

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
経口感染する肝炎ウイルス（A 型、E 型）の感染防止、遺伝的多様性、および
治療に関する研究
平成 23 年度分担研究報告書

国立病院急性肝炎共同研究班における A 型肝炎、E 型肝炎の動向

研究分担者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター 治療研究部 部長

研究要旨:1980 年～2011 年の期間に実施した国立病院機構 33 施設での急性肝炎の全国調査において、輸血後肝炎を除く散発性急性肝炎として、4,599 例が登録された。

A 型肝炎の登録症例数は 1,618 例であった。A 型肝炎の発生は、1983 年（162 例）と 1990 年（187 例）の流行以後、減少傾向にある。直近の 5 年間では、2007 年から 2009 年の 3 年間は毎年 10 例未満の発生数で、2010 年は 21 例とやや増加し、2011 年は 6 例の発生数であった。従来本邦では 1 割に満たなかった subgenotype IIIA 型感染が、2009 年以降約 3 割の頻度で発生していた。

E 型肝炎は、非 ABC 型急性肝炎の登録症例 1,261 例中、保存血清のある 983 例を対象として HEV-IgM 抗体と HEV-IgG 抗体を測定し、両抗体陽性をもって診断した。983 例中、E 型肝炎は 59 例（6.0%）であった。非 ABC 型急性肝炎に占める E 型肝炎の発生頻度は、2000 年以前では 1.7%～3.4%であったが、2000 年代においては 10%を越えている。

<研究協力者>

玉田陽子（国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター、流動研究員）

石橋大海（国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター、臨床研究センター）

A. 研究目的

経口感染する A 型肝炎ウイルスおよび E 型肝炎ウイルスによる急性肝炎の発生動向を明らかにするため、定点観測的におこなわれている急性肝炎流行調査のデータをもとに検討をおこなった。

B. 研究方法

全国 33 施設の国立病院急性肝炎共同研究班参加施設において 1980 年～2011 年に散発性ウイルス性急性肝炎として登録された症例は 4,599 例で、A 型 1,618 例、B 型 1,322 例、C 型 398 例、非 ABC 型 1,261 例であった。

診断は、A 型は IgM-HA 抗体陽性、B 型は HBsAg 陽性および IgM-HBc 抗体陽性、C 型は HCV-RNA 陽性、非 ABC 型は上記のいずれも陰性を確認しおこなった（ただし、薬物、アルコール、自己免疫性肝炎、非肝炎ウイルス性肝炎（EB、CMV、

HSV など）は散発性ウイルス性急性肝炎の登録からは除外した）。E 型肝炎は、非 ABC 型のうち発症後 3 ヶ月以内の保存血清が存在した 983 例を対象に、ELISA 法にて HEV-IgG 抗体、HEV-IgM 抗体を測定し、両抗体陽性であることを判定基準とした。重症度の分類では、PT 値 40%以下かつ脳症 I 度までを重症型、PT 値 40%以下かつ脳症 II 度以上を劇症型、それ以外を通常型とした。

A 型肝炎は、年次別に発生数の集計をおこなった。2005 年～2011 年の発症例は、血清サンプルを用いて、VP1/2A junction 領域 168 塩基における系統樹解析をおこない、HAV subgenotype を決定した。

E 型肝炎は、年次別に発生数の集計をおこなった。血清サンプルを用い、ORF1 領域の 326 塩基における系統樹解析をおこない、HEV genotype を決定した。

期間を、1980 年代（1980～1989）、1990 年代（1990～1999）、2000 年代（2000～2009）、2010 年代（2010～2011）の 4 つに区分した。

倫理面への配慮：研究用血清の採取に際して、インフォームドコンセントが得られている。検

体提供者は匿名化されているため、個人のプライバシーを侵害することはなく、人権上の問題は生じない。

C. 研究結果

C-1. A型肝炎の発生動向

1980年～2011年の調査期間中、A型肝炎は1,618例の発生数で、年次別では、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、以後減少傾向である。直近5年間では、2007年から2009年は毎年10例未満の発生数であったが、2010年に21例とやや増加し、2011年は再び6例にとどまった(図1)。

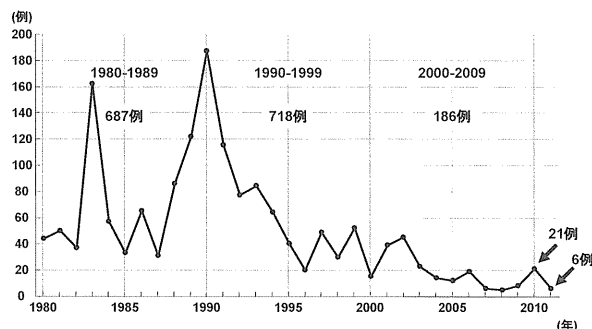


図1. A型肝炎 発生数の年次推移
1980年～2011年 (N=1,618)

1,618例は、男性872例(53.9%)、女性746例(46.1%)、平均年齢は37.7±13.0歳であった。重症型56例(3.5%)、劇症型8例(0.5%)であった。死亡例は2例(0.1%)だった。

32年間で男女比に大きな変化は認めなかった。しかし平均年齢は、10年毎の平均で、1980年代34.7歳、1990年代38.9歳、2000年代42.6歳、2010年代45.9歳と、1980年代から2000年代の3期間に、期間の経過に伴い高齢化していた(1980年代 vs 1990年代, $p < 0.05$; 1990年代 vs 2000年代, $p < 0.05$; 2000年代 vs 2010年代, ns)。重症化例(重症型+劇症型)の頻度は、1980年代1.9%(13/687)、1990年代2.4%(17/718)、2000年代15.6%(29/86)、2010年代19.2%(5/26)と、2000年代および2010年代は1980年代、1990年代に比し増加していた(1980年代 vs 1990年代, ns; 1980年代 vs 2000年代, $p < 0.0001$; 1980年代 vs 2010年代, $p < 0.001$; 1990年代 vs 2000年代, $p < 0.0001$; 1990年代 vs 2010年代, $p < 0.001$; 2000年代 vs 2010年代, ns)。

C-2. HAVの遺伝子解析

2005年～2011年発症の77例中、54例(70.1%)

の肝炎初期血清が保存されており、系統樹解析により決定した54例のHAV subgenotypeの内訳は、IA 38例(70.4%)、IB 4例(7.4%)、IIIA 12例(22.2%)であった(図2)。

54例中、発症前約1.5カ月の間に海外渡航歴のある症例は17例、ない症例は37例であった。海外渡航歴のある17例(グループ1)におけるHAV subgenotypeは、IA 7例(41.2%)、IB 4例(23.5%)、IIIA 6例(35.3%)と、subgenotypeにはばらつきが認められた。海外渡航歴のない37例(海外渡航歴「不明」を1例含む)(グループ2)では、IA 31例(83.8%)、IIIA 6例(16.2%)であった。

グループ2で、IIIAに分類された6例のうち1例は海外渡航歴「不明」の2007年発症例、5例は2009年、2010年、2011年の発症例であった。海外渡航歴「不明」の1例は、系統樹解析によりIIIA型のインド株、ネパール株からなるクラスターへ分類され、既報株との相同性検索においてはインド由来株(IND-HAV-99F)と100%一致した。また、このクラスターは、グループ2のうちインド、ネパール、マダガスカル、ハワイへの海外渡航歴のある症例のHAVが属したクラスターでもあった。海外渡航歴のない2009年以降発症の5例はいずれも、インド株、ネパール株とは異なる別の単一クラスターに分類された。

