

厚生労働科学研究費補助金

食品の安心・安全確保推進研究事業

ウイルス性食中毒の予防に関する研究

平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 武田 直和

平成 19 (2007) 年 4 月

## 目 次

### I. 総合研究報告書

ウイルス性食中毒の予防に関する研究 ..... 武田 直和 ..... 1

I. リスクプロファイル ..... 15

III. 研究成果の刊行に関する一覧 ..... 47

厚生労働科学研究費補助金

食品の安心・安全確保推進研究事業

ウイルス性食中毒の予防に関する研究

平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 武田 直和

平成 19 (2007) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
総合研究報告書

ウイルス性食中毒の予防に関する研究

主任研究者 武田 直和 国立感染症研究所ウイルス第二部第一室長

研究要旨 A型肝炎ウイルス（HAV）感受性調査をおこなった。RT-LAMP法によるHAV遺伝子迅速検出法を検討し、指摘条件を確立した。これまで得られたデータ、および文献を参照し、HAV感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイルを作成した。E型肝炎ウイルス（HEV）のレザーバーと考えられるシカ、イノシシ、ブタについて汚染実態を調査した。ブタの感染実験から発症ウイルス量を推定した。他の野生動物や環境からの検体についても同様に調査した。これまで得られたデータ、および文献を参照し、HEV感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイルを作成した。既に確立したノロウイルス（NoV）リアルタイムPCR法用い、地方衛生研究所の協力の下、食品の汚染実態調査を行った。また、食品調理従事者の不顕性感染の実態調査を行った。組換え中空粒子を抗原として作製した抗血清で各血清型に対応したイムノ磁気ビーズを作製し、食品に含まれるNoVの濃縮法を検討した。濃縮効率もRT-PCRで検証した。これまで得られたデータ、および文献を参照し、NoV感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイルを作成した。カキ摂食によるNoV食中毒のリスクアセルメントモデルを作成した。

分担研究者		吉井 雅晃	同上
春日 文子	国立医薬品食品衛生研究所	服部奈千子	同上
田中 智之	堺市衛生研究所	加藤花名子	同上
榮 賢司	愛知県衛生研究所	山口 成夫	同上
小林 慎一	同上	松浦友紀子	北海道大学
恒光 裕	動物衛生研究所	吉松 組子	同上
有川 二郎	北海道大学	太田 嘉則	栄研化学
宮村 達男	国立感染症研究所	吉澄 志磨	北海道立衛生研究所
西尾 治	同上	石田勢津子	同上
米山 徹夫	同上	池田 徹也	同上
片山 和彦	同上	奥井 登代	同上
李 天成	同上	三上 稔之	青森県環境保健センター
		石川 和子	同上
協力研究者		熊谷 邦彦	同上
鈴木 穂高	国立医薬品食品衛生研究所	高橋 朱実	岩手県環境保健研究センター
池田 秀利	動物衛生研究所	高橋 雅輝	同上
勝田 賢	同上	蛇口 哲夫	同上
神山麻理子	同上	植木 洋	宮城県保健環境センター
川瀧 健司	同上	山木 紀彦	同上
宮崎 綾子	同上	田中 俊光	千葉市環境保健研究所

篠原美千代	埼玉県衛生研究所	市川 高子	同上
古屋由美子	神奈川県衛生研究所	大瀬戸光明	同上
片山 丘	同上	山下 育孝	同上
木村 博一	群馬県衛生環境研究所 (現国立感染症研究所)	西田 知子	山口県環境保健研究センター
吉住 正和	群馬県衛生環境研究所	船津丸貞幸	佐賀県衛生薬業センター
藤田 雅弘	同上	平野 敬之	同上
高原 力也	同上	増本 久人	同上
星野 利得	同上	坂本 晃子	同上
森田 幸雄	同上	松岡由美子	熊本市環境総合研究所
石岡 大成	同上	山本 康弘	北九州市環境科学研究所
小澤 邦壽	同上	川本 大輔	福岡市保健環境研究所
齋藤 美香	同上	小河 正雄	大分県衛生環境研究センター
長井 章	同上	田代 潔子	同上
徳竹 由美	長野県環境保全研究所	長岡 健朗	同上
滝澤 剛則	富山県衛生研究所	斉藤 美加	琉球大学
小原 真弓	同上	小倉 剛	同上
長谷川澄代	同上	石橋 治	同上
岩井 雅恵	同上	秋山 美穂	国立感染症研究所
堀元 栄詞	同上	愛木智香子	同上
倉田 毅	同上	清原 知子	同上
杉枝 正明	静岡県環境衛生科学研究所	島崎 典子	同上
足立 聡	同上	佐藤 知子	同上
倉重 英明	同上	戸塚 敦子	同上
皆川 洋子	愛知県衛生研究所	下池 貴志	同上
山下 照夫	同上	白土 東子	同上
伊藤 雅	同上	グラント ハンスマン	同上
長谷 聡子	同上	岡 智一郎	同上
長谷川晶子	同上	小川 智子	同上
石山 登	同上	名取 克郎	同上
森下 高行	愛知県北部市場食品衛生検査所		
内野 清子	堺市衛生研究所	A. 研究目的	
三好 龍也	同上	食品由来ウイルス感染症は国民の食生活にとり益々脅威となってきた。ノロウイルスによる集団食中毒やA型肝炎ウイルスによる集団急性肝炎、野生動物の生肉喫食による劇症肝炎など、ウイルスに汚染された食品が原因となった疾病が的確に捉えられるようになり、事件数や患者数も正確に把握されるようになってきた。発生状況をつぶさに把握し、その結果を国民、行政機関、および医療関係者に迅速かつ的確に提供することは、上記の感染症を制圧する	
安田 祐子	和歌山労災病院		
原 猛	同上		
東方 美保	福井県衛生環境研究センター		
北元 憲利	兵庫県立大学環境人間学部		
福田 伸治	広島県保健環境センター		
野田 衛	広島市衛生研究所		
近藤 玲子	愛媛県立衛生環境研究所		
豊嶋 千俊	同上		

上で重要な施策のひとつである。これらの感染症の制御を困難にしている最大の理由は、現在ある検出法の検出限界を超えた、極めて微量のウイルス量で感染が成立することである。このため、二枚貝とノロウイルス、二枚貝とA型肝炎ウイルスの組合せ以外は原因食品や原因物質を特定することが極めて困難な状況にある。食品由来ウイルス感染症からは、上記の三つのウイルスが緊急度、重要度の点で突出している。いずれもRNAを遺伝子にもつウイルスであるが、これらを効率よく、かつ厳密に区別する必要もある。また、これらの感染症の制圧には、原因となった食品が汚染されるまでのウイルスの伝播経路を明らかにする必要がある。

