

In conclusion, 11 blood donors with HEV viremia were identified among 4019 voluntary blood donors with an elevated ALT level at a blood center located in the northern part of mainland Honshu of Japan, where hepatitis E is low-endemic. In this study, 2.4% of individuals with ALT of ≥ 201 IU/l had ongoing subclinical infection of various HEV strains, and the prevalence of HEV viremia was distributed nearly evenly in the year groups of 1991–1995, 1996–1999, and 2004–2006, suggesting that the occurrence rate of subclinical infection with divergent HEV strains has essentially remained unchanged during 1991–2006 in Japan. Future studies are warranted to clarify the mode(s) of HEV transmission that may be responsible for the stable occurrence of clinical and, mostly, subclinical HEV infections over the past several decades in humans living in industrialized countries, where a significant proportion of the general population have HEV antibodies, but hepatitis E is believed to be non- or low-endemic.

Acknowledgments

This study was supported in part by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

1. Abe T, Aikawa T, Akahane Y, Arai M, Asahina Y, Atarashi Y, Chayama K, Harada H, Hashimoto N, Hori A, Ichida T, Ikeda H, Ishikawa A, Ito T, Kang JH, Karino Y, Kato H, Kato M, Kawakami M, Kitajima N, Kitamura T, Masaki N, Matsubayashi K, Matsuda H, Matsui A, Michitaka K, Mihara H, Miyaji K, Miyakawa H, Mizuo H, Mochida S, Moriyama M, Nishiguchi S, Okada K, Saito H, Sakugawa H, Shibata M, Suzuki K, Takahashi K, Yamada G, Yamamoto K, Yamanaka T, Yamato H, Yano K, Mishiro S (2006) Demographic, epidemiological, and virological characteristics of hepatitis E virus infections in Japan based 254 human cases collected nationwide. *Kanzo* 47: 384–391
2. Amon JJ, Drobeniuc J, Bower WA, Magana JC, Escobedo MA, Williams IT, Bell BP, Armstrong GL (2006) Locally acquired hepatitis E virus infection, El Paso, Texas. *J Med Virol* 78: 741–746
3. Buisson Y, Grandadam M, Nicand E, Cheval P, van Cuyck-Gandre H, Innis B, Rehel P, Coursaget P, Teyssou R, Tsarev S (2000) Identification of a novel hepatitis E virus in Nigeria. *J Gen Virol* 81: 903–909
4. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, Tsarev SA (2004) Hepatitis E virus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (ed) *Virus taxonomy. The Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier/Academic Press, London, pp 851–855
5. Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK (1999) A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol* 80: 681–690
6. Felsenstein J (1985) Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution* 39: 783–791
7. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, Itoh Y, Sasaki M, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2004) Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol* 73: 554–561
8. Harrison TJ (1999) Hepatitis E virus—an update. *Liver* 19: 171–176
9. Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, Liu ST, Tam AW, Lin DY, Liaw YF (1999) Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37: 3828–3834
10. Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, Dalton HR, Harrison TJ, Hill SF, Macfarlane L, Meigh RE, Shafi S, Sheppard MJ, Smithson J, Wilson MP, Teo CG (2005) Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 192: 1166–1172
11. Ina Y (1994) ODEAN: a program package for molecular evolutionary analysis and database search of DNA and amino acid sequences. *Comput Appl Biosci* 10: 11–12
12. Inoue J, Nishizawa T, Takahashi M, Aikawa T, Mizuo H, Suzuki K, Shimosegawa T, Okamoto H (2006) Analysis of the full-length genome of genotype 4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol* 78: 476–484
13. Jacobsen KH, Koopman JS (2004) Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 132: 1005–1022
14. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW (1992) Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 8259–8263
15. Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, Murphy PJ, Rosenblatt JE, Dawson GJ, Mast EE, Krawczynski K, Balan V (1997) Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc* 72: 1133–1136

16. Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N (2000) Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 62: 327–333
17. Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T (2005) Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 11: 1958–1960
18. Li TC, Miyamura T, Takeda N (2007) Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 76: 170–172
19. Lu L, Li C, Hagedorn CH (2006) Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 16: 5–36
20. Maila HT, Bowyer SM, Swanepoel R (2004) Identification of a new strain of hepatitis E virus from an outbreak in Namibia in 1995. *J Gen Virol* 85: 89–95
21. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miedouge M, Vischi F, Alric L, Vinel JP, Izopet J (2004) Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 74: 419–424
22. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H (2004) Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 44: 934–940
23. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S (2003) Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 188: 944
24. Meng XJ (2003) Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol* 278: 185–216
25. Meng XJ (2005) Hepatitis E as a zoonotic disease. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (ed) *Viral hepatitis*, 3rd edn. Blackwell, Malden, MA, pp 611–623
26. Mine H, Emura H, Miyamoto M, Tomono T, Minegishi K, Murokawa H, Yamanaka R, Yoshikawa A, Nishioka K, Japanese Red Cross NAT Research Group (2003) High Throughput screening of 16 million serologically negative blood donors for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type-1 by nucleic amplification testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan. *J Virol Methods* 112: 145–151
27. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2004) Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 74: 563–572
28. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, Tsatsralt-Od B, Nishizawa T, Okamoto H (2005) Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol* 76: 526–533
29. Mitsui T, Tsukamoto Y, Hirose A, Suzuki S, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Endo K, Takahashi M, Okamoto H (2006) Distinct changing profiles of hepatitis A and E virus infection among patients with acute hepatitis, patients on maintenance hemodialysis and healthy individuals in Japan. *J Med Virol* 78: 1015–1024
30. Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2002) Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 40: 3209–3218
31. Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2005) Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 76: 341–349
32. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, Miyajima H, Gotanda Y, Okamoto H (2003) Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99% identity over the entire genome. *J Gen Virol* 84: 1245–1251
33. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T (2003) Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42: 1065–1071
34. Pina S, Buti M, Cotrina M, Piella J, Girones R (2000) HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol* 33: 826–833
35. Preiss JC, Plentz A, Engelmann E, Schneider T, Jilg W, Zeitz M, Duchmann R (2006) Autochthonous hepatitis E virus infection in Germany with sequence similarities to other European isolates. *Infection* 34: 173–175
36. Purcell RH, Emerson SU (2001) Hepatitis E virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE (ed) *Fields virology*, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 3051–3061
37. Sadler GJ, Mells GF, Shah NH, Chesner IM, Walt RP (2006) UK acquired hepatitis E – an emerging problem? *J Med Virol* 78: 473–475
38. Saitou N, Nei M (1987) The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 4: 406–425
39. Schlauder GG, Mushahwar IK (2001) Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 65: 282–292
40. Smith JL (2001) A review of hepatitis E virus. *J Food Prot* 64: 572–586
41. Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, Sato Y, Bando M, Fukui E, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H (2004) Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection

- in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol* 42: 5371–5374
42. Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H (2002) Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 347: 1456
 43. Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishiro S (2001) Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287: 9–12
 44. Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, Hino K, Mishiro S (2002) Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. *J Infect Dis* 185: 1342–1345
 45. Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, Sato S, Isoda N, Ido K, Sugano K, Okamoto H (2002) Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. *J Gen Virol* 83: 1931–1940
 46. Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Iita T, Tsuda F, Okamoto H (2003) Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 84: 851–862
 47. Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, Sugai Y, Aikawa T, Nishizawa T, Okamoto H (2005) Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 43: 49–56
 48. Takahashi M, Nishizawa T, Tanaka T, Tsatsralt-Od B, Inoue J, Okamoto H (2005) Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *J Gen Virol* 86: 1807–1813
 49. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang C, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR (1991) Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequence of the full-length viral genome. *Virology* 185: 120–130
 50. Tanaka E, Takeda N, Li TC, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Kiyosawa K (2001) Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36: 317–321
 51. Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li TC, Umemura T, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Miyamura T, Kiyosawa K (2005) Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan. *J Viral Hepat* 12: 439–442
 52. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S (2003) Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362: 371–373
 53. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ (1994) CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 22: 4673–4680
 54. Velazquez O, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvarez C, Hadler SC, Bradley DW, Sepulveda J (1990) Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986–1987. *JAMA* 263: 3281–3285
 55. Waar K, Herremans MM, Vennema H, Koopmans MP, Benne CA (2005) Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in The Netherlands. *J Clin Virol* 33: 145–149
 56. Wang Y, Zhang H, Ling R, Li H, Harrison TJ (2000) The complete sequence of hepatitis E virus genotype 4 reveals an alternative strategy for translation of open reading frames 2 and 3. *J Gen Virol* 81: 1675–1686
 57. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H (2003) Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 84: 2351–2357
 58. Zafrullal M, Ozdener MH, Oanda SK, Jameel S (1997) The ORF3 protein of hepatitis E virus is a phosphoprotein that associates with cytoskeleton. *J Virol* 71: 9045–9053

