

表4 急性肝不全(非肝炎)の治療—2010~12年発症例—  
a) 副腎皮質ステロイドの投与状況

投与(実施)症例数 /全症例数		循環障害	薬物中毒	代謝性	悪性腫瘍 の肝浸潤	術後 肝不全	その他
転帰	病型\症例数	68	11	19	15	13	15
生存	非昏睡	4/27	1/3	2/8	1/1	1/4	1/5
	急性	1/5	1/3	—	—	—	0/1
	亜急性	—	—	2/2	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
死亡	非昏睡	4/22	—	0/3	4/6	0/2	2/3
	急性	5/10	1/3	3/3	2/3	3/6	4/6
	亜急性	1/2	1/1	—	2/4	1/1	—
	LOHF	—	—	—	0/1	—	—
移植	非昏睡	1/1	—	0/2	—	—	—
	急性	—	1/1	—	—	—	—
	亜急性	—	—	1/1	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
b) 血漿交換の実施状況							
生存	非昏睡	2/27	2/3	3/8	0/1	0/4	1/5
	急性	1/5	2/3	—	—	—	0/1
	亜急性	—	—	2/2	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
死亡	非昏睡	4/22	—	1/3	3/6	0/2	3/3
	急性	4/10	2/3	2/3	2/3	3/6	4/6
	亜急性	1/2	1/1	—	1/4	0/1	—
	LOHF	—	—	—	0/1	—	—
移植	非昏睡	1/1	—	1/2	—	—	—
	急性	—	1/1	—	—	—	—
	亜急性	—	—	1/1	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
c) 血液濾過透析の実施状況							
生存	非昏睡	8/27	1/3	2/8	0/1	0/4	1/5
	急性	3/5	2/3	—	—	—	0/1
	亜急性	—	—	2/2	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
死亡	非昏睡	16/22	—	1/3	1/6	1/2	1/2
	急性	7/10	3/3	2/3	2/2	5/6	4/6
	亜急性	1/2	1/1	—	2/4	0/1	—
	LOHF	—	—	—	1/1	—	—
移植	非昏睡	1/1	—	1/2	—	—	—
	急性	—	1/1	—	—	—	—
	亜急性	—	—	1/1	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—

型2例, 急性型2例, 亜急性型6例, LOHF1例, 移植例では急性型1例, 亜急性型4例, LOHF1例で実施された(表2-b). 血液濾過透析は生存例では非昏睡型2例, 急性型13例, 亜急性型5例, 死亡例では非昏睡型2例, 急性型4例, 亜急性型3例, LOHF1例, 移植例では亜急性型2例とLOHF1例で実施された(表2-c).

副腎皮質ステロイドの投与が急性型の死亡例で6例中1例のみで, また亜急性型の死亡例で血液濾過透析の実施が8例中3例と低率であったが, これらが予後と関連しているかについては, 詳細な検証を要する.

##### 5. 成 因 不 明

非昏睡型93例と昏睡型の成 因不明114例(急性

表4 急性肝不全(非肝炎)の治療—2010~12年発症例—  
d) 抗凝固療法の実施状況

実施症例数/全症例数	循環障害	薬物中毒	代謝性	悪性腫瘍 の肝浸潤	術後 肝不全	その他	
転帰	病型\症例数	68	11	19	15	13	15
生存	非昏睡	6/27	1/3	2/8	0/1	0/4	0/5
	急性	1/5	2/3	—	—	—	0/1
	亜急性	—	—	0/2	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
死亡	非昏睡	7/22	—	1/3	3/5	2/2	1/2
	急性	2/10	1/3	0/3	2/3	2/6	4/6
	亜急性	0/2	0/1	—	0/4	0/1	—
	LOHF	—	—	—	1/1	—	—
移植	非昏睡	1/1	—	0/2	—	—	—
	急性	—	1/1	—	—	—	—
	亜急性	—	—	0/1	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—

型53例, 亜急性型55例, LOHF 6例)が登録された。非昏睡型の82例(88.2%)は内科的治療で救命され, 10例は死亡, 1例が移植で救命された。急性型の17例(32.1%)は内科的に救命, 24例が死亡, 12例に肝移植が実施された。亜急性型の10例(18.2%)は内科的治療で救命, 28例が死亡, 17例に肝移植が実施された。LOHFでは3例が内科的治療で死亡, 肝移植は3例に実施された。

副腎皮質ステロイドは, 生存例では非昏睡型45例(45/81), 急性型10例(10/17), 亜急性型4例(4/10)で, 死亡例では6例(6/10), 急性型13例(13/23), 亜急性型17例(17/27), LOHF 1例(1/3)で, 移植例では急性型5例(5/12), 亜急性型11(11/16)とLOHF 2例(2/3)で投与された(表2-a)。血漿交換は生存例では非昏睡型15例(15/82), 急性型15例, 亜急性型8例, 死亡例では非昏睡型5例, 急性型19例(19/24), 亜急性型19例(19/28), LOHF 1例, 移植例では急性型10例, 亜急性型17例(17/17), LOHF 2例で実施された(表2-b)。血液濾過透析は生存例では非昏睡型9例, 急性型10例, 亜急性型6例, 死亡例では非昏睡型5例, 急性型17例, 亜急性型19例, LOHF 3例, 移植例では急性型8例, 亜急性型13例, LOHF 2例で実施された(表2-c)。

成因不明例の中には, 真の成因が自己免疫性や薬物性である症例が含まれると推測されるが, 副腎皮質ステロイドが非昏睡型, 昏睡型ともに半数以上の症例に投与されていた。人工肝補助

も非昏睡型ですでに20%を超える症例で開始されていたが, これは自己免疫性や薬物性を超える実施率であった。

#### 6. 肝炎以外の成因

循環障害の非昏睡型では, 妊娠35週でHELLP症候群を発症した女性1例が肝移植で救命された。その他の50例中, 28例が内科的治療で救命された。昏睡型では急性型15例中5例が内科的治療で救命されたが, 亜急性型2例に救命例はなかった。副腎皮質ステロイドは, 非昏睡型では生存4例(4/27), 死亡4例(4/22), 昏睡型では急性型生存1例(1/5), 死亡5例(5/10), 亜急性型1例(1/2), 移植1例に投与された(表4-a)。血漿交換は非昏睡型では生存2例, 死亡4例, 移植1例, 昏睡型では急性型生存1例, 死亡4例, 亜急性型1例に実施された(表4-b)。血液濾過透析は非昏睡型では生存8例, 死亡16例, 肝移植1例に, 昏睡型では急性型生存3例, 死亡7例, 亜急性型1例に実施された(表4-c)。抗凝固療法は非昏睡型では生存6例, 死亡7例, 移植例1例, 昏睡型で急性型生存1例, 死亡2例の計17例で実施された(表4-d)。非昏睡型, 昏睡型ともにDICを高率に合併しているが(表5), 抗凝固療法単独ないし血液濾過透析がほぼ同率で実施され, 抗凝固薬が投与された。

薬物中毒性と診断された非昏睡型3例, 昏睡型は8例で, 急性肝不全, LOHF全体の1.4%, 肝以外の症例の7.8%を占めた。非昏睡型3例は

表5 急性肝不全(非肝炎)—2010~12年発症例：DIC合併数

合併症例数/全症例数		循環障害	薬物中毒	代謝性	悪性腫瘍の肝浸潤	術後肝不全	その他
転帰	病型\症例数	68	11	19	15	13	15
生存	非昏睡	11/27	1/3	1/8	1/1	2/4	2/5
	急性	1/4	1/3	—	—	—	1/1
	亜急性	—	—	0/2	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—
死亡	非昏睡	14/22	—	2/3	5/6	2/2	3/3
	急性	6/10	3/3	2/3	2/3	5/6	6/6
	亜急性	2/2	1/1	—	2/4	1/1	—
	LOHF	—	—	—	0/1	—	—
移植	非昏睡	1/1	—	0/2	—	—	—
	急性	—	0/1	—	—	—	—
	亜急性	—	—	0/1	—	—	—
	LOHF	—	—	—	—	—	—