本研究では以下を研究目的とする。

(1) 原因食品からのウイルス検出では遺伝子増幅による定量法を確立するとともに、免疫学的手法を用いた濃縮法を導入し、検出効率の向上を目指す。

(2) 食品や環境からのウイルス検出を行うことによって汚染実態調査を行う。

(3) 個々のウイルスについてその発症ウイルス量を把握するため感染実験モデルを構築する。

(4) マーカー遺伝子を人工的に導入した組換え粒子を作製し、ウイルス不活化の条件を検討する。

(5) 以上の結果を総合的に解析し定量的リスクアセスメントモデルを構築する。

## B. 研究方法

### (1) siRNAによるHAV増殖抑制

HAVゲノム上に標的を14箇所選んでsiRNAを作製した。前日にsiRNAをトランスフェクションしたGL37細胞にHAVを感染させ、7-8日目の感染価を比較した。

### (2) HAVのRT-LAMP法

プライマーはPrimerExplorer V3により遺伝子型3Bの細胞馴化株KRM238の5'非翻訳領域の塩基配列を元にして設計した。KRM238、TKM005(1B型)、KRM031(1A型)からQIAamp Viral

RNA Mini kit (GIAGEN) でRNAを調製し、RT-LAMP kit (栄研化学) を用いて62.5℃で60分間反応を行い、比濁法によるリアルタイム検出を行った。

### (3) 抗体検出ELISA

抗HAV抗体の測定：国立感染症研究所血清銀行保管の2003年採取0-92歳血清2430検体を対象とした。不活化HAV抗原に対する既知の抗HAV抗体と検体との競合抑制ELISAを行い、競合抑制率80%以上の検体を抗HAV抗体陽性と判定した。

抗HEV抗体の測定：E型肝炎検査マニュアル(地方衛生研究所全国協議会、国立感染症研究所監修)に従い、精製したHEV中空粒子(VLPs)を抗原として96穴マイクロプレートをコーティングし、動物血清をこのマイクロプレート上で2倍階段希釈した。基質OPDの吸光度を測定し、カットオフ値を示す最高希釈倍数の逆数を血清抗体価とした。抗体保有率の測定には被検血清は200倍希釈して使用した。血清材料で非特異反応が確認されたものは、抗原固相化ウエルと抗原非固相化ウエルの両方を用い、両者のOD値の差を正味のOD値として表した。

### (4) RT-PCRによるHEV遺伝子の増幅

E型肝炎検査マニュアルに従いHEV遺伝子の検出を行った。First PCRにはHEV-F1およびHEV-R2プライマーを、Second PCRにはHEV-F2およびHEV-R1を用いた。

### (5) ブタを用いたHEV感染実験

ノトバイオート豚で2代継代した豚由来HEV Highland株(遺伝子型3)を含む肝臓乳剤[10(6)50%豚感染量/ml]を使用した。1mlを生後3日齢のノトバイオート豚に静脈内投与した。定期的に採取した血清、便に含まれるRNA、IgG、IgAを検出した。HEV抗体の測定は、Liらの報告したウイルス様粒子(VLP)を抗原としたELISA法で実施し、血清材料を200倍希釈して使用した。

(6) 組換えバキュロウイルスを用いたウイルス様粒子の作製

HEV構造蛋白領域ORF2戦領域、あるいはN

末端から 111 アミノ酸を欠失した領域を RT-PCR 法で増幅し、常法どおり組換えバキュロウイルスを作製した。Tn5 細胞に感染後、電気泳動による 54K 蛋白の確認と電子顕微鏡による中空ウイルス粒子の観察によって VLPs の発現を調べた。サポウイルス構造蛋白質 VP2 の ATG コドンよりゲノム末端までをバキュロウイルスのトランスファクターに組み込み、GI クラスターの Mc114 株、GII クラスターの SakaiC12 株、GV クラスターの NK24 株の組換えバキュロウイルスを作製し、定法どおり中空粒子を得た。

#### (7) ノロウイルスの汚染実態調査

地方衛生研究所において①NV 感染症発生の実態、②感染原因(要因)、とくにカキの喫食との関連について、③NV の遺伝子学的特徴、④感染予防に寄与できる手立ての4点について各地衛研の感染事例を中心に解析した。

(8) ノロウイルスリスクアセスメントの作成  
カキの喫食による NoV による食中毒についての定量的リスクアセスメントのためのモデルを作成し、シミュレーションソフトウェアである WinBUGS を用いて、NoV 集団食中毒の発生件数の推定を試みた。

#### (倫理面への配慮)

本研究にあたっては、試料提供者、その家族の人権、尊厳、利益が保護されるよう十分に配慮した。具体的には、各研究実施機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、また提供試料、個人情報を厳格に管理、保存した。そのデータについて個人が特定されないよう配慮した。動物実験に関しては「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年法律第 105 号)及び「実験動物の飼育及び保管に関する基準」(昭和 55 年総理府公示第 6 号)の法律及び基準の他、「大学等における実験動物について」(文部省国際学術局長通知、文学情大 141 号)の通知を踏まえつつ、動物実験が有効かつ適切に行われるよう配慮した。また感染研における動物実験指針

に基づき、用いる動物の数は最小限とし、採血時には麻酔を施し動物愛護の精神のもとに実験を行った。

### C. 研究結果

#### (1) siRNA による HAV 増殖抑制

VP3 領域を標的にした siRNA が最も強い増殖抑制効果を示した。このときウイルス RNA 合成量が顕著に減少していた。5' 非翻訳領域を標的にしたものは効果を示さなかった。

#### (2) RT-LAMP 法による A 型肝炎ウイルス遺伝子迅速検出法の確立

検出感度はウイルスの感染価を測定するのとはほぼ同じレベルであり、WHO の参照品から他の RT-PCR 法と遜色ない感度であることが示された。

#### (3) 日本における HAV 抗体保有状況

全体の抗 HAV 抗体陽性率は 12.2%、男性 12.7%、女性 11.7%であった。抗体価の平均は 6918mIU/ml で、年齢別の推移に有意差は認められなかった。年齢別の抗体保有率を見ると 0 歳から 49 歳までは 0-7.5%で推移し、50-54 歳 21.8%、55-59 歳 44.5%、60-64 歳 69.4%、65 歳以上 86.5%と増加していった。地域別では 0 歳から 59 歳まで有意差は認められなかった。