医薬品
医薬部外品
化粧品
研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2007年10月21日	新医薬品等の区分 該当なし		厚生労働省処理欄
一般的名称	①ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン ②乾燥抗破傷風人免疫グロブリン		研究報告の 公表状況	公表国 日本		使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 代表としてデタノブリン-IIIの記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の原材料となる血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体陰性で、かつ ALI (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験増幅液については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した高力価の破傷風抗毒素を含有する血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により抗破傷風人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及び濾過膜投与に際しては、次の点に十分注意すること。
販売名 (企業名)	①デタノブリン-III (ベネシス) ②デタノブリン (ベネシス)					
【目的と意義】 E 型肝炎は人獣共通感染症として認識されており、E 型肝炎ウイルス (HEV) に感染した動物の生肉を食することによるヒトへの感染が、我が国における第 1 の感染経路となっている。また、感染ドナーからの輸血による 2 次感染例も報告されている。そのため、これらの感染経路における安全施策が緊要な課題となっている。ウイルスに対する安全対策として、血液製剤の製造工程には、ウイルス除去膜によるろ過や液状加熱処理が導入されている。私達は、ウイルス除去膜や液状加熱に対する HEV の性状を調査することにより、HEV への安全対策における基礎データの取得を試みた。 【材料と方法】 HEV に感染した豚糞便より精製した、ORF2 領域の Genome sequencing において cluster の異なる 4 種類の HEV を得た。これらを用いてスクリーニングウイルスとして使用し、PLANOVA75N、35N、20N 及び 15N (旭化成メディカル) を用いたろ過実験による HEV の挙動について検討した。ウイルス量はろ過前後の HEV RNA ゲノム量を RT-PCR にて測定し、各 HEV の PLANOVA による除去効果を調べた。また、PBS 及びアルブミン含有溶液組成中で 60℃の加熱を行い、0、0.5、1、2 及び 5 時間目の感染能の推移についても調べた。ウイルスの感染能については、希釈系列を作成したウイルス液を A549 細胞 (ヒト肺癌細胞) に感染させ、7 日間培養した後、細胞中の HEV-RNA を RT-PCR により検出した。 【結果と考察】 ウイルス除去膜によるろ過実験においては、4 株とも PLANOVA15N 及び 20N で検出限界以下にまで HEV が除去されることが確認され、これまで報告されている HEV の粒子径とほぼ一致する挙動を示した。また、HEV の液状加熱では、溶液組成により HEV の不活化効果に差が生じることが示唆された。すなわち、4 株とも PBS 組成では加熱開始後短時間で検出限界以下にまで不活化されたが、アルブミン存在下においては、4 株とも加熱開始後 5 時間目においても測定限界以下にまで不活化されることはなかった。これまで HEV は熱に弱いと考えられていたが、溶液組成や共存タンパク等によって保護作用が生じ、条件によって異なる不活化効果を示すことが示唆された。この結果は、血液製剤や加工食品において慎重に本ウイルスの不活化効果を検討しなければならないことを示している。						
研究報告の概要						
報告企業の意見				今後の対応		
これまで HEV は熱に弱いと考えられていたが、アルブミン存在下の 60℃、5 時間処理では検出限界以下まで不活化されなかったとの報告である。 本剤から HEV が伝播したとの報告はない。万一原料血漿に HEV が混入したとしても、EMC および CIPV をモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、製造工程において十分に不活化・除去されたと考えられている。				モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験に加えて、必要に応じて実ウイルスを用いた工程評価を実施する。		