	Total (N=54)	海外渡航あり例 (N=17)	海外渡航なし例 (N=37)
Sub-gt IA	38 (70.4%)	7 (41.2%)	31 (83.8%)
Sub-gt IB	4 (7.4%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)
Sub-gt IIIA	12 (22.2%)	6 (35.3%)	6 (16.2%)
計	54 (100%)	17 (100%)	37 (100%)

図2. A型肝炎 HAV subgenotypeの頻度
2005年～2011年 (N=54)

C-3. E型肝炎の発生動向

非ABC型急性肝炎で血清保存のあった983例中、HEV-IgG抗体およびHEV-IgM抗体の両方が陽性であることよりE型肝炎と診断したのは59例(6.0%)であった。HEV-IgG抗体のみ陽性は82例(8.3%)、HEV-IgM抗体のみ陽性は8例(0.8%)、残り834例(84.8%)は両抗体ともに陰性であった。このうち直近の2011年においては、非ABC型急性肝炎29例中3例(10.3%)がE型肝炎と診断された。

非ABC型急性肝炎に占めるE型肝炎の発生頻度は、10年毎の平均で1980年代3.4%(13/377)、1990年代1.7%(4/242)であったが、2000年代には11.7%(36/308)と1980年代、1990年代に比し増加した(1980年代 vs 1990年代, ns; 1980年代 vs 2000年代, $p < 0.0001$; 1990年代 vs 2000年代, $p < 0.0001$)。特に2005年以降の発生頻度は毎年、10%を超えていた。2010年代は10.7%(6/56)で、2000年代と同等の発生頻度であった(1980年代 vs 2010年代, $p < 0.05$; 1990年代 vs 2010年代, $p < 0.05$; 2000年代 vs 2010年代, ns)。

32年間のE型肝炎診断例59例は、男性53例(89.8%)、女性6例(10.2%)、平均年齢50.4±15.5歳であった。重症型を2例に認め、ほか57例は通常型であった。発症前約3ヵ月間の海外渡航歴を8例(13.6%)に認めた。

C-4. HEVの遺伝子解析

解析可能であった43例のHEV genotypeは、1型6例(14.0%)、3型31例(72.1%)、4型6例(14.0%)であった(図3)。

43例中、海外渡航のある13例では、1型6例(46.2%)、3型2例(15.4%)、4型5例(38.5%)であった。1型に分類された6例の渡航先は、バングラデシュ、インド、ネパールいずれかであった。3型の2例のうち1例の渡航先はタイで、3型の中でも、系統樹解析でスペインやギリシャなどから報告されているHEV株に近縁のクラスター(3sp)の近傍へ分類され、既報株との相同性検索においてはタイ由来株CU001が最も高い相同性を有していた(94.7%)。他方の1例は、米国への渡航歴があるものの、渡航先での生肉類の摂取や感染を疑うエピソードなどはなく、系統樹解析では日本固有と考えられる株がグループを形成するクラスター(3jp)へ分類され、既報株との相同性検索においてJKK-Tok98(3jp)が最も高い相同性を有していた(94.4%)。4型の5例の渡航先はいずれも中国であった。一方、genotypeを解析し得た43例中、海外渡航歴のない30例のgenotypeは、3型29例(96.7%)、4型1例(3.3%)であった。

D. 考察

D-1. A型肝炎の発生動向について

1980年～2011年の期間中、本邦のA型肝炎の発生数は、1983年と1990年の流行以後、近年徐々に減少している。2010年に21例の小流行を認めたが、2011年は6例にとどまり、2007年～2009年と同程度の発生数であった。

	Total (N=43)	海外渡航あり例 (N=13)	海外渡航なし例 (N=30)
Gt 1	6 (14.0%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)
Gt 3	31 (72.1%)	2 (15.4%)	29 (96.7%)
Gt 4	6 (14.0%)	5 (38.5%)	1 (3.3%)
計	43 (100%)	13 (100%)	30 (100%)

図3. E型肝炎 HEV genotypeの頻度 (N=43)

A型肝炎の患者平均年齢は、期間の経過とともに高年齢化を認めた。その背景として、本邦の一般人口において、HAVの中和抗体であるHA抗体の保有年齢層が年々高齢化していることが報告されている。これにともない、HA感受性のある人々が高齢世代の中でも増加したと考えられる。

また、2000年以後、それ以前に比し重症化の頻度が増加した。この一因としては、患者層の高齢化との関連が考えられる。

D-2. HAVの遺伝子解析について

本邦に分布するHAV subgenotypeの頻度は、IA型が9割以上、残り1割未満がIIIA、IIIB、IBと報告されている。本研究対象症例のsubgenotype解析では、グループ2(海外渡航歴のない37例。渡航歴「不明」例を1例含む。)において、subgenotype IAが83.8%、IIIAが16.2%を占め、IBは認めなかった。このうち、海外渡航歴が「不明」で、IIIA型に分類された2007年の症例は、インド株と最も相同性が高く、本研究対象例でインド周辺国への渡航者から得られたHAVと同一のクラスターに属したことより、この症例は外国由来HAVに感染したことが推測される。

A型肝炎の小流行を認めた2010年においては、IIIA型が3割近くを占めたとの報告があり、韓国での2007年～2009年ごろの流行との関連が指摘されている。本研究においては、海外渡航歴のない症例におけるIIIAの頻度は、2009年50.0%(2/4)、2010年18.2%(2/11)、2011年100%(1/1)で、3年間の平均では31.3%であった。2005年、2006年、2008年においてはIIIAを認めなかった。

D-3. E型肝炎の発生動向について

E型肝炎は、2000年以前は、非ABC型急性肝炎の1.7%～3.4%の頻度を占めていたが、2000

年代になると、10%を超える頻度で発生している。2010年、2011年においても、2000年代と同等の発生頻度であった。男性が約9割を占め、平均年齢は約50歳であった。重症化の頻度は3.4% (2/59) であった。

D-4. HEV の遺伝子解析について

HEV 遺伝子の解析から、海外渡航歴のある症例の HEV genotype は、1型(46.2%)、3型(15.4%)、4型(38.5) とばらつきが認められた。1型に分類された症例の渡航地はいずれも東南アジア地域で、現地での感染と推定した。4型に分類された症例の渡航地は、全例中国で、これらの症例も現地での感染と推定した。3型に分類されたのは2例で、渡航地は、1例はタイ、もう1例は米国(ロサンゼルス)であった。タイへの渡航歴のある1例は、系統樹解析において、スペインやギリシャなどから報告されている HEV に近縁のクラスター3sp の近傍に分類されたが、タイ由来株との相同性が高かったことより、本症例も現地での感染が疑われる。米国への渡航歴のある1例は、日本固有と考えられる株が形成するクラスター3jp へ分類され、日本株との相同性が最も高かったことより、国内感染と考えられた。

海外渡航歴のない症例における HEV 遺伝子解析からは、症例の96.7%が genotype 3 の HEV に感染していた。Genotype 3 のなかでも、3jp 型が最も多く、3型の80%を占めていた。

E. 結論

A型肝炎は1983年と1990年の流行以後、減少傾向である。2010年は、直近の過去3年に対しやや増加していたものの小流行にとどまり、2011年は6例の発生数であった。従来本邦では1割に満たなかった subgenotype IIIA 型感染が、2009年以降約3割の頻度で発生していた。

E型肝炎は、過去32年間で、非ABC型急性肝炎の6.0%を占めるが、2000年代においては10%を超える頻度で発生している。

F. 研究発表

1. 学会発表

(1) 玉田陽子, 八橋 弘, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛, 石橋大海. <ワークショップ> 本邦におけるA型肝炎, E型肝炎の発生動向. 経口感染ウイルス肝炎の現状と展望 第47回日本肝臓学会総会. 東京, 2011.06.02-03. 肝臓52(suppl. 1) : A108, 2011.4.