全例，急性型6例中3例が内科的に救命され，亜急性型1例は死亡，アセチルサリチル酸製剤大量服用の急性型1例が移植で救命された。欧米で多いアセトアミノフェン大量服用の症例は5例であり，急性型2症例と非昏睡型2症例が内科的治療で救命されたが，急性型の1例は死亡した。

薬物中毒症例において副腎皮質ステロイドは，生存例では非昏睡型1例(1/3)，急性型1例(1/3)で，死亡例では急性型1例(1/3)，亜急性型1例で，移植例では急性型1例(1/1)で投与された(表4-a)。血漿交換は非昏睡型2例，急性型2例で，死亡例では急性型2例，亜急性型1例で，移植例では急性型1例で実施された(表4-b)。血液濾過透析は非昏睡型1例，急性型2例で，死亡例では全症例で実施された(表4-c)。

代謝性の非昏睡型13例中2例(Wilson病とアミロイドーシス)は肝移植が実施され，救命された。残る11例中8例が内科的に救命された。急性型3例は移植を受けず死亡，亜急性型の3例中，2例は内科的に救命され，1例には肝移植が実施された。副腎皮質ステロイドは，非昏睡型の生存2例(2/8)，昏睡型では全症例に投与された(表4-a)。血漿交換は非昏睡型の生存3例，死亡1例，移植1例，昏睡型では急性型2例，亜急性型は3例ともに実施された(表4-b)。血液濾過透析は非昏睡型では生存2例，死亡1例，移植1例に，昏睡型では急性型2例，亜急性型の全3例に実施された。

悪性腫瘍の肝浸潤のうち，非昏睡型7例は内科的治療を受け，1例が救命された。昏睡型は急性型3例，亜急性型4例，LOHF1例の全例が内科的治療の末に死亡した。副腎皮質ステロイドは非昏睡型では生存1例，死亡4例，昏睡型では急性型2例，亜急性型2例に投与された(表4-a)。血漿交換は，非昏睡型の死亡3例，急性型2例，亜急性型1例に，血液濾過透析は非昏睡型の死亡1例，急性型2例，亜急性型2例，LOHF1例で実施された(表4-b, c)。

術後肝不全は非昏睡型では6例中4例が生存したが，急性型6例と亜急性型1例は死亡した。副腎皮質ステロイドは，非昏睡型では生存例1例に，昏睡型では急性型3例と亜急性型1例に投与された(表4-a)。血漿交換は急性型3例に，血液濾過透析は非昏睡型の死亡例1例と急性型5例で実施された(表4-b, c)。

以上をまとめると，血漿交換と血液濾過透析の実施率が昏睡型でそれぞれ50.9% (27/53)と71.2% (37/52)になった。非肝炎に対しても，肝炎症例と同様に高い頻度で人工肝補助が実施されている実態が明らかとなった。しかし，治療効果のエビデンスが明確ではなく，実施の意義について検証を要する。非肝炎では原疾患のコントロールが重要と考えられる。

## まとめ

B型肝炎症例では核酸アナログを，自己免疫性肝炎症例では副腎皮質ステロイドなどの免疫

抑制剤をより早期に投与することで、予後改善につながる可能性がある。人工肝補助は、従来、II度以上の肝性脳症が発現した段階で開始するのが通例である。血液濾過透析は各成因とも昏睡出現前から開始した症例がある一方、自己免疫性、薬物性、成因不明の昏睡型では70%以下の実施率に留まった。人工肝補助は、on-line HDFやhigh-flow CHDFを用いることで覚醒率が向上することが明らかとなり<sup>12)</sup>、厚生労働省研究班では治療法の標準化に向けて提言をまとめている。肝炎症例においては既存の治療法であっても、投与時期を早めることや<sup>13)</sup>、合併症治療を標準化することで急性肝不全の予後を向上できると考えられる。また、紙面の制約から本稿では紹介できなかったが、脳症発現時には精度の高い新しい予後予測モデルを用いて、予測死亡率を計算し、肝移植の準備を内科的治療と並行して進めることが重要である<sup>14)~16)</sup>。

#### 文 献

- 1) Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan : definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 849.
- 2) Polson J, Lee WM. AASLD position paper : the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005 ; 41 : 1179.
- 3) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, ほか. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立 : 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ-I, 研究報告. *肝臓* 2011 ; 52 : 393.
- 4) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure : a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011 ; 41 : 805-812, 2011.
- 5) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan : a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2014 ; 44 : 365.
- 6) 持田 智, 中山伸朗. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2011年).平成23年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成23年度報告書. 2012. pp. 101-12.
- 7) 持田 智, 中山伸朗. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2012年) : 平成24年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成24年度報告書. 2013. pp. 108-24.
- 8) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008 ; 38 : 646.
- 9) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan : summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013 ; 43 : 97.
- 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策. 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009 ; 50 : 38.
- 11) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012 ; 42 : 627.
- 12) 藤原慶一, 横須賀 収, 織田成人, ほか. 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価 : 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. *肝臓* 2013 ; 53 : 530.
- 13) 内田耕一, 寺井崇二, 坂井田 功. B型肝炎 概念の変遷とその臨床的意義 B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究. *肝臓* 2013 ; 54 Suppl : A4.
- 14) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure : application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatol Res* 2012 ; 42 : 68.

- 15) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure : a data-mining analysis using decision trees. J Gastroenterol 2012 ; 47 : 664.
- 16) 持田 智, 中山伸朗, 桶谷 真, ほか. 劇症肝炎

における高精度予後予測システムの実用化 : 平成24年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成24年度報告書, 2013. pp. 125-8.

\* \* \*

## 特 集

### 注目したい感染症とワクチン

## A型肝炎ウイルス感染症

国立感染症研究所ウイルス第二部 石井孝司、清原知子、脇田隆宇

### 要 旨

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) の感染による急性肝炎で、感染者の便中に排泄されたウイルスが主な感染源となり、感染者との接触や水、食品等を介して経口的に感染する。日本を含む先進諸国では衛生環境の改善、特に上下水道の整備に伴いA型肝炎の大規模な集団発生は見られなくなっている。しかしながら、A型肝炎の発生数の減少により抗HAV抗体陽性者が減少したため、HAVへの感受性が人口の大多数となっており、何らかのきっかけでHAVが日本に流入した場合にA型肝炎の流行を起こす危険性はむしろ増大していると考えられる。A型肝炎は一般に予後良好な疾病ではあるが、数か月間の療養を必要とし、Quality of Lifeの損失は大きい。本稿では、今後の日本でのA型肝炎対策の参考となることを期待し、A型肝炎ウイルス感染症の概要と近年の日本での流行状況について示す。

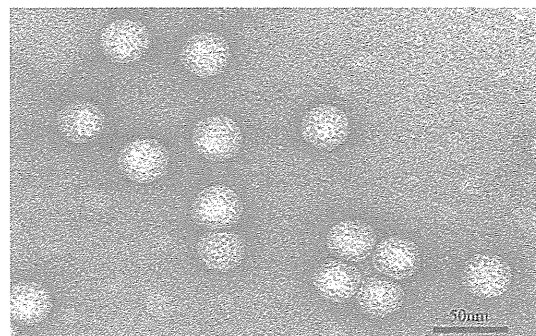
#### Key words

A型肝炎、HAV、経口感染、抗体保有率、ワクチン

### はじめに

流行性の肝炎の存在は紀元前から知られていた。1947年、MacCallumは感染性の肝炎を流行性肝炎と血清肝炎の2種類に分類し、流行性肝炎をA型肝炎と命名した。1973年にFeinstoneらによって、急性肝炎症例の便検体から免疫電子顕微鏡によりHAV粒子が初めて見出された<sup>1)</sup>(図1)。