4

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Page 1

2P206

カンボジアにおける河川・地下水からの腸管系ウイルスの検出

松原康一¹⁾、北島正章¹⁾、原本英司²⁾、片山浩之¹⁾、大垣眞一郎¹⁾

東京大学 工学系研究科 都市工学専攻¹⁾、
国立保健医療科学院 水道工学部²⁾

✉ matsubara@env.t.u-tokyo.ac.jp

【目的と意義】

ロタウイルスやノロウイルスなど腸管系ウイルスの開発途上国における重要性が明らかになりつつあるが、疫学情報システム整備の未発達のためウイルスの流行や感染リスクについて得られる情報は限られている。環境水中からのウイルス検出は、生活用水の直接摂取による感染リスクの定量が可能な点、家庭からの排水が集まる河川等において地域のウイルス発生・流行を把握することが可能な点で非常に重要である。本研究では、環境水試料からのウイルス濃縮法を途上国での調査に対して適応し、カンボジアにおける水環境のウイルス汚染状況調査を行った。

【材料と方法】

カンボジア・シェムリアップ州を中心に地下水および河川水を採水し、河川水50mL、地下水1Lをマグネシウム添加・酸洗浄・アルカリ誘出法 (Katayama et al.; 2002 Appl. Environ. Microbiol. 68:1033-1039) により5mLまで現地での濃縮を行った。対象地域の地下水および河川水に含まれる粘土質の懸濁成分による膜の目詰まりを解消するため、濃縮時にガラスファイバーろ紙 (GF/D, Whatman) を用いて前ろ過する改良を加えた。濃縮した試料は東京大学の実験室まで持ち帰り、RNA抽出および逆転写、またはDNA抽出の後、TaqMan PCRに供しウイルスを検出した。また、糞便性汚染指標として大腸菌・大腸菌群をmColiBlue broth (Millipore) を用いて現地にて分析した。

【結果と考察】

地下水および河川水から、E型肝炎ウイルス (陽性率1/10)、A群ロタウイルス (同2/10)、腸管アデノウイルス (同1/10)、A型肝炎ウイルス (同1/10)、ソロウイルスG1型、G2型 (同各1/10)、エノテロウイルス (同1/10) が検出された。大腸菌・大腸菌群濃度が高い地点とウイルスの検出状況は一致しなかった。本研究はカンボジアにおいて環境水中からTaqManPCRによってE型肝炎ウイルスを検出した最初の報告であり、地域に感染者が存在し潜在的なリスクがあることを示すものである。環境水中に非常に低濃度で存在したと考えられるウイルスを検出できたことから、本研究で用いたウイルス濃縮・検出方法は遠隔地での水系ウイルスのモニタリングに対しても簡便かつ高感度に水中ウイルスを検出する方法として有効であることが示された。

2P207

E型肝炎ウイルスの液状加熱及びウイルス除去膜による除去実験

田中宏幸¹⁾、服部眞次²⁾、辻川宗男³⁾、久保純¹⁾、
浦山健¹²⁾、柚木幹弘¹²⁾、安江博³⁾、萩原克郎¹⁾、
生田和良²⁾

株式会社ベネシス 研究開発本部・枚方研究所¹⁾、
大阪大学 微生物病研究所 ウイルス免疫分野²⁾、
独立行政法人農業生物資源研究所³⁾、
酪農学園大学 獣医学部⁴⁾

✉ Tanaka.Hiroyuki@mh.m-pharma.co.jp

【目的と意義】

E型肝炎は人獣共通感染症として認識されており、E型肝炎ウイルス (HEV) に感染した動物の生肉を食することによるヒトへの感染が、我が国における第1の感染経路となっている。また、感染ドナーからの輸血による2次感染例も報告されている。そのため、これらの感染経路における安全施策が緊要な課題となっている。ウイルスに対する安全対策として、血液製剤の製造工程には、ウイルス除去膜によるろ過や液状加熱処理が導入されている。私達は、ウイルス除去膜や液状加熱に対するHEVの性状を調査することにより、HEVへの安全対策における基礎データの取得を試みた。

【材料と方法】

HEVに感染した豚糞便より精製した、ORF2領域のGenome sequencingにおいてclusterの異なる4種類のHEVを得た。これらをスパイクウイルスとして使用し、PLANOVA75N、35N、20N及び15N (旭化成メディカル) を用いたろ過実験によるHEVの挙動について検討した。ウイルス量はろ過前後のHEV-RNAゲノム量をRT-PCRにて測定し、各HEVのPLANOVAによる除去効果を調べた。また、PBS及びアルブミン含有溶液組成中で60℃の加熱を行い、0、0.5、1、2及び5時間目の感染能の推移についても調べた。ウイルスの感染能については、希釈系列を作成したウイルス液をA549細胞 (ヒト肺癌細胞) に感染させ、7日間培養した後、細胞中のHEV-RNAをRT-PCRにより検出した。

