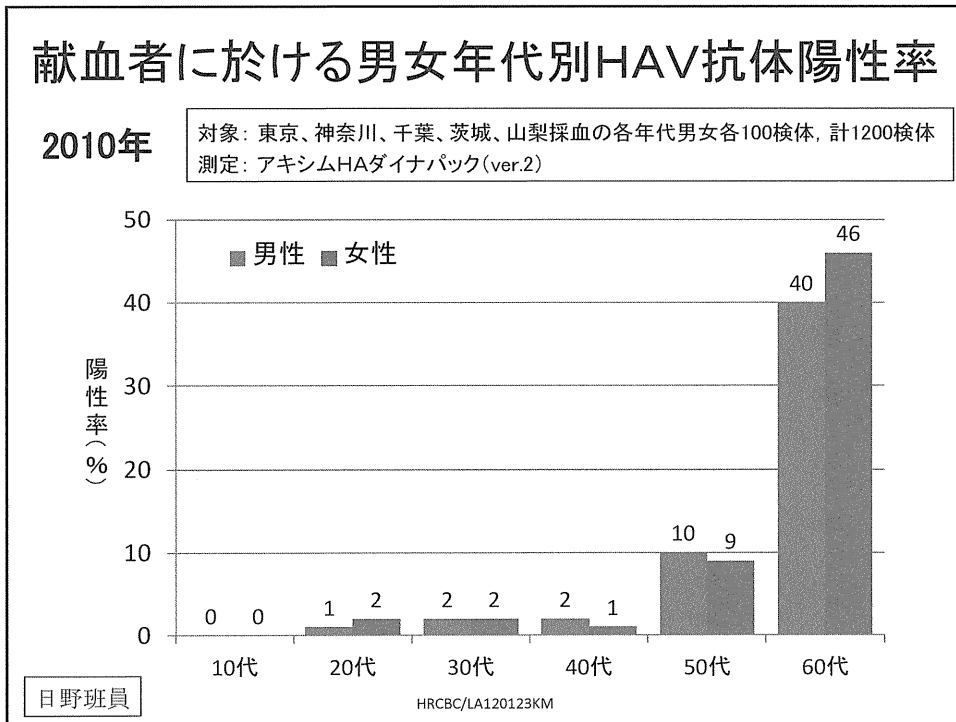


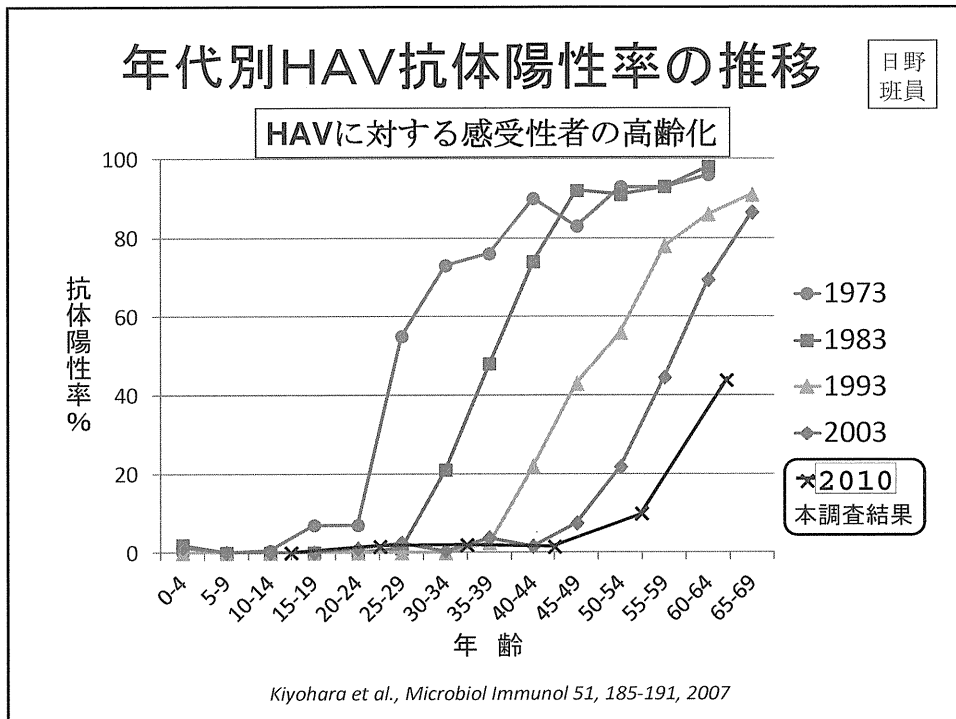
資料 3

A 型肝炎に関する研究成果を示したスライド

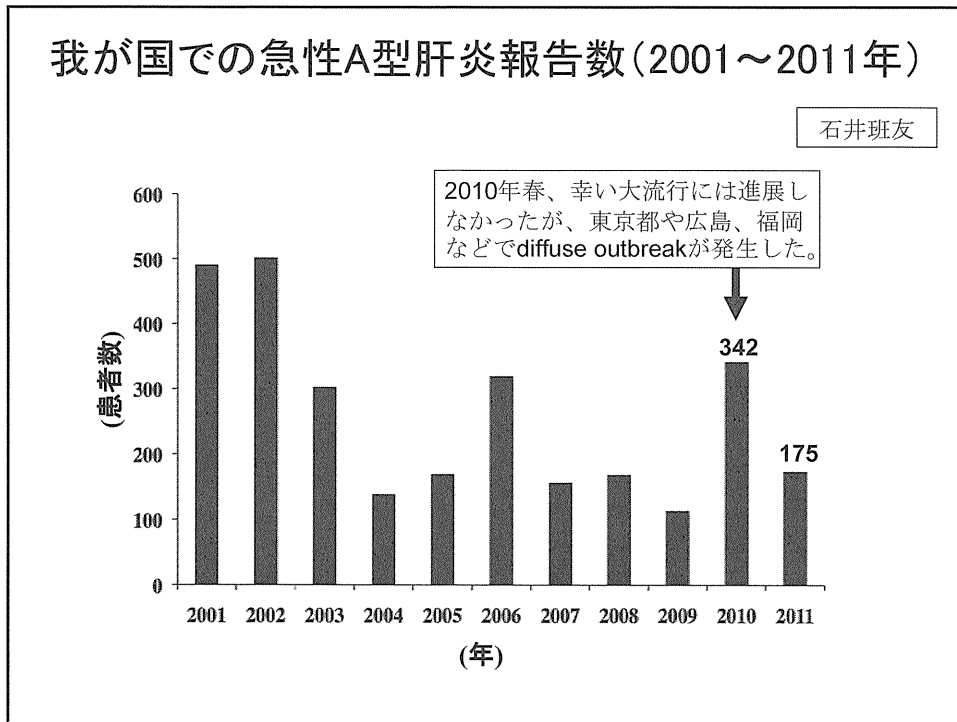
A1



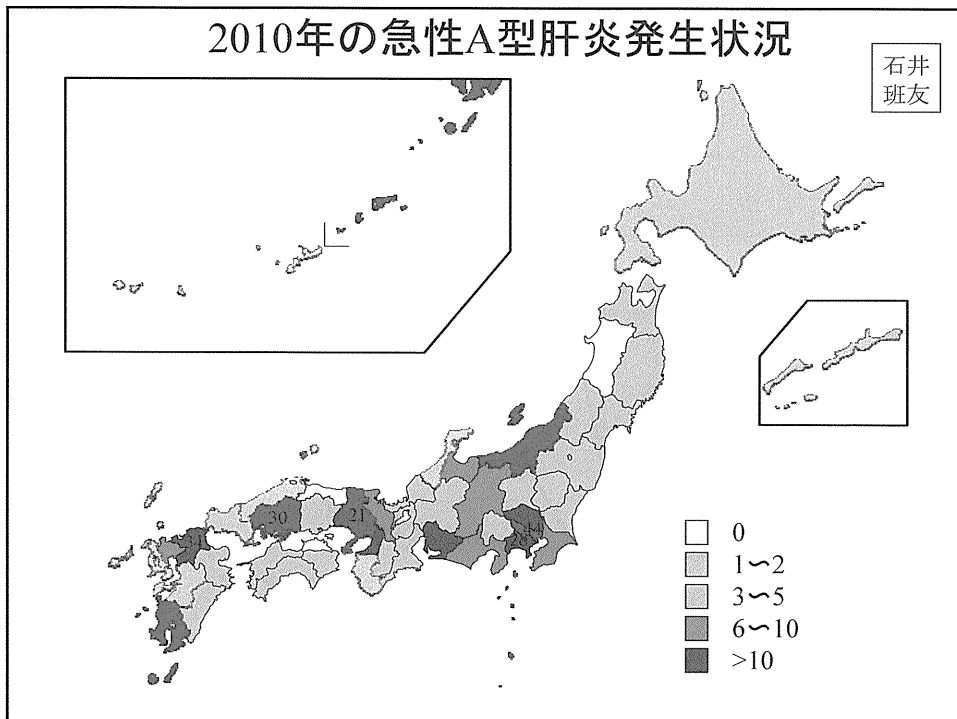
A2



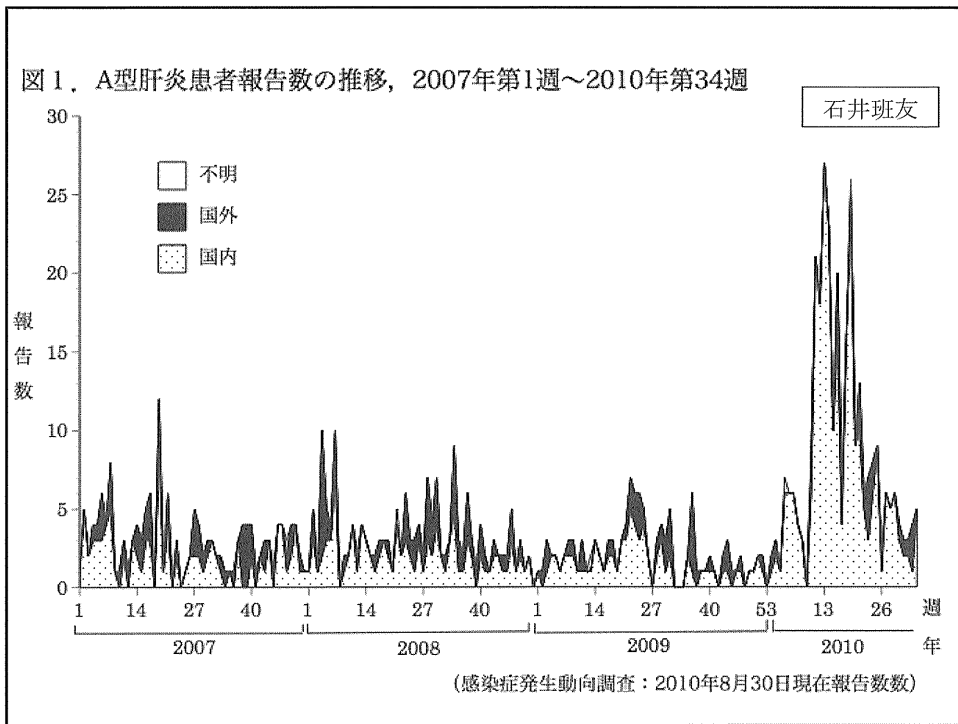
A3



