

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数		報告日		第一報入手日 2006年9月4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	乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン		研究報告の 公表状況	肝臓 2006:47(8):384-391	公表国	
販売名 (企業名)	抗D人免疫グロブリン-Wf (ベネシス)				日本	
研究報告の概要	<p>わが国の E 型肝炎の実態を明らかにする目的で、全国から総数 254 例の E 型肝炎ウイルス感染例を集め、これを解析した。 その結果、以下の知見を得た。</p> <p>1)HEV は全国に浸透している。 2)感染者の多くは中高年 (平均年齢約 50 歳) で、男性に多い(男女比約 3.5 対 1)。 3)我国に土着の HEV の遺伝型は 3 型と 4 型であり、後者は北海道に多い。 4)年齢と肝炎重症度との間に相関がある。 5)遺伝型 3 型に比べて、4 型は顕在化率も重症化率も高い。 6)発症時期は無季節性である。 7)感染経路は、動物由来食感染が約 30%、輸入感染が 8%、輸血感染が 2%、不明が約 60%であった。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見					今後の対応
<p>日本における E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴を求めた調査の解析結果報告である。 万一原料血漿に HEV が混入したとしても、EMC 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、本剤の製造工程において十分に不活化・除去され则认为している。</p>					<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>	



&lt;原 著&gt;

## 本邦に於ける E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ ウイルス学的特徴：全国集計 254 例に基づく解析

阿部 敏紀 <sup>1)</sup>	相川 達也 <sup>2)</sup>	赤羽 賢浩 <sup>3)</sup>	新井 雅裕 <sup>4)</sup>	朝比奈靖浩 <sup>5)</sup>
新敷 吉成 <sup>6)</sup>	茶山 一彰 <sup>7)</sup>	原田 英治 <sup>8)</sup>	橋本 直明 <sup>9)</sup>	堀 亜希子 <sup>10)</sup>
市田 隆文 <sup>11)</sup>	池田 広記 <sup>12)</sup>	石川 晶久 <sup>13)</sup>	伊藤 敬義 <sup>14)</sup>	姜 貞憲 <sup>15)</sup>
狩野 吉康 <sup>16)</sup>	加藤 秀章 <sup>17)</sup>	加藤 将 <sup>18)</sup>	川上 万里 <sup>19)</sup>	北嶋 直人 <sup>20)</sup>
北村 庸雄 <sup>21)</sup>	正木 尚彦 <sup>22)</sup>	松林 圭二 <sup>23)</sup>	松田 裕之 <sup>24)</sup>	松井 淳 <sup>25)</sup>
道堯浩二郎 <sup>26)</sup>	三原 弘 <sup>27)</sup>	宮地 克彦 <sup>28)</sup>	宮川 浩 <sup>29)</sup>	水尾 仁志 <sup>30)</sup>
持田 智 <sup>31)</sup>	森山 光彦 <sup>32)</sup>	西口 修平 <sup>33)</sup>	岡田 克夫 <sup>34)</sup>	齋藤 英胤 <sup>35)</sup>
佐久川 廣 <sup>36)</sup>	柴田 実 <sup>37)</sup>	鈴木 一幸 <sup>38)</sup>	高橋 和明 <sup>4)</sup>	山田剛太郎 <sup>39)</sup>
山本 和秀 <sup>40)</sup>	山中 太郎 <sup>41)</sup>	大和 弘明 <sup>42)</sup>	矢野 公士 <sup>43)</sup>	三代 俊治 <sup>4)*</sup>

要旨：極く最近まで殆んど不明状態にあった我国の E 型肝炎の実態を明らかにする目的で、我々は全国から総数 254 例の E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染例を集め、統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴を求めてこれを解析した。その結果、[i] HEV 感染は北海道から沖縄まで全国津々浦々に浸透していること；[ii] 感染者の多くは中高年 (平均年齢約 50 歳) で、且つ男性優位 (男女比約 3.5 対 1) であること；[iii] 我国に土着している HEV は genotype 3 と genotype 4 であるが、後者は主に北海道に偏在していること；[iv] 年齢と肝炎重症度との間に相関があること；[v] Genotype 3 より genotype 4 による感染の方が顕性化率も重症化率も高いこと；[vi] 発生時期が無季節性であること；[vii] 集積症例全体の約 30% は動物由来食感染、8% は輸入感染、2% は輸血を介する感染に帰せしめ得たものの、過半の症例 (約 60%) に於いては感染経路が不明のままであること；等の知見を得た。

