

(2) A 型肝炎の感染リスクに関する情報提供

A 型肝炎患者が激減した我が国においては国内産のカキを中心とした魚介類よりも、HAV 常在国からの輸入魚介類の汚染リスクがはるかに高い。正確な喫食調査を行うためにも、A 型肝炎の感染リスク等に関する正しい情報を国民に提供し、健康被害防止に向けた知識向上に努める必要がある。

(参考文献)

1) A 型肝炎 2010 年第 1～28 週(2010 年 7 月 21 日現在), IDWR 第 12 巻第 28 号, 2010 年

E. 結論

1. 分子疫学的解析

- 2010 年の A 型肝炎事例は海外から持ち込まれたと考えられる 1A-2010 型と 3A, および国内の常在株(1A-2006 型)の HAV が主な原因ウイルスであった。
- 4 月～5 月の患者が急増した時期の国内感染事例の一部は、1A-2010 型 HAV 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いと考えられた。ただし、カキから HAV を検出することはできなかった。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などから国内に持ち込まれた可能性が示唆された。3A は韓国で 2008 年以降流行している株と近縁で、韓国への海外渡航者あるいは韓国からの輸入魚介類を介して持ち込まれた可能性がある。
- 各地で発生した代表的な A 型肝炎事例

(食中毒事例, 死亡例を伴う事例, 家族内の二次感染事例, 患者家庭の井戸水から HAV を検出した事例, 海外感染事例等)について取りまとめた。

- 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、A 型肝炎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 月に千葉市で寿司店を原因施設とする大規模食中毒事例が発生し、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。

2. 食品の HAV 汚染実態調査

- 国内産のカキから 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。しかし、5 月の下水 1 検体から HAV が検出されたことから、汚染のリスクは存在すると思われる。
- フィリピン産のエビ(ブラックタイガー)1 検体から HAV を検出した他、中国産ハマグリが HAV 陽性の可能性があった。過去においてもフィリピン、中国、インドネシア産の魚介類から HAV が検出されており、HAV 常在国からの輸入魚介類を介して国内に持ち込まれ、国内の A 型肝炎の原因となっている可能性が考えられた。
- 輸入半乾燥トマトおよび乾燥トマトから HAV は検出されなかった。

3. その他

- 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。

- 検査法の改良に取り組んでいるが、さらなる検出率や分子疫学的解析能の向上に向けた改良が必要である。
- A 型肝炎多発への対応の一環として作成した「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などにおいて全国共通の疫学情報収集に寄与すると考えられる。
- 今回の A 型肝炎多発への対応をとおり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つながると考えられる(事実、2011 年 1~2 月の千葉市の事例対応に活かされた)。

(謝辞)

本研究は A 型肝炎の多発に際し、検体の採取や疫学情報の聴取等にご尽力いただいた全国の医療機関および地方自治体担当部局の関係各位並びに HAV 検査を担当された地方衛生研究所の先生方の協力をいただいたことにより実施することができました。関係した研究者を代表して心より感謝申し上げます。

共同研究者

三上稔之(青森県), 山崎彰美(柏市), 篠原美千代(埼玉県), 清水英明(川崎市), 宇宿秀三(横浜市), 長岡宏美(静岡県), 岡村雄一郎(長野市), 楠原一(三重県), 近野真由美(京都市), 奴久妻聡一(神戸市), 川西伸也(姫路市), 榊原啓子(岡山市), 榎本義正(福山市), 岡本玲子(山口県), 世良暢之(福岡県), 川本大輔(福岡市), 上村晃秀(鹿児島県)

F. 研究発表

1. 論文発表

- 齊藤哲也, 山本一成, 宮嶋洋子, 田邊純一:A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例, 病原微生物検出情報, 31(10), 291-292, 201
- 野田 衛: 食品媒介性ウイルス感染症の現状と対策, 食と健康, 8-18 (2010)
- 野田 衛: 食品媒介性ウイルス感染症の現状と課題, 衛生の友, 41,2 (2010)
- 野田 衛: 食品中のウイルスの制御に関する国際動向, 日本食品微生物学会雑誌, 27(2), 68-74 (2010)
- 野田 衛, 石井孝司, 片山和彦, 多田有希, 中島一敏, 島田智恵, 中村奈緒美, 岡部信彦, 田中 誠, 熊谷優子: 自治体間における A 型肝炎ウイルスの分子的, 疫学的データの共有体制 (V-Nus Net Japan) の構築: その目的と意義, 病原微生物検出情報, 31(10), 289-291 (2010)
- 入谷展弘, 久保英幸, 改田厚, 関口純一郎, 後藤薫, 長谷篤, 齊藤武志, 石黒正博, 鎌倉和哉, 吉田英樹, 清原知子, 石井孝司, 野田衛: 大阪市で認められた A 型肝炎 3 症例について, 病原微生物検出情報, 31(10), 296-297 (2010)
- 入谷展弘, 改田厚, 久保英幸, 阿部仁一郎, 西尾治, 後藤薫, 長谷篤: 市販生食用カキにおけるノロウイルスおよび A 型肝炎ウイルス汚染調査(2006-2007~2009-2010 シーズン), 大阪市立環境科学研究所報告 調査・研究年報 平成 21 年度版 第 72 集, 7-12 (2010)