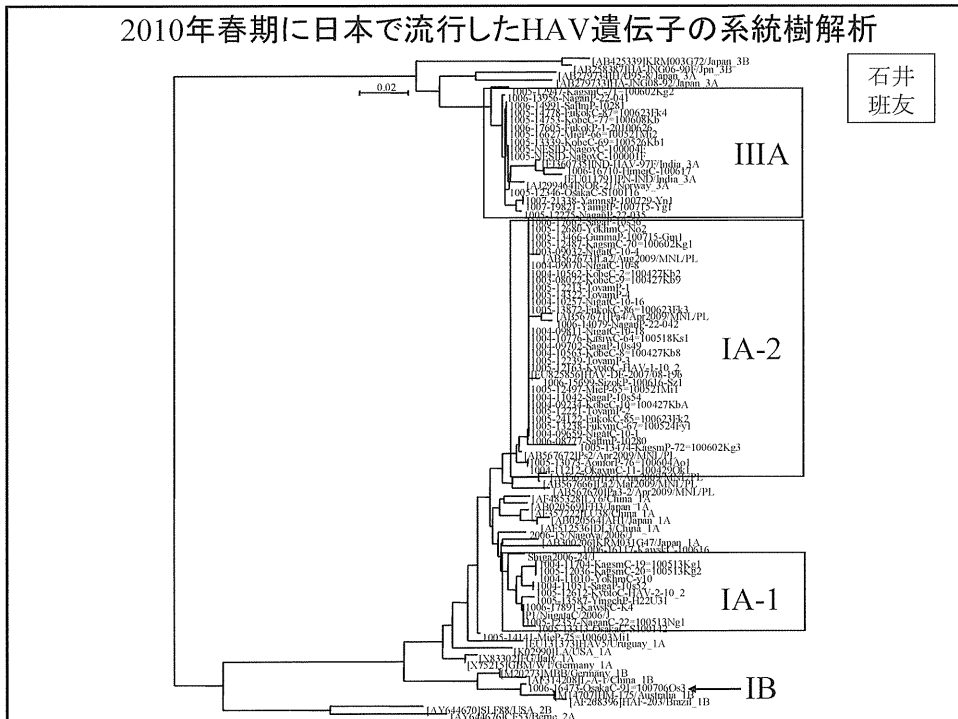
A4



A5



A6

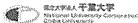


A7

千葉市内のすし店が感染源となった A型肝炎の集団発生事例

横須賀
班員

- 1) 患者49名が利用
2010年11月下旬～12月下旬にかけて利用
- 2) 潜伏期間は、22日～61日(平均32.6日)
- 3) 原因食品は寿司(推定)
2010年11月下旬～12月下旬に調理、提供された寿司
- 4) 感染源は調理従事者
- 5) 日本に常在するIA-1株による感染



