

201005005A

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

A型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の
原因究明と予防対策

総括・研究分担報告書

研究代表者 野田 衛

平成23(2011)年3月

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

**A型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の
原因究明と予防対策**

総括・研究分担報告書

研究代表者 野田 衛

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

A 型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の原因究明と予防対策

野田 衛 ----- 3

II. 研究分担報告書

1. 日本における 2010 年春季の A 型肝炎の分子疫学的解析

石井 孝司 ----- 25

2. A 型肝炎の血清疫学・分子疫学とその応用

清原 知子 他 ----- 29

3. 国内における A 型肝炎の疫学情報収集

多田 有希 他 ----- 37

4. 本邦における環境中における A 型肝炎ウイルスの浸淫状況

田中 智之 他 ----- 71

5. 2010 年春季に多発した A 型肝炎の感染源の推定

野田 衛 他 ----- 79

6. 2010 年春季の A 型肝炎事例の地域別感染リスク

野田 衛 他 ----- 95

7. 2006 年以降の国外感染 A 型肝炎事例の発生動向

野田 衛 他 ----- 103

8. 各地で発生した A 型肝炎事例の分子的、疫学的解析 (研究協力報告書総括)

野田 衛 他 ----- 109

9. 国内流通の生鮮魚介類等の A 型肝炎ウイルス汚染実態調査 (研究協力報告書総括)

野田 衛 他 ----- 113

III. 研究協力報告書

1. 新潟市における A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例及び分子疫学的解析

齊藤 哲也 他 ----- 119

2. 神戸市における A 型肝炎の発生状況とその解析

飯島 義雄 他 ----- 125

3. 佐賀県における A 型肝炎事例と分子疫学的検討

増本 久人 他 ----- 129

4. 富山県における A 型肝炎発生状況

小原 真弓 他 ----- 137

5. 大阪市で認められた A 型肝炎 3 症例の分子疫学的解析、生食用カキおよび カキ食中毒事例からの A 型肝炎ウイルスの検出

入谷 展弘 他 ----- 141

6. 長野県における A 型肝炎事例の疫学的分析	吉田 徹也 他 -----	149
7. 寿司店を原因施設とする A 型肝炎ウイルス食中毒事例	田中 俊光 他 -----	155
8. 東京都における二枚貝類からの HAV 検出状況	森 功次 他 -----	163
9. 輸入生鮮魚介類からの A 型肝炎ウイルスの検出及び分子疫学的解析	山下 育孝 他 -----	167
10. 輸入二枚貝の A 型肝炎ウイルス保有調査	柴田 伸一郎 他 -----	173
11. パンソルビン・トラップ法を用いたセミドライトマト等からの A 型肝炎ウイルス検出の試み	吉田 徹也 他 -----	177
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	-----	185
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	189

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

A型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の
原因究明と予防対策

研究総括報告書

研究代表者 野田 衛

平成 23 (2011) 年 3 月

A 型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の 原因究明と予防対策

研究代表者 野田 衛 国立医薬品食品衛生研究所・食品衛生管理部 第四室長

研究要旨

2010 年春季を中心に我が国で A 型肝炎が多発し、多くの事例で食品の関与が疑われた。本研究では A 型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の原因究明を行い、予防対策に資することを目的として、A 型肝炎事例について分子疫学的解析を実施するとともに食品等の A 型肝炎ウイルス(HAV)汚染実態調査を行い、以下の結果を得た。

2010 年の A 型肝炎事例から検出された HAV の多くは、2 つの 1A のクラスターと 3A に分類され、多数を占めた 1A の一つのクラスターに属した株の多くは遺伝的に同一(1A-2010 型)であった。春季の国内感染事例の一部はこの 1A-2010 型の汚染を受けたカキによる広域的集団発生であった可能性が高く、地域別の感染リスクに差が認められた。3A による広域食中毒の可能性のある事例も認められた。1A-2010 型は 2007 年頃輸入魚介類等を介してフィリピン等から国内に持ち込まれた可能性があり、3A は海外渡航者あるいは輸入魚介類を介して韓国等から持ち込まれた可能性がある。井戸水から HAV を検出した事例、分子疫学的に二次感染や海外渡航先での感染を確認した事例も認められた。患者情報と一元化を図った分子疫学的解析結果の自治体間での共有は、各事例の疫学的関連性や感染源の推定に有用であった。2011 年 1 月～2 月に寿司店を原因施設とする自治体をまたぐ A 型肝炎食中毒が発生し、今回構築された調査・検査体制が患者間の疫学的関連性の確認等に寄与した。

国内産カキから HAV は検出されず、汚染リスクは低いと考えられたが、5 月の下水 1 検体から HAV が検出されたことから、汚染リスクは存在すると思われる。HAV 常在国からの輸入魚介類は HAV の汚染リスクがあり、それを介して持ち込まれた HAV が国内の A 型肝炎の原因となっている可能性がある。輸入半乾燥トマト等から HAV は検出されなかった。

患者多発および重症化の背景には、A 型肝炎の抗体保有率の低下が重要な要因として関与している。今後、検出率や分子疫学的解析能の向上に向けた検査法の改良が必要である。A 型肝炎多発への対応の一環として作成された「A 型肝炎簡易調査票」や「A 型肝炎症例質問票」は広域集団発生が疑われた場合に全国共通の疫学情報収集に寄与すると考えられる。

以上の結果を基に、A 型肝炎の食品衛生上の予防対策を取りまとめた。

研究分担者

田中 智之 堺市衛生研究所
石井 孝司 国立感染症研究所
清原 知子 同上
多田 有希 同上

研究協力者

齊藤 哲也 新潟市衛生環境研究所
飯島 義雄 神戸市環境保健研究所
増本 久人 佐賀県衛生薬業センター
南 亮仁 同上
野田 日登美 同上
江口 正宏 同上
原崎 孝子 同上
轟田 清典 同上
北島 正章 東京大学大学院
片山 浩之 同上
小原 真弓 富山県衛生研究所
滝澤 剛則 同上
堀元 栄詞 同上
宮田 英喜 富山市保健所
嶋尻 悟志 同上
入谷 展弘 大阪市立環境科学研究所
改田 厚 同上
関口 純一朗 同上
久保 英幸 同上
吉田 徹也 長野県環境保全研究所
宮坂 たつ子 同上
畔上 由佳 同上
内山 友里恵 同上
笠原 ひとみ 同上
上田 ひろみ 同上
長瀬 博 同上
藤田 暁 同上
斎藤 博之 秋田県保健環境研究センター