2. 論文等発表

(1) 八橋 弘, 玉田陽子. 我が国におけるA型肝炎の疫学と最近の動向. 日本臨牀 69(増4) : 553-8, 2011.5.20.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
経口感染する肝炎ウイルス（A 型，E 型）の感染防止，遺伝的多様性，および
治療に関する研究
平成 23 年度分担研究報告書

- ① A 型および E 型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全の実態調査
② 成因不明の急性肝不全における非 B 非 C 型肝炎ウイルス感染の関与の検討

研究分担者 中山 伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 講師

研究要旨：①平成 23 年度は調査対象を従来の「劇症肝炎，遅発性肝不全（LOHF）」から新たな診断基準に準拠した「急性肝不全」に拡大し，「2010 年に発症した急性肝不全の全国調査」を実施し，その結果を基に A 型および E 型肝炎症例の実態を解析した。A 型肝炎ウイルス（HAV）に起因する急性肝不全のうち，非昏睡型では全例が救命されたが，昏睡型では高齢化し，男性の比率が高まり，合併症数の多さが予後不良因子となっている実態が明らかとなった。E 型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全症例においても非昏睡型は予後良好であったが，死亡例は，いずれも高齢発症で基礎疾患を有する亜急性型だった。②劇症肝炎，LOHF の約 30%は成因が不明である。データマイニングの手法である SOM 法を用いたクラスタリングでは，これら疾患は 3 群に分類され，成因不明例の 39%は HAV ないし B 型肝炎ウイルス（HBV）の急性感染例が多いクラスター I に分類された。従って，このクラスターの成因不明例では未知の肝炎ウイルス感染に起因する可能性がある。劇症肝炎，LOHF の SOM 解析に基づいた 3 群のクラスターを予想するモデルを，データマイニングの決定木法で作成した。決定木法で I 群に分類される症例の頻度が最も高率（86%）であったのは，38.5 歳以下で脳症出現時の ALT が 606 IU/L 以上，かつ腎障害と DIC が認められない症例の分類されるリーフであった。I 群の成因不明例は比較的若年で脳症出現時の ALT が高値，T-Bil は低値で合併症の頻度が低く予後良好であった。決定木法で，これらの特徴を有するリーフに分類される成因不明例では非 B 非 C 型肝炎ウイルス感染を想定し，成因ウイルスの探求が推奨される。

<研究協力者>

持田 智 埼玉医科大学 消・肝内科 教授
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病
坪内 博仁 鹿児島大学 消化器・生活習慣病
河村 佳洋 日本 IBM ライフサイエンス ソリューションズ

① A 型および E 型劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF)の実態調査

A. 研究目的

劇症肝炎は，肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし，プロトロンビン時間

が 40%以下を示すものと定義され，症状出現後 10 日以内に脳症が発現する急性型と，11 日以降に発現する亜急性型に分類されてきた。

ところで，2011 年には，欧米の「acute liver failure」に相当する疾患概念として，正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ，初発症状出現から 8 週以内に，高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間（PT）が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものをわが国では「急性肝不全」と定義することになった。肝性脳症が認められない，ないしは昏睡度がⅠ度までの「非昏睡型」と，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類される。また，薬物中毒，循環不全，悪性腫瘍の肝浸潤，代謝性，術後肝不全など，劇症肝炎

から除外されていた、肝炎を伴わない肝不全が成因に加えられた。この新たな定義において劇症肝炎は、「急性肝不全・昏睡型」に含まれることになる。一方、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は従来どおりに「遅発性肝不全 (LOHF)」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱われる。

そこで、平成23年度は調査対象を「劇症肝炎、LOHF」から新たな診断基準に準拠した「急性肝不全」に拡大し、「2010年に発症した急性肝不全の全国調査」を実施し、その結果を基にA型およびE型肝炎症例の実態を解析することとした。またわが国の急性肝不全症例を網羅的に調査に取り込む目的で、日本救急医学会の会員施設にも協力を依頼した。

B. 方法

消化器病学会と肝臓学会の評議員が勤務する552診療科と救急医学会の会員が勤務する463診療科(計742施設)を対象として2010年に発症した「急性肝不全」の全国調査を実施した。厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された1998~2009年発症の劇症肝炎1185例(急性型542例、亜急性型552例)およびLOHF91例も加えて、98年以降2010年までに発症したA型、E型劇症肝炎の動向を解析した。アンケート調査は埼玉医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。統計解析にはSPSS 15.0J (IBM)を用いた。

C. 成績

1) 2010年に発症したA型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全の特徴

診断基準に合致した急性肝不全症例は220例が登録された。劇症肝炎と同じ成因による急性肝不全が197例、うち劇症肝炎に相当する昏睡型の症例は急性型54例、亜急性型49例で、LOHF症例は9例であった。

2010年はA型肝炎ウイルス(HAV)感染の流行年であり、A型症例は16例登録され、急性肝不全の7.3%(16/220)、劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の8.1%(16/197)を占めていた。登録施設の所在地は、首都圏、阪神地区、九州中北部の3か所に偏在していた。男性が13例、女性が3例で、年齢は平均53.9歳(30~69歳)だった(表1)。病型は非昏睡型が68.8%(11/16)、急性型が25.0%(4/16)、亜急

性型が6.5%(1/16)で、合併症は43.7%(7/16)に発生した。肝移植実施例はなく、内科的治療の救命率は87.5%(14/16)であった。

病型別に特徴を検討すると、非昏睡型11例では男女比は8:3、平均年齢は52.4歳(30~69歳)で合併症数は平均0.5と少なく、死亡例はなかった(表1)。急性型4例では、全て男性で、平均年齢は56.0歳(49~68歳)うち1例では基礎疾患はないが、4種の合併症を発症して死亡した。62歳で合併症数が2の急性型男性も死亡した。亜急性型は62歳の男性が1例で、基礎疾患、合併症はなく救命された。急性型、亜急性型の5例はPT40%以下に低下し、いずれも従来の劇症肝炎の基準を満たした。急性肝不全診断時のデータで各病型を比較すると、昏睡型・急性型では、急性肝不全診断時のデータで非昏睡型に比べてPT%が有意に低下していたが、ALTや総ビリルビン値では有意な差はなかった(表2)。