A8



A9

A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(60)	生存例 (43)	死亡例 (17)
男:女	43:17	25:18	16:1*
年齢	50.8 ± 12.8 ^a	48.1 ± 13.2	57.7 ± 8.7*
病型 急性:亜急性: LOHF	51:8:1	39:3:1	12:5:0
基礎疾患 (%)	30.0	20.9	52.9*
薬物歴 (%)	31.7	25.6	47.1
合併症数 (%)	1.6 ± 1.8	0.8 ± 1.3	3.5 ± 1.4
肝萎縮 (%)	20.4	12.8	40.0*

^a平均±標準偏差, *p<0.05 vs 生存例

中山班員

A10

A型肝炎の集団発生事例						石井 班友
発生年	地域	原因施設	感染源	患者数	遺伝子型	備考
2000	岐阜県	寿司店	調理従事者	23	IA	
2001	浜松市	飲食店	大アサリ (中国産)	4	IA	ノロウイルスの 重複感染
2002	江東区	寿司店	調理従事者	24	IA	
2002	江戸川区	飲食店	大アサリ (中国産)	5	IA	ノロウイルスの 重複感染
2006	新潟県	寿司店	不明	5	IA	
2006	滋賀県	飲食店	調理従事者	17	IA	
2010	新潟市	不明	不明	5	IA	
2011	千葉市	寿司店	調理従事者	49	IA	

A11

昭和34年1月1日 37-(37)

小児伝染性肝炎の一流行に就いて

第1報 疫学的観察

(昭和33年9月11日受付)

東北大学医学部小児科学教室(主任 佐野保教授) 須藤恒久

結 論

秋田県尾去沢町に1957年6月～1958年1月までの間に流行した伝染性肝炎について疫学的観察を行い次の様な結果を得た。

- 1) 本流行に於ける伝染性肝炎罹患総数は82名で、うち12年以下の小児罹患数は65例、全罹患数の79.3%を占めた。
- 2) 発生状況を時期的にみると、約1ヶ月の週期のピークをもった波状を示したが、9月、10月、11月に多数発生し、特に11月の発生数が最高を示した。
- 3) 年齢別罹患率をみると、5～9年が高率を示し、6年に於て最高の3.33%であった。
- 4) 本流行は部落流行の形をとり、その流行の伝播機会及び感染源として、共同浴場が最も有力と推定された。
- 5) 家族内発生例は14家族33例あり、家族集積率40.2%、その発病間隔は22～33日であった。
- 6) 本伝染性肝炎の流行の誘因としてアジア型インフルエンザ流行が考えられ、又発病間隔及び多発の週期からみて約1カ月の潜伏期を推定したことについて若干の考察を加えた。

A12

日本医事新報 No. 2388 (昭 54. 9. 1 日)

