
HEV	1020	12.3	82.9	2.0 ^{*2}	12.7

*1, S Kleinman, et al, Transfusion 2009, *2, in-house data

*3, Schreiber GB, et al, N Eng J Med 1996 および in-house dataをもとに推定

14

HBBC/QD141216KM Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

E15

表1 HEV NATスクリーニングのまとめ

日野班員

■ 調査期間	2014.1 - 2014.12	2005.1 - 2014.12
■ 検査総数	268,908	2,753,157
■ 陽性者数	35	314
■ 陽性率	0.013% (1/7,683)	0.011% (1/8,768)
■ 年齢	44.1+/-12.3 (20-67)	41.6+/-12.0 (17 - 68)
■ 男 : 女	32:3 (91%:9%)	241:73 (77%:23%)
■ Genotype (G3:G4)	27:4 (87%:13%)	286:24 (93%:7%)
■ Anti-HEV抗体		
IgM(-)/IgG(-)	29 (83%)	258 (82%)
IgM(+)/IgG(-)	0	3 (1%)
IgM(+)/IgG(+)	5 (14%)	39 (12%)
IgM(-)/IgG(+)	1 (3%)	14 (4%)
■ 動物内臓肉喫食歴*1	8/13 (62%)	141/202 (70%)
■ 肝機能異常(ALT>45 IU/L) 3*1/5*2 (60%)		47*3/83*2 (57%)

*1: peak ALT 46-161 IU/L

*2: 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

E16

日野班員

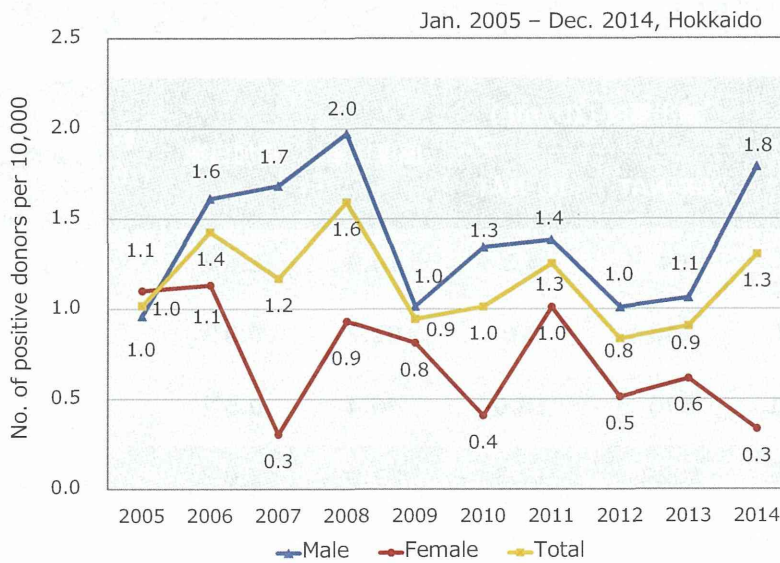
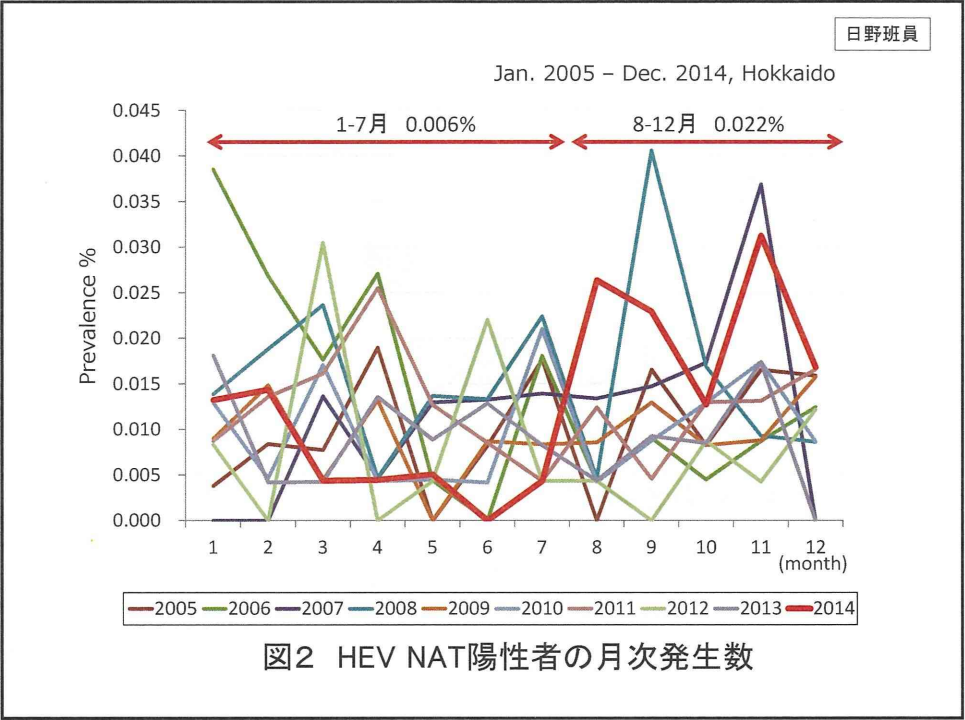