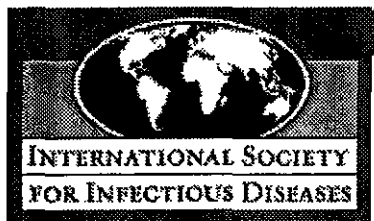
【結果と考察】

ウイルス除去膜によるろ過実験においては、4株ともPLANOVA15N及び20Nで検出限界以下にまでHEVが除去されることが確認され、これまで報告されているHEVの粒子径とほぼ一致する挙動を示した。また、HEVの液状加熱では、溶液組成によりHEVの不活化効果に差が生じることが示唆された。すなわち、4株ともPBS組成では加熱開始後短時間で検出限界以下まで不活化されたが、アルブミン存在下においては、4株とも加熱開始後5時間目においても測定限界以下にまで不活化されることはなかった。これまでHEVは熱に弱いと考えられていたが、溶媒組成や共存タンパク等によって保護作用が生じ、条件によって異なる不活化効果を示すことが示唆された。この結果は、血液製剤や加工食品において慎重に本ウイルスの不活化効果を検討しなければならないことを示している。

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日		第一報入手日	新医薬品等の区分 該当なし		機構処理欄		
販売名(企業名)		研究報告の公表状況		2007. 10. 2	ProMED 20070930-3228, 2007 Sep 30. 情報源: The Sunday Mail (Qld), 2007 Sep 29.		公表国 オーストラ リア		
一般的名称		人赤血球濃厚液							使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 血液を介するウイルス、 細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
研究報告の概要		<p>○ロスリバーウイルス感染症例急増 オーストラリア、クイーンズランド州で異常発生した蚊がロスリバーウイルス感染を拡大させている。過去4週間の症例数は93例で、過去5年間の同期間の平均32例の約3倍まで増加している。このウイルスは通常は北部の暑い地方で流行しているが、南のブリスベーン地区の過去4週間の感染者数は31例と、前年同期の7例と比較して4.5倍に達した。これは、通常症例数が最高となる晩夏から初秋の時期と同等であり、この時期としては異常に多い。保健当局は、長い乾期と8月末の季節はずれの土砂降りによって、蚊の産卵時期が3か月早まったと伝えている。</p> <p>ロスリバーウイルス感染症の症状は微熱、紅斑、関節痛である。ワクチンや治療法はなく、罹患した場合は症状が治まるのを待つしかないが、回復までに3ヶ月以上かかる場合もある。人から人へ感染することはないが、蚊の媒介で動物から人に感染が拡大する。当局は人々に蚊に刺されないように注意することと、溜まり水の除去を行うよう呼びかけた。蚊の成長を阻害するホルモンの散布が実施されている。</p>							
報告企業の意見		<p>日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。今後引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p>							
今後の対応									

51



about ISID | membership | programs | publications | resources | 13th ICID | site map



Navigation

Home

Subscribe/Unsubscribe

Search Archives

Announcements

Recalls/Alerts

Calendar of Events

Maps of Outbreaks

Submit Info

FAQs

Who's Who

Awards

Citing ProMED-mail

Links

Donations

About ProMED-mail

[Back](#)

Archive Number 20070930.3228

Published Date 30-SEP-2007

Subject PRO/AH/EDR> Ross River virus - Australia (QLD)

ROSS RIVER VIRUS - AUSTRALIA (QUEENSLAND)

A ProMED-mail post

<<http://www.promedmail.org>>

ProMED-mail is a program of the
International Society for Infectious Diseases

<<http://www.isid.org>>

Date: 30 Sep 2007

Source: The Sunday Mail (Qld) [edited]

<<http://www.news.com.au/couriermail/story/0,23739,22502731-3102,00.html>>

Unusually high numbers of mosquitoes are spreading the debilitating Ross River virus across the state, with the number of cases soaring by almost 300 percent.

The virus is usually more prevalent in the tropical north, but figures show the number of people infected in the southern Brisbane area in the past 4 weeks is almost 450 percent higher than in the same period last year [2006].

Health bosses are warning people to take precautions against being bitten and are stepping up spraying programs to tackle the problem. They say the long dry spell and the unseasonable downpours at the end of last month [August 2007] have caused mosquitoes to breed 3 months early.