HAVはエンベロープを持たない直径27nmの小型球形ウイルスであり、ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類される。ウイルスゲノムは全



(撮影：国立感染症研究所)

図1 HAVの電子顕微鏡写真

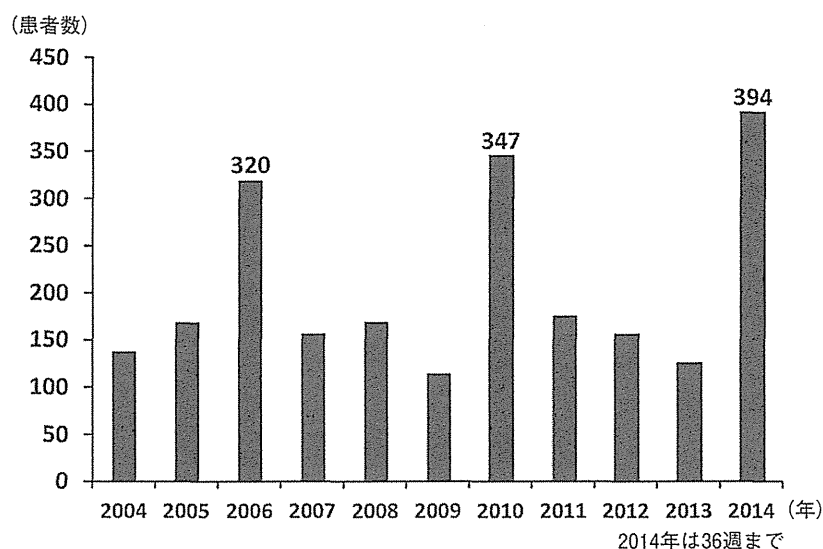


図2 2004年から2014年までの日本における急性A型肝炎患者数の推移  
(国立感染症研究所感染症疫学センターのまとめによる)

長約7500塩基のプラス鎖の一本鎖RNAであり、ゲノムの5'端にはVPgタンパクが共有結合し、3'端にはポリAをもつ。5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRは株間でよく保存されており、この領域の高次構造がウイルスの翻訳、複製に重要であると考えられている。HAV蛋白はアミノ酸約2200分子からなる大きな1本のポリプロテインとして翻訳され、その後に宿主およびウイルス自らがコードするプロテアーゼの作用を受けて成熟型の蛋白となる。

HAVのserotype(血清型)は1種類であるがgenotype(遺伝子型)はI~VI型に分類され、I~III型にはそれぞれA、Bのsubgenotypeが存在する。ヒトからは主にI、III型が検出され、IA、IBは南北アメリカ、ヨーロッパ、中国、日本で多く、特にIAは世界で最も多いgenotypeである。III Aはアジア、ヨーロッパで主に見られ、III Bは日本とデンマークで検出されている。遺伝子型と病態の関連は認められておらず、異なった遺伝子型のHAVから作られたワクチンでもすべてのHAV株の感染に対して有効である。HAVは酸、有機溶媒、乾燥、熱に対して抵抗性である<sup>2)</sup>。

60℃、1時間程度の加熱では容易に不活化されず、85℃、1~2分で不活化される。

A型肝炎は患者の糞便中に排泄されたHAVによる経口感染によって広がり、時に汚染された食品や飲料水を介する集団発生がみられる。HAVは胆汁、消化管内蛋白分解酵素に抵抗性なので不活化されることなく糞便中に排出され、糞便からの経口感染が容易に成立する。日本では衛生環境の改善、特に上下水道の整備に伴いA型肝炎の大規模な集団発生は見られなくなってきたが、依然として年間100~200例前後の患者が報告されており、中には劇症肝炎症例も含まれている(図2)。感染地域の多くは国内であるが、そのほとんどは散発例で、時折小規模な集団発生が報告されている<sup>3)4)</sup>。国内での感染機会の減少により抗HAV抗体の保有率は激減し、現在では日本の人口の大部分はHAVに対する感受性者であることから、HAVの流入によるA型肝炎流行の危険性は増大しつつあると考えられる<sup>5)</sup>(図3)。また、感受性者の年齢は年々上昇し、これを反映して顕性感染しやすく重症例も多い中高年の患者数が増えていることにも注意を払う必要がある。A型肝炎

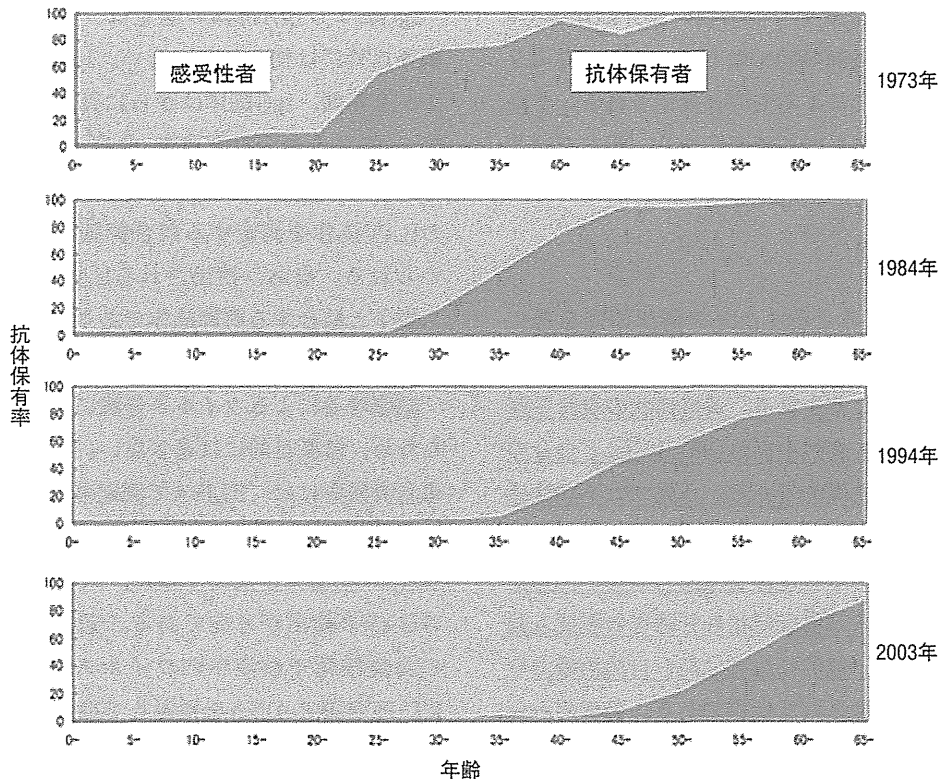


図3 HAV感受性者と抗体保有者の推移。文献<sup>5)</sup>を改変

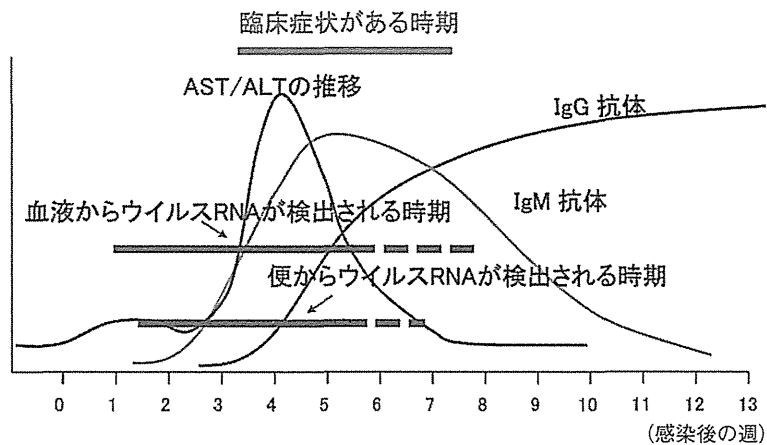


図4 A型肝炎の臨床経過。A型肝炎の潜伏期は平均約1か月である。発症後AST値とALT値は著しく上昇し、ピークに達する。この時点でIgM抗体、IgG抗体とHAV RNAはともに検出される。IgM抗体は約3か月後に消失するが、IgG抗体は長く持続する