図1 HEV NAT陽性率の年次推移

E17



E18

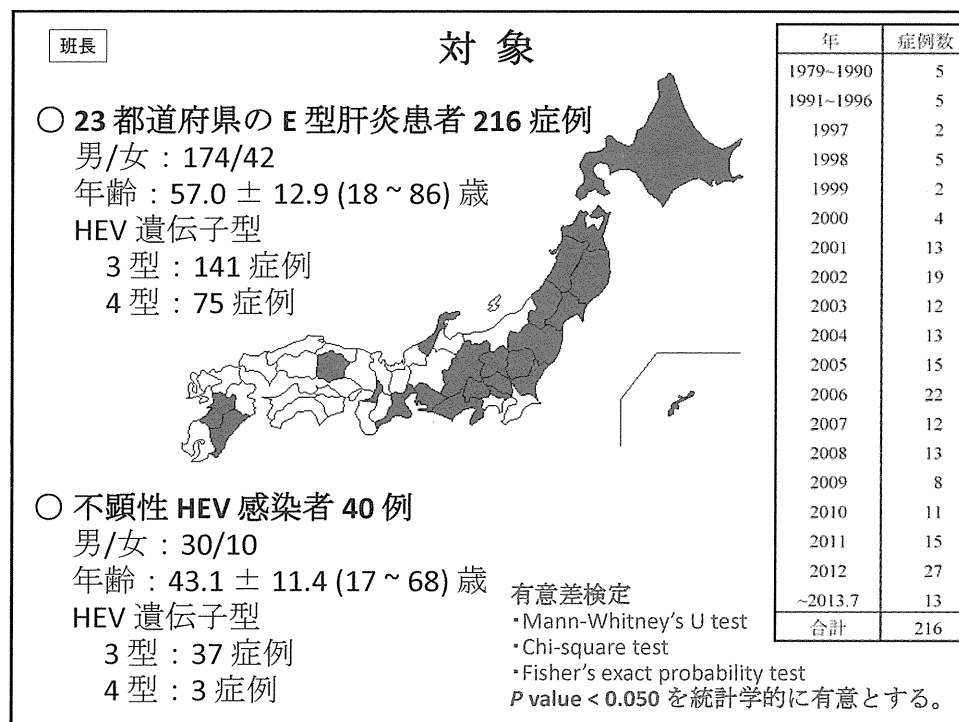
班長

北海道における遺伝子型3型および4型HEV感染患者の臨床的特徴の比較（2005年の報告）

Feature	Patients with HEV		P value
	Genotype 3 n=7	Genotype 4 n=25	
Age (years)	46.9 ± 15.0	59.2 ± 13.4	NS
Male	5 (71.4%)	21 (84.0%)	NS
ALT (IU/L)			
1st examination	1294 ± 954	2363 ± 1493	0.0373
Peak	1577 ± 887	2590 ± 1380	0.0388
AST (IU/L)			
1st examination	1041 ± 817	1963 ± 1488	0.0453
Peak	1310 ± 836	2098 ± 1384	0.0788 NS
T.Bil (mg/dL)			
1st examination	3.0 ± 2.6	8.6 ± 6.7	0.0022
Peak	5.8 ± 5.7	11.7 ± 9.1	0.0564 NS
Lowest PT%	94.9 ± 20.4	72.5 ± 27.0	0.0340
Severe hepatitis	0	9 (36.0%)	0.0728 NS