#### (4) A 型肝炎ウイルス感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイル

日本は環境衛生の向上で HAV 汚染が世界でも最も少ない地域である。集団食中毒の報告も最近では数える程しかない。環境中の HAV の検出は患者数の少ないことと合わせ非常に困難である。また、A 型肝炎には不活化ワクチンが実用化されている。しかし、日本では殆どは A 型肝炎の感受性者である。これらを踏まえ現状での対策に活用してゆく。

#### (5) HEV 汚染実態調査

疫学調査から HEV に汚染されている野生イノシシは局所的に存在し、抗体保有率にはかなりの地域差があることが考えられた。一方、ニホンジカの HEV 保有頻度は大変低いことが確認された。今後食用として野生イノシシやニホンジカ

の有効活用を促進する際の定期的、地域単位のサーベイランスへの活用が期待される。自然環境のHEVの汚染状況を把握するためヤマトシジミからHEV遺伝子の検出を試みた。3型HEV遺伝子が検出され日本の一部の河川水はHEVに汚染されていることが示された。

#### (6) HEV 感染実験

HEV の熱安定性を調べるため、HEV [遺伝子型 3 ; 10 (6) 50%豚感染量/ml] を 56℃ 30 分処理した後、ノトバイオート豚 3 頭に静脈内接種して 14~28 日間観察した。その結果、HEV は 56℃ 30 分の熱処理では感染性を失わないことが明らかになった。発展途上国におけるヒト流行型 HEV の豚での感染性を明らかにするために、ノトバイオート豚 4 頭に遺伝子型 1 の HEV [10 (5) 50%サル感染量/ml] を静脈内接種し、2 頭は接種後 3 週で解剖検査、残り 2 頭は接種後 9-20 週間経過観察を行った。その結果、いずれの豚も糞便ならびに血清中に HEV RNA は検出されなかった。

#### (7) ネイティブ HEV 粒子と同じ大きさをもつ組換え中空粒子の作製とこの粒子の除去

バキュロウイルスを用いて 3 型遺伝子をもつ HEV の ORF2 全長を発現した。感染細胞内には感染 2 日目に、分子量 72k および 58k のバンドが出現した。発現は 5 日目にプラトーに達し、7~8 日目には 66k、および 54k のバンドが出現した。感染 7 日目の感染細胞上清から直径 35-38nm のネイティブなウイルス粒子とほぼ同じ直径を有する中空粒子をえた。ポアサイズが 35nm のプラノバ 35N カラムでは、この粒子の 91-95% が除去できた。一方、ポアサイズが 20nm のプラノバ 20N カラムでの除去効率は 99.9% 以上と思われた。

#### (8) E 型肝炎ウイルス感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイル

イノシシ肉とシカ肉ではヒトへの感染が報告されている。間接的ではあるがブタからヒトへの感染もある。E 型肝炎は人獣共通感染症の観点から捉える必要性が強い疾患である。幸い検査法は確立できているので汚染状況をさらに

詳細に解析し、リスクアナリシスに活用してゆく。

#### (9) SaV 中空粒子の作製と抗原検出 ELISA の構築

Tn5 昆虫細胞に組換えバキュロウイルスを感染させ、培養上清に放出された VLP を超遠心操作で回収した。Mc114 株の VLP は、直径約 48nm で、表面にダビデの星と呼ばれるネイティブ SaV に特徴的な構造を有していた。GV クラスターの NK24 株もほぼ同様な特徴を示したが、粒径の異なる小型の粒子も含まれていた。GII クラスターの SakaiC12 株は、他の 2 つに比べ VLP の産出量が極端に少なかった。粒径は Mc114 とほぼ同じであった。VLP をウサギ、及びモルモットに接種して抗血清を作製した。これらを用いたサンドイッチ抗原検出 ELISA システムは、目的の抗原のみを特異的に認識し、交差反応は認められないことが示された。

#### (10) ノロウイルス汚染実態調査

2006/2007 年シーズンのノロウイルスの流行は例年より少なくとも 1 ヶ月早く始まった。感染拡大は多くの事例においてヒト-ヒト感染によるものであった。遺伝子解析から流行の主たる遺伝子型は GII/4 によるものであることが判明した。また、過去の cluster に属さない変異株が出現していることが明らかになった。

#### (11) ノロウイルス感染のリスクアナリシスのためのリスクプロファイル

これまで明らかになったノロウイルスのウイルス学的な特徴、公衆衛生学上の問題点、食中毒の特徴、医学経済学的インパクト、製造、加工、流通、摂取に影響する要素、リスクアセスメントの必要性とリスクアセッサへの質問提起等について、ウイルスが関与する食品安全上の問題点を、その介在食品や公衆衛生上の影響、経済的影響をも含めて、総合的に記載した。

#### (12) カキ摂食によるノロウイルス食中毒のリスクアセスメントの試み

「カキの消費量×カキの汚染率×変数=ノロウイルス食中毒件数」という式を用い、国内産食用カキの出荷時期である 10 月~3 月に限



ってシミュレーションを行うとシミュレーション値が実際の事件数とかなり近いものとなった。また、仮想の Dose-Response 曲線に基づき、シミュレーションを行い真の Dose-Response 曲線を推測するという試みを行ったところ、ノロウイルス食中毒件数、あるいは患者数いずれの場合もノロウイルス量に関係なく発症率が一定であった。

#### D. 考察

##### (1) RT-LAMP 法による遺伝子迅速検出法

HAV の細胞馴化株を使って RT-LAMP 法の検出法を確立した。検出感度は他の RT-PCR 法と遜色ない感度であり、廉価、簡便、迅速なことから臨床検体のスクリーニングや医薬品のウイルスバリデーションへの適用が期待される。

##### (2) HAV 抗体保有状況

1994 年度の調査では HAV 感受性者が 80.6%であったが、10 年後の 2004 年度は 87.8%に増加した。1994 年度は 40 歳以下の 99%が HAV 感受性であったが今回は 40 歳以下のみならず、50 歳以下でも 98%が HAV 感受性であった。以上のことから HAV 感受性者が増加し、かつ抗体保有者が高年齢化していることが確認された。高年齢の A 型肝炎患者は重症化する率が高く、感染防御の注意が必要である。A 型肝炎の感染源として報告の多い魚介類・冷凍野菜等の輸出国は A 型肝炎常在地でもあることが多く、輸入食材への対策も必要である。また、飲食店の従業員や海外旅行添乗員は感染を広げてしまう危険性もある。A 型肝炎の予防接種がこうした職業の従事者には不可欠である。