炎は2003年11月5日の感染症法改正に伴い、単独疾患として4類感染症に分類され、現在は無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が義務づけられている。

国立感染症研究所感染症情報センターのまとめでは、2006年第13週から2010年第34週に報告された962例中、経口感染が疑われるのは777例(81%)であった。残りの185例の感染経路は不明である。



原因となる食品はカキやその他の魚介類が多く、特に国内経口感染例の90%以上は、カキ、寿司を含む魚介類の生食によるものと推定される。また、近年は海外感染例も増加傾向にあり、現在では2～3割を占める。

### A型肝炎の症状

HAVに感染すると約1か月の潜伏期間を経て発症する<sup>2)</sup>。典型的な症状では、黄疸、肝腫脹、黒色尿、白色便などを見る。黄疸症状の現れる前に前駆症状として突然の高熱(38℃以上)と全身の著しい倦怠感が特徴的である。小児では不顕性感染や軽症ですむことが多い。6歳以下の黄疸出現率が10%以下であるのに対して成人は40～70%が黄疸になる。成人は臨床症状も肝障害の程度も強い傾向がある。一般的に患者は高い自然治癒力を示し、比較的予後良好な疾病である。発症前から患者の糞便には多量のウイルスが排出されており、潜伏期における感染拡大の可能性のあることに留意すべきである(図4)。ウイルスの排出は発症時に最多となり、発症後2週間あまりで消失すると考えられていたが、RT-PCR法による高感度遺伝子検出法を用いた最近の知見では、発症後1～2か月経過してもウイルスの排出が続く可能性が示されている<sup>6)</sup>。A型肝炎に感染すると顕性、不顕性に関わらず高力価の防御抗体が産生され、終生免疫を得ると考えられている。

### 病原診断

A型肝炎の診断には血中のIgM-HAV抗体を確認する。固相化抗ヒトIgM抗体に患者血清を反応させ、さらにHAV抗原、標識HAV抗体を順次反応させる簡便なIgM捕捉キットが市販されている。IgM抗体は発症から約1か月後にピークに達し、3～6か月後には陰性となる。重症例ほどIgM抗体価は高く、発症6か月以降にも検出される例がある。また、治癒が遅延化する例ではIgM抗体の持続期間も長い。

IgGおよびIgA抗体の測定は、特殊な血清疫学調査以外には使われていない。IgA抗体は感染後1～2年間、IgG抗体はさらに長期間持続するので、一般的な血清疫学調査、免疫グロブリン(ISG)やワクチン接種対象者の選択などには、全クラスターのHAV抗体を測定する競合抑制ELISAなどが用いられる。なお、検出されるHAV抗体はウイルス粒子と結合する防御抗体であり、過去の感染またはワクチン免疫を意味する。

細胞培養によるウイルス分離には長期間が必要なため、診断目的には適さない。発症ごく初期の患者糞便中には、ELISAで測定可能な量(1ml当たり $10^8$ 粒子以上)のHAVが含まれることもある。ウイルスRNAを検出するRT-PCR法では、微量のHAVの検出が可能である。発症後2週間以内の糞便検体や血液中のウイルスRNAを抽出し、RT-PCR法でcDNAを増幅して遺伝子解析を行えば、感染経路の推定などに役立つ。リアルタイムPCR法も診断に適用されている(平成14年8月16日付、食監発第0816001号)。

### 日本における流行

日本でのA型肝炎患者数は150人/年程度と近年は非常に低いレベルで推移していたが、2010年は3月から全国各地でA型肝炎が多発した。国立感染症研究所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346人であった(図2)。合計61株について分子疫学的配列解析を行ったところ、2010年の流行株はgenotype IAが44株、IBが1株、III Aが16株であり、その大部分はIAの2つのクラスターとIII Aの1つのクラスターに分類されることが判明した。

IAのクラスターの1つは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であると推定される<sup>2)3)</sup>。一方、IAのもう1つのクラスターに属する株は

解析を行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と同一の配列であった<sup>7)</sup>。この株が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歳の女児から得られた株であること、このクラスターに属する日本の患者の中にフィリピンからの帰国直後に発症した事例が2例あったことから、本クラスターはフィリピンとの関連が示唆された。本クラスターに属する株は、この2010年春季の流行の後には、輸入感染例以外はほとんど確認されておらず、一過性に日本で流行した後は定着しなかったものと推察される。感染原因については、食材などが疑われるが現在まで明らかになっていない。

日本において、従来Genotype III Aに属するHAVの報告は非常に少なかったが、2010年の株の30%近くはIII Aであった。韓国では2006年からA型肝炎が大流行しており、2009年には患者数は2万人近くに達しているが、その原因となっているHAVのgenotypeはIII Aである<sup>8)</sup>。2010年に日本で検出されたIII Aの株は、この韓国で大流行したIII A株と同じクラスターに属しており、韓国での流行の原因となった株の日本への流入が示唆された。

以上の解析の結果から、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、フィリピン由来の可能性の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流入してきたためであると結論された<sup>7)</sup>。

2011年のはじめには千葉市およびその近辺でA型肝炎患者が多発し、最終的には49名に及ぶ大規模な集団発生事例となった。これらの患者から検出されたHAVの配列は、解析された領域はすべてほぼ同一配列であり、同一感染源からの集団発生を強く示唆するものとなった。患者発生は1月下旬に集中しており、千葉市環境保健研究所による調査の結果、同一の寿司店で喫食していたことが確認された。本寿司店の調理従事者2名からも患者のものと同じの配列を持つHAVが検出され、

うち1名は11月下旬に急性A型肝炎を発症していたことが確認されたことから、調理従事者により直接、あるいは調理施設等を介して間接的に汚染された食品(寿司)が集団感染の原因であったと結論された。なお、このウイルスは2010年のクラスターではIA-1に属しており、日本に常在している株と考えられる<sup>9)</sup>。

2014年の全国におけるA型肝炎の報告数は、第36週までに41都道府県から累積394例となり、ここ10年ではすでに最も発生数の多い年となっている(図2)。第8週から宮城県を中心とした限局的な流行が見られたが、その後、西日本を中心とした報告が多くなり、全国のピークであった第9～10週において、九州および瀬戸内地方から全体の約7割が報告されたものの、報告は西日本にとどまらず、関東から東北まで広く患者発生が見られた。流行状況把握のためA型肝炎患者159例の糞便または血清から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ところ、遺伝子型の内訳は、IAが137例、III Aが18例、IBが4例であった。宮城県を中心とした第8週からの流行の遺伝子型はIII Aで、韓国で流行したIII Aと近縁であった。また、ほぼすべての株が同一配列であったことから、単一の感染源からの小流行と考えられた。一方、IAのうち約75%にあたる103例は、遺伝子配列解析を行った領域の配列はほぼ完全に同一であり、しかも宮城県から鹿児島県まで広範囲に渡り同時期に検出されるという非常に特異な特徴を示した(この原因となった株を広域型と呼ぶ)。広域型は日本に常在していると考えられるIA-1クラスターに属し、本株による症例は第7～11週に集中した一峰性であった(図5)。このように、2014年春季のA型肝炎の流行は、その60%以上が同一の株を原因とするものであったことが分子疫学的解析で明らかとなった。このような流行の特徴から、おそらく限局された地域で同一時期にこの広域型HAVに汚染された食材などが短期間に全国規模で流通し、同一株による全