索引用語： E 型肝炎 E 型肝炎ウイルス 疫学 日本

- 1) 一心病院, 2) 相川内科病院, 3) 甲府市立甲府病院, 4) 東芝病院, 5) 武蔵野赤十字病院, 6) 富山大学三内, 7) 広島大学分子病態制御内科, 8) 国立療養所東京病院, 9) 東京通信病院, 10) 国保中央病院, 11) 順天堂大学静岡病院, 12) 関西医大三内, 13) 日立総合病院, 14) 昭和大学二内, 15) 手稲漢仁会病院, 16) 札幌厚生病院, 17) 豊川市民病院, 18) 北海道大学二内, 19) 鳥取大学二内, 20) 市立加西病院, 21) 順天堂大学浦安病院, 22) 国立国際医療センター, 23) 北海道赤十字血液センター, 24) 松田内科医院, 25) 至聖病院, 26) 愛媛大学三内, 27) 高岡市民病院, 28) 大阪医大二内, 29) 帝京大学溝口, 30) 勤医協中央病院, 31) 埼玉医大消化器肝臓内科, 32) 日本大学消化器肝臓内科, 33) 兵庫医大肝胆膵科, 34) 鳥取県立中央病院, 35) 慶應大学消化器内科, 36) ハートライフ病院, 37) NTT 東日本関東病院, 38) 岩手医大一内, 39) 川崎医大川崎病院, 40) 岡山済生会総合病院, 41) 板橋中央総合病院, 42) 北見赤十字病院, 43) 国立病院機構長崎医療センター

\*Corresponding author: shunji.mishiro@po.toshiba.co.jp

<受付日2006年5月10日><採択日2006年6月26日>

Table 1 Remarkable predominance of male over female, irrespective of severity of the disease.

Gender	Total n = 243	Disease categories			
		Subclinical n = 71	AH <sup>a</sup> n = 135	ASH <sup>a</sup> n = 21	FH <sup>a</sup> n = 16
Female	55 (23%)	18 (34%)	29 (21%)	4 (19%)	4 (25%)
Male	188 (77%)	53 (66%)	106 (79%)	17 (81%)	12 (75%)
F/M ratio	1 / 3.4	1 / 2.9	1 / 3.7	1 / 4.3	1 / 3

<sup>a</sup>Abbreviations: AH, acute hepatitis; ASH, acute severe hepatitis (defined by prolonged prothrombin time, i.e., PT value < 40%); FH, fulminant hepatitis.

Table 2 Age of the subjects, possibly influencing clinical manifestations.

Age in yrs	Total n = 242	Disease categories			
		Subclinical n = 70	AH n = 135	ASH n = 21	FH n = 16
Less than 40	63 (26%)	38 (54%) <sup>a</sup>	21 (16%)	3 (14%)	1 (6%)
40 to 59	105 (43%)	20 (29%)	70 (52%)	11 (53%)	4 (25%)
60 or more	74 (31%)	12 (17%)	44 (32%)	7 (33%)	11 (69%) <sup>b</sup>
Mean ± SD	50.1 ± 15.6	42.3 ± 15.9 <sup>c</sup>	52.8 ± 14.4	52.8 ± 15.6	58.9 ± 10.1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>P < 0.001, 0.003, < 0.001 against "AH", "ASH", "FH" respectively; <sup>b</sup>P = 0.010, < 0.001 against "AH", "Subclinical" (Chi square test). <sup>c</sup>P < 0.001, 0.009, < 0.001 against "AH", "ASH", "FH" (t test); <sup>d</sup>P = 0.047 against "AH" (Welch test).