- 増本久人, 南 亮仁, 野田日登美, 江口正宏, 原崎孝子, 鶴田清典, 北島正章, 片山浩之, 清原知子, 石井孝司, 野田 衛: A 型肝炎ウイルス検出事例の分子疫学的検討—佐賀県, 病原微生物検出情報, 31(10), 292-294 (2010)
- 石井孝司, 清原知子, 吉崎佐矢香, 佐藤知子, 脇田隆字, 中村奈緒美, 島田智恵, 中島一敏, 多田有希, 野田衛, 三上稔之, 齊藤哲也, 山崎彰美, 埼玉県衛生研究所, 清水英明, 宇宿秀三, 長岡宏美, 吉田徹也, 岡村雄一郎, 小原真弓, 柴田伸一郎, 楠原一, 近野真由美, 入谷展弘, 奴久妻聡一, 川西伸也, 榊原啓子, 榎本義正, 岡本玲子, 世良暢之, 川本大輔, 増本久人, 上村晃秀: 2010 年春季に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析, 病原微生物検出情報, 31(10), 287-289 (2010)
- 吉田徹也, 宮坂たつ子, 畔上由佳, 内山友里恵, 笠原ひとみ, 上田ひろみ, 長瀬博, 藤田暁, 石井孝司, 野田衛: 長野県における A 型肝炎事例の疫学的分析. 病原微生物検出情報, 31(10), 294-295, 2010.
- Tetsuya Yoshida, Tatsuko Miyasaka, Yuka Azegami, Yurie Uchiyama, Hitomi Kasahara, Hiromi Ueda, Koji Ishii, Mamoru Noda: Investigation of epidemiology and HAV genomes regarding three hepatitis A infections that occurred in April –May, 2010. Jpn J Infect Dis, (submitted).
- 野田 衛, 片山和彦, 石井孝司, 岡智一郎, 多田有希, 山下和予, 三瀬敬治, 吉澄志磨, 植木 洋, 林 志直, 山崎匠子, 小原真弓, 吉田徹也, 小林慎一, 中田恵子, 入谷展弘, 三好龍也, 阿部勝彦, 山下育孝, 糸数清正, 中村奈緒美, 島田智恵, 岡部信彦: 塩基配列情報共有化の食品媒介ウイルス感染症の疫学調査への応用, 第 31 回日本食品微生物学会学術総会, 大津市, 11/11 (2010)
- 入谷展弘, 改田厚, 久保英幸, 阿部仁一郎, 西尾治, 後藤薫, 長谷篤: 市販食用カキにおけるノロウイルスおよび A 型肝炎ウイルス汚染調査(2006-2007 ~2009-2010 シーズン), 平成 22 年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部ウイルス部会総会, 奈良(2010.9.17)
- 石井孝司, 清原知子, 吉崎佐矢香, 脇田隆字, 島田智恵, 中村奈緒美, 多田有希, 野田 衛: 2010 年に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析, 第 58 回日本ウイルス学会, 平成 22 年 11 月, 徳島
- 三浦正義, 金田尚, 橋本郁夫, 中川裕康, 西浦可祝, 樋上義伸, 高櫻明子, 小原真弓: A 型肝炎の家族発症. 第 300 回日本小児科学会北陸地方会, 石川県, 平成 22 年 12 月 12 日
- 斎藤博之, 東方美保, 岡智一郎, 片山和彦, 田中智之, 野田 衛: 食品検体のノロウイルス検査のためのパンソルビン・トラップ法の開発と拡大適用, 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島市, 11/8 (2010)

2. 学会発表

- N. Nakamura, T. Shimada, Y. Tada, N. Okabe, T. Kiyohara, K. Ishii, M. Noda: Diffuse outbreak of hepatitis A suspected by national case based surveillance in Japan, 2010, International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Vienna(Austria), 2/6 (2011)
- Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Shimada C., Nakamura N., Tada Y., Noda M. and Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok, Thailand, February 17-20, 2011.
- Ishii K. Surveillance of hepatitis A virus in Japan. Research Forum for the Tohoku-RITM Collaborating Research Center for Emerging and Reemerging Infectious Diseases. Manila, Philippines, December 10, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

その他:なし

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

研究分担報告書

石井 孝司
清原 知子
多田 有希
田中 智之
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」
研究分担報告書

日本における 2010 年春季の A 型肝炎の分子疫学的解析

研究分担者 石井孝司 (国立感染症研究所ウイルス第二部・室長)

研究要旨: 日本での A 型肝炎患者数は 2007 年以降非常に低いレベル (150 人/年程度) で推移していたが、2010 年は 3 月から全国各地で A 型肝炎が多発し、最終的には年間 342 人の患者発生を見た。本研究では、全国の地方衛生研究所と共同で、A 型肝炎患者の糞便または血清から A 型肝炎ウイルス(HAV)ゲノムの配列を決定し、流行状況を分子疫学的に解析した。その結果、今年の流行株は genotype 1A の 2 つのクラスターと 3A の 1 つのクラスターに大部分が分類されることが判明した。本年に A 型肝炎が多発した理由は、従来日本に常在していた株に加え、東南アジア由来と考えられる株が新たに日本で流行し、また韓国で大流行した株も一部日本に侵淫してきたためであると考えられた。

A. 研究目的

日本での A 型肝炎患者数は 2007 年以降非常に低いレベル (150 人/年程度) で推移していたが、2010 年は 3 月から全国各地で A 型肝炎が多発したため、3 月 26 日に国立感染症研究所感染症情報センターからアラートが発出された。また厚生労働省は、4 月 26 日付健感発第 0426 第 2 号・食安監発 0426 第 4 号「A 型肝炎発生届受理時の検体の確保等について」により、各自治体宛に A 型肝炎の発生届を受理した場合の分子疫学的解析を目的とする患者の糞便検体の確保と積極的疫学調査の実施を依頼した。感染症情報センターのまとめでは、2010 年の A 型肝炎患者数は最終的には 342 人に達した。

我々は、感染症情報センター、国立医薬品食品衛生研究所、および全国の地方衛生研究所と共同で、A 型肝炎患者からウイルス(HAV)ゲノムの検出を試み、得られた塩基配列情報を基に分子疫学的な解析を行った。

B. 研究方法

A 型肝炎患者の便乳剤または血清から RNA を抽出し、平成 21 年 12 月 1 日に医薬食品局食品安全部監視安全課長より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」に従い、HAV ゲノムの構造/非構造領域の junction 部分の配列を RT-PCR 法により増幅後決定した。これらの配列を過去のデータベースと比較し分子疫学的な解析を行なった。

倫理面への配慮: 取り扱うすべての DNA および病原性微生物に関しては適切な封じ込めレベルの実験施設で取り扱われる。各種研究材料の取り扱い及び組換え DNA 実験は、適切な申請を行い承

認を受ける。

C. 研究結果

現在までに合計 61 株について配列解析を行なった。その結果、今年の流行株は genotype 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ることが判明した。(図 1)

D. 考察

1A のクラスターの 1 つ (1A-1、オレンジで示した部分) は 2006 年に日本で滋賀、新潟などで小流行した株と類似しており、また同じクラスターに属する株が 2001 年から継続して検出されていることから、少なくとも 10 年程度前から日本に常在していた株と推定される。

一方、1A のもう 1 つのクラスターに属する株 (1A-2、赤で示した部分) は解析を行なった株の過半数を占め、非常に均一性が高く、しかも 2007 年にドイツで確認された株(HAV-DE-2007/08-196、1A-2 中に紫で示した株。ここでは GM2007 と呼ぶ) と同一の配列であった。GM2007 は 2007 年にフィリピンへ旅行し帰国直後に急性肝炎を発症した 11 歳の女兒から得られた株である。また、このクラスターに属する日本の患者の中には、フィリピンからの帰国直後に発症した事例が 2 例あった。本クラスターはフィリピンとの関連が示唆されることから、データベースよりフィリピンの河川水、下水由来の HAV 配列を取得して系統樹解析を行なった結果、これらの配列の一部は本クラスターに属していることが判明した。以上の結果から、本クラスターに属する 1A 株は、フィリピンの HAV と関連があることが強く示唆された。