Mizuo et al., J Med Virol, 2005

E19



E20

班長

各地域毎の国内感染 E 型肝炎患者の特徴

Region	N	Male	Age (years)		Diagnosis			HEV genotype	
			Mean ± SD	Range	AH	AHS	FH	3	4
Hokkaido	66	54 (82%)	56.5 ± 13.0	25 - 86	56	7	3	14	52
Tohoku	60	48 (80%)	56.5 ± 12.1	18 - 82	50	7	3	52	8
Kanto	48	35 (73%)	58.0 ± 15.1	28 - 83	42	4	2	41	7
Chubu	17	14 (82%)	52.7 ± 11.0	28 - 71	17	0	0	12	5
Kinki	17	16 (94%)	58.8 ± 10.7	36 - 77	12	5	0	17	0
Chugoku	2	1 (50%)	73.5 ± 12.0	65 - 82	2	0	0	2	0
Kyushu/Okinawa	6	6 (100%)	62.5 ± 10.4	48 - 73	6	0	0	3	3
Total	216	174 (81%)	57.0 ± 12.9	18 - 86	185	23	8	141	75

E21

遺伝子型 3 型および 4 型 HEV 感染患者における 臨床的特徴の比較			
Feature	Patients with HEV		P value
	Genotype 3 n=141	Genotype 4 n=75	
Age	56.8 ± 13.1	57.5 ± 12.7	NS
Male	109 (77.3%)	65 (86.7%)	NS
Fulminant hepatitis	1 (0.7%)	7 (9.3%)	0.0048
Peak ALT	2235 ± 1748	3074 ± 1901	0.0002
Peak AST	2090 ± 2156	2648 ± 2119	0.0149
Peak T.Bil	6.5 ± 7.9	10.1 ± 8.1	<0.0001
Lowest PT			
<60%	26 (18.4%)	28 (37.3%)	0.0023
<40%	16 (11.3%)	13 (17.3%)	NS

E22

遺伝子型 3 型および 4 型 HEV 感染患者における HEV RNA titer の比較			
	Patients with HEV		P value
	Genotype 3	Genotype 4	
HEV RNA (copies/mL)			
0-30 days after onset	n=139	n=74	
Mean ± SD	1.9E+06 ± 1.1E+07	2.6E+06 ± 1.1E+07	0.0069
Median	4.7E+04	1.8E+05	
0-10 days after onset	n=111	n=55	
Mean ± SD	1.3E+06 ± 3.8E+06	3.4E+06 ± 1.3E+07	0.0049
Median	7.4E+04	4.4E+05	

4 型は 3 型よりも HEV RNA titer が高い。

E23

班長

HEV 遺伝子型と病態との関連性

Severity \ Genotype	Genotype 3 (n = 178)	Genotype 4 (n = 78)
FH	1 (0.6%)	7 (9.0%)
AHS	14 (7.9%)	9 (11.5%)
AH	126 (70.8%)	59 (75.6%)
Subclinical	37 (20.8%)	3 (3.8%)