## 緒 言

我々や西欧諸国は、アジア・アフリカの熱帯亜熱帯地域諸国と異なり、E型肝炎が頻発する地域ではないから、相当数の症例を集積するには時間と手間がかかる故、100例以上の症例を纏めて解析した報告は、我々の知る限り英文であれ和文であれ一報だけに存在しない。我々は、約3年の歳月をかけて、共著者の夫々が過去およびリアルタイムに経験した症例の情報と検体を持ち寄り、更にはこれに我が国から学会や論文で発表された症例の情報をも追加し、2006年1月末までに総数254例の、国内で経験されたHEVヒト感染例を集積することを得た。かほどの多数例を纏めて解析した仕事は未見であるし、聊か興味深い知見も得られたので、以下にそれを報告する。

## 方 法

### 症例の任意登録

共著者の夫々が、過去及び現在進行形で経験したHEV感染例について、地域、年齢、性、発病年、発病月、病型診断(Subclinical, Acute Hepatitis, Acute Severe

Hepatitis, Fulminant Hepatitisのいずれか)、経過中最高ALT値、経過中最高総ビリルビン値、経過中最延長プロトロンビン時間値、ウイルス学的診断根拠(HEV RNA陽性、あるいはIgM抗体・IgG抗体共陽性)、HEV genotype、推定あるいは確定された感染経路、海外渡航歴の有無、等の情報を任意登録した。2006年1月末の時点で、この『任意登録』によって集積し得た症例数はn=206である。尚、HEV RNAが陽性でありながらgenotypingが未施行であった症例については、可能な限り検体の入手に努力し、sequencingを行った(方法後出)。

### 既報告例の引用登録

国内学会での過去の報告例については、抄録から上記調査項目に相当するデータを拾い集めた。論文発表例<sup>1)~16)</sup>については、一部は、当該論文著者自身から上記調査項目に相当するデータを任意登録して貰ったが、それが不可能であった場合には論文中の記載から該当データを引用登録した。この『引用登録』によって集積し得た症例数はn=48であり、そのうち最古の症例

Table 3 Geographical distribution of HEV genotypes, showing a significant predominance of type-3 over type-4 in the areas other than Hokkaido.

Areas <sup>a</sup>	Total n = 228	HEV genotype			
		1	2	3	4
Hokkaido	123	—	—	58 (47%)	65 (53%) <sup>b</sup>
Tohoku	18	—	—	17 (94%)	1 (6%)
Kanto-Koshin'etsu	48	5 (10%) <sup>c</sup>	—	31 (65%)	12 (25%)
Chuhbu-Hokuriku	8	1 (9%) <sup>c</sup>	—	7 (91%)	—
Kinki	10	1 (10%) <sup>c</sup>	—	9 (90%)	—
Chuh-Shikoku	10	1 (10%) <sup>c</sup>	—	7 (70%)	2 (20%)
Kyushu-Okinawa	11	—	—	9 (82%)	2 (18%)

<sup>a</sup> Japan was divided, from northeast to southwest, into 7 areas, each of which includes the following prefectures. "Hokkaido" : Hokkaido alone. "Tohoku" : Aomori, Iwate, Miyagi, Akita, Yamagata, and Fukushima. "Kanto-Koshin'etsu" : Ibaraki, Tochigi, Gunma, Saitama, Chiba, Tokyo, Kanagawa, Shizuoka, Yamanashi, Nagano, and Niigata. "Chuhbu-Hokuriku" : Toyama, Ishikawa, Fukui, Gifu, Aichi, and Mie. "Kinki" : Shiga, Kyoto, Osaka, Hyogo, Nara, and Wakayama. "Chuh-Shikoku" : Tottori, Shimane, Okayama, Hiroshima, Yamaguchi, Kagawa, Ehime, Tokushima, and Kochi. "Kyushu-Okinawa" : Fukuoka, Saga, Nagasaki, Kumamoto, Oita, Miyazaki, Kagoshima, and Okinawa.