2) A型劇症肝炎の動向

1998-2010年発症の劇症肝炎、LOHFの1297例におけるウイルス性の割合は46.7%(606/1297)で、A型の割合は10.6%(64/606)であった。年間発症数は1999年の18例がピークで以後は一桁で推移し、2009年は1例のみであったが、2010年には前期のように5例の劇症肝炎が登録された。13年間に登録されたA型64症例を1998~2003年に登録された45例と2004年以降に登録された19例に分けて背景因子を比較した(表3)。男女比は、2003年以前が28:17に対して2004年以降は17:2で有意に女性が少なかった。年齢は2003年以前が平均48.3歳(21~70歳)であったが、2004年以降で56.3歳(23~69歳)と有意に高かった。病型の頻度は、両群共に急性型が高かった。基礎疾患を有する率に差はなかったが、薬物歴のある症例の割合は2004年以降の群で有意に高率であった。内科的治療の救命率は、2003年以前では78.6%(33/42)、2004年以降は57.9%(11/19)で有意な差は認めなかった。2004年以降に肝移植施行例はなかった。

次に1998-2010年発症の劇症肝炎、LOHFのうち、A型の非肝移植症例を生存例、死亡例に分けて両群の背景因子を比較し、内科的治療の予後に影響する因子を検討した(表4)。男女比は、生存群44例の42:19に対して死亡群では16:1と、有意に男性の比率が高かった。さらに、年齢、基礎疾患の有病率、合併症数、肝萎

縮を示す症例の比率も、死亡例で有意に高値であった。病型では両群間に有意差を認めなかった。

Ⅱ度以上の昏睡出現時の検査所見では、血清総ビリルビン濃度が生存群で 6.7mg/dl に対し、死亡群で 12.0 mg/dL と有意に高く、PT%はそれぞれ 27.4%と 19.9%で、死亡群が有意に低値であった(表 5)。

3) 2010 年に発症した E 型肝炎ウイルスに起因する急性肝不全の特徴

2010 年に発症した E 型肝炎ウイルス (HEV) に起因する急性肝不全症例は 4 例が登録された。昏睡型は、亜急性型の 1 例のみで、昨年度の報告書に小川班員らが詳細な経過を報告しているが、高血圧を有する 72 歳女性で、4 種の合併症を併発して死亡した。残りの 3 例はいずれも非昏睡型で、18 歳の女性、58 歳の男性、63 歳の女性がそれぞれ、岩手、埼玉、山口の各地から登録され、全員、救命された。

4) E 型劇症肝炎の動向

E 型劇症肝炎は 2001 年の調査から独立した成因となり、2010 年までに 8 例が登録された。肝移植は 1 例で施行された。内科的治療を行った 7 例を生存例 4 例、死亡例 3 例に分けて背景因子を比較した(表 6)。男女比に差はなかったが、平均年齢は 45.3 歳と 70.0 歳で、死亡例が有意に高齢であった。死亡例は 3 例とも亜急性型で、基礎疾患を有していた。また、合併症数も有意に多いことが明らかになった。Ⅱ度以上の脳症出現時の ALT 値は死亡例で有意に低く、総ビリルビン値は死亡例で有意に上昇した。(表 7)。

D. 考案

最近は年間 1~2 例に留まっていた A 型劇症肝炎の登録数が 5 例、そして本年度から新診断基準で調査を始めた急性肝不全としては HAV に起因する症例数が 16 例に及び、調査対象年の 2010 年に HAV 感染が多発した影響と考えられた。

HAV に起因する昏睡型・急性型では、急性肝不全診断時のデータで非昏睡型に比べて PT% が有意に低下していたが、2010 年 1 年に発症した急性肝不全 16 例のデータのみでは、非昏睡型から昏睡型への重症化にかかわる背景因子を特定することはできなかった。

平成 21 年度に鹿児島大学の桶谷班員が、1998

年以降に発症した A 型劇症肝炎を対象に 2003 年以前と 2004 年以降を比較して動向の変化を、さらに生存例と死亡例を 2 群に分けて予後不良因子の探求を行ったが、今回、その手法を踏襲し、2009 年と 2010 年の症例を加え、改めて検討した。2003 年以前と 2004 年以降を比較して、2004 年以降に男性の比率と平均年齢が有意に高いことが今回、初めて認められた。また死亡例では生存例に比較して有意に肝萎縮の合併率が高いことも今回の検討で判明した。これまで指摘されてきた高齢化と男性の比率の上昇、そして予後不良因子としての合併症数の多さなど、2004 年以降の A 型劇症肝炎の特徴として指摘されてきたことが、本年度の検討でより顕著に示された。HA 抗体を保有率が高齢者で低下していることが要因と推測される。

HEV に起因する急性肝不全においても HAV と同様に高齢発症、基礎疾患、亜急性型の経過、複数の合併症が予後不良の因子と考えられた。症例の積み重ねにより、多数の症例での検証が必要と考えられた。

E. 結語

HAV に起因する急性肝不全のうち、非昏睡型では全例が救命されたが、昏睡型では高齢化し、男性の比率が高まり、合併症数の多さが予後不良因子となっている実態が明らかとなった。HEV に起因する急性肝不全症例でも非昏睡型は予後良好であったが、死亡例は、いずれも高齢発症で基礎疾患を有する亜急性型だった。

② 成因不明の急性肝不全における非 B 非 C 肝炎ウイルス感染の関与の検討

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎、LOHF の全国集計において、最も多い成因はウイルス性で、全体の 47%に相当し、以下、薬物性が 11%、自己免疫性が 8%である。しかし、成因不明の症例が全体の 31%をも占めており、特に亜急性型と LOHF では 40%以上に及ぶ。これら成因不明例は、内科的治療による救命率が急性型で 57%、亜急性型で 27%、LOHF では 10%、と病型によっても予後が異なり、治療成績を向上させるためには、個々の症例で真の成因を解明することが求められる。

我々は、1998~2007 年に発症した劇症肝炎および LOHF を対象に、データマイニングの自己

組織化マップ (Self-Organizing Map : SOM) を用いたクラスタリングを実施したところ、従来の病型分類とは異なった3種類のクラスターに分類され、各クラスター間で予後に差異が認められた (1)。また、クラスター毎に症例の背景および臨床像も異なっていた。成因不明例も全て、何れかのクラスターに分類された。

成因不明例の 39%が分類される比較的予後が良好な I 群のクラスターでは、53%の症例の成因はウイルス性であり、その大部分は A 型ないし B 型の急性感染例であった。従って、このクラスターに分類された成因不明例は、同定不能のウイルス感染が原因である可能性があると考えられた。

そこで、データマイニングの手法である決定木法を用いて、II 度以上の肝性脳症出現時に新規症例の属するクラスターを予測するモデルを作成した。

B. 方法

1) 厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された 1998~2007 年発症の劇症肝炎 940 例 (急性型 472 例, 亜急性型 462 例) および LOHF 82 例のうち、クラスタリングで I 群に分類された症例を対象に臨床所見を解析した。2) 前記症例の経過中の全調査項目を対象として、SOM によるクラスタリングで分類された3種のクラスターのうち、各症例がどのクラスターに分類されるか予測するアルゴリズムを Intelligent Miner (IBM) を用いて決定木法により作成し、その精度も検証した。モデルの生成には 1998-2003 年発症の 698 症例における II 度以上の脳症発症時のデータを、モデルの検証には 2003-2007 年発症の 324 症例のデータを用いた。