日本において、従来 Genotype 3A に属する HAV の報告は非常に少なかったが、本年は 30% 近くが

3A に分類されている。韓国においては、2000 年以降の HAV の主要な genotype は 1A であったが、2008 年から急性 A 型肝炎の大流行が発生しており、2009 年には患者数は 15231 人、2010 年の 32 週までの患者数は 4766 人に達している。この大流行の際にドミナントな genotype が 1A から 3A に移行していることが報告された。2010 年に日本で検出された 3A の株 (3A、青で示した部分) は、この韓国で大流行した 3A 株と同じクラスターに属しており、韓国での流行との関連が示唆された。

Genotype 1B が検出された患者 (図に緑で記載) は、エジプト、トルコなど中近東地域への旅行から帰国直後に発症しており、旅行先での感染が示唆される。トルコ産のセミドライトマトが原因と見られる genotype 1B の A 型肝炎の流行が、フランス、オランダ、オーストラリアなどで発生しており、中近東地域で主流と見られる HAV と本事例の遺伝子型が一致していることも旅行先での感染を示唆する。

また、遺伝子型の推移を図 2 に示した。1A-2 に分類される検体は、3 月後半から 5 月前半をピークとして 5 月後半まで検出され、それ以降は検出されていない。配列の均一性が高いこととあわせ、このクラスターに属する株は同一の感染源から何らかの理由で全国に拡散して広域流行をおこし、二次的な拡大はせずに収束したものと推定される。また、3A は 4 月後半から検出されはじめ、5 月前半をピークとしてゆるやかに発生数を減少させていた。本株は前述のように韓国との関連が深いと考えられ、韓国から継続して流入し日本に常在する可能性に注意を払う必要がある。

E. 結論

本年に A 型肝炎が多発した理由は、従来日本に常在していた株に加え、GM2007 と同一配列である株が新たに日本で流行し、また韓国で大流行した株も一部日本に侵淫してきたためであると考えられた。GM2007 類似株が全国で多発していた原因と、この株の由来についてさらに解析を進める予定である。

今回の研究により、日本での A 型肝炎の流行状況についてかなり詳細に解析することができた。分子疫学的解析の有用性を示す結果であり、今後もこのようなサーベイランスシステムを継続していくことは極めて重要であると考えられる。

共同研究者

清原知子、吉崎佐矢香、佐藤知子、脇田隆宇 (感染研ウイルス 2 部) 島田智恵、中村奈緒美、多田有希 (感染研感染症情報センター) 野田 衛 (国立衛研食品衛生管理部)

三上稔之 (青森県) 齊藤哲也 (新潟市) 山崎彰美 (柏市) 篠原美千代 (埼玉県) 清水英明 (川崎市)

宇宿秀三 (横浜市) 長岡宏美 (静岡県) 吉田徹也 (長野県) 岡村雄一郎 (長野市) 小原真弓 (富山県) 柴田伸一郎 (名古屋市) 楠原一 (三重県) 近野真由美 (京都市) 入谷展弘 (大阪市) 奴久妻聡一 (神戸市) 川西伸也 (姫路市) 榊原啓子 (岡山市) 榎本義正 (福山市) 岡本玲子 (山口県) 世良暢之 (福岡県) 川本大輔 (福岡市) 増本久人 (佐賀県) 上村晃秀 (鹿児島県)

F. 研究発表

1. 石井孝司、清原知子、吉崎佐矢香、脇田隆宇、島田智恵、中村奈緒美、多田有希、野田 衛 : 2010 年に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析、第 58 回日本ウイルス学会、平成 22 年 11 月、徳島
2. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Shimada C., Nakamura N., Tada Y., Noda M. and Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok, Thailand, February 17-20, 2011.
3. Ishii K. Surveillance of hepatitis A virus in Japan. Research Forum for the Tohoku-RITM Collaborating Research Center for Emerging and Reemerging Infectious Diseases. Manila, Philippines, December 10, 2010.