<sup>b</sup> P < 0.001 against other areas (Chi square test).

<sup>c</sup> All but one were from cases of imported infection.

Table 4 HEV genotype and clinical manifestation: the severer the disease the higher the frequency of genotype 4.

HEV genotype		Disease categories		
		Subclinical	AH	ASH + FH
1	(n = 7)	—	6	1
2	(n = 0)	—	—	—
3	(n = 135)	52	76	7
4	(n = 78)	7	48	23
Rate of type-4 <sup>a</sup>		7/59 (12%)	48/130 (37%)	23/31 (74%)

<sup>a</sup> P < 0.001 between "Subclinical" and "AH" as well as between "AH" and "ASH+FH" (Chi square test).

は 1979 年に発生したものであった<sup>13)</sup>.

#### HEV genome 塩基配列解析

ORF1 内の異なる 3 領域の, それぞれ 69 nt<sup>17)</sup>, 326 nt<sup>18)</sup>, 821 nt<sup>19)</sup>の全てあるいは少なくとも一つの断片を PCR で増幅し, direct sequencing することにより genotype を決定した.

#### 統計学的有意差検定

群間の比率の差や平均値の差の有意性検定の為に用いた統計学的方法は各々の Table の脚注の中に記す.

#### 結 果

#### HEV 感染者の居住地

居住地情報が得られた症例の地域別内訳 (括弧内は

例数) は, 北海道 (n=130), 岩手 (15), 宮城 (1), 山形 (1), 福島 (1), 茨城 (4), 栃木 (3), 群馬 (1), 埼玉 (6), 千葉 (6), 東京 (23), 神奈川 (5), 静岡 (1), 山梨 (1), 長野 (1), 新潟 (2), 富山 (3), 石川 (1), 愛知 (3), 京都 (1), 大阪 (2), 奈良 (2), 兵庫 (5), 鳥取 (4), 岡山 (4), 広島 (2), 愛媛 (2), 福岡 (1), 長崎 (12), 熊本 (1), 大分 (2), 沖縄 (3), であった.

#### HEV 感染者の性と年齢

性別情報不明あるいは病型情報不明であった 11 名を除いた 243 名に基づく, 性差の成績を Table 1 に示す. 同様に, 年齢不詳あるいは病型情報不明の 12 名を除外

Table 5 Liver function test levels differed by HEV genotype.

Parameters <sup>a</sup>	Genotype 3			Genotype 4			P
	n	mean	SD	n	mean	SD	
peak ALT (IU/L)	101	1676	1390	75	3048	2501	< 0.001 <sup>b</sup>
peak T.B. (mg/dL)	80	7.1	8.6	71	11.8	8.9	0.01 <sup>c</sup>
nadir P.T. (%)	74	79.6	26.3	67	63.3	27.7	< 0.001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abbreviations : ALT, alanine amino transferase ; T.B., total bilirubin ; P.T., prothrombin time. <sup>b</sup> By Welch. <sup>c</sup> By t test.

Table 6 Month when the infection occurred, suggesting that there was no seasonality.

Month	Number of cases	Adjusted number
January	20	
February	16	
March	21	20 <sup>a</sup>
April	37	24 <sup>b</sup>
May	11	
June	17	
July	20	
August	22	
September	26	21 <sup>c</sup>
October	17	
November	23	
December	18	

<sup>a</sup> Of the 21 cases in March, 2 were infected simultaneously by eating the same namagimo (raw liver) of wild boar<sup>21)</sup> while the other 19 were exposed to respective infection-sources, and hence the number of independent infections should be 20, not 21 ; <sup>b</sup> Similarly, of the 37 cases in April, 11 were from a mini-outbreak that occurred after wild boar barbecue party<sup>20)</sup> and 4 were from deer-sashimi sharing<sup>22)</sup> ; <sup>c</sup> Of the 26 in September also included 6 individuals from a mini-outbreak<sup>10)</sup>.