##### (3) HEV 感染実験

HEV は 56°C 30 分の熱処理では感染性を失わない。したがって、食肉由来 HEV 感染の防御には十分な加熱が重要である。今後のリスクプロファイルに活用したい。また、豚は遺伝子型 1 の HEV に対する感受性が極めて低いことが明らかになった。今後、ブタに対するワクチン対策や公衆衛生対策に活用してゆく。

##### (4) HEV 汚染実態調査

ニホンジカにおける HEV 抗体保有頻度は低く、ニホンジカが HEV の感染源となる危険性は低いという結果が支持された。また、イノシシの抗体陽性率には地域間で違いがみられ、イノシシの抗体保有率にはかなりの地域差があることが示唆された。サンプリングを行う場所やどのような個体をサンプリングするかで、その地域の抗体保有率およびウイルス陽性率に影響を及ぼすことが考えられた。

##### (5) ノロウイルス汚染実態調査

ノロウイルスの感染予防には、まずウイルス学的診断が必須であるが、これまで ELISA 法が唯一診断方法として厚生労働省より認可されている。しかし、検査方法として普遍化している RT-PCR 法に比べるとその感度は低く、簡便、経済的かつ迅速な診断的価値をもつ ELISA 法の感度を高めなければならない。感染拡大予防には、初期の嘔吐物や糞便の処理・消毒が重要である。ベストな消毒方法を確立しなければならない。汚染カキによる感染事例が激減していたが、これは、決してカキが清潔になったことを意味するのではない。環境中にはノロウイルス遺伝子が検出されており、安全・安心なカキ流通のために、ノロウイルスを不活化する下水処理過程を、関係部署と協議・検討しなければならない。

##### (6) ノロウイルスリスクアセスメントモデル

汚染カキの消費量とノロウイルス食中毒件数に比例関係があるということは、ノロウイルス食中毒のすべてがカキが原因であることを意味するものではなく、カキが原因食品の事例が常に一定の割合で含まれていることを示していると思われた。

#### E. 結論

- ・HAV の構造蛋白を標的にした siRNA は増殖抑制効果が強く新規の治療薬になる可能性がある。

- ・LAMP 法による HAV の遺伝子迅速検出法を確立した。

- ・豚 1 頭の肝臓 0.1g 中には  $10^6$  50%豚感染量の HEV が含まれていた。

- ・HEV の暴露量が少なくなるにより感染時期の遅延やウイルス血症の軽減が起こる
- ・HEV の静脈内接種では最小数十個のウイルスで感染が成立すると推測された。
- ・HEV は、56°C 30 分の熱処理では感染性は消失しない。
- ・豚は遺伝子型 1 の HEV に対する感受性が極めて低い
- ・ニホンジカにおける HEV 抗体保有頻度は低く、ニホンジカが HEV の感染源となる危険性は低い。
- ・イノシシの抗体陽性率には地域間で違いがみられた。
- ・日本の一部の河川水は HEV に汚染されていることが示された。
- ・SaV GII, GV VLPs の作出に成功し、サンドイッチ抗原 ELISA システムを構築した。
- ・2006/2007 年シーズンの NoV の流行は例年より 1 ヶ月早かった。
- ・2006/2007 年流行の主たる NoV 遺伝子型は G II/4 であった。
- ・NoV 感染拡大は、多くの事例においてヒト-ヒト感染によるものであった。
- ・ELISA 法が NoV 診断法として認可されているが、RT-PCR 法に比べるとその感度は低い。より簡便、経済的かつ迅速な診断的価値をもつ ELISA 法が求められる。サポウイルスも同様に診断方法の確立が求められている。
- ・「カキの消費量×カキの汚染率×変数=ノロウイルス食中毒件数」という式を用い、国内産生食用カキの出荷時期である 10 月～3 月に限ってシミュレーションを行うと実際の事件数とかなり近い値になった。
- ・ノロウイルス量に関係なく、発症率が一定であるという Dose-Response 曲線が数学的に最も符合した。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li T-C, Umemura T, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Miyamura T, Kiyosawa K: Age-specific Antibody to Hepatitis E Virus Stays Constant during the Past 20 Years in Japan. *J. Viral Hepatitis 2005*: in press.

Maloney BJ, Takeda N, Suzaki Y, Ami Y, Li T-C, Miyamura T, Arntzen CJ, Mason HS: Challenges in creating a vaccine to prevent hepatitis E. *Vaccine 2005*;23: 1870-1874.

Takamura S, Niikura M, Li TC, Takeda N, Kusagawa S, Takebe Y, Miyamura T, Yasutomi Y: DNA vaccine-encapsulated virus-like particles derived from an orally transmissible virus stimulate mucosal and systemic immune responses by oral administration. *Gene Ther 2004*;11: 628-35.

Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H: Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion 2004*;44: 934-40. Hirakata Y, Arisawa K, Nishio O, Nakagomi O. Multifactorial spread of gastroenteritis outbreaks attributable to a single genogroup II norovirus strain from a tourist restaurant in Nagasaki, Japan. *J. Clin Microbiol.* 43:1093-1098, 2005.

Phan TG, Okame M, Nguyen TA, Nishio O, Okitsu S, Ushijima H. Genetic of Sapovirus in fecal specimens from infants and children with acute gastroenteritis in Pakistan. *Arch Virol.* 150:371-377, 2005.