田中 俊光 千葉市環境保健研究所
横井 一 同上
森 功次 東京都健康安全研究センター
秋葉 哲哉 同上
永野 美由紀 同上
新開 敬行 同上
原田 幸子 同上
林 志直 同上
山下 育孝 愛媛県立衛生環境研究所
青木 紀子 同上
青木 里美 同上
古屋 由美子 神奈川県衛生研究所
西尾 治 愛知医科大学
柴田 伸一郎 名古屋市衛生研究所
石橋 哲也 福岡県保健環境研究所
阿部 勝彦 広島市衛生研究所
飯塚 節子 島根県保健環境科学研究所
葛谷 光隆 岡山県保健環境研究センター
田村 務 新潟県保健環境科学研究所
内野 清子 堺市衛生研究所
中島 一敏 国立感染症研究所
島田 智恵 同上
具 芳明 国立感染症研究所・実地疫学専門家コース
古宮 伸洋 同上
中村 奈緒美 同上
脇田 隆宇 国立感染症研究所
上間 匡 国立医薬品食品衛生研究所
(順不同)

A. 研究目的

A 型肝炎は患者との接触や水、食品等を介して経口的に感染するが潜伏期間が長く、感染経路は不明の場合が多い。2009 年オーストラリア等で半乾燥トマトが原因と推定される集団感染が報告され水際対策が強化された中、2010 年 3 月以降我が国で A 型肝炎患者の発生が多発し、死亡例をみるに至った。感染源は特定されていないが、多くの事例で食品の関与が疑われている。多くの患者は血清学的検査で診断されるため、分子疫学的解析が実施できなかったが、厚生労働省はそのための検体確保を地方自治体に通知したことから、実施体制が整った。

本研究では、A 型肝炎多発の要因、患者間の疫学的関連性、感染経路や食品の関与等食品衛生上の原因究明を行うことを目的に以下の研究を行う。

① A 型肝炎患者の積極的疫学調査と検出ウイルスの分子疫学的解析:患者からの A 型肝炎ウイルス(HAV)遺伝子の検出を行い、塩基配列情報を得る。全国から得られた塩基配列情報を積極的疫学調査結果とともに一元的に分析し、患者間の疫学的関連性、共通汚染源等を明らかにする。過去の国内検出株や諸外国の検出株と詳細に比較し、流行株の由来等の解明を行う。

② 食品や環境から HAV の検出を試み、食品等の汚染状況を調査する。

③ 以上を総合的に分析し、A 型肝炎の食品媒介感染症としての発生予防対策をとりまとめ、発生阻止に役立て国民の健康に資する。

B. 研究方法

1. 分子疫学的解析と食品等からの HAV の

検出

(1) 分子疫学的解析

各自治体において、医療機関の協力の下、A 型肝炎患者から糞便または血清が採取された。糞便等からの HAV の検出および遺伝子解析は地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所・ウイルス第二部で行われた。検査材料からの HAV 遺伝子の検出は、2009 年 12 月 1 日付けで医薬食品局食品安全部監視安全課長から通知された食安監発 1201 第 1 号「A 型肝炎ウイルスの検出法について」(通知法)に従い、RNA 抽出、逆転写反応等を行い cDNA を合成後、HAV ゲノムの構造/非構造蛋白コード領域の junction 部分(VP1/2A 領域)を PCR 法により増幅した。増幅 DNA の塩基配列をダイレクトシーケンス法で決定し、分子疫学的な解析を行なった。

遺伝子型の記載方法は各報告書により異なる場合があるが、本総括報告では以下のように分類して、記載する。

1A-2010 型: 遺伝子型 1A に属し、2010 年春季の HAV の半数を占め、解析領域において 100%の相同性を示した検出株

1A-2010 型類似株: 1A-2010 型に近縁の検出株

1A-2006 型: 2006 年に新潟市、滋賀県、名古屋市で検出された株が形成するクラスターに属する検出株(我が国の常在株と思われる株)

1A-その他: 1A に分類され、上記のいずれにも属さない検出株

1B: 遺伝子型 1B に属する検出株

3A: 遺伝子型 3A に属する検出株

(2) 患者の疫学情報と分子疫学的解析結果の一元的分析

分子疫学的解析結果を各自治体間や国との間で患者情報と検査情報を共有し、より精度の高い疫学調査を可能とするために開発した株名(感染症発生動向調査(NESID)の個々の報告毎に付けられているID番号(報告ID番号)や報告月、報告自治体名等を付加したもの)を用いて、分子疫学的解析結果とNESIDの報告データとの共有化を図り、種々の解析に用いた。

(3) 食品、下水等からのHAVの検出

2010年春季のA型肝炎事例の感染源(原因食品)の特定、国内で流行しているHAVの国内侵入経路の解明および食品のHAV汚染リスクの把握を目的として、主に以下の食品等を対象としてHAVの検出を試みた。

- ① 国産の生カキ等の二枚貝
- ② 輸入魚介類(エビ類, 貝類)
- ③ 輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマト
- ④ 2010年冬季を中心に発生したカキ等の二枚貝関連胃腸炎集団発生に関連した食品および患者便
- ⑤ 下水流入水等の環境材料
(食品等からのHAV検出法は、各研究分担報告書および研究協力報告書参照)