した 242 名に基づく、年齢分布の成績を Table 2 に示す。

男性優位、中高年優位が一見して顕著であるのみならず、不顕性感染群と顕性感染群(特に劇症肝炎群)との間に、年齢分布の顕著な有意差が認められた。即ち、高齢になるほど重症化率が高かった。逆に云えば、不顕性感染群には若年者が多く存在した。

#### Genotype 分布の地域差

HEV genotype が判明した 228 例について、居住地

(全国を北海道、東北、関東甲信越、中部北陸、近畿、中国四国、九州沖縄の 7 ブロックに分割)ごとの genotype 分布を Table 3 に示す。

北海道以外の地域では genotype 3 が圧倒的多数を占めたが、北海道に於いては genotype 3 と 4 がほぼ同数存在した。Genotype 1 が検出された 8 名中 7 名はインド (n=4)、バングラデシュ (2)、ネパール (1) への渡航歴を有していた。

#### HEV genotype と肝炎重症度との相関

Genotype 情報及び病型診断情報の両方が得られた 220 例について、病型ごとの genotype 分布を Table 4 に示す。

Genotype 4 の頻度が、不顕性感染群から急性肝炎群へ、更には重症肝炎群(急性肝炎重症型+劇症肝炎)へと有意差を以て上昇 (12%→37%→74%) していた。同様に、Table 5 に見る如く、経過中最高 ALT 値、経過中最高総ビリルビン値、経過中最延長プロトロンビン時間値のいずれもが、genotype 4 の相対的高病原性を示唆する所見を示した。

#### 季節性

発生月が判明した 247 例の集計結果を Table 6 に示す。

4 月が突出して高い発生例数 (n=37) を示したが、そのうちの 11 例(於長崎)<sup>20)</sup>及び 2 例(於鳥取)<sup>21)</sup>は夫々同一感染源による小規模集団感染に属するものであった故、11 cases→1 incidence, 2 cases→1 incidence とし、互いに独立する感染発生件数をカウントし直すと、4 月のそれは n=24 に減少した。同様に、3 月と 9 月にも夫々 1 件ずつの小規模集団感染事例<sup>10)22)</sup>が含まれていた。かくて、互いに独立する感染発生件数 (Table 6 に於ける "adjusted number") で比較する限り、顕著な月別変動は存在しなかった。

Table 7 Routes of transmission.

Routes	Number of cases (%)	With direct evidence	With indirect evidence
Contact with animal	1 (0.5%)	—	1 <sup>a</sup>
Blood transfusion	5 (2.3%)	5 <sup>b</sup>	—
Travel and Import	17 (7.9%)	—	13 <sup>c</sup>
Zoonotic food-borne	68 (31%)	5 <sup>d</sup>	26 <sup>e</sup>
Unknown	125 (58%)	—	—

<sup>a</sup> Patient's pet cat was anti-HEV positive <sup>8</sup>. <sup>b</sup> Complete matching of HEV sequences between donor and recipient was observed in each case <sup>11</sup>, <sup>13</sup>. <sup>c</sup> Nucleotide sequences of HEV from the patients were more homologous to those in the visited countries (India, Thailand, Nepal, Pakistan, Bangladesh, China) than those in Japan. <sup>d</sup> Complete matching of HEV sequences between patients and left-over animal meats <sup>16</sup>, <sup>22</sup>. <sup>e</sup> Shown in literature <sup>7</sup>, <sup>10</sup>, <sup>20</sup>, <sup>21</sup>.

### 感染経路

感染経路を確定あるいは推定し得た症例は、全体の約 40% でしかなかった (Table 7).