Seto Y, Iritani N, Kudo H, Kaida A, Murakami

- T, Haruki K, Nishio O, Ayata M, Ogura H. Genotyping of norovirus strains detected in outbreaks between April 2002 And March 2003 in Osaka City, Japan. *Microbiol Immunol.* 49:275-283, 2005.
- Li TC, Takeda N, Miyamura T, Matsuura Y, Wang JC, Engvall H, Hammar L, Xing L, Cheng RH: Essential elements of the capsid protein for self-assembly into empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol* 2005;79:1299-3006.
- Li T-C, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T: Hepatitis E Virus Transmission from Wild Boar Meat. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1958-1960.
- Kamata, K., Shinozaki, K., Okada, M., Seto, Y., Kobayashi, S., Sakae, K., Oseto, M., Natori, K., Shirato-Horikoshi, H., Katayama, K., Tanaka, T., Takeda, N., Taniguchi, K.: Expression and antigenicity of virus-like particles of Norovirus and their application for detection of Noroviruses in stool samples. *J. Med. Virol.* 76:129-136, 2005.
- Hansman GS., Natori K., Shirato-Horikoshi H., Ogawa S., Oka T., Katayama K., Tanaka T., Miyoshi T., Sakae K., Kobayashi S., Shinohara M., Uchida K., Sakurai N., Shinozaki K., Okada M., Seto Y., Kamata K., Miyamura T. and Takeda N. Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *Journal of General Virology.* 2006: 87, 909-919.
- Fukuda S, Takao S, Kuwayama M, Shimazu Y, Miyazaki K: Rapid detection of norovirus from fecal specimens by real-time reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay. *J. Clin. Microbiol.*, 44, 1376-1381, 2006.
- Fukuda S, Kuwayama M, Takao S, Shimazu Y, Miyazaki K: Molecular epidemiology of subgenus F adenoviruses associated with pediatric gastroenteritis during eight years in Hiroshima Prefecture as a limited area. *Arch. Virol.*, 151, 2511-2517, 2006.
- Kiyahara T, Sato S, Totsuka A, Miyamura T, Ito T, Yoneyama T: Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol. Immunol.* 2006;51:185-191
- Li T-C, Miyamura T, Takeda N: Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;76:170-172.
- Li T-C, Saito M, Ogura G, Ishibashi O, Miyamura T, Takeda N: Serological evidence for hepatitis E virus infection in mongoose. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74:932-936.
- Nakai I, Kato K, Miyazaki A, Yoshii M, Li TC, Takeda N, Tsunemitsu H, Ikeda H: Different fecal shedding patterns of two common strains of hepatitis e virus at three Japanese Swine farms. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1171-1177.
- Mochizuki M, Ouchi A, Kawakami K, Ishida T, Li TC, Takeda N, Ikeda H, Tsunemitsu H: Epidemiological study of hepatitis E virus infection of dogs and cats in Japan. *Vet Rec* 2006;159:853-854.
- Tsugawa T., Numata-Kinoshita K., Honma S., Nakata S., Tatsumi M., Sakai Y., Natori K., Takeda N., Kobayashi S. and Tsutsumi H.: Virological, Serological, and Clinical Features of an Outbreak of Acute Gastroenteritis Due to Recombinant Genogroup II Norovirus in an Infant Home. *J. Clin. Microbiol.* 44: 177-182, 2006.

- Tomoyuki Tanaka, Noritoshi Kitamoto, Xi Liang, and Mary K. Estes: High efficiency cross-reactive monoclonal antibody production by oral immunization with recombinant Norwalk virus-like particles. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50:883-888
- Miyoshi T, Uchino K, Matsuo M, Ikeda Y, Yoshida H, Sibata H, Fujii F and Tanaka T. Characterization of Norovirus outbreaks during a non-epidemic season. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006; 59:140-141
- Uchino K, Miyoshi T, Matsuo M, Ikeda Y, Yoshida H, Teranaka Y, Sugimoto M, Sakai Y, Sibata H, Fujii F and Tanaka T. Combined genogroup I and II Norovirus infection at a nursery. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006; 59; 2007-272
- Okada M, Tanaka T, Oseto M, Takeda N, Shinozaki K: Genetic analysis of noroviruses associated with fatalities in healthcare facilities. *Arch Virol* 2006;151:1635-1641.
- Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Oka T, Katayama K, Tanaka T, Miyoshi T, Sakae K, Kobayashi S, Shinohara M, Uchida K, Sakurai N, Shinozaki K, Okada M, Seto Y, Kamata K, Nagata N, Tanaka K, Miyamura T, Takeda N: Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J Gen Virol* 2006;87:909-919.
- 恒光 裕. 動物での E 型肝炎ウイルス感染. 病原微生物検出情報 26: 269-270, 2005
- 入谷展弘, 勢戸祥介, 春木孝祐, 西尾治, 久保英幸, 改田厚, 村上司, 綾田稔, 小倉壽. 市販生カキからの NoV および A 型肝炎ウイルスの検出. *生活衛生.* 49:279-287, 2005.
- 西尾治, 古屋由美子, 大瀬戸光明. ウイルス性食中毒の予防—NoV, A 型肝炎ウイルス—. *食品衛生研究.* 55 (4) :19-24, 2005.
- 西尾治, 山下育孝, 宇宿秀三. NoV による食中毒, 感染症. *食品衛生研究.* 55 (10) :7-16, 2005.
- 西田知子, 岡本玲子, 中尾利器, 松村健道, 大瀬戸光明, 西尾治. 山口県内における NoV 胃腸炎集団発生事例および市販生カキの汚染状況. *獣医公衆衛生研究.* 7:24-25, 2005.
- 西尾治, 山下育孝, 宇宿秀三. NoV による食中毒, 感染症. *食品衛生研究.* 55 (10) :7-16, 2005.
- 田中俊光, 西尾治. 輸入生鮮魚介類からの NoV 遺伝子検出状況. *日本獣医公衆衛生学会誌.* 58:627-630, 2005.
- 西尾治, 秋山美穂, 愛木智香子, 杉枝正明, 福田伸治, 西田知子, 植木洋, 入谷展弘, 篠原美千代, 木村博一. NoV による食中毒について. *食品衛生学雑誌.* 46:235-245, 2005.
- 米山徹夫, 宮村達男: A 型肝炎・B 型肝炎: プログレス イン メディシン 26 巻, 43-48, 200
- 長谷川澄代, 小原真弓, 岩井雅恵, 滝澤剛則, 倉田 毅: 富山県におけるウイルス性胃腸炎の集団発生について(平成 16-17 年度), *日本公衆衛生雑誌,* 53, 889, 2006.
- 北元憲利. 食品微生物の検出法の最新技術. *New Food Industry.* 48 (3) : 11-20, 2006.
- 田中智之, 三好龍也, 内野清子, 武田直和. 世界的に見たノロウイルスの現状. *臨床と微生物* 2006; 33:385-391
- 田中智之, 三好龍也, 内野清子, 武田直和. 新興・再興感染症の感染制御の実際 8. ノロウイルス. *治療学* 2006; 40:79-82
- 小林宣道, 田中智之. ノロウイルス感染症. *Pharma Medica* 2006;24:21-25
- 伊藤 雅, 小林慎一, 山下照夫, 長谷川晶子, 榮 賢司. 野生動物からの E 型肝炎ウイルス (HEV) と HEV 抗体の検出および猟師らの HEV 抗体保有状況, *肝臓* 47 (6) 316-318, 2006.
- 鈴木穂高, 春日文子: カキ摂食によるノロウイルス食中毒のリスク評価の試み. *食品衛生*