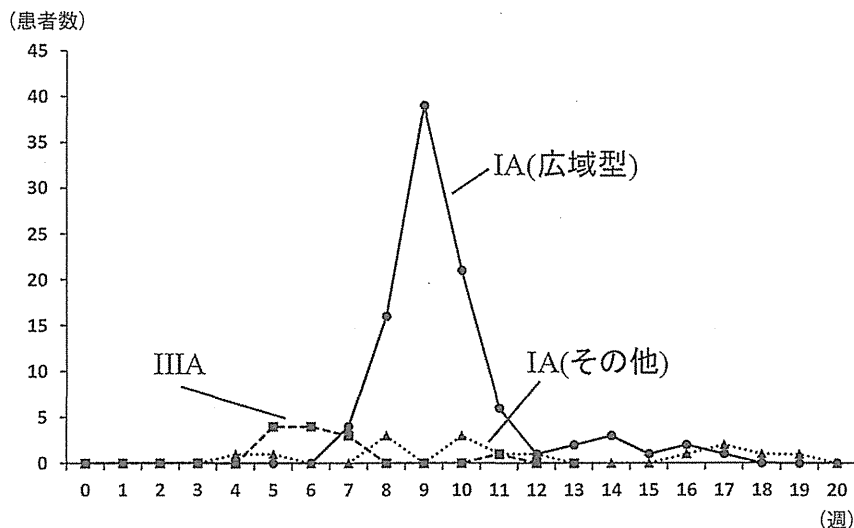


図5 2014年第20週までの遺伝子型別患者発生数。IA (広域型)、IA (その他)、IIIAについて示した

国的な流行を発生させたものと推察される。

#### おわりに

いまから60年前にはA型肝炎常在国であった日本も、上下水道の整備など公衆衛生環境の改善により、現在では世界で最もA型肝炎の少ない国の1つになっている。しかしながら、そのために皮肉にも現在ではHAVに対する抗体を持たない感受性者が大多数となっており、何らかのきっかけでA型肝炎が流行を起こす危険性は、以前と比べむしろ増大していると考えられる。2014年の流行はその典型である。また、2010年の日本全国での広域流行は韓国、フィリピンからの新たな株の流入が原因と考えられ、海外からの流入の危険も現実のものであることを示している。さらに、重症化しやすい高齢者でも感受性者が増加していることにも今後は注意を払う必要がある。幸い、A型肝炎は安全でかつ効果の高いワクチンがすでに実用化されている。今後は感染源や感染経路対策だけではなく、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上が望まれる。特に、A型肝炎流行地への渡航者、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへ

のA型肝炎ワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

謝辞：日本におけるHAVの分子疫学的解析は、日本全国の地方衛生研究所、保健所の先生方との共同研究であり、この場を借りて深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Feinstone SM, et al : Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182 : 1026-1028(1973)
- 2) Fiore AE. : Hepatitis A transmitted by food. *Clinical Infectious Diseases* ; 38 : 705-715(2004)
- 3) 長谷川嘉子、ほか：A型肝炎ウイルスによる食中毒事例—滋賀県IASR Vol.27 p341-342, <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/27/322/kj3221.html> : 2006年
- 4) 新潟市保健所、ほか：A型肝炎ウイルスによる食中毒事例—新潟市・新潟県 IASR Vol. 27 p178, <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/27/317/pr3171.html> : 2006年
- 5) Kiyohara T et al. : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiology and Immunology* 51 : 185-191(2007)
- 6) 四柳宏、HAV-RNA検出法 : *日本臨床* : 62 (S8)

(2004)

- 7) Ishii K et al. : Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. Journal of Clinical Virology 53, 219-224(2012)
- 8) Lee H et al. : Genetic Analysis of Hepatitis A

Virus Strains That Induced Epidemics in Korea during 2007-2009 Journal of Clinical Microbiology 50 : 1252-1257(2012)

- 9) 横井 一、ほか：A型肝炎ウイルスによる食中毒事例—千葉市IASR Vol. 32 p78-79, <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/32/373/pr3733.html> : 2011年

## 環境中 A 型肝炎ウイルス遺伝子の検出と分子疫学的応用

石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部

### 〔論文要旨〕

A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) の経口感染により引き起こされる疾患で、患者の排泄物や汚染された飲食物が感染源となる。感染者から排泄された HAV は環境水中に放出されるため、地域における流行状況を把握する手段の 1 つとして、環境水中の HAV の検出は有用と考えられる。しかしながら環境水中に放出される HAV は通常は低濃度であり、水環境中のウイルスを測定するためにはウイルスを濃縮する必要がある。本稿では、膜を用いたウイルス濃縮法の概要と、この手法を用いた HAV の環境水からの検出、分子疫学的解析への応用について述べる。

Key words : A 型肝炎ウイルス 環境水 陰電荷膜 系統樹解析

### 1. はじめに

A 型肝炎は HAV の感染による急性肝炎で、感染者の便中に排泄されたウイルスが主な感染源となり、感染者との接触や水、食品等を介して経口的に感染する。日本を含む先進諸国では衛生環境の改善、特に上下水道の整備にともない A 型肝炎の大規模な集団発生は見られなくなってきた。しかしながら、A 型肝炎の発生数の減少により抗 HAV 抗体陽性者が減少したため、HAV への感受性者が人口の大多数となってきており、何らかのきっかけで HAV が日本に流入した場合に A 型肝炎の流行をおこす危険性はむしろ増大していると考えられる。

感染者から排泄された HAV は環境水中に放出されるため、地域における流行状況を把握する手段の 1 つとして、環境水中の HAV の検出は有用と考えられる。しかしながら環境水中に放出される HAV は通常は低濃度であり、水環境中のウイルスを測定するためにはウイルスを

濃縮する必要がある。濃縮法が満たすべき条件としては、1) 簡便で経済的である、2) 安定した回収率と高い濃縮倍率が達成できる、3) 大量の水を短時間で処理できる、といったものが挙げられる。現在、ウイルス濃縮法として主流となっているのは膜にウイルスを吸着させて誘出する方法である。

### 2. 膜を用いたウイルス濃縮法

ウイルス粒子は一般に中性域ではマイナスに帯電していることが多く、2 価以上の陽イオン存在下では陰電荷膜によく吸着する。また酸性下ではプラスに帯電していると考えられ、陰電荷膜によく吸着する<sup>1)</sup>。しかしながら蛋白質系の有機物が多く含まれる場合にはあまり陰電荷膜に吸着しない。この性質を利用し、ウイルスを陰電荷膜に吸着させ、ウイルスを濃縮し誘出する方法が開発されている。試料を pH3.5 に調整し、0.05M になるように MgCl<sub>2</sub> を加え、ニトロセルロース系の HA 膜を通してウイルスを膜

Detection of hepatitis A virus in sewage and application for molecular epidemiological analysis

Koji ISHII, Virology II, National Institute of Infectious Diseases

別刷請求先：石井孝司 〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1 国立感染症研究所 ウイルス第二部