5 例の輸血感染 (1 例は愛知県, 1 例は東京, 3 例は北海道) は全て、ドナーと受血者の間で HEV RNA sequence の一致が確認された直接証明例である。一方、他の感染経路 (animal contact, travel and import, zoonotic food-borne) に於いては、感染源と感染者の HEV 塩基配列が一致するとの直接証拠が得られたのは、シカからの感染<sup>22</sup>とイノシシからの感染<sup>16</sup>の 2 事例 5 名のみであって、その他は全て間接証拠からの推定である。感染源であると確定あるいは推定された動物種は、ブタ (症例数 n=44), イノシシ (15), シカ (5), 動物種不明 (2) であった。

北海道と本州以南で感染経路を比較すると、輸入感染の頻度に顕著な差が認められた: 北海道 1/130 (0.8%) vs 本州以南 16/124 (13%)。

### 考 察

本邦を含む先進工業地域諸国からは初出と思われる、この 200 例を越える HEV 感染例の解析から得られた成績の中には、幾つかの興味深い知見が含まれている。

まず、感染者のデモグラフィーに関しては、従来の教科書におしなべて "a disease of young adults" と記載されていたのに反し、本研究の成績は「中年男性の病気」であることを強く示唆した。少数例ではあるが同様の成績が我が国からも (A 型肝炎に比較して B 型肝炎患者は高齢で男性優位)<sup>23</sup> フランスからも (男女比約 4 対 1, 平均年齢約 50 歳)<sup>24</sup> も報告されているので、従来の教科書や常識が依拠していた流行地に於ける疫学と、これから明らかにされるであろう非流行地に於ける疫学の間、相当の差異があるものと考えられる。

肝炎重症化の因子についても然りである。流行地に於ける観察から、妊娠第三期に於ける感染が従来唯一の重症化因子として認識されて来たが、非流行地である日本に於ける本研究の集計例の中に妊婦例は一例だけに存在せず、寧ろ、加齢と HEV genotype 4 が、新たな重症化因子として浮き彫りになった。

特に、HEV genotype 4 と disease severity との間の有意な相関は、従来未報告の新知見であり、本研究の成果の中で最も特筆に値するものである。即ち、重症肝炎例に genotype 4 が多く見られるとの報告は従来から存在したが<sup>15,24</sup>、病原性の強弱に関する genotype 3 と 4 との間の差異を統計学的有意差を以て示したのは、本報告が初めてである。両 genotypes の間にはゲノム構造上も若干の差異がある (genotypes 1, 2, 3 では ORF1 と ORF3 が別フレーム上にあるが、genotype 4 に於いては同一フレーム) し、増殖速度の差異 (genotype 3 < genotype 4) を示唆する所見 (姜貞憲, 松林圭二他, unpublished results) も得られているから、本研究が示唆した genotype 4 の相対的高病原性について、今後その機序が次第に明らかにされて行くと思われる。

HEV 感染に於ける zoonotic transmission の重要性は、特に我が国からの多数の報告<sup>7,8,10,14,16,20-22,25</sup> により広く認識されることとなった。その所為もあり、今回の全国集計に任意登録された症例の多くに於いては、動物由来感染を疑うための問診が相当積極的に為されていたが、それでもなお、zoonotic transmission で説明し得る症例は全体の約 30% でしかなかった。輸入感染例の約 3 倍もの頻度で動物由来感染が存在するということが、自身が、新しく且つ刮目すべき知見ではあったものの、もっと重要な知見は、集計症例全体の約 60% もが感染経路不明のまま残されたという事実の方だったかもし

れない。何故なら、それにより、我々が未だ把握していない感染経路の存在をも念頭に置いた今後の研究の必要性が示されたからである。そして、その目的の為に、特に北海道に於いて一層積極的な調査を行うことが望まれる。北海道で経験される輸入感染の頻度(0.8%)は本州以南でのそれ(13%)の10分の1以下でしかないという事実が、道内の感染源の重要性を何よりも雄弁に物語っているからである。

謝辞：本研究必要経費の大半は厚生労働省科研費肝炎等克服緊急対策研究事業からの助成金によってカバーされた。著者リストに載せ得なかった多数の研究協力者諸兄姉に感謝する。