G. 知的所有権の取得状況 なし

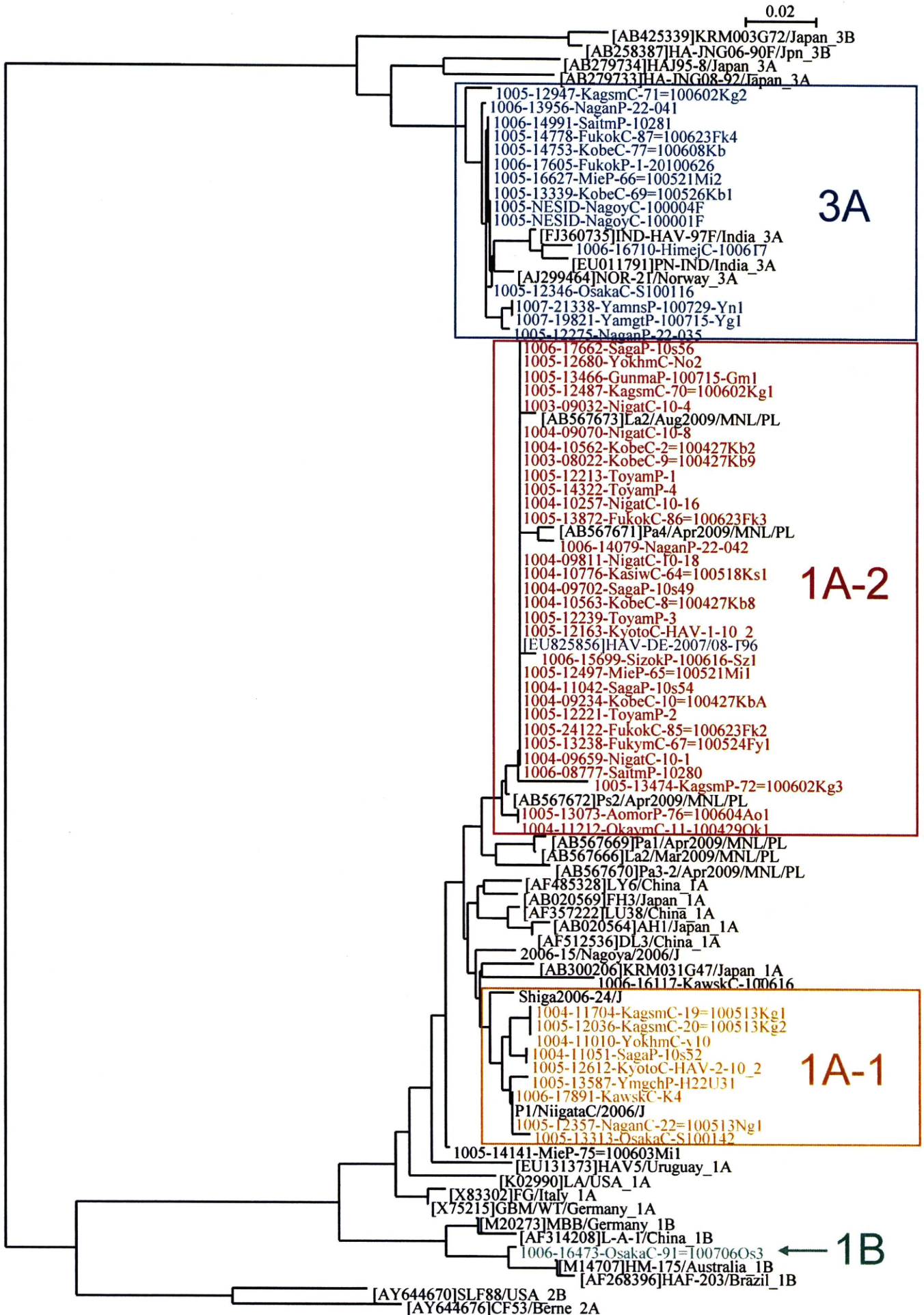


図1: 2010年春期に日本で流行したHAV遺伝子の系統樹解析

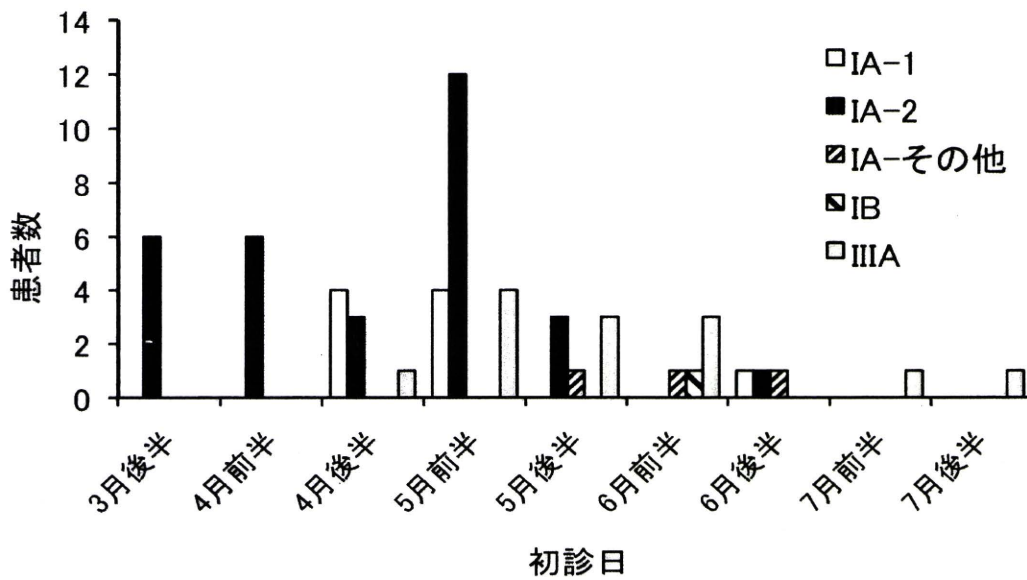


図2. 遺伝子型の推移

遺伝子型別集計

遺伝子型	検体数	渡航歴がある検体
IA-1	13	2 (インドネシア、タイ/カンボジア)
IA-2	31	2 (フィリピン)
IA-その他	3	1 (ペルー/ボリビア)
IB	1	1 (エジプト/トルコ)
IIIA	13	1 (韓国)
合計	61	5

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策」

研究分担報告書

A 型肝炎の血清疫学・分子疫学とその応用

研究分担者 清原 知子（国立感染症研究所ウイルス第二部）

研究協力者 石井 孝司、脇田 隆宇

（国立感染症研究所ウイルス第二部）

中島 一敏、島田 智恵、中村 奈緒美、多田 有希

（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨：2010 年 3 月からの A 型肝炎流行をうけて、2010 年の患者発生状況、流行期の分子疫学解析および検査精度向上の検討を行った。日本では抗体保有率の低下に伴う患者の高年齢化、重症化が危惧されてきたが、今回劇症例、死亡例が報告され、データ上のリスクが現実のものとなった。今流行は従来日本ではまれな株が主流を占め、海外からの輸入食材などを介した A 型肝炎ウイルスの持ち込みや、流通による拡散による“Diffuse Outbreak”が示唆された。A 型肝炎の予防には、ハイリスク群へのワクチン推奨だけでなく、恒常的なサーベイランス、発生状況の把握と情報共有、二次感染対策・再発防止指導が望まれる。

A. 研究目的

A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (HAV) の経口感染で伝播する急性肝炎である。口から入った HAV は肝臓で増殖し、糞便中に排出される。潜伏期間は約 1 ヶ月で、発症前からウイルスの排出が始まり、患者は無自覚のうちに感染を広げる恐れがある。また、発症した時には感染から 1 ヶ月経過しており、聞き取りも感染源の調査も困難である。HAV 感染は患者との直接接触や、ウイルスに汚染された飲食物を介して広がる。

A 型肝炎は予後良好であるが、回復に 1-2 ヶ月を要し、社会経済的な損失の大きな疾病である。

HAV 常在地では多くの人が小児期に感染して不顕性感染のまま抗 HAV 抗体を獲得する。衛生環境の改善とともに流行が減少する一方で抗体を持たない HAV 感受性者が蓄積し、HAV に感染するリスクが増えていくというパラドックスが成立する。

我が国は世界的に見て、もともと A 型肝炎の少ない国の一つである。1990

年の大流行を最後に患者数は減少し、近年の患者報告数は年間 150 人程度で推移していた。

しかし、2010 年 3 月から顕著な患者数の増加が認められ、劇症肝炎及び死亡例も報告された。

今回の A 型肝炎流行を把握し、今後の A 型肝炎対策に役立てるため、本研究では以下の 3 点について検討した。

目的 1: 我が国における A 型肝炎発生状況と血清疫学の相関。

目的 2: 患者が多発した 2010 年 3 月～7 月における患者報告状況と対応、分子疫学による HAV 流行状況の把握。

目的 3: 患者検体からの HAV 検出感度向上。

B. 研究方法

材料:

- 感染症法に基づく感染症発生動向調査 (The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID) において 2010 年に報告された A 型肝炎患者データ (NESID 患者データ)
- 地方衛生研究所 (地衛研) 及び国立感染症研究所 (感染研) から報告された遺伝子型別データ 61 検体。本報告書における遺伝子型は病原微生物検出情報 (IASR 31: 287-289, 2010) に従い以下のように分類した。