Tel : 042-848-7037 Fax : 042-561-4729 E-mail : kishii@nih.go.jp

に吸着させた後、蛋白など有機物を含む少量の溶出液でウイルスを溶出させる。膜からの溶出にはビーフエクストラクト溶液（中性～弱アルカリ性）を用いる方法が確立されている。ビーフエクストラクト溶液を用いる利点は感染性のウイルスを回収できる点であるが、核酸検出のみを目的とするならば、強アルカリ性の溶出液でも構わない。濃縮、誘出されたウイルス液は、ポリエチレングリコールを用いた濃縮沈殿法、抗原抗体反応を用いた精製法などでさらに二次的に濃縮することも可能である（図1）。

近年、陰電荷膜にウイルスを吸着させた後、酸性の洗浄液を用いて膜を洗浄することにより、陽イオン-ウイルス複合体を構成している陽イオンを誘出し、ウイルスを直接陰電荷膜に吸着させる手法が確立されている（酸洗浄法<sup>2)</sup>）。この手法では、誘出にアルカリ溶液を使用し、ウイルス粒子に膜と同じ陰電荷を持たせて誘出させる（図2）。この濃縮法は、誘出液に無機アルカリ溶液を使用するため、限外ろ過膜で二次濃縮が容易に行える、海水からのウイルス濃縮も可能であるといった優れた性質を持つ。

### 3. A型肝炎ウイルスの概要

HAVはピコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類される。A型肝炎は患者の糞便中に排泄されたHAVによる経口感染によって広がり、時に汚染された食品や飲料水を介する集団発生がみられる。HAVのserotype(血清型)は1種類であるがgenotype(遺伝子型)はI～IV型に分類され、I～III型にはそれぞれA、Bのsubgenotypeが存在する。ヒトからは主にI、III型が検出される。

日本では衛生環境の改善、特に上下水道の整備にともないA型肝炎の大規模な集団発生は見られなくなってきているが、依然として年間100～200例前後の患者が報告されており、中には劇症肝炎症例も含まれている（図3）。感染地域の多くは国内であるが、そのほとんどは散发例で、時折小規模な集団発生が報告されている<sup>3,4)</sup>。国内での感染機会の減少により抗HAV抗体の保有率は激減し、現在では日本の人口の大部分はHAVに対する感受性者であることから、HAVの流入によるA型肝炎流行の危険性

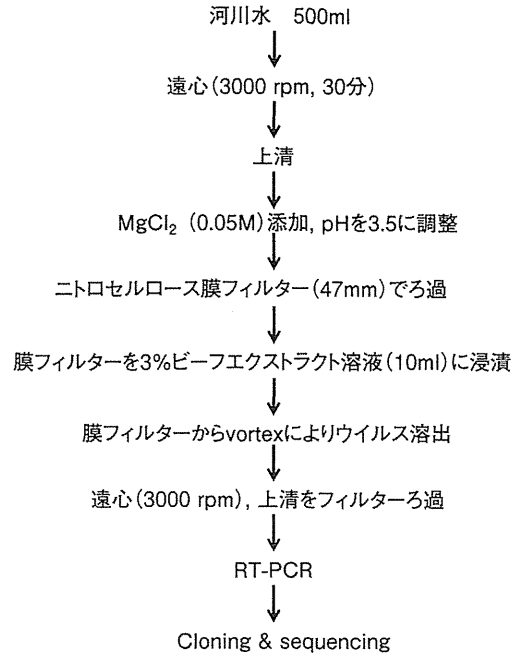


図1 河川水からのウイルス濃縮フローチャート

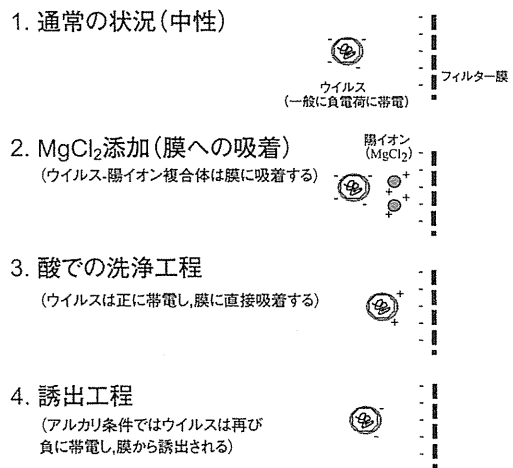


図2 陰電荷膜を用いたウイルス吸着、濃縮の模式図  
陰電荷膜にウイルスを吸着させた後、酸性の洗浄液を用いて膜を洗浄することにより、陽イオン-ウイルス複合体を構成している陽イオンを誘出し、ウイルスを直接陰電荷膜に吸着させる。洗浄後にアルカリ溶液を使用し、ウイルス粒子に膜と同じ陰電荷を持たせて誘出させる。

は増大しつつあると考えられる<sup>5)</sup>。また、感受性者の年齢は年々上昇し、これを反映して顕性感染しやすく重症例も多い中高年の患者数が増

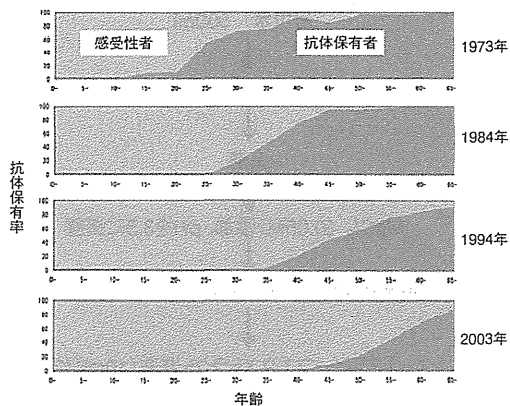


図3 HAV 感受性者と抗体保有者の推移

えていることにも注意を払う必要がある。A 型肝炎は2003年11月5日の感染症法改正にともない、単独疾患として4類感染症に分類され、現在は無症状病原体保有者を含む全診断症例の届出が義務づけられている。

#### 4. 日本における A 型肝炎の2010年の流行

日本での A 型肝炎患者数は150人/年程度と2007年以降非常に低いレベルで推移していたが、2010年は3月から全国各地で A 型肝炎が多発した。国立感染症研究所感染症情報センター（現・感染症疫学センター）のまとめでは、2010年の A 型肝炎患者数は347人であった（図4）。私たちは、全国の地方衛生研究所と共同で A 型肝炎患者由来の検体から 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<sup>9)</sup>。合計61株について配列解析を行ったところ、2010年の流行株は genotype IA が44株、IB が1株、III A が16株であり、その大部分は IA の2つのクラスターと III A の1つのクラスターに分類されることが判明した。

IA のクラスターの1つ（IA-1）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であると推定された<sup>3,4)</sup>。一方、IA のもう1つのクラスターに属する株は解析を行った株

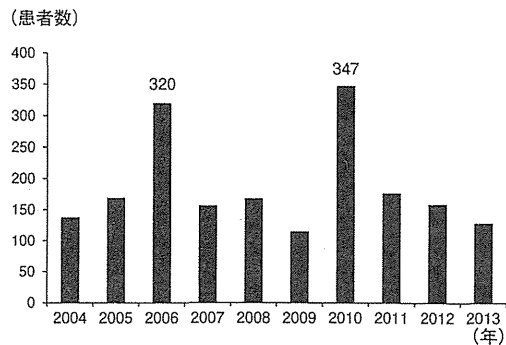


図4 2004年から2013年の日本における A 型肝炎患者数の推移

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, IA-2中に赤太字で示した株）と同一の配列であった。この株が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こと、このクラスターに属する日本の患者の中にフィリピンからの帰国直後に発症した事例が2例あったことから、本クラスターはフィリピンとの関連が示唆された。