#### 文 献

- 1) 藤吉 誠, 莊司貞志, 近藤朝明, 他. 胆汁うっ滞像を認めた E 型肝炎に不顕性小型アメーバ感染を合併した 1 例. 日本消化器病学会雑誌 1992; 89 : 2804—2807
- 2) 安藤文英, 小柳年正, 酒井好古. 国内で感染し発症した散発性 E 型急性肝炎と思われる 1 邦人例. 肝臓 1994; 35 : 560—565
- 3) 三浦英明, 古橋修介, 山田春木. 腸チフスによる敗血症を併発した E 型急性肝炎重症型の 1 例. 肝臓 2001; 42 : 133—137
- 4) 佐藤 慎, 井戸健一, 磯田憲夫, 他. 海外渡航歴のない E 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 2002; 43 : 332—335
- 5) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, et al. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J Clin Microbiol 2002; 40: 3209—3218
- 6) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. J Gen Virol 2002; 83: 1931—1940
- 7) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. 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 2003; 84: 2351—2357
- 8) Kuno A, Ido K, Isoda N, et al. Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. Hepatol Res 2003; 26: 237—242
- 9) 齊藤奈津子, 土山寿志, 大森俊明, 他. 北陸地方で確認された散発性 E 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 2004; 45 : 268—273
- 10) 加藤 将, 種市幸二, 松林圭二. 焼肉店での会食後に発生した E 型肝炎ウイルス集団感染: うち 1 例は劇症肝炎で死亡. 肝臓 2004; 45 : 688
- 11) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion 2004; 44: 934—940
- 12) Kumagai M, Nishii Y, Koizumi Y, et al. Domestic infection of hepatitis E in Japan. Intern Med 2004; 43: 807—810
- 13) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. 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 2004; 74: 563—572
- 14) Hijikata S, Satoh Y, Iwashita Y, et al. A case of hepatitis E who had a history of frequent ingestion of raw meat and viscera from wild deer and boars. J Jpn Soc Gastroenterol 2005; 102: 723—728
- 15) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, et al. 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 2005; 76: 341—349
- 16) Li TC, Chijiwa K, Sera N, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. Emerging Infect Dis 2005; 11: 1258—1260
- 17) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al. Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. Intervirology 2003; 46: 308—318
- 18) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. J Infect Dis 2002; 185: 1342—1345
- 19) Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, et al. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. J Gen Virol 2006; 87: 949—954
- 20) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. J Hepatol 2004; 40: 869—870
- 21) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al. Severe

- hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003; 188: 944
- 22) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371—373
- 23) Sainokami S, Abe K, Kumagai I, et al. Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A. *J Gastroenterol* 2004; 39: 702—703
- 24) Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004; 74: 419—424
- 25) 高橋和明, 岡田克夫, 姜 貞彦, 他. 重症肝炎との関連性濃厚な E 型肝炎ウイルス genotype IV 内の広域分布型一系統: 鳥取, 新潟, 札幌から得られた 3 本の完全長および 1 本の準完全長 HEV 塩基配列. *肝臓* 2005; 46: 389—390



## Demographic, epidemiological, and virological characteristics of hepatitis E virus infections in Japan based on 254 human cases collected nationwide