***P* value < 0.0001 (Mann-Whitney's U test)**

4型は3型よりも重症度が高い。

E24

班長

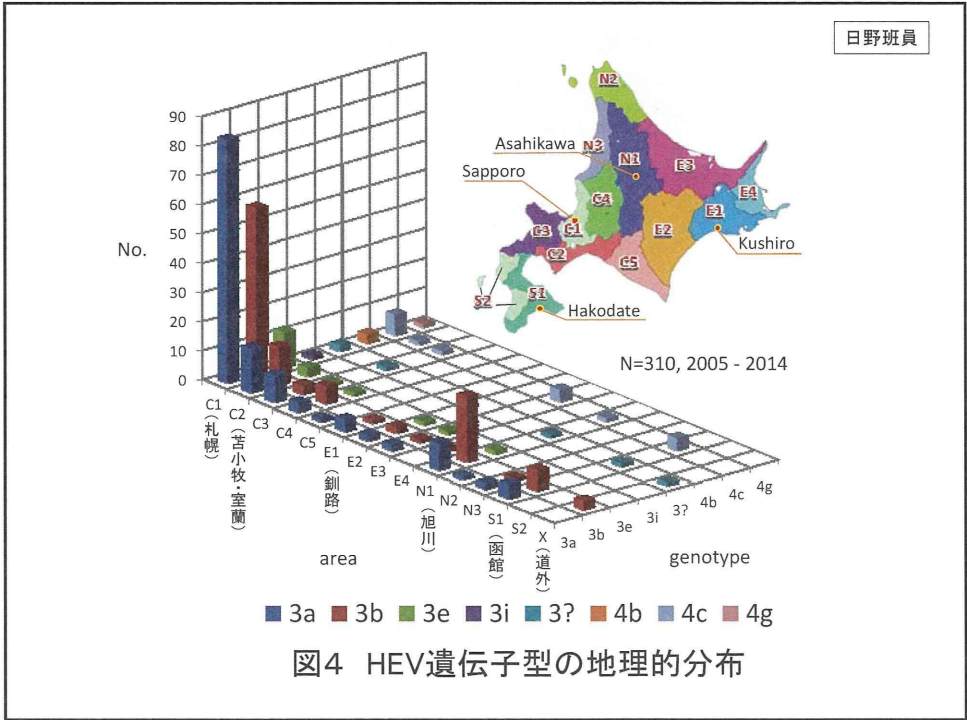
遺伝子型4型 HEV 感染患者における 北海道株とその他の地域の株の比較

Feature	Patients with HEV genotype 4		<i>P</i> value
	Hokkaido n=54	Others n=21	
Age (years)	57.6 ± 13.0	57.0 ± 12.0	NS
Male	45 (83.3%)	20 (95.2%)	NS
Fulminant hepatitis	3 (5.6%)	4 (19.0%)	NS
FH + AHS	9 (16.7%)	7 (33.3%)	NS
Peak ALT (IU/L)	3109 ± 1963	2983 ± 1776	NS
Peak AST (IU/L)	2741 ± 2273	2409 ± 1684	NS
Peak T.Bil (mg/dL)	9.5 ± 7.7	11.8 ± 8.8	NS
Lowest PT			
<60%	18 (33.3%)	10 (47.6%)	NS
<40%	7 (13.0%)	6 (28.6%)	NS
HEV RNA (copies/mL)			
0-30 days after onset	n=53	n=21	
Mean ± SD	1.2E+06 ± 3.4E+06	6.1E+06 ± 2.0E+07	NS
Median	1.1E+05	6.3E+05	
0-10 days after onset	n=36	n=19	
Mean ± SD	1.7E+06 ± 4.1E+06	6.7E+06 ± 2.1E+07	NS
Median	2.5E+05	6.5E+05	