(4) 各地方で発生したA型肝炎事例の分子的、疫学的解析

各地で発生したA型肝炎事例を詳細に分析するために、地方衛生研究所の協力の下、代表的なA型肝炎事例について、分子的、疫学的に解析した。

(HAVの検出法は、各研究分担報告書および研究協力報告書参照)

2. HAVに対する抗体保有状況と患者年齢との関連性

患者の年齢分布と抗体保有率との関連性を調べるために、NESIDの患者データを用いて年齢別のヒストグラムを作成した。2003年の血清疫学調査データから2010年の年齢別抗体保有率を推定し、患者数と抗体保有率の年齢分布の関連性を調べた。

3. HAV検出法の改良

HAV検出の高感度化を図るために、通常のRT-PCR法で陰性になった抗HAV IgM抗体陽性患者由来糞便6検体を対象に抗原捕捉RT-PCRによるHAVの検出を試みた。

また、輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマトからのHAVの検出には現在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「食品中の病原ウイルスのリスク管理」研究班(研究代表者 野田 衛)で開発中の汎用的な食品からのウイルス検出法であるパンソルビントラップ法を用いた。

4. A型肝炎多発への対応の検証

食品媒介感染症としての原因食品・食材の特定に向けた疫学調査・検査体制の向上を図ることを目的として、2010年のA型肝炎多発時の対応をとおして、感染症情報センターがアラートの発出から解除までに行った疫学情報収集をはじめとする一連の対応を評価、検証した。

C. 研究結果

1. 分子疫学的解析と食品等からのHAVの検出

(1) 分子疫学解析の実施状況

2010年の患者報告は3月～5月をピーク（アラート期間は10週～27週）として、その後減少した。分子疫学的解析は4月26日の厚生労働省からの通知発出後に本格化したので、それ以前の多発時の患者についての分析はあまり行われていない。また、アラート解除後の検体採取率も減少した（清原，野田研究分担報告書）。

(2) 検出 HAV の遺伝子型とその特徴

計61株についてVP1/2A領域の塩基配列を調べた結果、2010年の検出株は遺伝子型1Aが47株、1Bが1株、3Aが13株であり、その大部分は1Aの2つのクラスターと3Aの1つのクラスターに分類された（石井研究分担報告書）。検出株の約半数を占めた1Aの1つのクラスターに属する株の大半は解析領域において100%の相同性を示した（1A-2010型）。その1A-2010型株はドイツで2007年にフィリピン帰国後に発症した患者から検出された株とも塩基配列が一致し、同国への渡航歴を持つ患者（吉田研究協力報告書）や同国の河川から検出された株と極めて近縁であることから、フィリピン等における流行株との関連性が示唆された。他の1A（1A-2006型）は2006年の国内検出株と同一クラスターを形成し、我が国の常在株である。3Aは、2008年以降韓国で流行しているHAVと同一クラスターを形成し、韓国渡航歴を持つ患者から検出された株もそこに含まれることから、韓国の流行株との関連性が示唆された。上記以外に、1Aの2つのクラスターに属さない1A（1A-その他）および1Bが検出された（石井研究分担報告書）。

(3) 各遺伝子型の月別検出状況

患者が多発した前半（3月後半～5月前半）は1A-2010型が、後半（5月後半～7月前半）は3Aが主流を占め、1A-2006型の検出が少数ながら12月まで継続した（石井，清原，野田研究分担報告書）。

(4) 検出 HAV の遺伝子型と感染源の関連性

1A-2010型が検出された患者の40%にカキの喫食歴があり、明らかにカキの喫食歴のない患者からの検出はなかったことから、カキの喫食との関連が示唆された。一方、カキの喫食と関連がない事例もあったが海外感染事例は認められなかった。5月～6月に神戸市等で発生した遺伝子的に同一か近縁な3Aによる8事例のうち3事例は、寿司（2例）、貝類の一種であるトコブシ（1例）の記載があり、魚介類との関連性が示唆された（野田研究分担報告書）。

(5) 2010年春季のA型肝炎事例の地域別感染リスク

2010年春季に多発したA型肝炎の地域別の感染リスクを把握するために、市区町村（住所地）別の患者発生数を調べた。人口100万人当りの患者数が10を超えた住所地は6住所地で、特に、広島県の3住所地、佐賀県の1住所地の発生割合が高かった。中でも、広島県の2住所地の人口100万人当りの患者数は30を超え、全国平均の約15倍以上の感染リスクがあった。人口100万人当りの患者数が4を超えた住所地で発生した患者から検出されたHAVは1A-2010型が約76%を占めた。以上から、2010年春季に一部の住所地において極めて高いA型肝炎の感染リスクがあり、A型肝炎が多発し

た地域では、1A-2010 型の被害曝露が大きかった可能性が示唆された(野田研究分担報告書)。

(6) 2006 年以降の国外感染 A 型肝炎事例の発生動向

2010 年春季に多発した A 型肝炎の主要原因である遺伝子型 1A-2010 型および 3A の HAV の国内への持ち込み経路として、海外渡航者の関与の可能性を検討した。1A-2010 型は、2010 年多発の直近(2009 年)に海外渡航者を介して持ち込まれた可能性は低い、2006 年～2008 年頃の持ち込みの可能性は否定できないと思われた。3A は、2009 年に韓国渡航歴を持つ患者が多く報告されていることから、渡航者を介して持ち込まれ、今回の多発の一翼を担った可能性が考えられた(野田研究分担報告書)。

(7) 各地における A 型肝炎の分子的、疫学的解析

① 新潟市における分析結果 A 型肝炎事例

2010 年 3 月～4 月にかけて A 型肝炎の集団食中毒が発生した。集団事例で検出した HAV の分子疫学的解析結果から、原因 HAV は他の自治体で検出された HAV と同一の塩基配列(1A-2010 型)を持っていた。疫学調査等から原因食品の一つとして海産物が考えられたが、断定はできなかった。8 月の海外渡航歴を持つ散発事例は分子疫学的解析結果から、集団事例とは関連性がないものと考えられた(齊藤研究協力報告書)。