IA-1; 日本で従来検出されている遺伝子型 IA、IA-2; 2010 年に流行した遺伝子型 IA、IB; 遺伝子型 IB。日本での報告は多くが海外持

ち込み例、III A; 2008 年から韓国で流行している遺伝子型 III A。

- 通常の RT-PCR で陰性になった抗 HAV-IgM 陽性患者由来便検体 6 検体
- 抗 HAV 抗体を固相化した 96well プレート。単クローン抗体は遺伝子型 1 A, 1B, 3B full particle, 3B empty particle を免疫源とする抗体を 1 種類ずつ混合して使用した。
- 抗原回収用尿素溶液

方法 1: NESID 患者データから年齢別ヒストグラムを作成した。2003 年の血清疫学調査データ (Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. Kiyohara T et al. Microbiol Immunol 51: 185-191, 2007) をもとに、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を検討した。

方法 2: 2010 年 3 月から 7 月の患者増加に伴う遺伝子型別の実施状況、流行株の変遷を検討した。

方法 3: 複数の抗 HAV 単クローン抗体を組み合わせた抗原捕捉 RT-PCR を試みた。抗体を固相化した 96well プレートに各検体の 10% 便乳剤を加え 4°C で一晚静置した後、抗体に結合した HAV を尿素溶液で回収した。回収液中の HAV を RT-PCR (定法) で検出した。

(倫理面への配慮)

本研究では、感染症にもとづく情報を取り扱うが、特定の研究対象者は存在

せず、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究成果

結果1：図1及び表に示したように、患者の多くは抗体保有率の低い20～69歳に集中していた。患者の年齢分布は年々上昇し、2010年は50歳以上が患者の半数近く（45.3%）を占めた（図2）。

結果2：患者報告総数と遺伝子型別実施検体数の推移を図3に示した。3月26日に感染研感染症情報センターから患者増加のアラートが発出されてから遺伝子型別実施検体数が報告総数を反映するまで一ヶ月程度のタイムラグが見られた。

患者発生は43都道府県から報告され、このうち約半数の22都道府県で遺伝子型別が実施された。しかしながら、患者発生数と遺伝子型別実施頻度は必ずしも一致しなかった（図4）。

遺伝子型別の結果を時系列（初診日）にそって見ていくと、5月前半までIA-2が優勢で、その後徐々に流行株はIII Aに置き換わった（図5）。遺伝子型別実施検体における両遺伝子型が占める割合を比較すると、3月前半から5月前半までの2ヶ月間はIA-2が67.5%、III Aが12.5%を占め、5月後半から7月前半の2ヶ月間はIA-2が25%、III Aが43.8%と割合が逆転していた。日本で従来報告されていたIA-1は流行とは無関係に発生し、8月以降はIA-1のみ検出された。いずれの遺伝子型も地域集積性は認められなかった。

結果3：抗原捕捉RT-PCRは6検体中3検体からHAVを検出した。

D. 考察

日本では抗HAV抗体保有率の低下に伴い、感染リスクの増大と患者の高年齢化が進んでいる。2010年の流行では患者は抗体保有率が低い世代のうち、20-60代に集中していた。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かった。若年齢層は不顕性感染の割合が高く、また、生もの等の摂食機会が成人に比べ少ないことも理由の一つと考えられる。抗体保有率が高い70歳以上の患者は少なかった。

HAV感受性者（抗体陰性者）が増加し、中高年齢層に及ぶにつれて患者年齢も上昇していく。1991-1993年の50歳以上の患者割合は約15%であったが2010年は45.3%と約半数近くを占めるようになった。A型肝炎は予後良好な疾病であるが、加齢とともに重症化する傾向がある。今後更に抗体保有率が低下すると患者の増加、高年齢化、重症化が危惧される。

A型肝炎の予防にはワクチンが有効である。患者が少ない70代以上の抗体保有率は約80%以上であることから、社会全体の抗体保有率が80%以上であればA型肝炎が健康問題として社会に与える影響は少なくなると考えられる。しかしながら、今現在任意ワクチンであるA型肝炎ワクチンで急速な接種率の向上、80%以上の維持は困難である。ワクチンによる予防は個人予防、特にハイリスク群（流行地への渡航者、患者家族、医療関係者、肝臓に基礎疾患を持つ者等）や、感染を広げる恐れ

ある調理者等への推奨にとどまり、現実的な予防は発生状況の監視と早期対策によるところが大きい。

A型肝炎は感染症発生動向調査の4類感染症に分類され、全数報告が義務づけられているが、病原体サーベイランスの対象になっておらず、積極的な調査はほとんど実施されてこなかった。2010年3月からの患者増加を受けて3月26日に国立感染症研究所感染症情報センターから患者増加のアラートが発出された。4月26日には厚生労働省から「A型肝炎発生届受理時の検体の確保等について」が出され、患者検体の確保と積極的疫学調査の実施が各自治体に依頼された。アラートは第27週(7月11-17日)に解除されたが積極的疫学調査の依頼はその後も続いている。今回、患者増加が突然であったこと、本来サーベイランス対象ではなく準備が必要であったことなどから、遺伝子型別の実施数が全報告数を反映するようになったのは5月前半からであった。流行の実態把握のため、更に迅速な調査体制が望まれる。また、遺伝子型別において、検体の確保はもちろん、RT-PCRのHAV検出効率をあげることも重要である。今回試みたモノクローナル抗体による抗原捕捉RT-PCRは通常のRT-PCRで陰性になった患者検体の50%からHAV検出可能であり、精度の向上が見込まれた。

遺伝子型別は患者が報告された43都道府県のうち半数近くで実施されたが、検体数が多くても遺伝子型別が実施されていない、もしくは実施割合が低い

地域もあった。家族感染などの集団発生では積極的な調査が行われるが、散发例や、流行初期に患者が発生した地域では通常の届出で終わる傾向が見受けられた。

遺伝子型は、3月から5月にかけてIA-2が優勢で、これと置き換わるように、5月後半からIII Aが増加した。いずれのタイプも従来日本で報告されていたメジャーな遺伝子型とは異なる(IASR 31: 287-289, 2010)。

残念ながら原因食品の特定まで至った件はなかったが、

- ほとんどの患者が散发例
- IA-2もIII Aも地域集積性が認められなかった
- どちらも従来日本では報告が少なく、海外で常在、または流行を引き起こした株であった。
- それぞれほぼ同じシーケンスが各地の患者から同時期に検出された
- 渡航歴の無い患者が大部分を占めていた

などから、今回の流行が汚染された輸入食品または海外感染患者によるウイルスの持ち込みとそれに関連する汚染食品の流通網を介したDiffuse Outbreakであることが強く疑われた。