研究, vol. 56 (11) p25-33 (2006)

## 2. 学会発表

- Matsuura Y, Yoshimatsu K, Suzuki M, Yokoyama M, Igota H, Arikawa J, "Prevalence of antibodies to the hepatitis e virus in wild sika deer in Japan." The 1st Scientific Meeting of the Asian Zoo & Wildlife Medicine. Bangkok, Thailand (October 2005).
- Matsuura Y: "Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in wild sika deer in Japan." 2006 Joint Workshop between Laboratory of Wildlife Biology, Department of Environmental Veterinary Sciences, The Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University and Conservation Genome Resource Bank for Korean Wildlife (CGRB), Seoul National University College of Veterinary Medicine. "Wildlife Research, Conservation and Veterinary Science" Seoul, Korea (January 2006)
- Kiyahara T., Sato S., Totsuka A., Miyamura T., Ito T., and Yoneyama T. The Shifting Seroepidemiological Pattern of Hepatitis A in Japan, as of 2003. 5th World Congress on Vaccination, Immunization and Immunotherapy. Fairmont The Queen Elizabeth, Montreal, Canada. 6-9 November 2006
- Miyoshi T, Tanaka T, Uchino K, Tian-Cheng Li and Takeda N : Prevalence of Hepatitis E virus in the domestic area of Wakayama and Osaka prefecture. The 6<sup>th</sup> China Japan International Conference of Virology. June 22-24, 2006, Shanghai, China
- Kamata K, Katoh D, Mangan K, Gondaira F, Hirano M, Satoh S, Sakae K, Kobayashi S, Oseto M, Seto Y, Kitamoto N, Tanaka T, Takeda N: Development of a New ELISA for Detection of Noroviruses in Stool Specimens. In American Society of Microbiology. 106<sup>th</sup> General meeting. Orlando, FL, 2006. 5.
- 李 天成、恒光 裕、永田 典代、宮村 達男、武田 直和。3 型 HEV 構造蛋白の発現と抗原性の解析。日本ウイルス学会、第 52 回学術集会 2004 年 11 月 横浜
- 影山 努、小嶋 慈之、李 天成、片山 和彦、武田 直和。蛍光プローブを用いた HEV の高感度検出法および遺伝子型識別法の開発。同上。
- 山下照夫、伊藤 雅、谷口晶子、藤浦 明、榮 賢司：新型アイチウイルス（2 型）の VP1 遺伝子の検出。第 53 回日本ウイルス学会、横浜、2005 11 月
- 小林慎一、小原真弓、長谷川澄代、大矢英紀、尾西 一、東方美保、猿渡正子、青木 聡、田中保和、柴田伸一郎、中野陽子、杉山 明、榮 賢司：平成 16 年度の東海・北陸地域における NoV の検出状況と遺伝子解析。第 53 回日本ウイルス学会、横浜、2005 11 月
- 伊藤 雅、山下照夫、谷口晶子、榮 賢司：臨床検体からの Human parechovirus (HPeV) 属の検出。第 53 回日本ウイルス学会、横浜、2005 11 月
- 本郷美那子、李 天成、伊藤 雅、榮 賢司、宮村達男、武田直和：イノシシおよびヒト由来 Genotype4 HEV の構造蛋白の発現及び抗原性の解析。第 53 回日本ウイルス学会、横浜、2005 11 月
- 伊藤 雅、山下照夫、藤浦 明、榮 賢司：野生動物の E 型肝炎ウイルス (HEV) および HEV 抗体保有状況。平成 17 年度 日本獣医師会学会年次大会、つくば、2006 3 月
- 恒光 裕、勝田 賢、川寫健司、神山麻理子、小野寺利幸、庄司智太郎、池田秀利、宮崎綾子、吉井雅晃、李天成、武田直和。ノトパイオート豚での E 型肝炎ウイルスの実験感染。第 140 回日本獣医学会学術集会。

西尾治：食品を介する NoV による食中毒の現状と対策、第 46 回日本臨床ウイルス学会、福岡市、2005 年 6 月 3-4 日

杉枝正明、愛木智香子、秋山美穂、西尾治：Norovirus による集団発生事例について、第 46 回日本臨床ウイルス学会、福岡市、2005 年 6 月 3-4 日

杉枝正明、稲吉恵、足立聡、三輪好伸、増田高志、愛木智香子、秋山美穂、西尾治：Norovirus による集団発生事例について、平成 17 年度地方衛生研究所全国協議会 第 20 回関東甲信静支部ウイルス研究部会、前橋市、2005 年 9 月 29-30 日

杉枝正明、愛木智香子、秋山美穂、西尾治：Norovirus による集団発生事例について、第 46 回日本臨床ウイルス学会、福岡市、2005 年 6 月 3-4 日

原俊吉、大石陽子、山上隆也、小澤茂、西尾治：2004 年度冬季に山梨県内の高齢者施設で発生した NoV 急性胃腸炎集団事例、平成 17 年度地方衛生研究所全国協議会 第 20 回関東甲信静支部ウイルス研究部会、前橋市、2005 年 9 月 29-30 日

秋山美穂、愛木智香子、西尾治、山下育孝、大瀬戸光明、杉枝正明、古屋由美子、田中俊光、宇宿秀三：輸入食品の NoV 汚染状況について、日本食品衛生学会第 90 回学術講演会、さいたま市、2005 年 10 月 20-21 日

西尾治：NoV による感染症、食中毒の現状と予防、平成 17 年度獣医公衆衛生講習会、山口市、2005 年 11 月 5 日

山下育孝、豊嶋千俊、近藤玲子、大瀬戸光明、杉枝正明、古屋由美子、田中俊光、愛木智香子、秋山美穂、西尾治：輸入生鮮魚介類及び急性胃腸炎患者から検出された NoV (NV) の分子疫学的解析、第 53 回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、2005 年 11 月 20-22 日

西田知子、中尾利器、岩田祐之、秋山美穂、愛木智香子、西尾治：山口県内で発生した NoV による胃腸炎、第 53 回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、2005 年 11 月 20-22 日

秋山美穂、愛木智香子、杉枝正明、入谷展弘、吉澄志磨、西田知子、田中俊光、中込治、岡部信彦、西尾治：NoV の Mexico 株類似リコンビナント株の国内での検出状況、第 53 回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、2005 年 11 月 20-22 日