一
九
五
七
年
尾
去
沢
肝
炎
の
回
顧
的
研
究

— A型肝炎流行のウイルス学的確認とその意義 —

秋田大学微生物学
教授 須藤 恒久

熊本大学微生物学
教授 藤 藤 恒久

東京都臨床医学総合研究所
教授 日 沼 恒久

津田文男
吉 沢 恒久

真 浩 恒久
忠 司 恒久

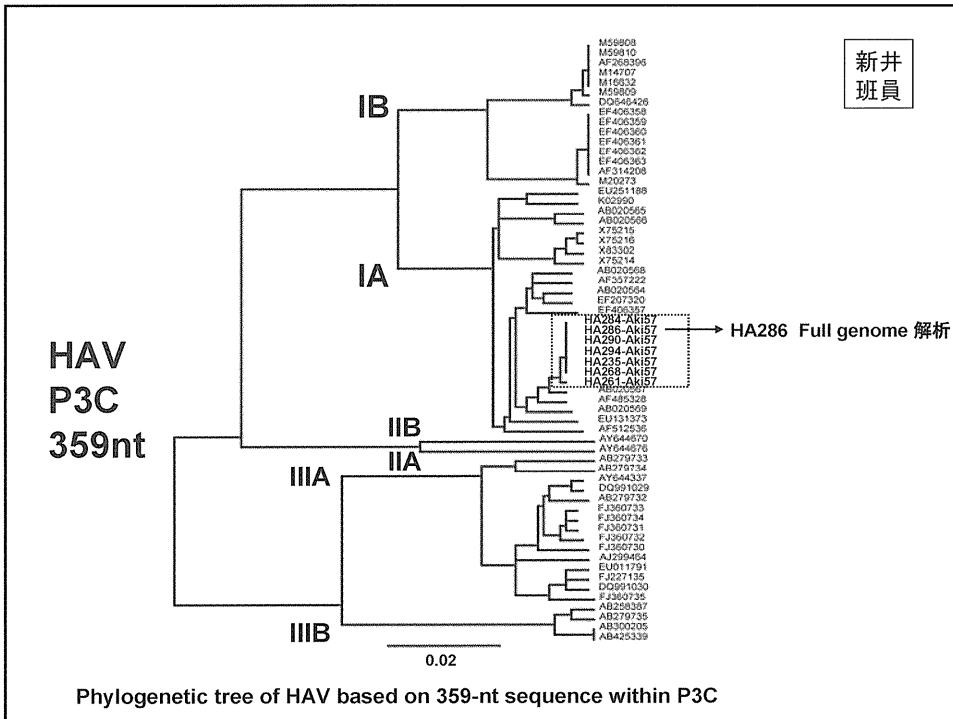
A13

“尾去沢肝炎” 2010年回顧的解析血清送付一覧

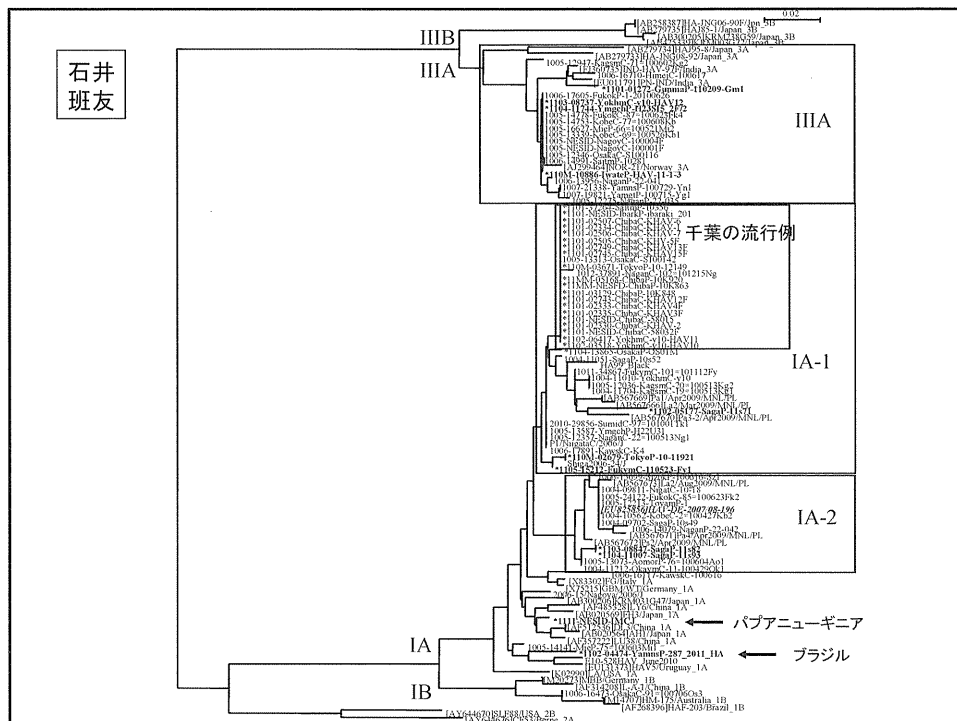
須藤恒久 H22-7-22

S番号	年齢	性	発症月日	採血月日	採血 病日	1973年 HAV抗体	2010年 HAV-RNA	
1	199	9	F	1957.7.19	1957.7.20	2	A型肝炎	—
2	229	8	M	1957.6.29	1957.7.5	7	A型肝炎	—
3	235	6	M	1957.7.9	1957.7.11	3	A型肝炎	+
4	237	10	M	1957.7.10	1957.7.13	4		—
5	261	10	F	1957.8.17	1957.8.22	6	A型肝炎	+
6	268	6	F	1957.9.2	1957.9.5	4		+
7	270	9	F	1957.9.4	1957.9.9	6	A型肝炎	—
8	272	8	F	1957.9.5	1957.9.11	7		—
9	283	6	F	1957.9.29	1957.10.2	4		—
10	284	11	F	1957.9.28	1957.10.3	6	A型肝炎	+
11	286	8	M	1957.10.1	1957.10.4	4		+
12	290	7	F	1957.9.26	1957.10.1	6		+
13	291	5	F	1957.9.28	1957.10.1	4		+
14	293	6	F	1957.9.26	1957.10.2	7		—
15	294	7	M	1957.9.30	1957.10.3	4	A型肝炎	+
16	299	6	M	1957.10.8	1957.10.15	8	A型肝炎	—