② 神戸市における A 型肝炎事例

2010 年 3 月～4 月に発生した 8 事例のうち、検体採取が行われた 4 事例から検出さ

れた HAV は全て遺伝子型 1A(1A-2010 型)であり、同一の感染源の可能性が高いと考えられた。喫食状況の聞き取り調査から、特定の産地の生食用カキが原因であった可能性が示唆された。5 月発生 of 2 事例から検出された株はいずれも遺伝子型 3A に分類され、3 月～4 月の事例とは異なる感染源の可能性が示唆された。原因と考えられる食材は特定できなかった(飯島研究協力報告書)。

③ 佐賀県における A 型肝炎事例

2010 年 1 月～8 月に 7 名の患者が報告され、4 名から HAV が検出された。そのうち 3 例は 1A-2010 型、1 例は 1A-2006 型が原因ウイルスであった。4 月に発生した 6 名のうち 2 名はカキ(うち 1 名は 1A-2010 型検出)、1 名は刺身、生貝が感染源と推定された。他の 1 名の患者の自宅の井戸水から患者と同じ HAV が検出されたが、井戸水が感染源か否かについては明らかにできなかった。2010 年 6 月～12 月に県内の 1 下水処理場で月 1 回採取された下水流入水 7 検体について HAV 遺伝子検出を試みたが、全て陰性であった(増本研究協力報告書)。

④ 富山県における A 型肝炎事例

2010 年に 9 名の患者が報告され、7 名について検査した結果、4 名は 1A-2010 型、3 名は 3A が原因ウイルスであった。同一家族で複数の患者が発生した事例が 2 事例あり、そのうち 1 事例は 1 名から 3 名へ二次感染した可能性が高いと考えられた(小原研究協力報告書)。

⑤ 大阪市における A 型肝炎事例

2010 年の発生事例のうち 3 症例について複数の検査法で検査した結果、いずれかの方法で HAV 遺伝子が検出され、異なる遺伝

子型に分類された(1A-2006 型, 1B, 3A)。VP1/2A 領域の nested-PCR で陰性となった症例 1 および 3 は、国立感染症研究所において Antigen capture 等による再検査を実施し、陽性となった。リアルタイム RT-PCR で陽性となった症例 1 および 2 の糞便中のウイルス RNA コピー数は、それぞれ $4.8 \times 10^5/g$ 、 $1.7 \times 10^7/g$ であった。1B 検出事例は、エジプト、トルコへの渡航歴を有していた(入谷研究協力報告書)。

⑥ 長野県における A 型肝炎事例

2010 年春季に 3 例の届出があり、疫学調査の結果、3 例中 2 例は海外渡航歴があった。フィリピン渡航歴を持つ患者からは 1A-2010 型類似株、韓国渡航歴を持つ患者からは 3A の HAV が検出された。海外渡航歴のない 1 例は、発病の約 1 か月前にアサリの生塩漬けを喫食しており、検出された HAV の遺伝子型は 3A に分類された(吉田研究協力報告書)。

⑦ 千葉市における A 型肝炎事例

2011 年 1 月に寿司店を原因施設とする HAV による食中毒事例が発生した。患者便 31 検体、寿司店従事者便 34 検体、患者家族便 27 検体、寿司店の拭き取り 6 検体、及び参考食材 5 検体の計 103 検体について検査を行った結果、患者便 31 検体、寿司店従事者便 3 検体、患者家族便 1 検体の計 35 検体から HAV 遺伝子が検出され、系統解析が可能であった 34 株はすべて 1A(1A-2006 型)に分類された。患者は千葉市以外の千葉県の自治体、横浜市、東京都に及んだ。本事例の調査は継続中である(田中研究協力報告書)。

(8) 食品等からの HAV の検出

① 市販カキ、下水、二枚貝関連集団発生 の関連カキおよび患者便からの HAV 検出 状況

2010 年春季の A 型肝炎事例の感染源(原因食品)の解明を目的として、2010 年春季の冬季から春季を中心に採取された市販カキ、下水、二枚貝関連集団発生に関連カキおよび患者便から HAV の検出を試みた。その結果、カキ関連胃腸炎集団発生(カキおよび患者便)、市販カキおよび富山県、岡山県、佐賀県の下水から HAV は検出されなかった(田中研究分担報告書、増本、入谷研究協力報告書)。しかし、2010 年 5 月の A 型肝炎多発時期からやや遅れて、堺市の下水処理施設流入水 1 検体から HAV が検出された。ウイルス RNA コピー数は 5 コピー/ml であった。Polyprotein 165bp の解析で AJ299464 NOR-21/Norway_3A に 95% の相同性を有していた(田中研究分担報告書)。

② 国内産のカキ等の二枚貝からの HAV の 検出

2010 年の A 型肝炎は東京都においても患者が多く報告された。患者の喫食歴にカキの喫食歴があるものが多くみられたことから、東京都における市販の生カキおよび集団胃腸炎事例に関連して得られた二枚貝類について HAV 遺伝子の検索を試みた。その結果、供試した 183 検体から HAV は検出されなかった(森研究協力報告書)。

また、神戸市で 2010 年 1 月に採取した国産生食用カキ 8 検体および大阪市で 2010 年 12 月初旬に市販されていた国産生食用カキ 9 ロットについて調査したが、HAV は検出されなかった(飯島、入谷研究協力報告書)。

③ 輸入生鮮魚介類からの HAV の検出

2010年春季のA型肝炎事例の主要原因ウイルスである遺伝子型1A-2010型のHAVはフィリピンでの流行株との関連性が示唆されている。2010年春季のA型肝炎事例の感染源(原因食品)の解明, 1A-2010型の国内侵入経路としての関与の可能性およびHAV汚染リスクの把握を目的として, フィリピン等からの輸入魚介類(エビ, 貝類)を対象としてHAVの検出を試みた。また, 過去に輸入魚介類から検出されたHAVの塩基配列を比較した。その結果, 2010年9月~11月に採取された輸入生鮮魚介類47件のうちフィリピン産のエビ(ブラックタイガー)1件(2.1%)からHAVが検出された。検出HAVの遺伝子型は1A(1A-2006型)であった。一方, 2007年のフィリピン産ブラックタイガーから検出されたHAVは1A-2010型と塩基配列では99.5~99.6%, アミノ酸配列では100%一致し, 極めて近縁であった(山下研究協力報告書)。