New figures released to The Sunday Mail by Queensland Health reveal there were 93 reported cases of Ross River infection in the past 4 weeks, compared with an average 32 cases in the same period for each of the past 5 years [2002-2006].

North of Mackay, 30 cases were reported; 32 in the central area, which takes in central Queensland and extends south to Brisbane, north of the river; and 31 cases were reported in the southern area, which runs from south of the river in Brisbane to the New South Wales border.

The southern Brisbane figures compare with just 7 in the same period last year [2006]. Dozens more cases are believed to have gone unrecorded or undiagnosed.

Queensland Health said the numbers were unusually high for this time of year, with the highest numbers usually occurring in late summer and early autumn.

Symptoms of Ross River virus include a mild fever, rash, and joint pain, which is similar to arthritis.

Dr Michael Whitby, an infection spokesman for the Australian Medical Association Queensland, said symptoms could vary but the disease could often become debilitating, causing people to take months off work.

"Unfortunately there is no vaccine available, and the arthritis treatment doesn't often do any good," he said. "All people can really do is to wait until it goes away. This can take 3 months or sometimes even longer."

The infection cannot be spread from human to human but can be spread

from animals to humans via mosquitoes. It is confirmed with a blood test taken by a GP.

Councils across the state are already spending millions in a bid to control the mosquitoes before the summer hits. Aerial and land-based spraying has already been carried out across the state, on tidal drains and sites near water.

Health officers at Brisbane City Council have launched an AUD 3.4 million [USD 3 million] mosquito prevention program after receiving about 120 complaints about mosquitoes since 1 Sep 2007, with most from residents in suburbs beside salt marsh areas from Deagon to Wynnum West.

A Brisbane City Council spokesman said: "The rain in August 2007 generated widespread hatching of Brisbane's salt marsh mosquitoes across all the tidal areas from Brighton to Tingalpa. There has also been much activity from a range of freshwater breeding mosquito species right across the city and southeast Queensland."

The spokesman urged residents to be vigilant around their homes. "Container-breeding mosquitoes are very active right now after the rain and will use any receptacle that holds water," he said. "We advise that any drums or buckets being used to store water should be covered, and any rubbish that holds water should be discarded. Mosquito screens on tanks, on both inlet and overflow pipes, should also be checked and kept in place."

On the Sunshine Coast, councils are dumping large amounts of hormone-laced sand on mosquito breeding grounds as part of an AUD one million [USD 885 000] outbreak prevention project.

The hormone, which stunts the growth of juvenile mosquitoes but doesn't harm other insects, was dropped in Caloundra, Buderim, Bli-Bli, Coolum, Noosa, Noosa's North Shore and Peregian Beach.

[Byline: Hannah Davies and Lou Robson]

--

Communicated by:

PromED-mail <promed@promedmail.org>

[Mod. CP provided an excellent summary of the Ross River virus situation in Australia in archive no. [20040403.0916](#):

"Epidemics of benign polyarthritides were recorded in Australia as early as 1927, and the etiologic agent was isolated in 1963. Ross River virus was shown to be a mosquito-transmitted virus belonging to the genus Alphavirus of the family Togaviridae. Ross River virus is endemic in most coastal regions of Australia and since the 1980's appears to have extended its geographical range to include most of the island communities of the South Pacific. The animal reservoir species are various, and humans exhibit a significant viraemia such that some epidemics are maintained in a human-mosquito-human transmission cycle. The mosquito vectors vary according to the local environment. Fortunately, illness in humans -- although occasionally prolonged and painful -- is not fatal, and recovery is complete."

Although recovery from Ross River virus infection is complete, symptoms may persist for years. With high incidence of Ross River virus infection early this spring [2007], one wonders whether virus transmission will accelerate as warmer spring to summer conditions progress. PromED requests further information about this year's outbreak and the effectiveness of hormone (presumably target-specific insect juvenile hormone) wetland treatment for vector mosquito control as it becomes available.

A map of Australia showing the location of Queensland can be accessed at: http://www.lib.utexas.edu/maps/australia/australia_pol99.jpg.

- Mod.TY]

[see also:

2006

Ross River virus - Australia (02): VIC [20060204.0363](#)

Ross River virus - Australia: NSW, SA [20060114.0138](#)