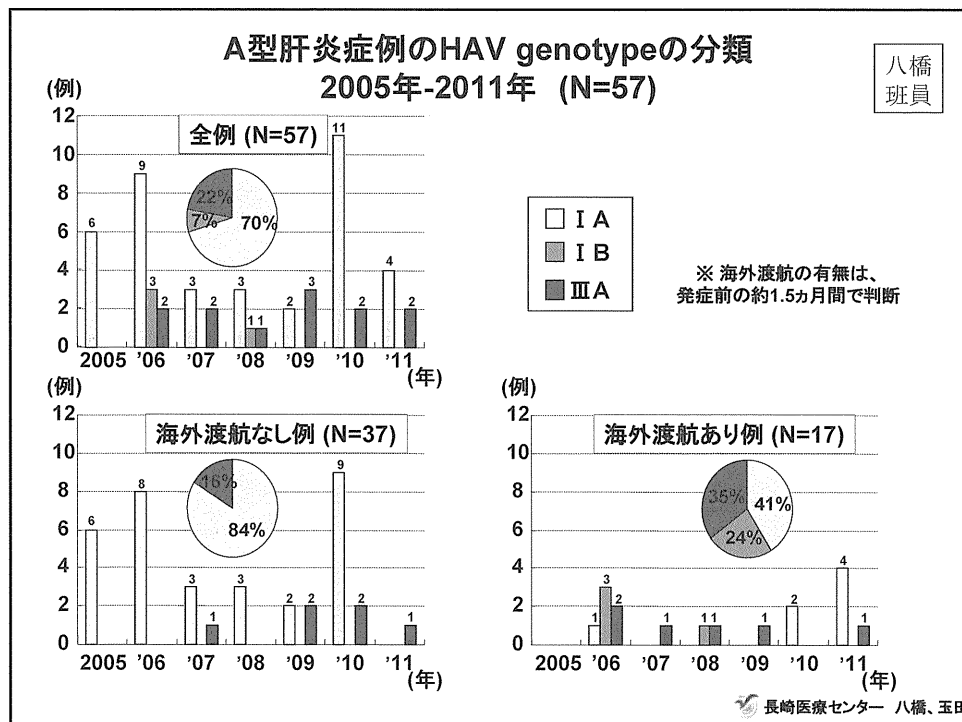
A14



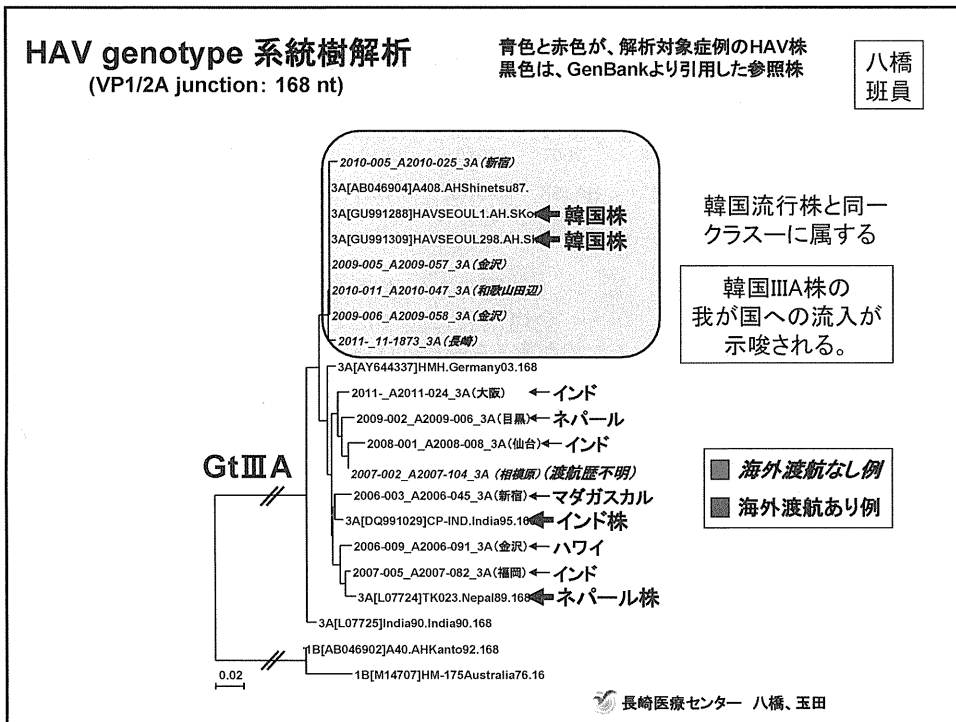
A15



A16



A17



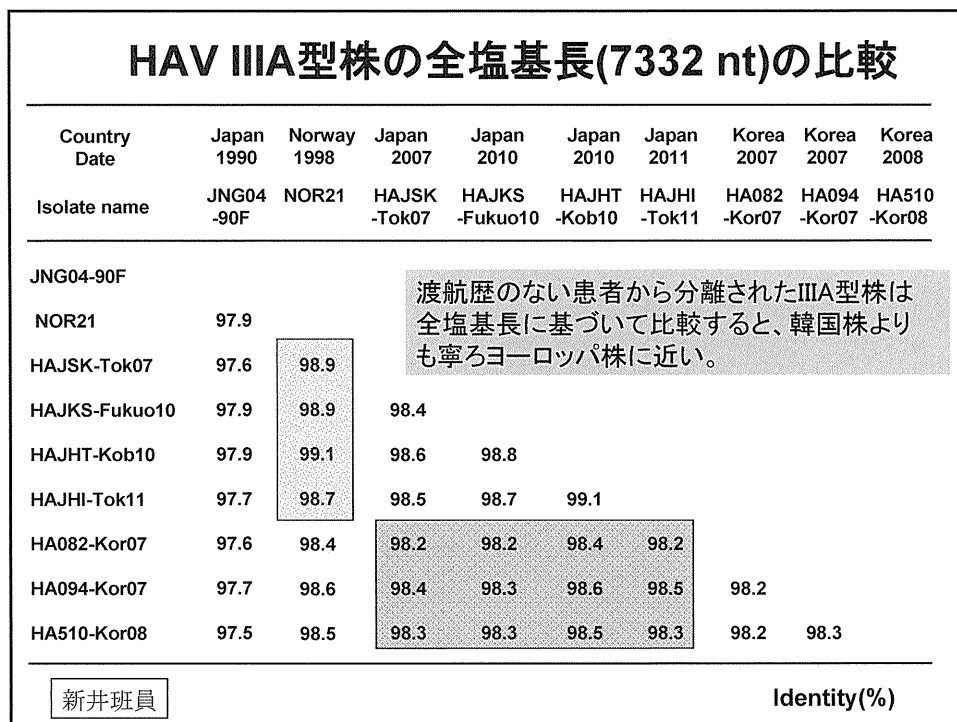
A18

HAV日本株および韓国株の完全長解析

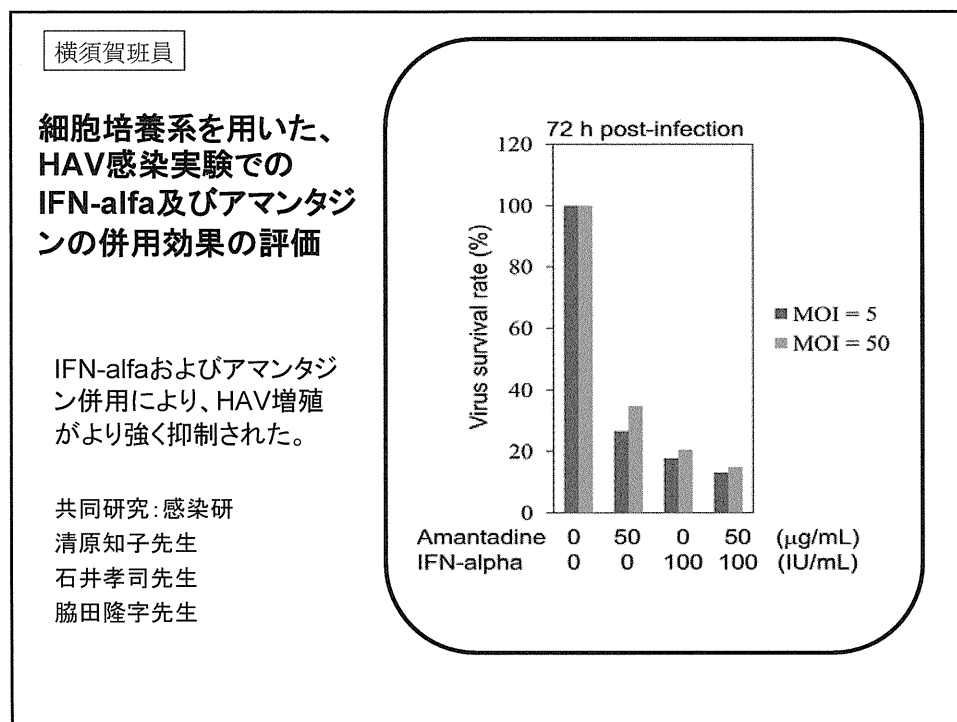
新井班員

Case	Sex/Age	Date	Diagnosis	Country	HAV-genotype	Isolate Name
1	F/46	1990.03.20	AH	Japan	IA	HAJSK-Tok90
2	M/35	1990.03.26	AH	Japan	IA	HAJYN-Tok90
3	M/14	1990.05.19	AH	Japan	IA	HAJTK-Tok90
4	M/43	1990.09.18	AH	China Japan	IA	HAJYS-Tok90
5	F/64	1991.03.08	AH	Japan	IA	HAJMO-Tok91
6	M/46	1991.03.15	AH	Japan	IA	HAJKI-Tok91
7	F/41	1991.03.18	AH	Japan	IA	HAJSN-Tok91
8	M/38	1999.6.17	AH	Borneo Japan	IA	HAJSN-BorSap99
9	M/23	2001.4.27	AH	India Japan	IIIA	HJMT-Indoka01
10	M/30	2004.02.25	AH	Japan	IA	HAJKH-Tok04
11	F/61	2005.04.07	AH	Japan	IA	HAJTM-Tok05
12	M/51	2006.06.28	AH	Japan	IA	HAJST-Tok06
13	M/61	2006.11.17	AH	Japan	IA	HAJYH-Tok06
14	M/47	2007.01.11	AH	Japan	IIIA	HAJNS-Tok07
15	M/33	2007.02.21	AH	South Korea	IIIA	HA082-Kor07
16	F/33	2007.03.19	AH	South Korea	IIIA	HA094-Kor07
17	M/30	2007.03.27	AH	Japan	IIIA	HAJSK-Tok07
18	M/36	2008.07.04	AH	South Korea	IIIA	HA510-Kor08
19	M/38	2009.11.09	AH	Japan	IA	HAJSN-Tok09
20	F/64	2010.	AH	Japan	IIIA	HAJKS-Fukuo10
21	F/64	2010.05.14	AH	Japan	IIIA	HAJHT-Kob10
22	F/54	2010.4.12	AH	Japan	IA	HAJIH-Fukuo10
23	M/71	2011.04.16	FH	Singapore Japan	IA	HAJTS-SinKan11
24	F/47	2011.06.13	AH	Japan	IIIA	HAJHI-Tok11
25		2011.	AH	Papua New Guinea Japan	IA	HAJXX-PapTok11