愛木智香子、杉枝正明、山下育孝、福田伸治、吉澄志磨、西田知子、田中俊光、岩切章、田村務、大矢英紀、秋山美穂、岡部信彦、西尾治：欧米で流行している G 2/4 変異型 NoV の国内での検出状況、第 53 回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、2005 年 11 月 20-22 日

松岡由美子、平野敬之、小河正雄、愛木智香子、秋山美穂、西尾治：熊本市、佐賀県、大分県で検出された NoV (NV) の分子疫学について、第 53 回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、2005 年 11 月 20-22 日

清原知子、戸塚敦子、下池貴志、米山徹夫、宮村達男：日本における A 型肝炎の血清疫学調査、第 53 回日本ウイルス学会総会、横浜、2005 年。

李 天成、斉藤 美加、小倉 剛、宮村 達男、武田 直和。沖縄に生息するマングースの E 型肝炎ウイルス抗体保有状況。日本ウイルス学会、第 53 回学術集会 2005 年 11 月 横浜

李 天成、宮村 達男、武田 直和。E 型肝炎ウイルス中空粒子形成に必須な領域の同定。日本ウイルス学会、第 53 回学術集会 2005 年 11 月 横浜  
吉澄志磨、石田勢津子、奥井登代、岡野素彦：ヒト-ヒト感染によるノロウイルスの胃腸炎集団発生例における分子疫学的検討、第 54 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋市、2006 年 11 月 19-21 日

東方美保、松本和男、木村吉延：平成 14~17 年度に福井県で検出されたノロウイルスについて 第 54 回日本ウイルス学会学術集会 名古屋、2006 年 11 月

長谷川晶子、伊藤 雅、小林慎一、山下照夫、榮 賢司、皆川洋子。愛知県内の下水処理場流入水からのノロウイルス検出状況。 第

54 回日本ウイルス学会総会, 名古屋, 2006.  
小原真弓、大矢英紀、尾西 一、東方美保、  
猿渡正子、青木 聡、田中保和、柴田伸  
一郎、中野陽子、杉山 明、小林慎一、長  
谷川晶子、長谷川澄代. 平成 17 年度の東  
海北陸地区におけるノロウイルスの検出状  
況について. 第 54 回日本ウイルス学会総会,  
名古屋, 2006.  
三好龍也、内野清子、田中智之: ノロウイルス  
感染者のウイルス排泄期間と排出コピー数。  
第 54 回日本ウイルス学会学術集会。名古屋、  
2006. 11  
福田伸治、佐々木由枝、高尾信一、宮崎佳都夫:  
リコンビナントおよび GII/4 変異型ノロウイ  
ルスの集団感染事例への関与. 日本ウイルス  
学会第 54 回学術集会 2006 年 11 月 名古屋  
野田 衛、西尾 治、伊藤文明、池田義文: ノ  
ロウイルス検出におけるアミラーゼ処理の  
有用性, 日本ウイルス学会第 54 回学術集会,  
名古屋市, 2006 年 11 月 19~21 日  
豊嶋千俊、山下育孝、近藤玲子、大瀬戸光明:  
愛媛県内の高齢者入所施設における感染性

胃腸炎の集団発生とノロウイルスの消毒に  
ついて、平成 18 年度公衆衛生獣医師協議会  
全国調査研究発表会、2006 年 9 月 東京  
米山徹夫、清原知子、下池貴志、戸塚敦子: A  
型肝炎ウイルス (HAV) の RT-LAMP 法による迅  
速診断、第 54 回日本ウイルス学会総会、名  
古屋、2006 年.

松浦友紀子、李天成、吉松組子、有川二郎、恒  
光裕、高島郁夫、鈴木正嗣、宮村達男、武田  
直和、日本に生息するシカの E 型肝炎ウイル  
ス抗体保有状況調査、第 54 回日本ウイルス  
学会、名古屋 (2006 年 11 月)

鈴木穂高、武田直和、春日文子: カキ摂食によ  
るノロウイルス食中毒のリスクアセスメン  
ト. 第 27 回日本食品微生物学会、堺市、2006  
年 9 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

A型肝炎ウイルス感染のリスクアナリシスの為のリスクプロファイル  
(平成18年4月28日)

国立感染症研究所ウイルス第二部 米山徹夫



## 1. 問題となる病原微生物・媒介食品の組み合わせ

### 1-1 対象病原微生物：

A型肝炎ウイルス (Hepatitis A virus, HAV) はピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類され、外被膜を持たない直径約 28nm の球状ウイルスである。

### 1-2 関与する食品についての概略：

日本で感染の原因と考えられる多くは2枚貝、主にカキの生食である。汚染された輸入大アサリを充分加熱調理せずに飲食店で提供され、喫食して発生した集団感染の事例が知られている。1988年、上海では汚染されたハマグリから30万人に感染した。他に海外では青ネギ、レタス、冷凍イチゴ、冷凍ラズベリー等から集団感染した例が報告されている。前者はHAVに汚染された環境水を2枚貝が体内に取り入れ、中腸腺に濃縮するため、後者は生産地で感染者の汚物等が食物に付着し、洗い流されずに残っていたためと推察される。

## 2. 公衆衛生上の問題について

### 2-1 公衆衛生上に大きな影響を及ぼしうる重要な特性

自然感染ではHAVは経口的に伝播し、消化管に到達する。消化管の組織で最初のウイルス増殖が起こるか不明であるが、標的臓器の肝臓で増殖し、胆汁を介して消化管にウイルスは排出される。消化管にウイルスが検出されるのは消化管組織で増殖した結果ではなく、肝臓から胆汁中に排出された結果であると考えられている。

肝炎は肝細胞でのウイルス増殖によるのではなく、宿主側の免疫反応によって引き起こされた細胞の損傷によるものである。

ヒトHAVはI, (IA, IB), II, III (III A, III B), VIIの4種類の遺伝子型に分けられるが、中和に関与する血清型は1種である。

有機溶媒、pH3程度の酸、乾燥、温度に対して抵抗性が強い。室温に4週間置いても、完全に不活化されない。不活化には85℃1分以上の加熱が必要である。遊離塩素により培養液中のHAVは20ppmで不活化されるが、実用的には市販のピュラックスを100倍に希釈して約500ppmで消毒するのが効果的である。