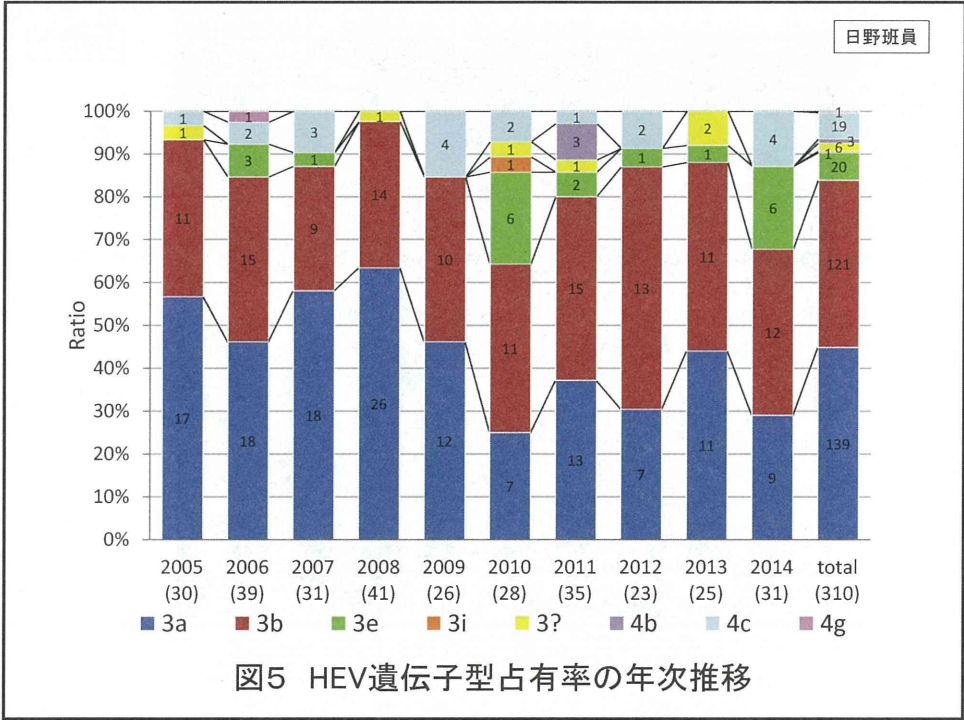
E25



E26



E27



E28

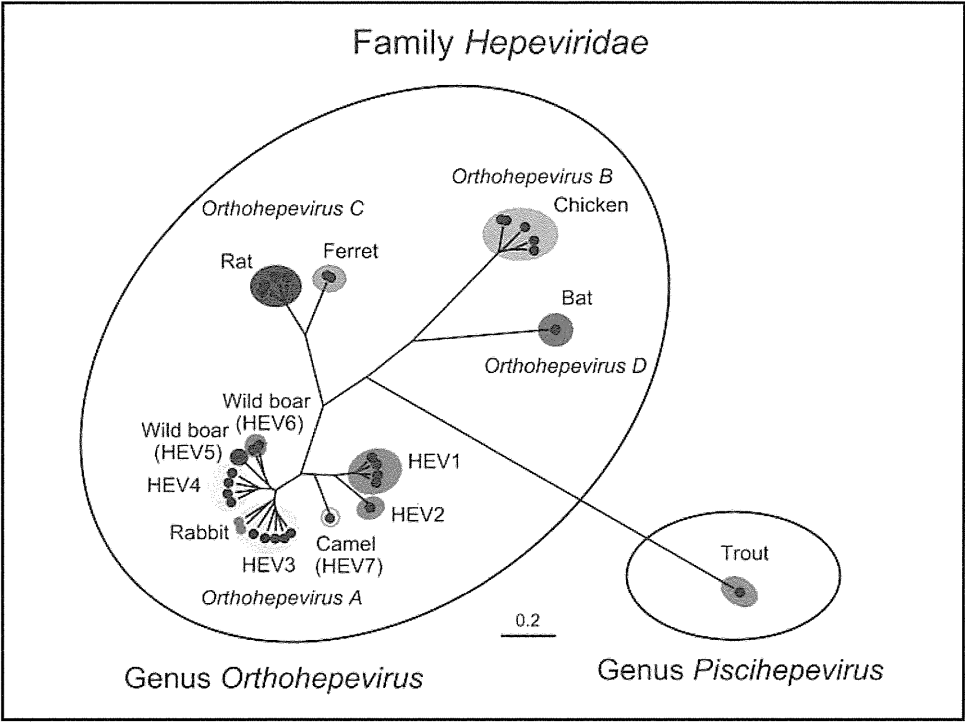
三重県内の市販ブタレバーでのHEV RNAの検出

岡野班友

City	Store	No. of liver samples tested	HEV RNA-positive Sample(s)	HEV subgenotype (isolate name)
Yokkaichi	A	10	1 (10.0%)	3a (swJLMie204)
	B	10	1 (10.0%)	3a (swJLMie205)
	C	9	2 (22.2%)	3a (swJLMie220), 3a (swJLMie228)
	D	5	0	
	E	3	0	
	F	2	0	
	G	7	0	
	H	4	0	
Suzuka	I	34	0	
	J	33	1 (3.0%)	3b (swJLMie193)
	K	31	1 (3.2%)	3a (swJLMie047)
	L	24	0	
	M	21	1 (4.8%)	3b (swJLMie012)
	N	17	2 (11.8%)	3b (swJLMie069), 3b (swJLMie162)
Tsu	O	21	1 (4.8%)	3b (swJLMie152)
	P	12	2 (16.7%)	3b (swJLMie021), 3b (swJLMie029)
Total	16	243	12 (4.9%)	