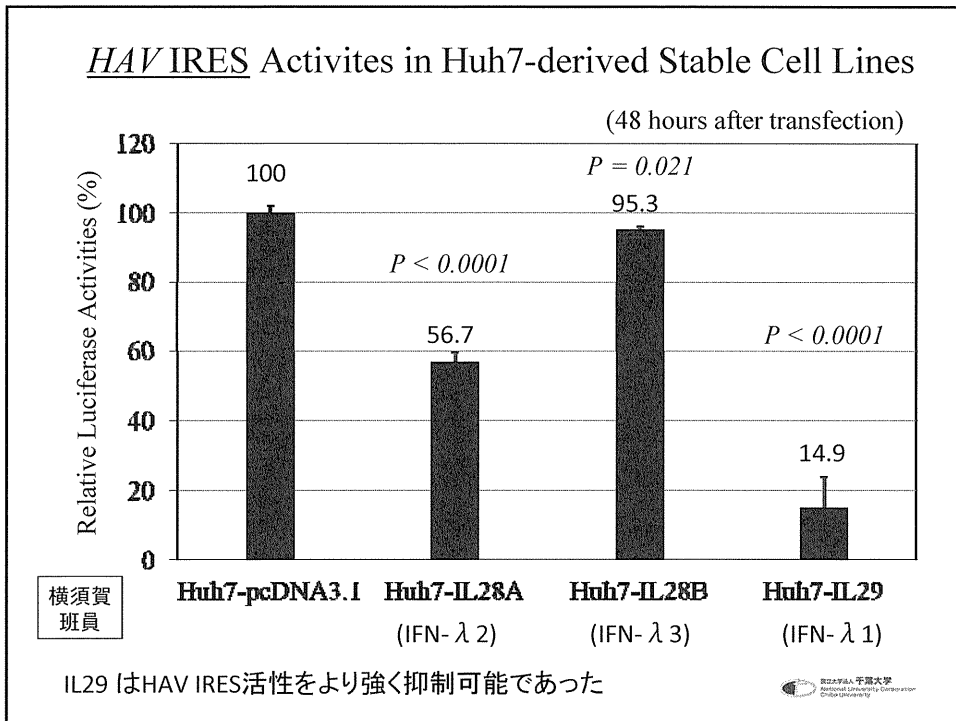
A19



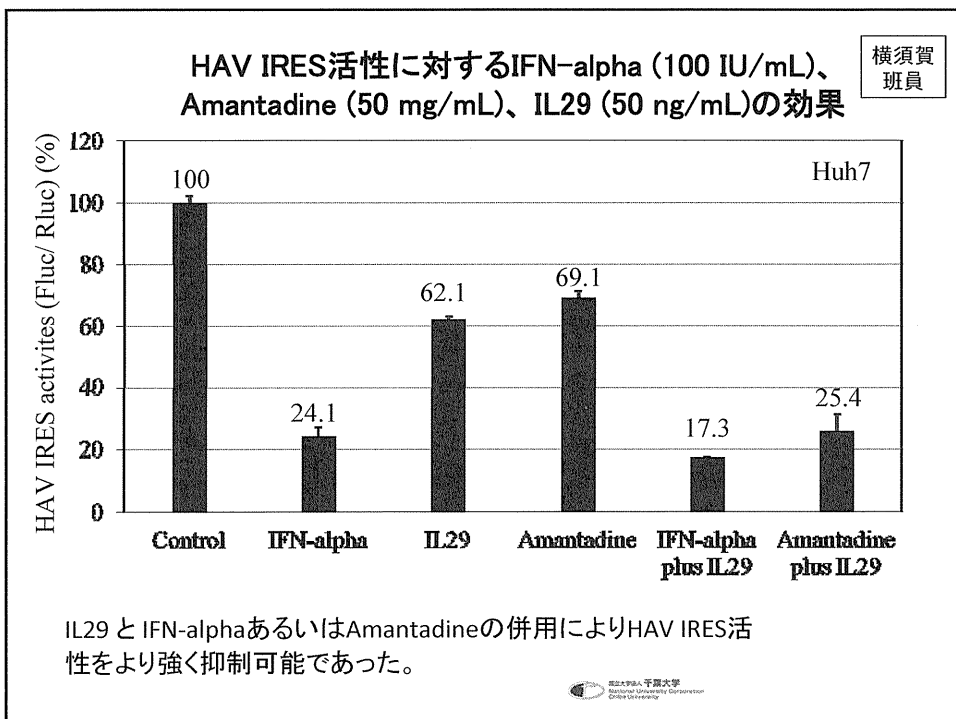
A20



A21



A22



A23

横須賀
班員

本邦のHAV Subgenotypeについて

報告者(年)	Journal	本邦のHAV Subgenotype
Robertson BH et al.	J Gen Virol	Subgenotypes IAとIIIBが主体
Fujiwara K et al. (2003)	Hepato Res	47例中 IA, 44例; IB, 2例; IIIA, 1例
Takahashi H et al.	J	58例中 IA, 57例; IIIA, 1例
Toyoda H et al. (2009)	J Clin Virol	61例全例 IA

▶ これまでの報告では本邦のHAV genotypeはSubgenotype IAが主体
 ▶ 一方、韓国のA型肝炎流行ではHAV subgenotype IA (2000年頃)から
 HAV subgenotype IIIA (2008年以降)への”Genotype shift”が起きている

2010年～2011年に千葉大学医学部附属病院消化器内科に入院した
 A型急性肝炎重症型 6例のHAV subgenotypeについて検討した

A24

症例	年齢/性別/国籍	発症	Nadir PT%, INR	Peak ALT, IU/L	Peak T. Bil, mg/dL	感染源(推定)	Isolate name /subgenotype
1	69/F/JPN	2010/3	23/2.88	7,731	8.5	生ホタテ	Ch2/III A
2	46/M/JPN	2010/4	25/2.71	3,388	12.6	不明	Ch23/IA
3	59/M/JPN	2010/6	35/2.01	5,693	22.8	生牡蠣	Ch26/IA
4	30/F/ KOR	2010/7	36/1.98	6,985	5.0	生牡蠣	Ch2/ IIIA
5	54/M/JPN	2011/1	20/3.20	2,979	10.1	寿司	Ch27/IA
6	37/M/JPN	2011/1	34/2.11	9,826	3.9	寿司	Ch29/IA