C. 成績

1) クラスター I 群の 30%を占める成因不明 124 例は、急性型 33%, 亜急性型 63%, LOHF 4% で、男 : 女 = 59 例 : 65 例でほぼ同数、年齢 (平均 ± SD) は 39 ± 18 歳で他のクラスターに比して有意に若年であった。脳症出現時の ALT 値は 1,647 IU/L で他のクラスターに比べて高く、総ビリルビン値は 14.9 mg/dL で低値であった。肝萎縮は 59%で認められたが、合併症の頻度が低率で、肝移植は 55%で施行され、非施行例でも救命率 96%で予後は良好であった。2) 昏睡出現時の臨床所見を基に作成したアルゴリズム (図 1) では、症例は先ず腎障害の有無によっ

て区分され、腎障害無の 557 例は先ず血清 ALT 値 (606 IU/L) によって、次いで年齢 (38.5 歳)、血清総ビリルビン 18.5 mg/dL, DIC の有無、更に成因 (B 型急性感染例と A 型, E 型) によって 7 リーフに分類された。これら 7 リーフのうち、I 群に分類された症例が多いのが 3 リーフ (86%, 59%, 55%) であった。各リーフの最も症例数の多い群をそのリーフの予想クラスターとすると、正診率は生成症例で 70%, 検証症例では 60%であった。

D. 考案

我が国の劇症肝炎、LOHF など急性肝不全のうち、約 30%では成因が不明であり、これらに対しては成因の明らかな急性肝不全同様に血漿交換、血液濾過透析などの人工肝補助療法が行われている。また過剰な免疫反応が劇症化の要因と推測して、副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法も選択されるが、その有効性に関する十分なエビデンスはないのが実態である。そこで、成因不明例の病態を明確にするため、データマイニングの手法である SOM 法によってクラスタリングを実施したところ、劇症肝炎、LOHF 症例は 3 群に分類され、成因不明例も何れかの群にも含まれていることが明らかになった。これら 3 群の成因には特徴があり、分類されたクラスターから、成因不明例の真の成因の推測が可能と考えられた。クラスター I 群の成因不明例は比較的若年で脳症出現時の ALT が高値、T-Bil は低値で合併症の頻度が低く予後良好であった。

データマイニングの決定木法を用いて、SOM 法によって分類されるクラスターを予想するアルゴリズムを作成した。腎障害の有無、ALT 値、DIC の有無が主要な規定因子として抽出された。正診率は生成症例 70%, 検証症例 60%その精度は比較的良好であった。成因不明例が I 群に分類された場合は未知ウイルスの急性感染を想定して新たな病原体の探求を推奨する根拠になりうると思われる。

今後、新規症例のデータを入力することで、予測されるクラスターが計算され、成因の不明な急性肝不全症例の診療方針決定に際し、有用な情報提供を行うオンラインシステムを確立する予定である。

E. 結語

急性肝不全の成因不明例の真の原因究明のため、劇症肝炎、LOHF の SOM 解析に基づい

た3群のクラスターを予測するモデルを、データマイニングの決定木法で作成した。成因不明例がクラスターI群に分類された場合は、未知ウイルスの急性感染を想定し、新たな病原体の探求が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S.: Novel classification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome. J Gastroenterol. 2011; 46(9):

1127-1135.

2. 学会発表：

- 1) 中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. 成因不明の急性肝不全における非B非C肝炎ウイルス感染の関与. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011年10月20日.

G. 知的所有権の取得状況

特許申請：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

表1. HAVに起因する急性肝不全の背景因子 - 2010年 -

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(11)	急性型 (4)	亜急性型(1)
男：女	8：3	4：0	1：0
年 齢	52.4 ± 12.0	56.0 ± 8.8	62
HBVキャリア (%)	1/8 (12.5)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)
基礎疾患 (%)	6/11 (54.5)	2/4 (50.0)	0/1 (0.0)
薬物歴 (%)	4/11	2/4 (50.0)	1/1 (100)
予 後 (生存率)	11/11 (100)	2/4 (50.0)	1/1 (100)
合併症数	0.5 ± 0.5	1.5 ± 1.9	0

表2. HAVに起因する急性肝不全の検査所見 - 2010年 -
急性肝不全・診断時の測定値

平均±標準偏差	非昏睡型	昏睡型	
	(11)	急性型 (4)	亜急性型(1)
AST	5577 ± 3639	9948 ± 5376	3775
ALT	5515 ± 1764	7605 ± 1511	5857
総ビリルビン	4.2 ± 1.4	5.1 ± 3.2	7.2
血小板数	20.2 ± 26.1	11.9 ± 3.5	13.0
PT(%)	35.8 ± 8.6*	17.2 ± 10.5	17.4
PT-INR	2.05 ± 0.33*	4.47 ± 1.89	2.98

*p<0.05 vs 昏睡型急性型

表3. A型劇症肝炎, LOHFの背景因子 - 1998~2010年

	98~2010 全体(64)	98~2003 (45)	2004~2010 (19)
男：女	45：19	28：17	17：2*
年齢	50.7 ± 12.4 ^a	48.3 ± 12.5	56.3 ± 10.5*
病型 急性：亜急性：LOHF	55：8：1	38：6：1	17：2：0
HBVキャリア(%)	3.3	2.3	5.9
基礎疾患(%)	30.6	22.7	47.4
薬物歴(%)	30.2	17.8	57.9*
予後 生存：死亡：移植	44：17：3	33：9：3	11：8：0

^a平均±標準偏差, *p<0.05 vs 98~2003

表4. A型劇症肝炎, LOHFの非移植例における内科的予後と背景因子 - 1998~2010年 -

	非移植例 全体(61)	生存例 (44)	死亡例 (17)
男：女	42：19	25：18	16：1*
年 齢	50.8 ± 12.7 ^a	48.1 ± 13.0	57.7 ± 8.7*
病 型 急性：亜急性：LOHF	53：7：1	40：3：1	13：4：0
基礎疾患 (%)	30.0	20.9	56.3*
薬物歴 (%)	31.7	25.0	47.1
合併症数 (%)	1.6 ± 1.8	0.8 ± 1.3	3.5 ± 1.4*
肝萎縮 (%)	20.0	12.5	40.0*

^a平均±標準偏差, *p<0.05 vs 生存例

表5. A型劇症肝炎, LOHFの非移植例における内科的予後と検査所見 - 1998~2010年 -

平均±標準偏差	非移植例 全体(61)	生存例 (44)	死亡例 (17)
AST	3614 ± 3627	3945 ± 3803	2759 ± 3064
ALT	4345 ± 2426	4558 ± 2440	3793 ± 2369
総ビリルビン	8.2 ± 5.7	6.7 ± 3.9	12.0 ± 7.7*
血小板数	13.5 ± 7.2	14.4 ± 7.8	11.4 ± 4.8
PT (%)	25.3 ± 11.3	27.4 ± 10.7	19.9 ± 11.3 *