Okano et al., Hepatol Res 44: E63-E76, 2014

E29



E30

表1. E型肝炎94症例の背景と臨床像

姜班員

年齢	51.5 (19-75)
性: 男性n	75 (79.8%)
肝疾患既往, n	23 (24.5%)
	アルコール性肝障害 [§] 12
	NAFLD 5
	中等量飲酒脂肪肝 1
	非活動性 HBV Carrier [§] 4
	成因不明 2
飲酒量, g/day	28 (0-248)
体重, kg	67.6 (45.1-98.5)
Body Mass Index	23.6 (18.4-33.7)
HEV Gt, n: 3/ 4/ 3+4/ 不明	34/ 56/ 1/ 3
AST [¶] , U/L	1691 (28-15444)
ALT [¶] , U/L	2545 (43-17900)
総 Bilirubin [¶] , mg/dl	4.8 (0.40-39.9)
PT INR [¶]	1.24 (0.85-27.51)
病型	自然寛解, n 64 (68.1%)
	ALF, n 30 (31.9%)
	ALF 昏睡型, n 4 (4.3%)
入院期間, 日	19 (0-116)
転帰: 生存 / 死亡, n	92 / 2

[¶]: 最高値, [§]: アルコール性肝障害及び非活動性HBV carrier重複1例

資料4 E型肝炎に関する研究成果を示したスライド

E31

表2. E型肝炎の臨床像と急性肝不全重症化因子						
	重症化群		多量血腫群			
	自然緩解, n=64	ALF, n=30	P-value	Odds Ratio	95% CI	P-value
年齢	32.5 (19-75)	50.5 (20-69)				
性、男性, n	52 (81.3%)	23 (76.7%)				
肝疾患既往, n	10 (15.6%)	13 (43.3%)	0.0036	4.290 [‡]	1.39-13.26	0.0110
アルコール性肝障害	5 (7.8%)	7 (23.3%)	0.0356			
NAFLD or 中等量飲酒脂肪肝	4 (6.3%)	3 (10.0%)				
非活動性HBV Carrier	1 (1.6%)	3 (10.0%)	0.0589			
飲酒量, g/day [‡]	26 (0-248)	40 (0-152)				
体重, kg	67.0 (45.1-90.0)	68.0 (50.0-98.5)				
Body Mass Index	23.6 (18.7-29.5)	23.9 (18.4-33.7)				
HEV Gt 4, n	29 (45.3%)	27 (90.0%)	< 0.0001	11.126 ^{§§}	2.92-42.35	< 0.0001
AST [‡] , U/L	1191 (28-13096)	3776 (292-15444)	< 0.0001			
ALT [‡] , U/L	1446.5 (43-13073)	4213 (1092-17900)	< 0.0001			
総 Bilirubin [‡] , mg/dl	2.4 (0.4-29.0)	12.0 (2.8-39.9)	< 0.0001			
PT INR [‡]	1.08 (0.85-1.49)	2.18 (1.51-27.51)	< 0.0001			
入院期間, 日	8 (0-75)	25.5 (7-116)	< 0.0001			
肝性昏睡, n	0	4 (13.3%)	0.0028			
転帰: 死亡, n	0	2 (6.7%)	0.0368			

姜班員

E32

表3. 肝疾患既往例の臨床像			
	肝疾患既往		
	No, n=71	Yes, n=23	P-value
年齢	51 (19-75)	54 (33-68)	
性、男性, n	57 (80.3%)	18 (78.3%)	
飲酒量, g/day	20 (0-248)	77.5 (0-198)	0.0077
体重, kg	67.0 (45.1-90.0)	72.0 (53.0-98.5)	0.0755
Body Mass Index	23.0 (18.4-29.1)	25.6 (19.3-33.7)	0.0110
HEV Gt 4, n	40 (56.3%)	16 (70.0%)	
AST [‡] , U/L	1574 (28-12100)	2660 (32-15444)	
ALT [‡] , U/L	2259 (70-17900)	3729 (43-13073)	0.0863
総 Bilirubin [‡] , mg/dl	4.6 (0.4-39.1)	7.0 (0.4-38.9)	
PT INR [‡]	1.19 (0.85-27.51)	2.27 (0.92-7.48)	0.0011
入院期間, days	16 (0-75)	22 (0-116)	0.0888
肝性昏睡, n	3 (4.2%)	1 (4.3%)	
転帰: 死亡, n	2 (2.8%)	0	