E. 結論

日本におけるA型肝炎は発生頻度が少なく、今回の流行も含めて、2010年の患者報告数は342件であった。しかし、近年150人程度で推移していた我が国の水準から考えるとほぼ2倍増で、重症例、死亡例も報告された。

日本のA型肝炎は散発例が多く、流行実態の把握が困難である。しかしながら、今回、積極的疫学調査の一環として遺伝子型別を実施すると各地域の患者は主に、二つの遺伝子型による同時多発のDiffuse Outbreakであることが明確になった。Diffuse Outbreakは散発例の集積であるため実態が掴みにくい。速やかに状況を把握するために、医師の届出義務の周知徹底、患者発生動向を反映したアラート発出、アラートから調査開始のタイムラグを短くすることが望まれる。

該当無し

遺伝子型別は流行の動向を掴む有効な手段であった。更に有効性を増すためには以下の改善が望まれる。

- 報告数、発生地域を反映した遺伝子型別の実施
- 検体（患者、食品、環境）からの検出効率の向上
- 研究所、保健所間の情報共有、NESFD、V-nus net の活用

抗体保有率が低く、感染リスクが身近な我が国では、ハイリスク群へのワクチン接種推奨に加えて、恒常的なサーベイランス、発生状況の把握と情報共有、二次感染対策・再発防止指導が重要である。