2010年のA型肝炎事例には韓国で流行している3Aによる感染事例の報告もある。そこで, 国内流通の輸入貝類のHAVの汚染リスクを把握することを目的として, 中国および韓国から輸入されたハマグリおよびアサリからHAVの検出を試みた。その結果, 輸入ハマグリがHAVを保有している可能性が示唆された(柴田研究協力報告書)。

④ 輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマトからのHAVの検出

2009年オーストラリアおよび欧州で半乾燥トマトによるA型肝炎の集団発生があったことから, 輸入半乾燥トマト20検体および乾燥トマト6検体からパンソルビントラップ法により検出を試みたが, 全て陰性であった(吉田研究協力報告書)。

2. HAVに対する抗体保有状況と患者年齢との関連性

2010年のA型肝炎の患者は50歳代をピークとして抗体保有率の低い20歳~69歳が全体の87.1%(298/342)を占めた。20歳未満は抗体保有率が低いにも関わらず, 患者発生数は少なかった(清原研究分担報告書)。

3. HAV検出法の改良

今回試みたモノクローナル抗体による抗原捕捉RT-PCR法により, 通知法で陰性であった6検体中3検体(50%)がHAV陽性となった(清原研究分担報告書)。

4. 積極的疫学調査

NESIDのA型肝炎報告数において, 通常とは異なる増加が認められると判断された期間(2010年第10週~27週)に, 国立感染症研究所・感染症情報センターにおいて, NESIDをとおりA型肝炎の報告があった自治体に対して, 積極的な疫学調査および分子疫学的解析のための検体採取を依頼した。また, 得られた疫学データは可能な限りNESIDのデータに反映するように各自治体に依頼した。分子疫学的解析を担当する国立感染症研究所ウイルス第二部および国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部並びに厚生労働省関係課(結核感染症課, 監視安全課食中毒被害情報管理室)との情報の共有化をメール等で図った。各自治体への情報提供は, 結核感染症課および監視安全課食中毒被害情報管理室をとおりアラート情報を随時提供するとともに, 感染症週報として適時患者発生状況の情報提供を行った(多田研究分担報告書)。

D. 考察

1. 2010年のA型肝炎の食品衛生上の原因究明

(1) 2010年のA型肝炎事例の原因ウイルス

分子疫学的解析の結果、2010年のA型肝炎事例は、1A-2010型(約40%)、3A(約20%)および1A-2006型(約20%)が主流で全体の約80%を占め、その他として1A-2010型類似株、1A-その他および1Bが原因ウイルスであったことが判明した。1A-2006型は2006年以降我が国に常在していると考えられる遺伝子型であるのに対し、1A-2010型および3Aは我が国での検出はほとんどなかった。このことから、従来我が国でA型肝炎の原因となっていた1A-2006型に加え、新たに1A-2010型および3A型が関与したことがA型肝炎の多発の要因と考えられた(石井研究分担報告書)。

主要3遺伝子型について検出時期をみると、1A-2010型は3月～5月に、3Aは5月後半から6月に集中して検出されたのに対し、1A-2006型は12月(2011年1月)まで検出されたことから、1A-2010年型および3Aには多発時期に単一暴露が起こった可能性が示唆された。特に、検出HAVの約40%を占めた1A-2010型は解析領域において100%の相同性を示したことから同じウイルスに由来すると思われる、その可能性が高い(石井、清原、野田研究分担報告書)。

(2) 感染源の推定

国内感染事例について、NESIDの患者情報と分子疫学的解析結果を一元化して分析した結果、全国で検出された1A-2010型は遺伝子的に同一であること、患者発生が国内感染事例に限られ、かつ発生時期が3月

～5月に集中していたこと、および患者の半数近くにカキの喫食歴があることなどから、2010年春季に多発したA型肝炎事例の一部は、1A-2010年型の汚染を受けた広域的な集団発生である可能性が高いと考えられた(野田研究分担報告書、斎藤、飯島、増本研究協力報告書)。しかし、2010年を中心として採取した市販カキ等からHAVを検出することはできず(田中研究分担報告書、森、入谷研究協力報告書)、カキを感染源としてウイルス学的に明らかにすることはできなかった。一方、1A-2010型検出事例においても、カキ以外の食材が感染源として推定される事例もあり、必ずしもすべての1A-2010型感染事例がカキによる広域事例であったとは考えにくく、二次感染も含め、その他の感染源による事例も存在していたものと考えられる(野田研究分担報告書)。

一方、5月～6月に神戸市等で発生した遺伝子的に同一か近縁な3AによるA型肝炎8事例のうち3事例は、寿司(2例)および貝類の一種であるトコブシ(1例)が推定感染源として記載されていた。後述するように3Aは韓国で流行している株であり、これらの事例は韓国等から輸入された3Aに汚染を受けた魚介類が広域的に流通したために発生した可能性が示唆された(野田研究分担報告書)。

長野県においてアサリの生塩漬けが原因と推定される3Aによる事例が報告されている(吉田研究協力報告書)。

佐賀県で発生したA型肝炎患者1例の自宅の井戸水から、患者由来株と同じ塩基配列を持つHAV(1A-2010型)が検出された。当該井戸水は飲用水を含めて生活用水として利用されていた。しかし、井戸水が患者か

ら汚染された可能性もあり、感染源として特定するには至らなかった(増本研究分担報告書)。

富山県で患者1名から家族3名に二次感染を起こした事例が確認された(小原研究協力報告書)。

海外渡航歴を持つ患者においては、分子疫学的に渡航先の感染を確認できた(吉田、入谷研究協力報告書)。

2011年1月～2月に千葉市の寿司店を原因施設とする大規模な HAV 食中毒事例が発生した。患者由来株と同じ塩基配列を持つ HAV が調理従事者から検出されたことから、調理従事者からの二次汚染の可能性はあるが、感染源等は調査中であり、現時点では明らかでない(田中研究協力報告書)。