しかしながら、フィリピンにおける A 型肝炎の状況についてはあまり調査が行われておらず、フィリピンの A 型肝炎患者からの検体の採取も困難であるため、フィリピンでの A 型肝炎の流行状況については非常に情報が少なかった。フィリピンの首都マニラ市の人口は、広域を含めると1,000万人を超えるが、下水処理設備等は整っておらず、生活排水を直接河川や海に放出している地区が大部分である。そのため、河川水はマニラ市域の生活排水をかなりよく反映しているものと考えられたため、患者からの検体採取に代えて河川水からの HAV の検出を試みた。

我々は、フィリピン熱帯医学研究所（Research Institute of Tropical Medicine, RITM）に感染症研究国際ネットワーク推進プログラム（J-GRID）の研究拠点を持つ東北大学押谷研究室と共同で、マニラ市内および郊外の6ヶ所から河川水約500mlを採取し、上記の陰電荷膜法を

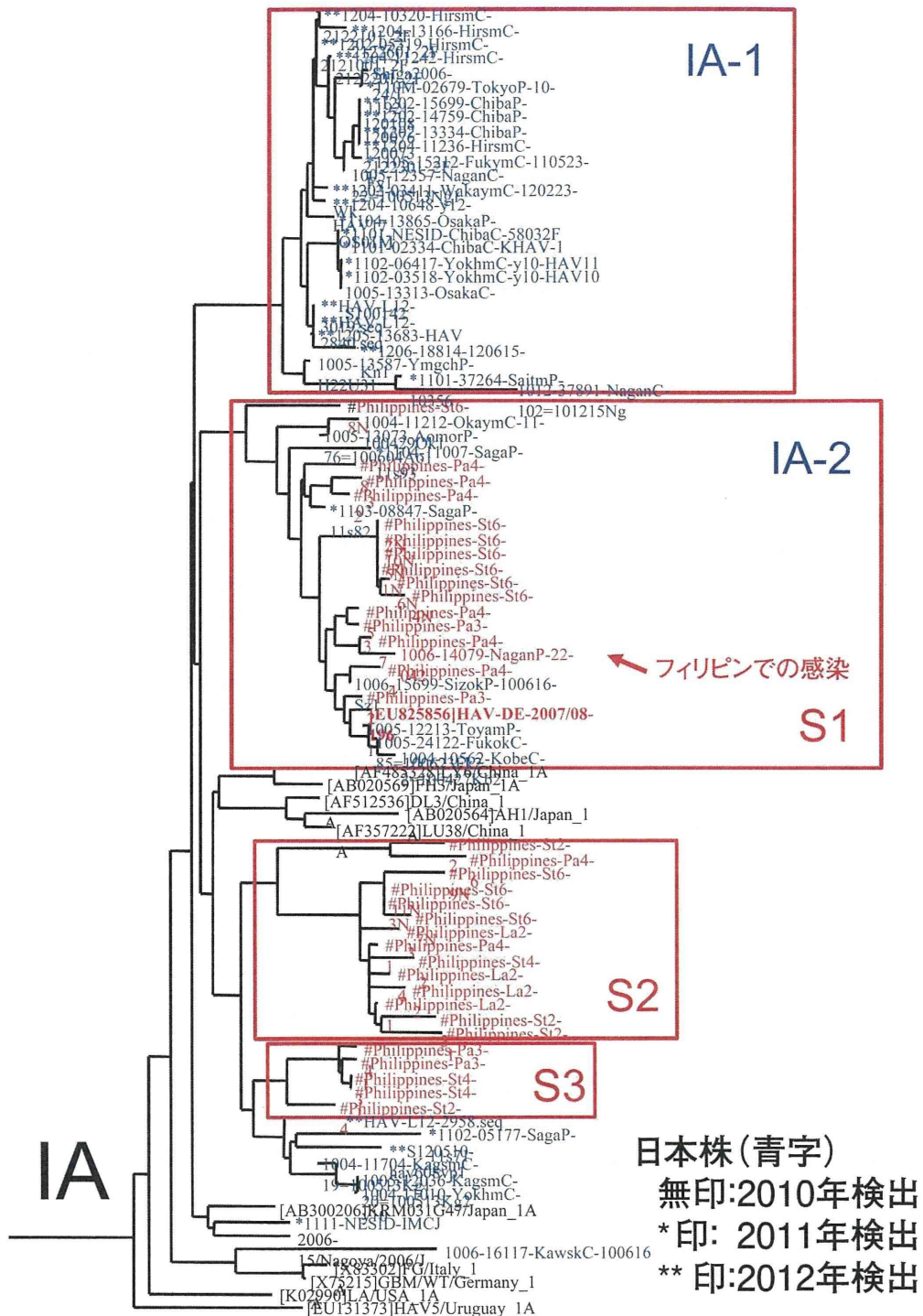


図5 日本のA型肝炎患者のHAVとフィリピン河川水のHAVの系統樹による比較遺伝子型IAのみを示した。解析領域は構造/非構造ジャンクション領域568塩基を用いた。青字が日本株、赤字がフィリピン株である。



用いてウイルス濃縮を行った。陰電荷膜に吸着させたウイルスをビーフエクストラクト液で濃縮、誘出した後、QIAGEN Viral Mini Kit を用いて RNA を抽出し、HAV 特異的なプライマーを用いて RT-PCR を行った。

その結果、すべての検体から HAV 遺伝子を増幅することができた。増幅された HAV 配列の系統樹解析を行った結果、フィリピン河川水から検出された HAV 遺伝子はすべて subgenotype IA に分類され、さらに3つのクラスター(S1～S3)に分類することができた。さらに、そのうちの S1 は日本で2010年に流行した IA-2 と同じクラスターに分類された(図5)。以上の結果から、IA-2 に属する株は、フィリピンの HAV と何らかの関連があることが強く示唆された。感染原因については、食材などが疑われたが現在まで明らかになっていない。

以上の解析の結果から、2010年に A 型肝炎が多発した理由の1つとして、従来日本に常在していた株に加え、フィリピン由来の可能性のある株が新たに日本に流入し流行したためであると推定された<sup>6)</sup>。

## 5. おわりに

以上のように、生活排水が多量に流入していると考えられるフィリピンの河川水から、陰電荷膜法を用いて HAV を効率よく濃縮することができ、人検体の収集が困難な状況においても周辺地域における HAV の存在状況について推定することが可能であった。このように陰電荷膜法は環境水試料を対象とした場合でも有効なウイルス濃縮手段であるといえる。

いまから60年前には A 型肝炎常在国であった日本も、上下水道の整備など公衆衛生環境の改善により、現在では世界でも最も A 型肝炎の少ない国の1つになっている。しかしながら現在では抗体を持たない HAV 感受性者が大多数となっており、何らかのきっかけで HAV が日本に流入した場合に A 型肝炎の流行をおこす危険性は、以前と比べむしろ増大していると考えられる。また、重症化しやすい高齢者でも

感受性者が増加していることにも今後は注意を払う必要がある。2010年の日本全国での広域流行はフィリピンなどからの新たな株の流入が原因と考えられ、日本においてもこのような危険が現実のものであることを示している。幸い、A 型肝炎は安全かつ効果の高いワクチンがすでに実用化されている。今後は感染源や感染経路対策だけでなく、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上が望まれる。特に、A 型肝炎流行地への渡航者、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへのワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる。