F. 研究発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

確保等について」がだされ患者検体の確保と積極的疫学調査の実施を依頼した。

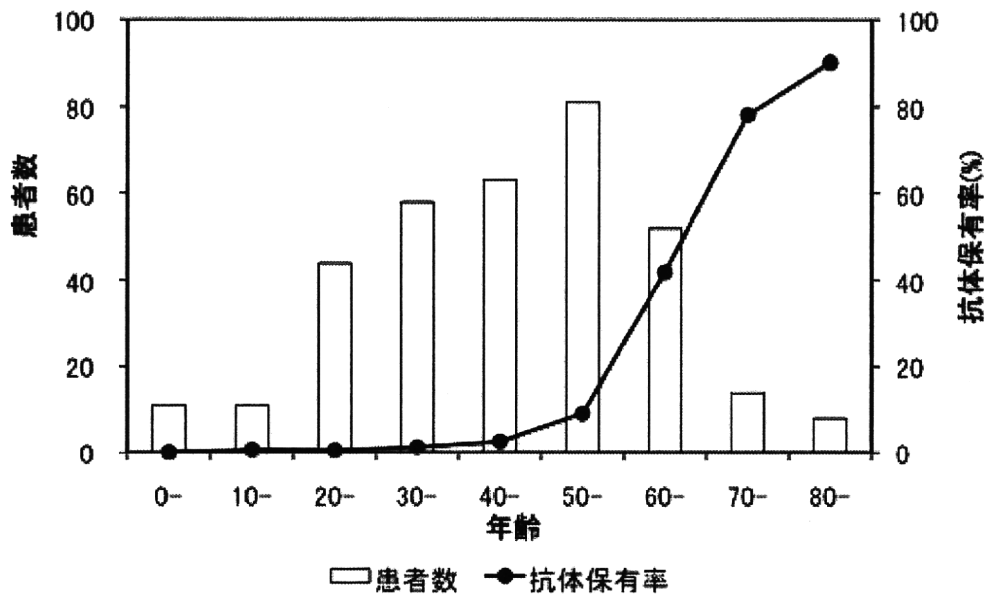


図1. 2010年A型肝炎患者数と抗体保有率

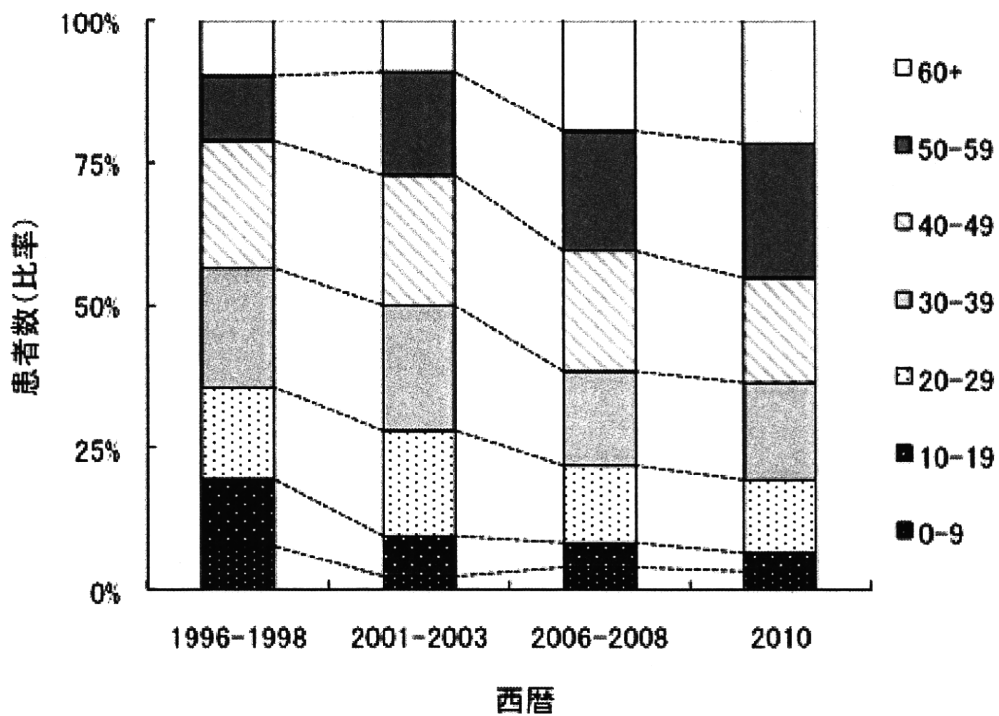


図2. A型肝炎患者の年齢分布

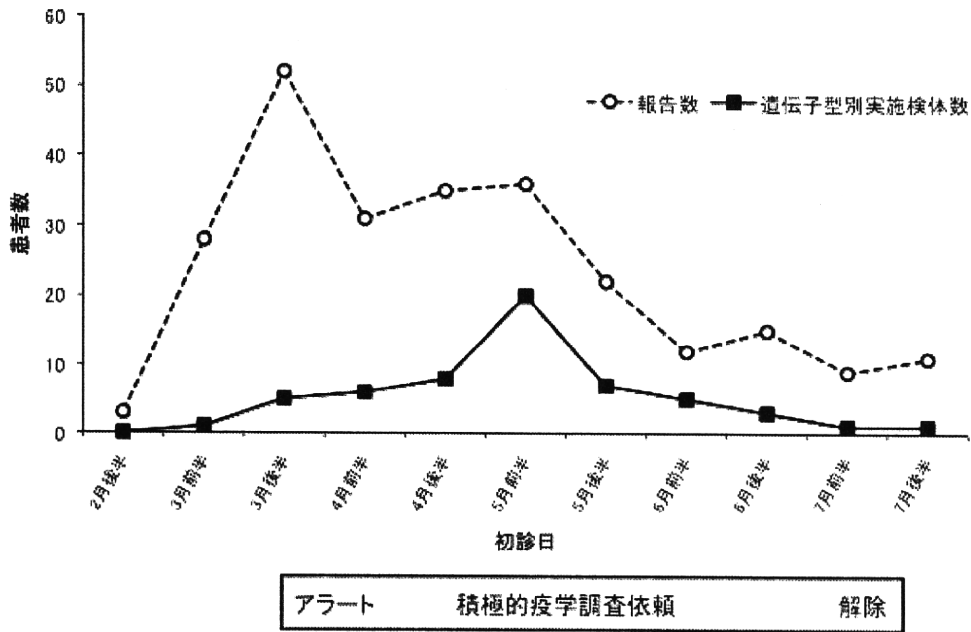


図3. 患者報告総数及び遺伝子型別実施検体数の推移

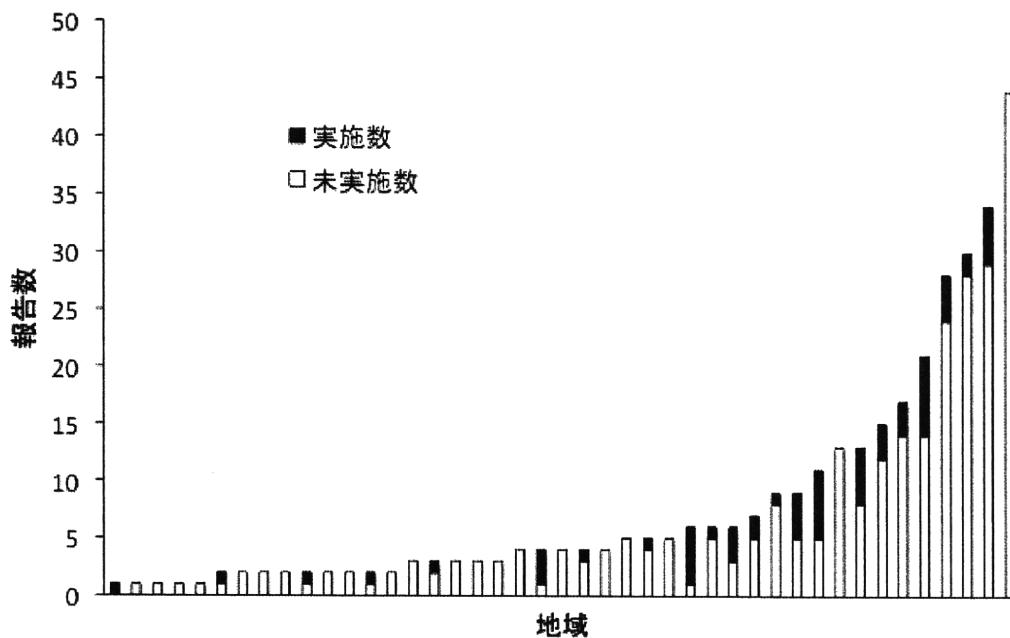


図4. 各地域の遺伝子型別実施状況

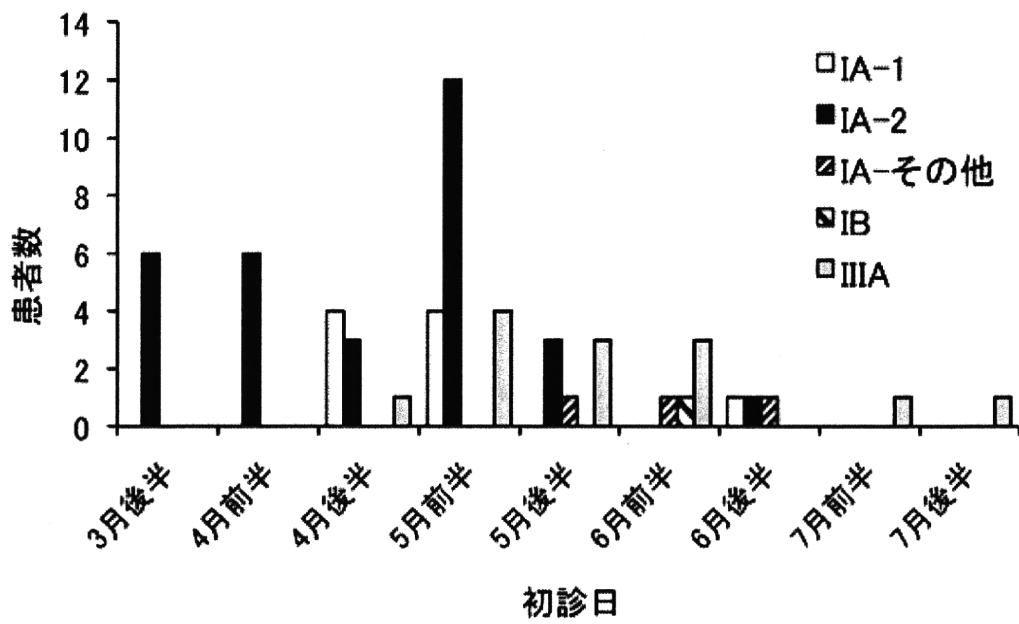


図5. 遺伝子型の推移

表. A型肝炎患者の年齢分布
(2010年)

年齢	患者数
0-9	11
10-19	11
20-29	44
30-39	58
40-49	63
50-59	81
60-69	52
70-79	14
80-89	6
90+	2
Total	342

感染症発生動向調査
(2011年2月4日現在)

平成 22 年度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)

「A型肝炎についての食品媒介感染症としてのアプローチ」

研究分担報告書

国内におけるA型肝炎の疫学情報収集

研究分担者 多田 有希(国立感染症研究所・感染症情報センター)
研究協力者 中島 一敏(国立感染症研究所・感染症情報センター)
研究協力者 島田 智恵(国立感染症研究所・感染症情報センター)
研究協力者 中村奈緒美(国立感染症研究所・実地疫学専門家コース)
研究協力者 具 芳明(国立感染症研究所・実地疫学専門家コース)
研究協力者 古宮 伸洋(国立感染症研究所・実地疫学専門家コース)
研究協力者 清原 知子(国立感染症研究所・ウイルス第二部)
研究協力者 石井 孝司(国立感染症研究所・ウイルス第二部)
研究協力者 野田 衛(国立医薬品食品衛生研究所・食品衛生管理部)