*p<0.05 vs 生存例

表6. E型劇症肝炎, LOHFの内科的予後と背景因子 -
1998~2010年 -

	非移植例 全体(7)	生存例 (4)	死亡例 (3)
男：女	4：3	2：2	2：1
年 齢	55.9 ± 15.1 ^a	45.3 ± 4.8	70.0 ± 11.1*
病 型 急性：亜急性：LOHF	2：5：0	2：2：0	0：3：0
基礎疾患 (%)	57.1	25.0	100.0*
薬物歴 (%)	14.3	0.0	33.1
合併症数 (%)	1.3 ± 1.6	0.3 ± 0.5	2.7 ± 1.5*
肝萎縮 (%)	57.1	50.0	66.7

^a平均±標準偏差, *p<0.05 vs 生存例

表7. E型劇症肝炎, LOHFの内科的予後と検査所見 -
1998~2010年

平均±標準偏差	非移植例 全体(7)	生存例 (4)	死亡例 (3)
AST	1377 ± 1793	2146 ± 2115	351 ± 413
ALT	1230 ± 1340	2091 ± 1134	83 ± 62*
総ビリルビン	18.9 ± 15.2	8.5 ± 2.5	32.8 ± 13.2*
血小板数	11.5 ± 7.4	15.3 ± 6.5	7.8 ± 2.0
PT (%)	29.1 ± 15.3	24.0 ± 19.1	35.9 ± 6.0

*p<0.05 vs 生存例

SOMベースの新決定木ー脳症発現時モデル

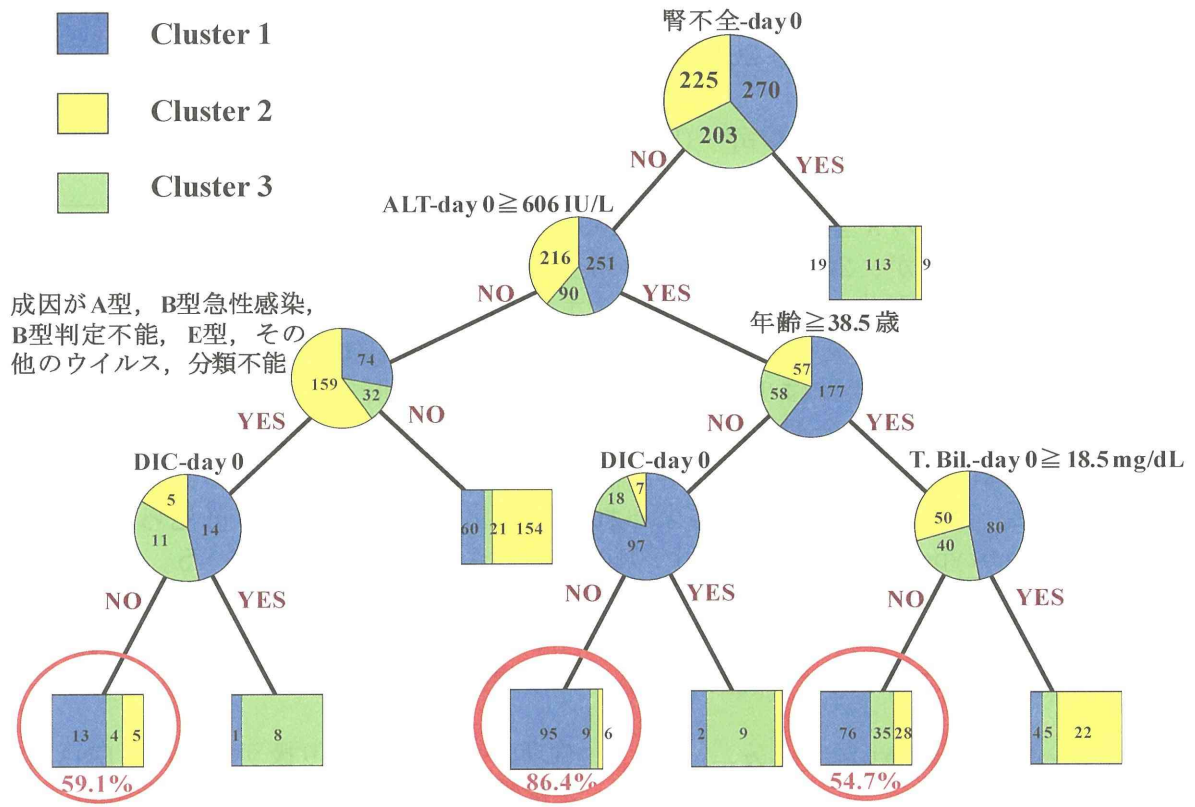


図1. クラスタを予測する決定木モデル・II度以上の脳症発現時

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
経口感染する肝炎ウイルス（A 型、E 型）の感染防止、遺伝的多様性、および
治療に関する研究
平成 23 年度分担研究報告書

日本における 2011 年の A 型肝炎の分子疫学的解析

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 2010 年に引き続き、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。2011 年には 1 月に千葉市で大きな A 型肝炎の流行があったが、その後は A 型肝炎の発生は全国的に少なく、最終的な報告数は 176 人であった。千葉市で流行した株は genotype IA の日本常在型に分類された。2010 年の流行の主要な原因となった、東南アジア由来と考えられる株による発生はほとんど見られなかった。また、genotype IIIA については 2010 年に引き続き検出されている。

<共同研究者>

神田達郎、横須賀 収（千葉大学大学院医学系研究院）

杉浦信之（国立病院機構千葉医療センター）

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、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 A 型肝炎の全国的なサーベイランスシステムを構築し、ウイルス（HAV）ゲノムの塩基配列情報を基に分子疫学的な解析を行った。その結果、2010 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、日本ではまれであった 2 つのクラスターに属する株が新たに日本に流入してきたためであるという結論を得た。

本年は、昨年に引き続き 2011 年の A 型肝炎の日本における発生状況について分子疫学的解析を行い、流行状況の調査を行った。

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

2011 年は合計 52 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 IA が 46 株、IIIA が 5 株、IIIB が 1 株であり、IA の大部分は千葉市における集団食中毒事例のものであり、この株は IA-1 に属した。2011 年の流行の原因の 1 つであった IA-2 のクラスターに属する株は 1 株（他に類似株が 2 例）のみであり、これらのクラスターに属さない IA 株として、パプアニューギニアおよびブラジルでの感染と考えられる株がそれぞれ 1 株ずつ検出された。IIIA は 2011 年も 5 株検出された（図 1～5）

千葉市での集団食中毒事例は、最終的には確定診断で患者数 49 名という大きな流行となった。これらの患者の 2010 年 11 月下旬～12 月中旬における喫食状況等の調査が千葉市環境保健研究所によって行われ、患者は市内寿司店で調理、提供された食事を喫食していたことが明らかとなった。千葉大学医学部および国立千葉医療センターより送付された患者血清中の HAV の分子疫学的解析

の結果、解析可能であった検体はすべて genotype IA に分類され、2010 年の解析で IA-1 と呼んだクラスターに属し、2010 年に日本で広域的に流行した IA-2 や IIIA に属する株とは異なることが明らかとなった。また、2010 年 6 月に千葉市内での散発事例から検出された 1 株とは異なる塩基配列を有していた (図 1)。IA-1 クラスターは、2006 年に滋賀や新潟で小流行した株と類似しており、2001 年から継続して検出されていることが報告されていることから、本事例で検出された株は、国内に常在していた株であると考えられた。また、その遺伝子配列は患者 2 検体 (99.7%) を除く 34 検体が 100%一致し、同一感染源に由来する株であることが強く示唆された。