Toshinori Abe<sup>1)</sup>, Tatsuya Aikawa<sup>2)</sup>, Yoshihiro Akahane<sup>3)</sup>, Masahiro Arai<sup>4)</sup>, Yasuhiro Asahina<sup>5)</sup>, Yoshinari Atarashi<sup>6)</sup>, Kazuaki Chayama<sup>7)</sup>, Hideharu Harada<sup>8)</sup>, Naoaki Hashimoto<sup>9)</sup>, Akiko Hori<sup>10)</sup>, Takafumi Ichida<sup>11)</sup>, Hiroki Ikeda<sup>12)</sup>, Akihisa Ishikawa<sup>13)</sup>, Takayoshi Ito<sup>14)</sup>, Jong-Hon Kang<sup>15)</sup>, Yoshiyasu Karino<sup>16)</sup>, Hideaki Kato<sup>17)</sup>, Masaru Kato<sup>18)</sup>, Mari Kawakami<sup>19)</sup>, Naoto Kitajima<sup>20)</sup>, Tsuneo Kitamura<sup>21)</sup>, Naohiko Masaki<sup>22)</sup>, Keiji Matsubayashi<sup>23)</sup>, Hiroyuki Matsuda<sup>24)</sup>, Atsushi Matsui<sup>25)</sup>, Kojiro Michitaka<sup>26)</sup>, Hiroshi Mihara<sup>27)</sup>, Katsuhiko Miyaji<sup>28)</sup>, Hiroshi Miyakawa<sup>29)</sup>, Hitoshi Mizuo<sup>30)</sup>, Satoshi Mochida<sup>31)</sup>, Mitsuhiro Moriyama<sup>32)</sup>, Shuhei Nishiguchi<sup>33)</sup>, Katsuo Okada<sup>34)</sup>, Hidetsugu Saito<sup>35)</sup>, Hiroshi Sakugawa<sup>36)</sup>, Minoru Shibata<sup>37)</sup>, Kazuyuki Suzuki<sup>38)</sup>, Kazuaki Takahashi<sup>39)</sup>, Gotaro Yamada<sup>40)</sup>, Kazuhide Yamamoto<sup>41)</sup>, Taro Yamanaka<sup>41)</sup>, Hiroaki Yamato<sup>42)</sup>, Koji Yano<sup>43)</sup>, Shunji Mishirô<sup>4)</sup>

To know the reality of hepatitis E virus (HEV) infections in Japan, quite obscure until a few years ago, we have collected a total of 254 human cases of HEV infection, and analyzed for demographic, epidemiological, and virological characteristics. As a result, we now know [i] HEV has penetrated nationwide from Hokkaido to Okinawa; [ii] hepatitis E is a disease of middle-aged people (approx. 50 years old in average) with a predominance of male over female (approx. 3.5 vs 1); [iii] HEV strains of genotype 3 and 4 are autochthonous in Japan, but the latter is present almost exclusively in Hokkaido; [iv] the older the age the severer the disease; [v] HEV genotype 4 is associated with more obvious and severer clinical manifestations than genotype 3; [vi] no seasonality in its incidence; and [vii] transmission routes remain obscure in most cases (approx. 60%), whereas about 30%, 8%, and 2% are ascribable to zoonotic food-borne transmission, imported infection, and via blood transfusion, respectively.

*Kanzo* 2006; 47: 384—391

1) Isshin Hospital, 2) Aikawa Naika Hospital, 3) Kofu Municipal Hospital, 4) Toshiba General Hospital, 5) Musashino Red Cross Hospital, 6) Toyama Medical University, 7) Hiroshima University School of Medicine, 8) NHO Tokyo Hospital, 9) Tokyo Teishin Hospital, 10) Kokuho Central Hospital, 11) Juntendo University Shizuoka Hospital, 12) Kansai Medical University, 13) Hitachi General Hospital, 14) Showa University School of Medicine, 15) Teine Keijinkai Hospital, 16) Sapporo Kosei Hospital, 17) Toyokawa Municipal Hospital, 18) Hokkaido University School of Medicine, 19) Tottori University School of Medicine, 20) Kasai City Hospital, 21) Juntendo University Urayasu Hospital, 22) International Medical Center of Japan, 23) JRC Hokkaido Blood Center, 24) Matsuda Naika Clinic, 25) Shisei Hospital, 26) Ehime University School of Medicine, 27) Takaoka Municipal Hospital, 28) Osaka Medical College, 29) Teikyo University School of Medicine at Mizonokuchi, 30) Kin-ikyo Chuo Hospital, 31) Saitama Medical University, 32) Nihon University School of Medicine, 33) Hyogo Medical University, 34) Tottori Prefectural Central Hospital, 35) Keio University School of Medicine, 36) Heart-life Hospital, 37) NTT East Japan Kanto Hospital, 38) Iwate Medical University, 39) Kawasaki Medical University, 40) Okayama Saiseikai General Hospital, 41) Itabashi Chuo Hospital, 42) Kitami Red Cross Hospital, 43) NHO Nagasaki Medical Center