No.1, 69F, subgenotype ~~IIIA~~

No.2, 46M, subgenotype IA

No.3, 59M, subgenotype IA

No.4, 30F, subgenotype ~~IIIA~~

No.5, 54M, subgenotype IA

No.6, 37M, subgenotype IA

資料 4

「不活化 A 型肝炎ワクチンの適応拡大に関する適応外薬の要望書」

2009 年 8 月 14 日付で医薬食品局審査管理課に提出

適応外薬の要望

要 望 者	<p>①厚生労働省科学研究補助金 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班 (研究代表者 矢野公士)」</p> <p>②日本渡航医学会 (理事長 西山利正) トラベルワクチンガイドライン委員会 (委員長 中野貴司)</p>	
優 先 順 位	1 / 1	
医 薬 品 名	成 分 名	不活化 A 型肝炎ワクチン
	販 売 名	エイムゲン
会 社 名	財団法人 化学及血清療法研究所	
承認又は公的医療保険適用国	欧米諸国、その他発展途上国を含む本邦以外の国々で承認 (多くは大手メーカーからの輸入)	
効能・効果	A 型肝炎の予防 (16 歳未満)	
用法・用量	0.5mL を 2 ないし 3 回皮下注	
文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	<p>(1)無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) エイムゲンは本邦で開発された、A 型肝炎ワクチンで、アジュバントや保存剤を含まず、抗原性の高い、すでに成人で安全性が確立されたワクチンである。小児領域でも「白木和夫, 富樫武弘, 成瀬宏, et al. DCK-171(乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン)の小児領域第 III 相臨床試験. 小児内科 1995;27:313-319.」において、16 歳未満の 294 例について安全性が、有効性評価対象の 264 例において有効性が確認されている。その結果によれば、100%の効果、軽微な副反応が 1.8%のみに認められ、成人のそれとまったく遜色ない。</p> <p>(2)教科書等 (標準的治療としての記載のあるものごと) A 型肝炎の予防にワクチンが有効であることはすでに幾多の教科書でも記載があり、標準的予防方法であることは明白である。発売後 15 年を経て、大きな副作用は報告されていない。一方、本邦で開発された、エイムゲンも 95 年に使用が開始されて以降、高い効果と安全性が成人において確立されている。</p> <p>(3)peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと) Koslap-Petraco MB らによる総説 Hepatitis A: disease burden and current childhood vaccination strategies in the United States. J</p>	

Pediatr Health Care 2008;22:3-11. では CDC の新たな推奨をふまえて、費用対効果上十分に支持される方策であることが述べられている。この中で「最終的には地域内での A 型肝炎の撲滅」が謳われている。Anonychuk らは費用対効果に関するシステマティックレビューを行い、ユニバーサル戦略とハイリスク戦略の比較を行っている。ユニバーサルにおいては一定の効果が認められるが、ハイリスク戦略は A 型肝炎発生国においては価値があるものの、それ以外の地域においては解析方法が一定でなく結論は困難としている

(Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies.

Pharmacoeconomics 2008;26:17-32.) 極めて発生数の低い本邦において、ユニバーサルな小児期定期 A 型肝炎ワクチンはいまのところ現実的でないかもしれない。ただし、感染が持ち込まれる可能性は、韓国の例（下記参照）を見ても明らかであり、備えは必要である。最大の備えは 16 歳未満でも使えるようにしておくことである。

(4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン（ガイドラインごと）

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).MMWR. 2006;55(RR-7):1-23.

において、米国においてはすべての 1 歳児（つまり、生後 12 月から 23 月の間）に A 型肝炎ワクチンの接種が推奨されている。

(5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価

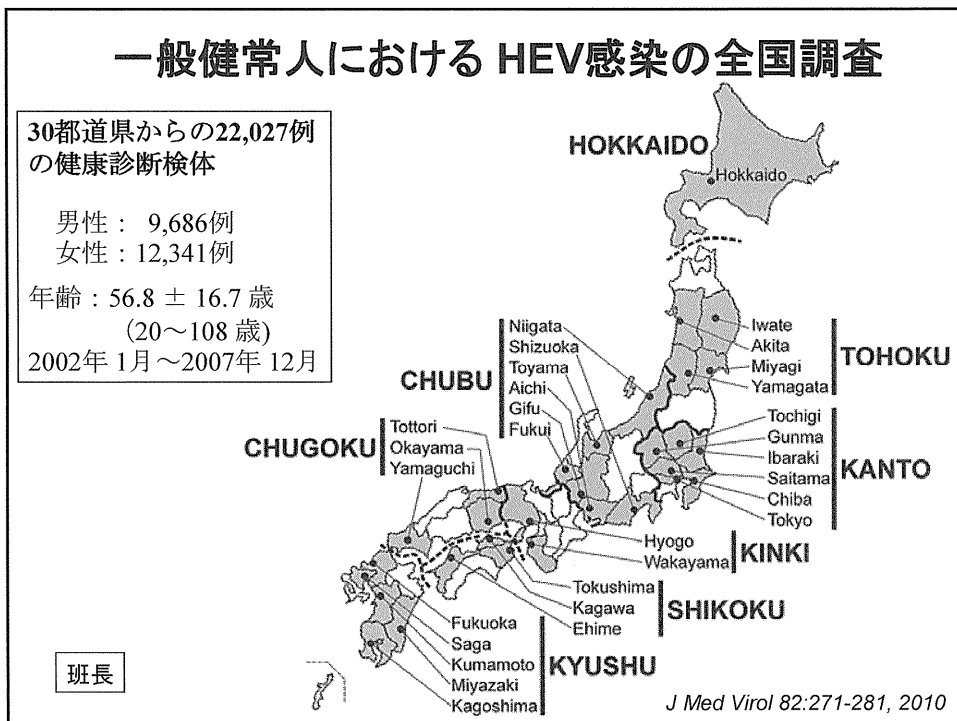
本邦では 1983 年、1990 年に A 型肝炎型肝炎のアウトブレイクが起こって以来、目だった流行は無い。A 型肝炎の発生頻度も徐々に低下傾向にあり、近年では急性ウイルス性肝炎の約 1 割を占めるに過ぎない。これに伴い A 型肝炎ウイルス抗体保有率は低下の一途をたどっており、50 歳未満の年齢層でのそれはゼロに近い（矢野公士「A 型肝炎ワクチン」日本醫事新報 4343 p70-74 2007）。したがって、輸入食材等が A 型肝炎ウイルスで汚染されている場合には、一気に 2 次感染で国内に流行が広がる危険性をはらんでいる。現実には、先進国においても 2003 年にはアメリカで、2008 年-2009 年には韓国で、輸入食材による（米国ではメキシコ産のネギと断定、韓国の例では中国からの輸入食材と推定されている）大流行が起きている。この