姜班員

‡: 最高値

資料4 E型肝炎に関する研究成果を示したスライド

E33

中山班員

表6 E型の急性肝不全の病型と背景因子 - 2010~2013年 -

平均±標準偏差	全体	病型	
	(17)	非昏睡型 (13)	昏睡型(4)
男：女	13：4	11：2	2：2
年 齢	57.2 ± 14.5	55.2 ± 15.9	63.8 ± 6.2
HBVキャリア (%)	0/17 (0)	0/13 (0)	0/4 (0)
基礎疾患 (%)	11/16 (68.8)	9/12 (75.0)	2/4 (50.0)
薬物歴 (%)	8/17 (47.1)	7/13 (53.8)	1/4 (25.0)
予 後 (生存率)	15/17 (88.2):移植0	13/13 (100)	2/4 (50.0):移植0
合併症数	0.5 ± 0.9	0.1 ± 0.3	1.8 ± 1.0
肝萎縮	2/17 (5.9)	0/13 (0)	2/4 (50.0)

E34

中山班員

表7 E型の急性肝不全の転帰と背景因子 - 2010~2013年 -

	生存例 (15)	死亡+移植例 (2)
男：女	13：2	0：2
年 齢 (平均±SD)	56.2 ± 14.9	64.5 ± 10.6
病 型	13：2：0	0：0：2
非昏睡：急性：亜急性		
基礎疾患 (%)	10/14 (71.4)	1/2 (50.0)
薬物歴 (%)	8/15 (53.3)	0/2 (0)
合併症数	0.3 ± 0.6	2.0 ± 1.4
肝萎縮	0/15 (0)	2/2 (100)

E35

慢性HEV感染の実態調査

国内の肝移植患者1,839例(17施設)について
HEV抗体検査とHEV RNA測定を実施

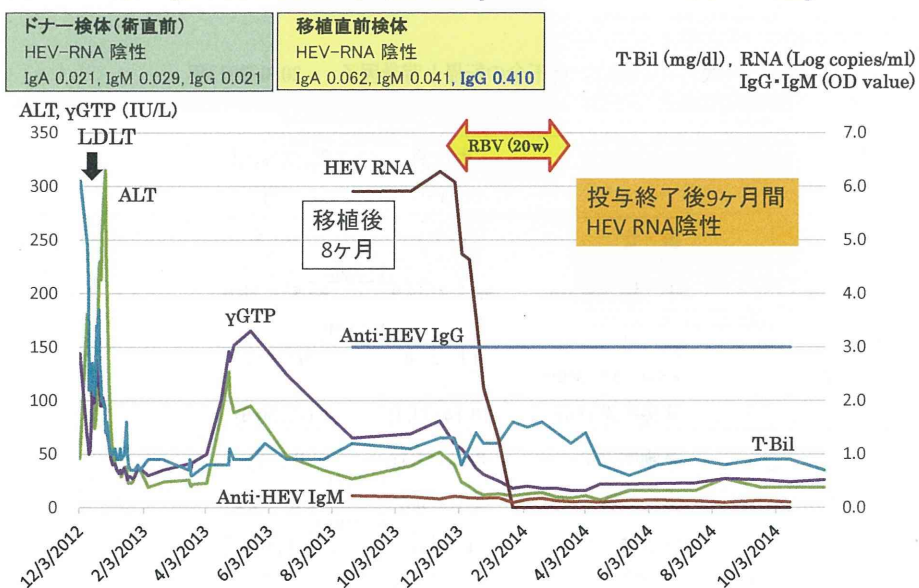
IgG-HEV抗体: 50/1,839 (2.7%)
IgM-HEV抗体: 1/1,839 (0.05%)
IgA-HEV抗体: 0/1,839
HEV RNA: 2/1,583 (0.13%)

・本調査により、我が国での少なくとも2例の慢性HEV感染患者の存在が明らかになった。

大河内班員・班長

E36

肝移植後臨床経過 (TK-072: 59歳女性)



田中班友