(3) 遺伝子型 1A-2010 型および 3A の HAV の国内侵入経路

分子疫学解析結果から、遺伝子型 1A-2010 型はフィリピンでの流行株との関連が、また 3A は 2008 年以降韓国で流行している株と近縁であることが明らかとなっている(石井研究分担報告書)。両ウイルスの国内侵入経路として、常在地で感染した海外旅行者等のヒトを介する場合と常在地から輸入される魚介類を介する場合が想定されるため、その両方の侵入経路の可能性について検討した。

1A-2010 型については、フィリピン渡航歴を持つ A 型肝炎事例は 2006 年～2008 年が渡航先別で上位 2 位～3 位を占めていたが、2009 年は 1 名であったことから、2010 年の流行直前(2009 年)に海外渡航者を介して持ち込まれた可能性は低く、それ以前(2006 年～2008 年)に持ち込まれた可能性は否定で

きないと考えられた(野田研究分担報告書)。一方、輸入食品を介しての持ち込みに関しては、2010 年 9 月に採取したフィリピン産のエビ(ブラックタイガー)1 検体から遺伝子型 1A に属する HAV が検出されたが、2010 年春季の流行株とは異なり、2007 年にフィリピンから輸入されたブラックタイガー2 検体から検出された HAV は 1A-2010 型と塩基配列で 99.5%以上、アミノ酸配列で 100 一致し、極めて近縁であった(山下研究協力報告書)。以上の結果から、1A-2010 型は流行の直前に国内に持ち込まれたのではなく、2007 年頃に輸入魚介類あるいは海外渡航者を介して持ち込まれた可能性があると考えられた。

一方、3A は、2006 年以降毎年多くの韓国渡航歴を持つ A 型肝炎患者が報告され、とりわけ 2009 年は 12 名(全海外渡航例の 31%)と多くの患者発生があったことから、渡航者を介して持ち込まれ、2010 年春季の報告増加に関与した可能性は否定できないと思われた(野田研究分担報告書)。2010 年 12 月に購入した韓国産のアカガイから HAV の検出を試みたが、明らかに陽性の結果は得られていない(柴田研究協力報告書)ものの、前述の寿司、トコブシ(野田研究分担報告書)、アサリ(吉田研究協力報告書)を推定原因食品とする遺伝子型 3A の HAV による A 型肝炎が発生していることを併せて考えると、食品を介しての 3A の持ち込みの可能性も否定できない。

(4) 1A-2010 型 HAV の二枚貝の汚染経路

国産カキが 1A-2010 型の汚染を受けたとする直接的な根拠は得られていない。しかし、上述のように国内産カキから HAV は検出されず、また、養殖カキの主要な汚染源である

下水で1例から3Aが検出されたに過ぎなかった(田中研究分担報告書)ことから、1A-2010型HAVによるカキの汚染があった場合、広域的な海域での汚染ではなく、ごく限られた海域での汚染もしくは陸揚げ後の汚染であったものと推察される。

(5) 2010年のA型肝炎患者の地域別感染リスク

HAVの汚染を受けた食品により広域的に患者が発生した場合、患者の感染リスク(発症率)は、食品の流通・販売の有無、消費量、喫食形態(加熱の有無等)等に依然すると考えられる。そこで、2010年春季のA型肝炎の地域的感染リスクを詳細に把握するために、市区町村(住所地)別の患者発生状況を分析した。その結果、広島県の2住所地および佐賀県の1住所地において患者発生率が高く、特に広島県の2住所地の人口100万人当たりの発生率は全国平均の15倍以上であった。また、患者が多発した住所地では、患者発生は2月～5月に集中し、原因ウイルスは1A-2010型が76%を占めた。これらのことから、2010年春季で多発したA型肝炎事例は、一部の地域に極めて高い感染リスクがあり、1A-2010型の被害曝露が大きかったものと考えられた(野田研究分担報告書)。

2. 食品のHAV汚染実態調査

(1) 国産カキ等の二枚貝

HAVはノロウイルスと同様に患者の糞便中に排出されたウイルス粒子が下水を経由し、海域に至り、カキ等の二枚貝の中腸腺に蓄積される。従って、二枚貝はA型肝炎の発生地域ではHAVの汚染リスクがあり、そのリ

スクの程度はA型肝炎の発生率に影響を受ける。また、2010年のA型肝炎の多発に際し、カキの喫食歴を持つ患者が少なからず報告された。そこで、国内産カキ等についてHAVの汚染実態調査を実施したが、いずれの検体からもHAVは検出されなかった。このことから国内産カキのHAVの汚染リスクは低いものと考えられた(田中研究分担報告書、森、入谷研究協力報告書)。しかしながら、カキの主要なHAVの汚染源である下水(2010年5月に堺市で採取された検体)から遺伝子型3AのHAVが検出された(田中研究分担報告書)ことからカキがHAVに汚染されるリスクは存在するものと考えられる。事実2002/03年冬季に国産市販生食用カキからHAVが検出されている(入谷研究協力報告書)。堺市で2010年5月に検出された3AのHAVは系統樹からみると同年5月に大阪市や神戸市等のA型肝炎患者から検出された3Aに近縁であることから、2010年のA型肝炎患者の糞便に由来すると思われる。2010年にA型肝炎患者が多発したことから、下水を介してカキ養殖海域がHAVに汚染される可能性が高まる危険性は否定できず、2011年春季のA型肝炎の発生状況に注目する必要がある。

(2) 輸入魚介類

今回の調査で、フィリピン産のエビ(ブラックタイガー)1検体からHAVが検出され(山下研究協力報告書)、また、中国産のハマグリからも確定はできていないが、HAV陽性が疑われる結果が得られている(柴田研究協力報告書)。過去の調査においても、検出率は高くないものの、フィリピン、中国、インドネシアなどの輸入魚介類からHAVが検出され