D. 考察

千葉市における集団食中毒事例は、千葉市内の寿司店において、A 型肝炎に罹患した調理従事者により直接、または調理施設等を介して間接に汚染された食品によるものであることが明らかになっている。現在の日本では 60 歳以下の人口のほとんどが HAV に対する抗体を持たず、HAV が何らかの理由で流入した場合に大きな流行となる危険性が従来より指摘されているが、今回の例はこの危惧が現実になったものと考えられる。生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者への A 型肝炎ワクチン接種が強く推奨される。

2010 年の全国的な diffuse outbreak の主要原因となった IA-2 のクラスターに属する株は、2011 年には類似株を含めても 3 株のみであった。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 2010 年に全国に拡散して広域流行をおこしたが、二次的な拡大はせず収束し、2011 年にはほぼ消失したものと推定される。

Genotype IIIA に属する株は 2010 年に引き続き 2011 年も検出されており、地域的な偏りは見られていないことから、日本への定着が懸念される。また、近年報告がほとんどない IIIB が仙台市で検出されている。

E. 結論

2010 年の流行の主な原因となった株 (IA-2) は 2011 年にはほとんど見られず、日本には定着せずに消失した可能性が示唆されるが、引き続き注意を払う必要がある。IIIA は 2011 年も検出されており、日本への定着が懸念される。1 月の千葉市における集団食中毒事例は、最終的には患者数 49 名という大きな流行となった。原因は寿司店での

調理人による汚染であり、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者への A 型肝炎ワクチン接種が強く推奨される。

ウイルスの分子疫学的な解析は流行状況把握の上で有用であり、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Journal of Clinical Virology*, in press.
2. Iwasaki Y., Mori K., Ishii K., Maki N., Iijima S., Yoshida T., Okabayashi S., Katakai Y., Lee Y.J., Saito A., Funai H., Kimura N., Ageyama N., Yoshizaki S., Suzuki T., Yasutomi Y., Miyamura T., Kannagi M. and Akari H. Long-term persistent GBV-B infection and development of a chronic and progressive hepatitis C-like disease in marmosets. *Frontiers in Microbiology*, in press
3. Miyamura T., Ishii K., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, in press
4. Akazawa D., Morikawa K., Omi N., Takahashi H., Nakamura N., Mochizuki H., Date T., Ishii K., Suzuki T. and Wakita T. Production and Characterization of Hepatitis C Virus Particles from Serum-free Culture. *Vaccine*, 29: 4821-4828 (2011)
5. Yoshida T., Miyasaka T., Azegami Y., Uchiyama Y., Kasahara H., Ueda H., Nagase H., Fujita S., Ishii K. and Noda M. Investigation of epidemiology and HAV genomes regarding three hepatitis A infections that occurred in April-May, 2010-Nagano. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 64: 260-261 (2011)
6. Li T.C., Song S., Yang Q., Ishii K., Takeda N., and Wakita T. A cell culture system for hepatitis E virus. *Hepatology International*. 5: 202 (2011)
7. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Shimada T.,

- Nakamura N., Tada Y., Noda M. and Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Hepatology International*. 5: 204-205 (2011)
8. 石井孝司 B型肝炎の現状とワクチン 愛知県小児科医会会報 94: 38-46 (2011)
 9. 石井孝司、清原知子 A型肝炎の血清保有状況と最近の流行状況 小児科 52: 1819-1825 (2011)
 10. 道免和文、小野原伸也、田中博文、春野政虎、下田慎治、姜 貞憲、石井孝司、高橋和明 2010年A型肝炎ウイルス福岡株に対する分子疫学的検討—1999年ボルネオ(カリマンタン)島由来株との近縁性 肝臓 52: 497-502 (2011)
 11. 石井孝司 A型肝炎ウイルスのウイルス学的特徴 日本臨床 69:559-565 (2011)
 12. 石井孝司、李 天成 E型肝炎 公衆衛生 75: 43-46 (2011)
2. 学会発表
1. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. 15th International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 11-16, 2011
 2. Noda M., Tada Y., Uema M., Nakashima K., Shimada T., Nakamura N., Kiyohara T. and Ishii K. Food hygienic investigation on hepatitis A cases in the spring of 2010, Japan. 15th International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 11-16, 2011
 3. Akari H., Iwasaki Y., Mori K., Ishii K., Maki N., Iijima S., Yoshida T., Okabayashi S., Katakai Y., Lee Y.J. and Saito A. Long-term persistent GBV-B infection and development of a progressive chronic hepatitis C-like disease in marmosets. 15th International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 11-16, 2011.
 4. Uema M., Aoki N., Aoki S., Furuya Y., Nishio O., Shibata S., Kodaira A., Ishii K. and Noda M. Role of imported seafood as a vehicle of hepatitis A viruses. 15th International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 11-16, 2011
 5. Someya Y., Shirato H., Kumagai A., Ito H., Furukawa S., Wakita T., Ishii K., Narimatsu H. and Kubota T. Structural basis for recognition of Lewis A antigen by norovirus. 15th International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 11-16, 2011
 6. 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.
 7. Li T.C., Song S., Yang Q., Ishii K., Takeda N. and Wakita T. The stability and inactivation of hepatitis E virus grown in cell culture. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok, Thailand, February 17-20, 2011.
 8. Nakamura N., Shimada T., Tada N., Okabe N., Kiyohara T., Ishii K. and Noda M. Diffuse outbreak of hepatitis A suspected by national case based surveillance in Japan, 2010, International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), Vienna, Austria, February 17-20, 2011
 9. 道免和文、田中博文、春野政虎、姜 貞憲、石井孝司、高橋和明：2010年A型肝炎ウイルス福岡株に対する分子疫学的検討- 1999年ボルネオ(カリマンタン)島由来株との近縁性、第39回日本肝臓学会西部会、平成23年12月、岡山
 10. 上間 匡、石井孝司、小原真弓、田中俊光、増本久人、入谷展弘、斎藤哲也、吉田徹也、山下育孝、柴田伸一郎、田中智之、内野清子、野田 衛：A型肝炎ウイルス検出PCRの高感度化の検証、第32回日本食品微生物学会、平成23年10月、東京
 11. 野田 衛、多田有希、田中智之、石井孝司：2010年のA型肝炎の分子疫学と食品衛生上の原因究明、第32回日本食品微生物学会、平成23年10月、東京
 12. 山下育孝、青木紀子、青木里美、土井光徳、古屋由美子、西尾 治、石井孝司、野田 衛：A型肝炎の国内発生における輸入生鮮魚介類の関与、第32回日本食品微生物学会、平成23年10月、東京
 13. 西村浩一、原田誠也、李 天成、石井孝司、田中智之、野田 衛：熊本県におけるイノシシ、ブタ及びシカのE型肝炎ウイルス保有状況に関する実態調査、第32回日本食品微生物学会、平成23年10月、東京