	<p>ようなことは何時、本邦で起こっても不思議ではない。</p> <p>一方、海外渡航者は年間 1,700 万人に上る。邦人が、開発途上国を含む A 型肝炎浸淫国に渡航することも珍しくない。海外、特に開発途上国に長期赴任する場合、pre-travel vaccination として A 型肝炎の接種が推奨されるものの、帯同する 16 歳未満の子女に対し、国内では A 型肝炎ワクチンの接種ができないという状況であり、国内のトラベルクリニックでは混乱を招いている。</p> <p>(6)追加すべき試験の種類とその実施方法案</p> <p>すでに実施されている臨床試験の問題点があるのであれば、それを明らかにし、問題はないが、その他の事由で認可にいたっていないのであれば、世界的な状況を鑑み、認可の方向へ推進されるべきと考えられる。</p>
<p>医療上の必要性に係る基準への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>一般的に A 型肝炎は一過性感染で、慢性化することはなく、一時的な発熱、全身倦怠感、食欲不振を呈し、約一ヶ月で軽快する。1%未満の割合で劇症化し、致死的なこともあるが、高齢者ではさらに重篤なケースが多いと考えられている。小児が本疾病に罹患した場合の重症化率は、罹患年齢によってはさほど高くないことも推定されるが、罹病期間中の生活や就学への影響に加え、たとえ不顕性感染であっても 2 次感染を引き起こす spreader として流行の引き金になる可能性が高い。小児が感染し、家族内の両親、祖父母に感染が起こり、祖父母が重症肝炎として発症するのは典型的な A 型肝炎の家族内 2 次感染パターンである。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>米国 CDC がすべての幼児に A 型肝炎ワクチン接種を推奨して以来、世界的な当該ワクチンのマーケットは（かつての海外渡航者等のハイリスクグループから）小児に移っている（参考：世界の 2 代メーカー広告ページ GSK 社：http://www.havrix.com/, メルク社：https://www.merckvaccines.com/vaqtaProductPage_frmst.html）。このような状況下で海外に赴く日本の小児が本ワクチンの恩恵にあずかることが出来ない現状は大いに憂慮される。</p>

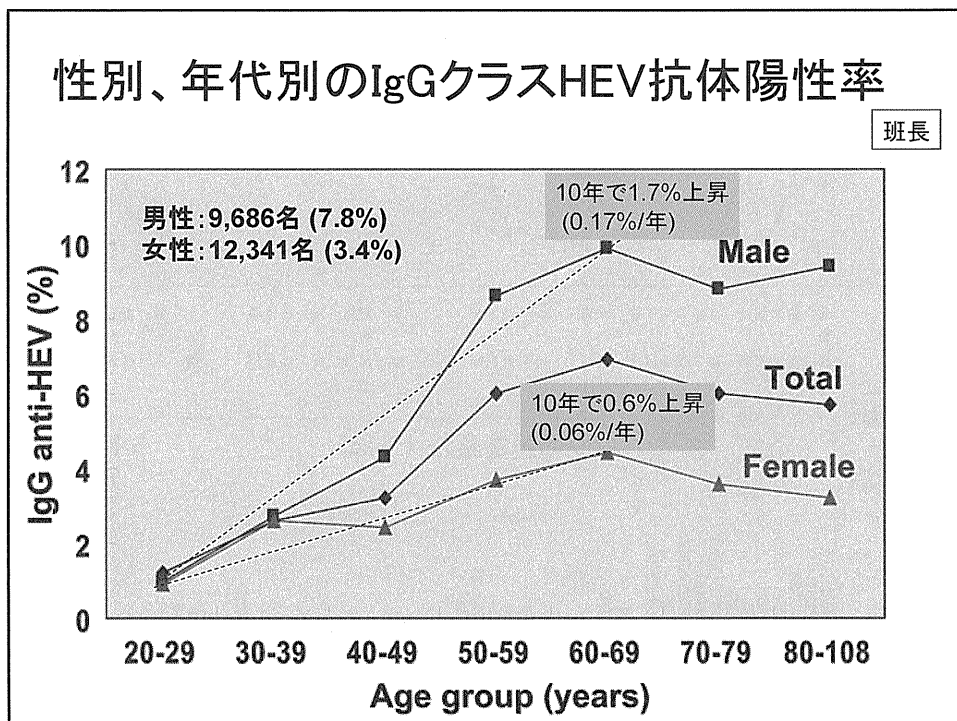
資料 5

E 型肝炎に関する研究成果を示したスライド

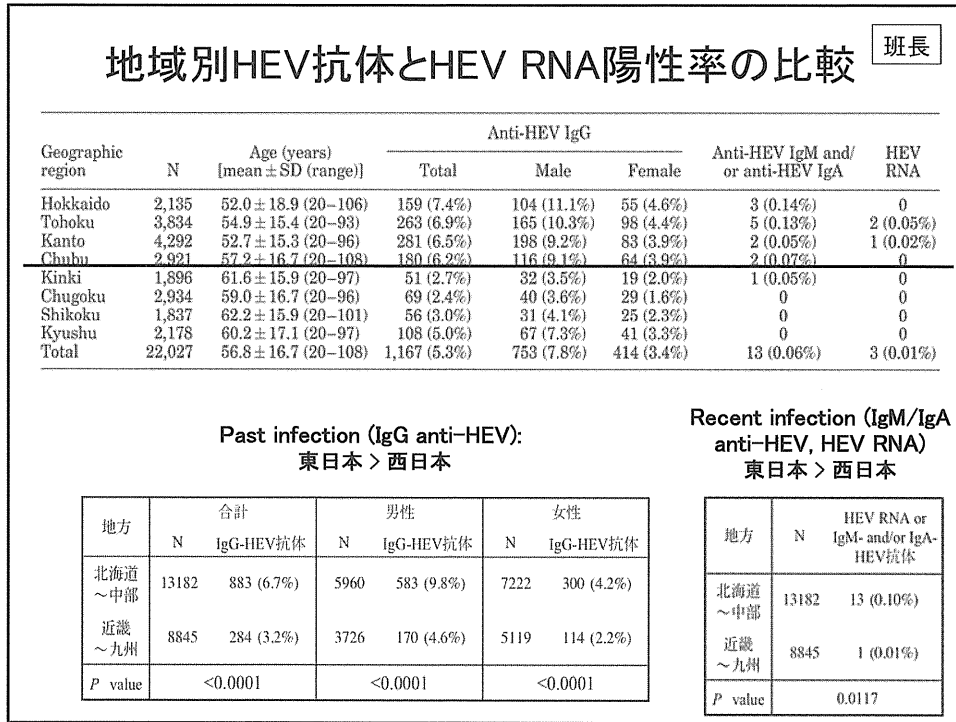
E1



E2



E3



E4