ている。前述のように 2007 年フィリピン産ブラックタイガーから検出された HAV は 1A-2010 型と極めて近縁であったことに加え、2006 年中国産アカガイから検出された HAV が 2006 年の国内検出株等と近縁であった。これらのことから、HAV 常在国からの輸入魚介類は HAV の汚染リスクがあるとともに、輸入魚介類を介して国内に持ち込まれた HAV が国内での A 型肝炎事例の原因となっている可能性が示唆された(山下研究協力報告書)。

(3) 輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマト

2009 年オーストラリアおよび欧州で半乾燥トマトを原因食品とする A 型肝炎の集団発生があったことから、輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマト計 26 検体から HAV の検出を試みた。調査検体数の問題もあるが、これらの食品から HAV は検出されず、HAV の汚染リスクは低いものと考えられた(吉田研究協力報告書)。

3. A 型肝炎多発と重症化の背景

世界的にみて我が国の A 型肝炎の発生は極めて少ない。それに伴い国民の抗体保有率は年々減少傾向を示し、2010 年の 50% 抗体保有率は 60 歳代と推察される。そのため、患者の年齢層は高齢化傾向にあり、2010 年の患者の半数近く(45%)は 50 歳以上であった。患者多発の背景として、この抗体保有率の低下は重要な要因である。

また、A 型肝炎は小児期の感染では不顕性感染を起こしやすく、加齢とともに重症化する傾向にある。事実、今回の流行でも 20 歳未満は抗体保有率が低いにもかかわらず患者発生数は少なく、死亡例を含め劇症肝

炎の発生割合は 2.5%(236 例中 6 例)で、これまでの報告と比較して極めて高かった¹⁾。今後さらに抗体保有率の低下に伴い、患者数の増加、患者の高年齢化および症状の重症化が危惧される(清原研究分担報告書)。

3. HAV 検出法の改良

今回試みたモノクローナル抗体による抗原捕捉 RT-PCR 法により、通知法で陰性であった患者検体の 50%から HAV を検出し、検査精度の向上が認められた(清原研究分担報告書)。

一方、他の報告でも A 型肝炎と診断された患者(IgM 抗体陽性)において通知法で HAV が検出されない例や通知法以外の PCR 法で検出され、通知法で検出されない例が少なからず認められたことから、今後 HAV 検出 PCR 法の高感度化が必要である。

4. 分子疫学的解析の有用性と問題点

多くの研究分担報告書および研究協力報告書に記載されているとおり、HAV の塩基配列情報の共有化や患者情報と分子疫学的解析結果の一元化は、各地域で発生する A 型肝炎の疫学的関連性の把握や感染源の特定に重要な役割を担った。2011 年 1 月～2 月に千葉市の寿司店を原因施設とする大規模な HAV 食中毒事例が発生した。同時期に千葉市以外の千葉県の自治体、横浜市、東京都で A 型肝炎患者が発生し、これらの患者と千葉市食中毒事例との関連性の確認に分子疫学的解析が重要な役割を担った。自治体間での疫学情報および分子疫学的データの共有体制が行政対応に活かされた貴重な事例であると考えられる(田

中研究協力報告書)。

一方、現在の通知法、特に Nested PCR 法では増幅産物が 280bp 程度であり、株間の異同性を調べるには、塩基配列情報が不足していると考えられる。疫学的関連性をより正確に分析するためには PCR 法の高感度化とともに、分子疫学的解析能(標的領域を長くするなど)の向上も必要である。

5. A 型肝炎多発への対応の検証

これまで A 型肝炎では通常症例毎の症例調査が実施されていることはほとんどなく、対応の一環として今回初めて作成した、「A 型肝炎簡易調査票」は感染症情報センターにおいて広域集団発生の可能性を判断する際に、また「A 型肝炎症例質問票」は個々の自治体での症例調査時に、また、広域集団発生が疑われた際に全国共通の疫学情報収集のための共通調査票ともなるものと考えられ、活用が望まれる。各関係部局の協力体制が整えられたこと、各自治体との情報交換の経験は、今後同様の発生が疑われた場合の迅速な対応に繋がる大きな収穫であった(多田研究分担報告書)。

以上の研究結果を受け、A 型肝炎の食品衛生上の予防対策を以下のとおり取りまとめた。

A 型肝炎の食品衛生上の予防対策

1. カキ等二枚貝の対策

HAV は、ノロウイルスと同様に患者の糞便中に排出されるため、下水等を介して、カキ等の養殖海域に至り、カキ等の二枚貝の消化管に蓄積されるリスクがある。また、陸揚げ

後も作業従事者や洗浄水等を介して HAV が汚染されるリスクがある。従って、カキ等の二枚貝については、養殖海域の汚染防止および陸揚げ後の汚染防止の両面の対策が必要である。

(1) 養殖海域の安全性確保

① カキ等二枚貝の HAV 汚染実態の把握

我が国において、A 型肝炎患者発生は極めて少ないため、HAV が下水等の環境中に存在するリスクは低いと考えられるが、そのリスクの程度は明らかでない。従って、カキ等の HAV の汚染実態調査を行い、HAV 汚染リスクを明らかにする必要がある。

② ノロウイルス対策の推進

環境中において、HAV はノロウイルスと同様の挙動を示すと考えられることから、ノロウイルスのモニタリング強化などノロウイルス対策の推進により、A 型肝炎対策も付随的に強化されることが期待される。ただし、A 型肝炎の発生時期には明確な季節変動はなく、一年を通して患者発生がみられる。そのため、ノロウイルスのモニタリングでは HAV の汚染の指標には必ずしもならない点を考慮する必要がある。