14. 石井孝司、清原知子、島田智恵、中村奈緒美、多田有希、野田 衛、脇田隆宇：2010 年春季の A 型肝炎の **diffuse outbreak** の分子疫学的解析、第 47 回日本肝臓学会総会、平成 23 年 6 月、東京

G. 知的所有権の取得状況

なし

図表説明

図 1：2011 年に日本で発生した A 型肝炎 52 株の系統樹。株の命名法は病原微生物検出情報、2010 年 10 月号に従った。

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/368/graph/dt36831.gif>

図 2：2010 年の県別急性 A 型肝炎発生状況。

図 3：2011 年の県別急性 A 型肝炎発生状況。

図 4：2001 年から 2011 年までの急性 A 型肝炎患者数。

図 5：2010 年、2011 年の Genotype IIIA HAV 検出状況。

図1

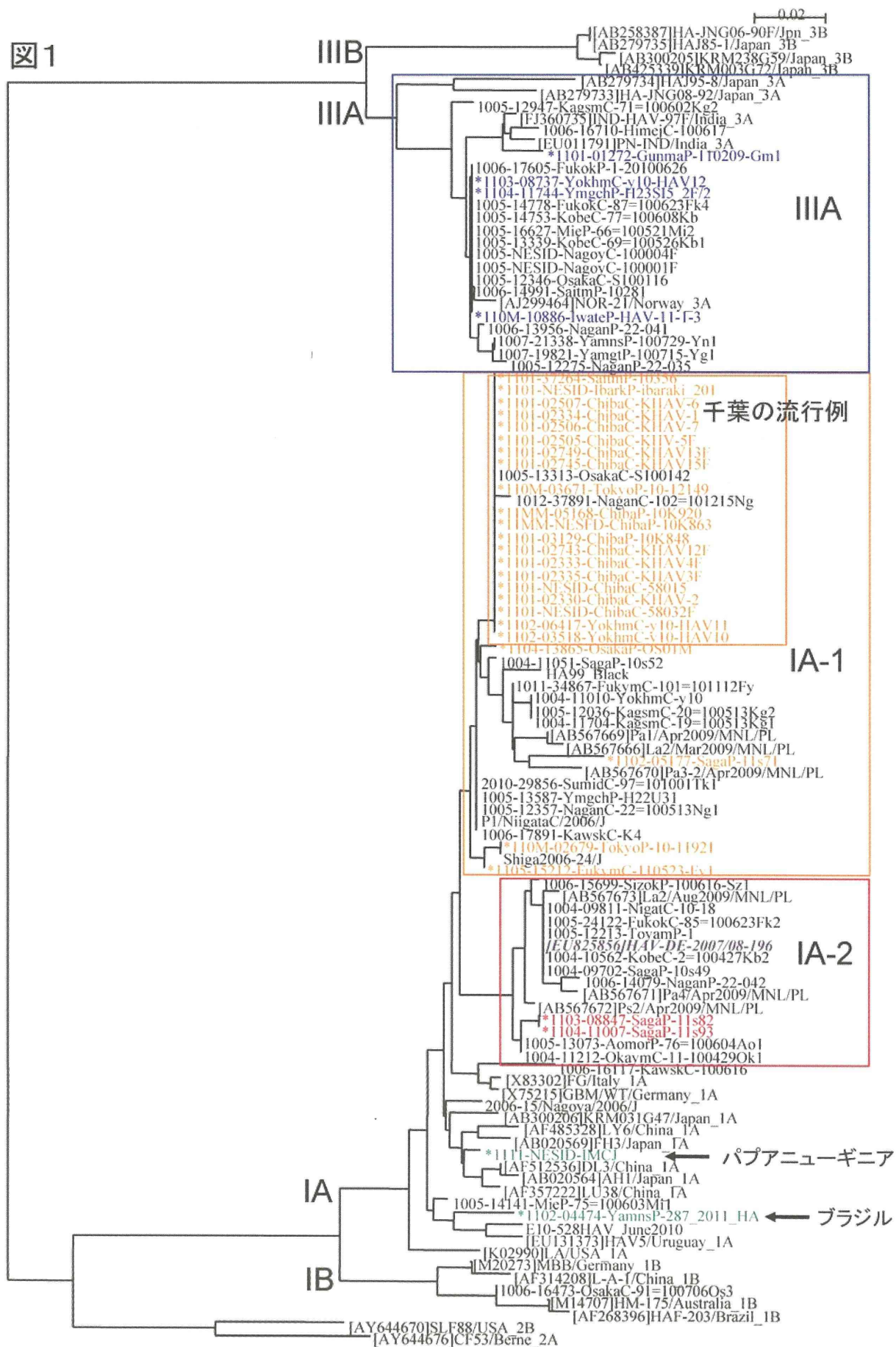


図2

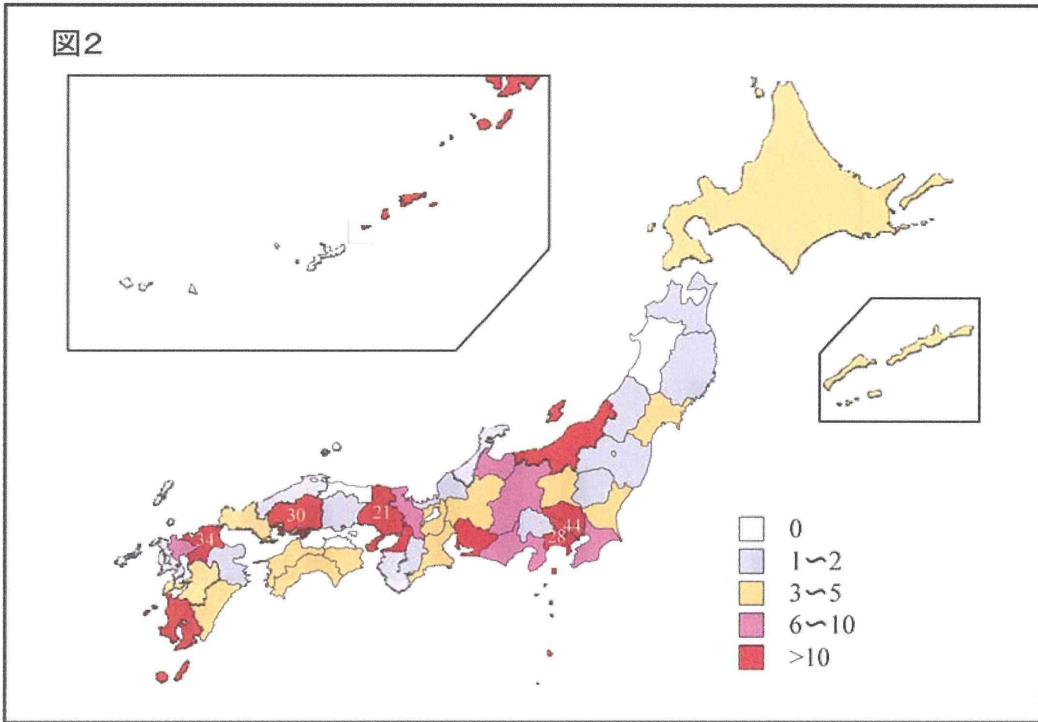


図3