加圧(4000気圧下)による不活化も効果があることが報告されている。HAVが対象ではないが、穀物等では加圧殺菌が実用化されている。

レタスは水で濯ぐだけで、付着したHAVの汚染を10-100倍減少させるという実験も

ある。

発病に必要なHAVの量は感染経路により、大きく異なることが動物（タマリンとチンパンジー）を使った実験で示されている。経口接種で感染するのに必要なHAVの量は、静脈内接種のそれよりはるかに多く、両者で $4.5 \log_{10}$ 程も違いがある。また、培養細胞の感染に必要なウイルス数は1感染価あたり100であることが実験的に確かめられている。食中毒によるA型肝炎はHAVの経口摂取であることを考慮すると、自然感染に必要なウイルス数は約 $6 \log_{10}$ 以上と推定される。ノロウイルスと比べると非常に高濃度のウイルスが必要と考えられる。

## 2-2 疾病の特徴

日本では急性ウイルス性肝炎の約半数はA型肝炎の患者であり、2000年から2005年の平均患者数は330人である。2003年の血清疫学調査により、日本人の50歳以下の抗体陰性率が98%であり、HAV感受性者の増加と高年齢化が着実に進んでいることが示された。

A型肝炎ウイルス（HAV）の感染に対する発症のリスクは、年齢によって異なる。小児が感染しても不顕性で終わるか、発病しても軽い症状ですむが、成人の感染は明らかな黄疸を伴うことが普通である。突然の高熱、全身の著しい倦怠感に続いて、黄疸症状が出現する。通常、肝機能は発症後1-2ヶ月で回復する。

高齢化する程、劇症肝炎の危険があるので注意が必要である。USAの資料では致死率0.3%、50歳以上では1.8%になる。1988年の上海での大流行では致死率は0.01%であった。迅速な診断と適切な治療がなされれば、致死率は一般的に考えられているより低い数値になると思われる。日浅等によれば、劇症化したA型肝炎の救命率は81%と他の成因による劇症肝炎と比べ、予後は良好である。

HAVに特異的な治療法がないのは他の急性ウイルス性肝炎と同じである。症状に応じ、入院と安静、輸液や薬物療法がとられる。

一般的にA型肝炎の確定診断は血清中のHAV特異的IgM抗体の検出でなされる。病原体が検出されるのは主として集団発生した食中毒の場合で、遺伝子検出法の結果が感染経路の特定に利用されている。

## 2-3 食中毒の特徴

患者を問診した際の調査票の集計では海産物の喫食が原因と思われるA型肝炎が大半を占め、多くは散发例である。冬から初春に多い季節性からカキの生食が原因とされている。集団食中毒の事例は、最近では2000年から2002年にかけて、寿司店と飲食店からそれぞれ、2例ずつ報告がある。飲食店の集団食中毒は汚染された輸入凍結大アサリが原因で、ノロウ

ウイルスとの重感染であった。寿司店の食中毒は感染した従業員から集団発生したと推測されている。A型肝炎は潜伏期間が約1ヶ月と長いので、原因食材の特定は一般に困難である。欧米などでは、原因不明（48%）の場合が多いが、家庭内や福祉施設での接触感染による割合（22%）も高い。海外では、汚染された食材を含むメニューがレストランやホテルで提供されて大規模な集団食中毒が起きている。原因とされる食材は汚染された青ネギ、レタス、トマト、冷凍イチゴ、冷凍ラズベリー、フルーツジュースなど、カキなどの2枚貝以外の食材もあげられていることが特徴である。

### 3. 食品の生産、加工、流通

カキの生産、加工、流通はウイルス性食中毒の最も頻度の高いノロウイルスのリスク・プロフィールで些細に述べられている。

### 4. リスク評価を行う必要性

A型肝炎の特異的な点は発病までの潜伏期間が長いこと、ウイルスが発病前から多量に糞便中に排出されるので、感染者自身が気付かぬうちに感染を拡大させる危険があることである。養殖（栽培）、収穫、輸送、貯蔵、調理等、消費者が口にするまでの全段階での衛生管理が必要である。

日本では環境衛生の向上で、HAV汚染が世界でも最も少ない地域である。集団食中毒の報告も最近では数える程しかない。環境中のHAVの検出は患者数の少ないことと合わせ、非常に困難である。通常は殆ど検出されない。輸入食材の検査では1-2%の中国産2枚貝から非常に少ない量のHAVが検出されたことがある。

経済的損失に関する日本からの報告は見あたらない。USA、Denverで起こった食品を介した集団感染事例（A型肝炎の患者数43人）での経済的損失額は80万ドルと報告されている。大半は免疫グロブリンの投与費用であった。

### 5. 現状での対策

通常の感染には高濃度のHAVを必要とすることと、日本でのA型肝炎発生状況が非常に少ないことから、現状の対策は、1) A型肝炎には不活化ワクチンが実用化されているので、食品取り扱い者、飲食店従業員への予防接種。2) 飲食店従事者、食品取り扱い者への徹底した衛生管理。3) オアアウトブレイクに対する備えとして、二次感染者を最小限に抑え

るための免疫グロブリンの備蓄。の3項が重要である。

日本では殆どは A 型肝炎の感受性者である。高濃度に汚染された食材が輸入されれば、大きな流行につながる危険は常にあることを認識したい。食材の流通機構を平素から把握しておくことも重要である。

## 6. 参考文献

Calci KR, et al. High-pressure inactivation of hepatitis A virus within oysters. *Appl Environ Microbiol* 71(2005) : 339-343.

Favero MS and Bond WW. Disinfection and sterilization. Zuckerman AJ, Thoma HC, eds. *Viral hepatitis*, London, Churchill Livingstone, pp627-635. 1998.

Fiore AE (2004) : Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis.* 38: 705-715.

Frank C, et al. Large outbreak of hepatitis A in tourists staying at a hotel in Hurghada, Egypt, 2004-orange juice implicated. *Eurosurveillance.* 10 (6), (2005).

Halliday ML, et al. An Epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J Infect Dis.* 164(1991) : 852-859.

Kiyohara T et al. The latest seroepidemiological pattern of hepatitis A in Japan. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 50(1997) : 123-131.

Purcell RH and Emerson SU. Hepatitis A virus pathogenesis and attenuation. Semler BL and Wimmer E, eds, *Molecular Biology of Picornaviruses.* ASM press, Washington DC, pp415-425. 2002.

Purcell RH, et al. Relative infectivity of hepatitis A virus by the oral and intravenous routes in 2 species of nonhuman primates. *J Infect Dis,* 185(2002) : 1668-1671

Robertson et al. Genetic relatedness from different geographical regions. *J Gen Viol* 73(1992) : 1365-1377.