研究要旨：

A型肝炎多発時における集団発生の確認と原因究明のために必要な疫学情報の収集方法、ウイルスの分子疫学的解析との連動方法について検討した。

2010年春季に発生した全国的なA型肝炎報告数増加の際に、通常を逸脱した増加といえるか、全国的集団発生の可能性があるか、共通感染源の可能性があるかを確認して対策を講ずるための対応が必要となった。国立感染症研究所感染症情報センターでは、厚生労働省(結核感染症課及び監視安全課食中毒被害情報管理室)を通じて全国関係部署に対し報告数増加のアラート発出、広域(全国的)集団発生を確認するために各自治体から患者情報収集、病原ウイルスの分子疫学的解析のために各自治体へ国立感染症研究所ウイルス第二部への検体送付依頼、食中毒被害情報管理室と連携し感染源特定のための情報収集、ウイルス第二部・国立医薬品食品衛生研究所への患者情報提供、経時的な発生状況の発信、アラート解除の判断などを行った。対応の一環として今回作成した2種類の調査票〔A型肝炎広域集団発生確認のための調査票と、感染源特定のための調査票〕は、今後もA型肝炎症例の疫学情報収集に有用と考えられる。今回は、原因食品・食材の特定には至らなかったものの、ウイルス学的に報告数増加の要因が明確になった。また、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。

A. 研究目的

わが国において、A型肝炎は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関す

る法律(感染症法)」の4類感染症に分類され、無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が診断した医師に義務付けられ、感

感染症発生動向調査として、その発生動向が把握されている。

感染症発生動向調査において、国立感染症研究所感染症情報センター（以下、感染症情報センター）は、中央感染症情報センターとして、全国の自治体から報告される患者情報の集計・分析・公開を行っている。感染症発生動向調査では、自治体間での届出内容の詳細までは共有されていないことから、全国からの届出内容を確認し、自治体間に跨る発生を探知することは、中央感染症情報センターの担う役割の大きなものの一つといえる。

本研究は、2010年のA型肝炎多発時の対応を通して、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し、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する。

B. 方法

感染症発生動向調査の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10～27週）に、感染症情報センターが行った一連の対応を振り返り、特に疫学情報収集と、収集された情報の発信及びウイルスの分子疫学的解析との連動について、評価・検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、感染症にもとづく情報を取り扱うが、万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 結果

感染症情報センターの主な対応を以下に示す。

また、対応状況を関係機関〔国立感染症研究所ウイルス第二部（以下、ウイルス第二部）・国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部（以下、国立衛研）・厚生労働省）の対応と共に、時系列に（表）に示した。

1. 発生状況に関する判断（アラート発出、広域集団発生疑い、アラート解除）

感染症発生動向調査における2010年のA型肝炎報告数は、第10週（3月8日～14日）以降に急増した。2006～2009年の週別報告数から算出した、週別平均報告数3.68、標準偏差（幾何平均によるもの）2.37から、週毎の報告数のベースラインは6前後と設定され、第10週8例、11週（3月15～22日）21例と2週間連続してこれを超える症例が報告されたことから、通常とは異なる発生状況と判断した。

その後、第10～13週（3月29日～4月4日）までの報告62例の住所地は福岡県12例、広島県11例、東京都10例など17都府県となっており、広域集団発生が疑われる状況にあると判断した。

第26週（6月28日～7月4日）0例、第27週（7月5～11日）5例の報告となり、2週連続して設定したベースラインを超えない報告数となり、第27週にアラート体制解除と判断した。

2. 厚生労働省への情報提供

3月26日、厚生労働省結核感染症課・医薬食品局監視安全課に宛てて、「A型肝炎の

Diffuse Outbreak に関する注意喚起情報 (Alert)」を文書にして送り、情報提供した。このことにより、全国自治体の感染症担当部局及び食品衛生担当部局の双方へ、直接、確実な情報提供がなされた。以降、この更新として、さらに4回の情報提供を行った。厚生労働省への情報提供は、地方感染症情報センターにも逐次提供した。

情報提供と各段階に応じた提言の送付を継続する中、4月26日には、結核感染症課、監視安全課が「A型肝炎感染症対策の進め方検討会」を、関係者を召集し開催した。この検討を受け、同日付けで「A型肝炎発生届受理時の検体の確保等について」を厚生労働省健康局結核感染症課長・医薬食品局食品安全部監視安全課長の連名で各自治体に対し発出し、A型肝炎の発生届を受理した場合の、ウイルス株の分子疫学的手法による解析のための患者の糞便検体の確保および感染症対策主管部(局)及び食品衛生主管部(局)の間で連携による感染症法第15条に基づく積極的疫学調査の実施を依頼した。この通知により、従来病原体サーベイランスの対象ではなく検体確保の根拠のなかったA型肝炎の検体確保が円滑となり、全国的広域散发事例としての国全体での対応であることが明確化された。

3. 疫学情報収集と検体確保依頼(患者報告自治体への問い合わせ)

4月7日から、国内感染事例として報告がなされた各自治体の地方感染症情報センターへ、Eメール、電話により、症例情報の収集(届出内容の確認、喫食情報など感染源特定に関する調査状況と結果、重症化

の有無など)を行った。4月7日以降に報告された全症例と、第10週(3月8日診断)以降のもので、複数の症例報告がある自治体の症例を遡りの問い合わせ対象とした。

保健所は腸管出血性大腸菌感染症等の細菌性腸管感染症や食中毒調査には精通しているものの、A型肝炎の散发例に対する調査は通常実施されないこともあり、必要な調査項目について質問を受けることが少なくなかった。その際には、3月26日付の「A型肝炎のDiffuse Outbreakに関する注意喚起情報(Alert)」に添付した簡易版の症例調査票(案)、4月22日付け「A型肝炎のDiffuse Outbreakに関する更新情報-2」に添付した症例調査質問表(案)を紹介した。追加して得られた情報等は、可能な限り、感染症サーベイランスシステム(NESID)のデータ入力に反映するように、当該自治体に依頼した。これは、情報を残す上で、また情報を一元化し自治体と共有する上でも重要であった。

症例の情報収集に併せて、1例毎に検体採取依頼を行った。採取方法はウイルス第二部からの指導に従い紹介し、送付等についてはウイルス第二部に繋いだ。A型肝炎は感染症発生動向調査において、病原体サーベイランスの対象疾患となっていなかったことから依頼開始当初は躊躇する自治体もあったが、4月26日付の通知「A型肝炎発生届受理時の検体の確保等について」が出されて以降は依頼もしやすく、対応が良好となった(注:その後、2011年1月14日の感染症発生動向調査実施要綱の改正により対象疾患に変更された)。