③ 糞便由来ウイルスのモニタリング手法の開発

HAV 等の食品媒介ウイルスの検査(遺伝子検査)では必ずしも感染性ウイルスを検出しているわけではないため、食品の HAV 汚染に伴う健康被害起因リスクを正確に把握することができない。また、カキを媒介食品とするウイルスはノロウイルス、HAVをはじめサポウイルス、アストロウイルスなど様々である。そのため、ヒト糞便に由来する感染性を持つ種々のウイルスの汚染に伴う健康被害起因

リスクを把握する新たな手法を開発する必要がある。

④ A 型肝炎の患者発生に関する情報の共有化

感染症発生動向調査に基づく A 型肝炎の届出に関する情報は、地方自治体においては感染症部局で扱われているが、当該情報を食品衛生部局および農林水産部局と共有し、患者多発等により養殖海域の HAV 汚染リスクの危険性が生じた場合、速やかに対策が取れる体制を構築する必要がある。

(2) 陸揚げ後の汚染防止対策

① 作業従事者からの汚染防止対策

「2.食品取扱者」の項目参照。

② 浄化用水、洗浄用水からの汚染防止対策

陸揚げ後のカキの洗浄、浄化に使用する水は、HAV の汚染がないものを使用する。

2. 食品取扱者

我が国における 2010 年の 50%抗体保有率は 60 歳代と考えられ、それ以下の年齢層では抗体保有者は少なく、多くの食品取扱者が A 型肝炎に感受性である。A 型肝炎に感染した食品取扱者は、①2～7 週間(平均 1 カ月)の潜伏期にも糞便中にウイルス粒子を排出する、②不顕性感染を起こす場合がある、③症状回復後もしばらくの間ウイルスを排出する、等の理由から、自らが食品を汚染するリスクがあり、食品取扱者からの食品の二次汚染防止対策が必要である。②、③はノロウイルスと同様であるが、①は本疾患に特徴的であり、特に重要な点である。

(1) ワクチン接種

A 型肝炎はワクチンにより予防が可能であることから、食品取扱者は A 型肝炎ワクチンの接種が推奨される。特に、寿司店を原因施設とする A 型肝炎の食中毒がこれまで少なからず発生していることから、寿司店における食品取扱者に対しては、ワクチン接種の指導が強く望まれる。

(2) 手洗いの励行等ノロウイルス対策に準じた衛生管理の徹底

HAV はノロウイルスと同様に糞便中に大量のウイルス粒子が排出されることから、手洗い、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒などノロウイルス対策に準じた衛生管理の徹底が必要である。

(3) HAV 常在国への渡航時および帰国後の予防対策

食品取扱者が HAV 常在国等に渡航する場合、A 型肝炎ワクチンの接種を受けることが望ましい。HAV 常在国では、生水や生の野菜・果物など加熱せずに供される食品の摂取は控え、HAV の感染防止に努める。HAV に感染していた場合、1 カ月程度は糞便中にウイルス粒子を排出し、食品を汚染するリスクがあるので、帰国後食品を取り扱う場合は手洗い等の衛生管理を特に徹底する必要がある。

3. 生鮮魚介類等の輸入食品の衛生管理

HAV 常在国から輸入される魚介類(エビ、二枚貝等)は HAV に汚染されているリスクが一定の割合で常に存在している。また、諸外国においては、レタス、青ネギ、イチゴ等の生鮮野菜や果物による A 型肝炎の発生が報告されている他、半乾燥トマトなど加工食品

による集団発生も報告されている。これらのことから、輸入食品は A 型肝炎の食品衛生上考慮すべき重要な食品である。

(1) HAV 常在国からの輸入生鮮魚介類の生食の制限

HAV 常在国から輸入される魚介類に関しては加熱調理用に供し、寿司等の生での喫食は避ける必要がある。また、そのことを包装に明示する必要がある。

(2) 交差汚染防止対策

HAV 常在国から輸入される魚介類は、専用の調理器具を使用するなど、他の食品への交差汚染の防止対策を講じた上で取り扱い、当該調理器具等は使用后、加熱等により消毒および洗浄を十分に行う必要がある。

(3) 輸入食品の HAV 汚染に関する情報収集

海外での A 型肝炎の発生動向に関する情報収集を行い、速やかに対策が取れる体制を構築する必要がある。

4. 調査・検査体制の強化

現在全国で発生している A 型肝炎事例の多くは感染源や原因食品などは不明である。これらの事例に対して食品衛生上の対策を講じるためには、A 型肝炎の調査・検査体制を強化し、その実態を把握することが肝要である。

(1) A 型肝炎患者の疫学調査体制の強化

NESFD, V-Nus Net 等を活用した疫学調査結果や分子疫学解析結果の共有化等による自治体間の連携、共通調査票に基づく

正確な喫食調査、および症例対照研究等により、散発性 A 型肝炎事例の疫学調査体制を強化し、個々の A 型肝炎事例の原因食品や疫学的関連性を明らかにできる体制を構築する必要がある。

(2) HAV 平常時サーベイランスの強化

現在、HAV の平常時サーベイランスはほとんど実施されていないため、患者報告数増加時における原因ウイルスの特徴付けが困難な状況にある。従って、平常時から、①A 型肝炎患者、②HAV 常在国等からの魚介類等の輸入食品、③下水等環境における HAV のサーベイランスを実施し、検出ウイルスの遺伝子型の動向把握に努め、分子疫学的解析の基盤となるデータを蓄積する必要がある。

(3) HAV 検査法の改良

現在の HAV 検査法の検出感度は十分なものではなく、また、患者間の疫学的関連性の有無を調べるための分子疫学的な識別能力も十分なものではない。これらのことから、HAV の検出法の高感度化と分子疫学的識別能の向上を図り、検査体制を強化する必要がある。

5. その他

(1) HAV の食中毒原因物質としての明文化

食品衛生法の基づく食中毒事件の届出に際し、HAV は「その他のウイルス」として取り扱われている。食中毒原因物質としての位置付けや A 型肝炎による食中毒の発生頻度や特徴を明確にするために、HAV を独立した食中毒原因物質として取り扱い、報告、集計を行う必要がある。