## 参考文献

- 1) Matsuura, K, Hasegawa S, Nakayama T, Morita O, Uetake H : Viral pollution of the rivers in Toyama city. *Microbiol Immunol* 28 : 575-588, 1984
- 2) 片山浩之, 嶋崎明寛, 大垣眞一郎 : 陰電荷膜を用いた酸洗浄・アルカリ誘出によるウイルス濃縮法の開発. *水環境学雑誌* 25 : 469-475, 2002
- 3) 長谷川嘉子, 松本文美絵, 田中千香子, 大内好美, 林 一幸, 澤 英之, 西田直子 : A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例—滋賀県. *IASR Vol.27* : p.341-342, 2006年  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/322/kj3221.html>
- 4) 新潟市保健所, 新潟市衛生試験所, 新潟県福祉保健部, 新潟県保健環境科学研究所 : A 型肝炎ウイルスによる食中毒事例—新潟市・新潟県. *IASR Vol.27* : p.178, 2006年  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/317/pr3171.html>
- 5) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A, Miyamura T, Ito T, Yoneyama T : Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973-2003. *Microbiol Immunol* 51 : 185-191, 2007
- 6) Ishii K, Kiyohara T, Yoshizaki S, Wakita T, Shimada T, Nakamura N, Nakashima K, Tada Y, Noda M : Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *J Clin Virol* 53 : 219-224, 2012

## &lt;特集関連情報&gt;

## 2014年のA型肝炎流行状況について

2014年の全国におけるA型肝炎の報告数は、第48週(11/24～11/30)までに42都道府県から累積421例となり、ここ10年では、すでに最も発生数の多い年となっている。感染経路については、第48週までの421例中、80%にあたる335例が飲食物などを介する経口感染と推定されている。そのうち、161例(48%)は原因不明で、148例(44%)ではカキやアサリなどの二枚貝を含む魚介類が原因として推定されていたが、共通する感染源は見出されていない。男女別でみると、男性251例(60%)、女性170例(40%)であり、例年と同様、40～60代の男性の報告が比較的多かった。週別の患者発生数の推移については、第8週から宮城県を中心とした限局的な流行がみられたが、その後、西日本を中心とした報告が多くなり、全国のピークであった第9～10週において、九州および瀬戸内地方から全体の約7割が報告されたものの、報告は西日本にとどまらず、関東から東北まで広く患者発生がみられた。

2014年第18週(4/28～5/4)までに報告された305例中、これまでに16例(11家族)において家族内感染が疑われた。初発例発病後、平均30日(15～47日)の間隔をあけて家族が発病、または検査で感染が確認された。二次感染者のうち4例は不顕性感染であり、すべて5歳以下の小児であった。本邦では50歳以下のA型肝炎抗体保有者は、推定でほぼ0%であることに対する注意が必要である。

A型肝炎は潜伏期が長いことから、聞き取りによる食材などの感染源についての調査は非常に困難であり、感染源の共通性の検討には、ウイルス学的検査による分子疫学的手法を用いた方法による確認が非常に有用である。A型肝炎の流行状況を調査するため、厚

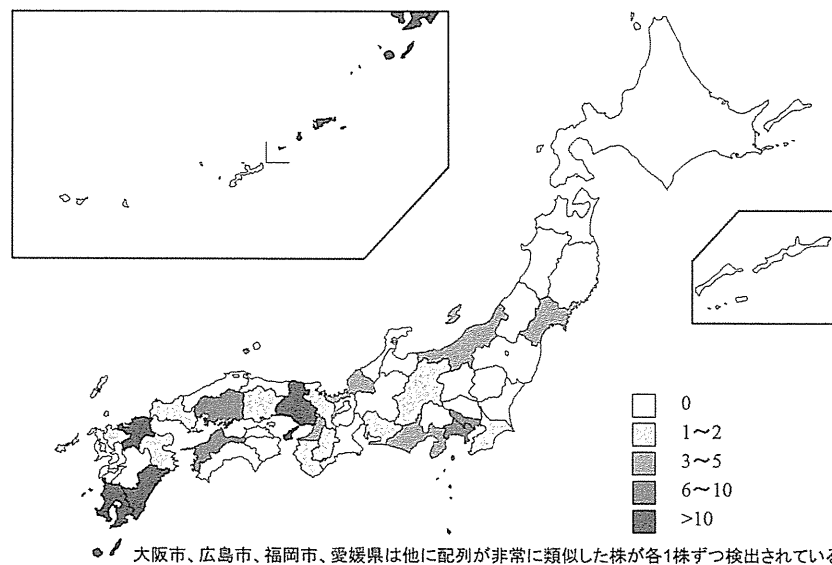
生労働省は、2010年4月26日付通知(IASR 31: 140, 2010)により、各自治体宛にA型肝炎の発生届を受理した場合の分子疫学的解析を目的とする患者の糞便検体の確保と積極的疫学調査の実施を依頼している。

国立感染症研究所では、2014年の流行状況把握のため全国の地方衛生研究所、保健所と共同でA型肝炎患者159例の糞便または血清から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、遺伝子型の内訳はIAが137例、IIIAが18例、IBが4例であった。宮城県を中心とした第8週からの流行の遺伝子型はIIIAで、韓国で流行したIIIAと近縁であった。また、ほぼすべての株が同一配列であったことから、単一の感染源からの小流行と考えられた。

一方、IAのうち約75%にあたる103例は、遺伝子配列解析を行った領域の配列はほぼ完全に同一であり、しかも宮城県から鹿児島県まで広範囲にわたり同時期に検出されるという非常に特異な特徴を示した。この原因となった株を2014年IA(広域型)と呼ぶ(図および<http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/douko/2014d/img22/chumoku03.gif>参照)。2014年IA(広域型)は日本に常在していると考えられるIA-1クラスターに属し、本株による症例は第7～11週に集中した一峰性であった。このように、2014年春季のA型肝炎の流行は、その60%以上が同一の株を原因とするものであったことが分子疫学的解析で明らかとなった。

このような流行の特徴から、おそらく限局された地域で同一時期にこの2014年IA(広域型)に汚染された食材などが短期間に全国規模で流通し、同一株による全国的な流行を発生させたものと推察されるが、原因については現在まで明らかになっていない。

現在ではHAVに対する抗体を持たない感受性者が大多数となっており、何らかのきっかけでA型肝炎が流行をおこす危険性は、以前と比べむしろ増大してい



● 大阪府、広島県、福岡県、愛媛県は他に配列が非常に類似した株が各1株ずつ検出されている

図. 2014年IA(広域型)の検出状況(2014年6月10日まで判明分)

ると考えられ、2014年の流行もその1つの例であると言える。さらに、重症化しやすい高齢者でも感受性者が増加していることにも今後は注意を払う必要がある。今後は感染源や感染経路対策だけではなく、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上が望まれる。

謝辞：貴重な検体や遺伝子配列をご提供いただきました全国地方衛生研究所の先生方に深謝いたします。

国立感染症研究所ウイルス第二部

石井孝司 清原知子 脇田隆宇

国立感染症研究所感染症疫学センター

河端邦夫 八幡裕一郎 松井珠乃

<特集関連情報>

**A型肝炎検査マニュアル通知法のリアルタイムPCRによる広域株の偽陰性の可能性について**

2014年に発生した急性A型肝炎159例の患者検体からのHAVの構造/非構造junction領域の配列を決定し、分子疫学的解析を行った結果、genotype IAが137例、IIIAが18例、IBが4例であった。IAのうちの75%は遺伝子解析を行った領域の配列がほぼ完全に同一であった。この株は宮城県から鹿児島県まで広範囲にわたり検出されているため、2014年IA（広域型）と呼ぶ。2014年春季のA型肝炎の流行は、その大部分がこの2014年IA（広域型）によるものであることが明らかとなった。

国立感染症研究所（感染研）で検査を行った急性A型肝炎159例の患者検体について、通知法（A型肝炎検査マニュアル、平成18年8月；<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/HA-manual.pdf>）のリアルタイムPCRでの検出を試みたところ、コンベンショナルPCRによ