

A型肝炎のリスク・プロファイル

～二枚貝中のA型肝炎ウイルス～

国立感染症研究所
米山徹夫、宮村達男

肝炎ウイルスの特徴

肝炎ウイルス	主な感染源	感染経路	潜伏期間	症状(慢性肝炎、肝硬変、肝がん)	感染症法の分類**
A型肝炎ウイルス(HAV)	糞便	経口	4週間	—	4類
E型肝炎ウイルス	糞便	経口	6週間	—	4類
B型肝炎ウイルス(HBV)	血液	非経口	1~4ヶ月	○	5類
C型肝炎ウイルス(HCV)	血液	非経口	1~4ヶ月	○	5類
D型肝炎ウイルス(HDV)	血液	非経口	3~7週間	*	5類

* ;HDV単独では肝炎を起こさない。必ずHBVとの二重感染。B型肝炎と合併すると重傷化する。肝硬変、肝臓との関係は明らかでない。

** ;感染症法の分類で、4類は診断後直ちに、5類は診断から7日以内に届出義務

A型肝炎ウイルスの特徴

～ノロウイルスやE型肝炎ウイルスと異なる点～

培養細胞でウイルスを増やすことができる。

不活化ワクチンが1995年から実用化されている。

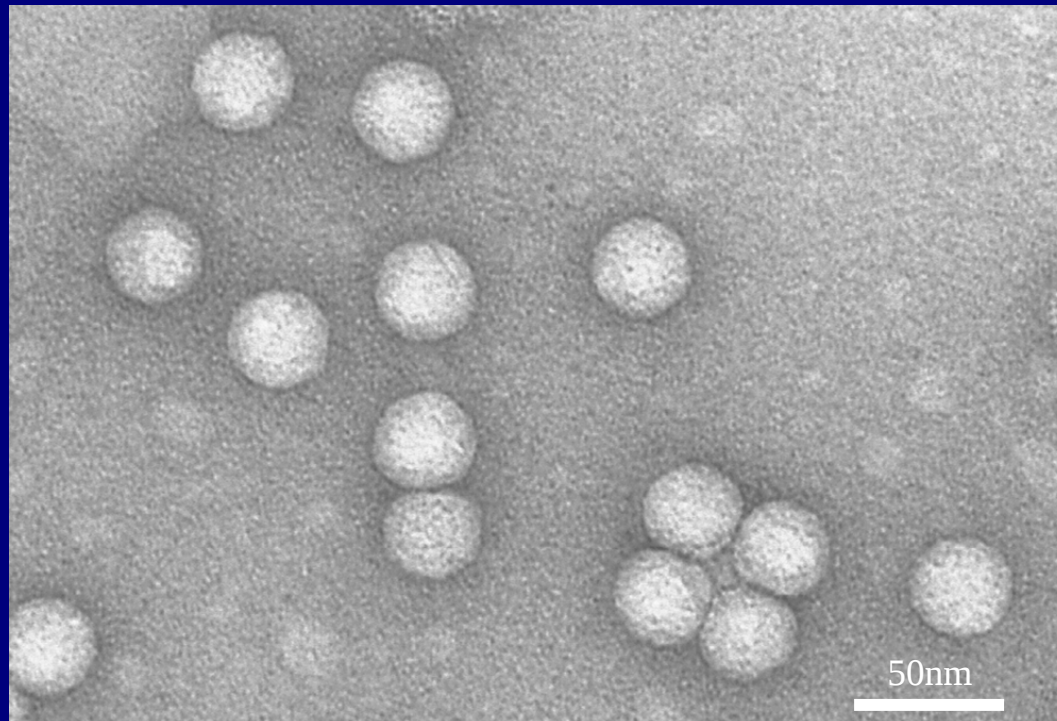
経口感染による(食中毒を模した)動物実験系が確立されている。

Mustache tamarin

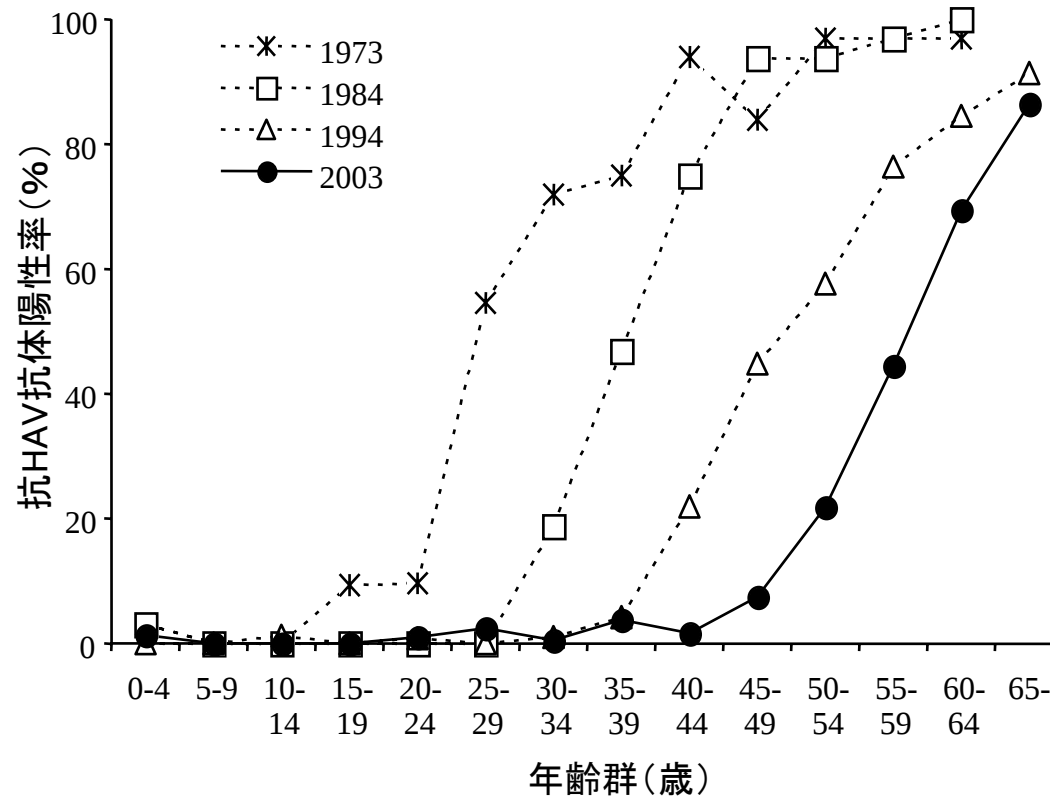


南米に生息しているサル類で真猿類の中では最も小さいサル

精製HAV粒子

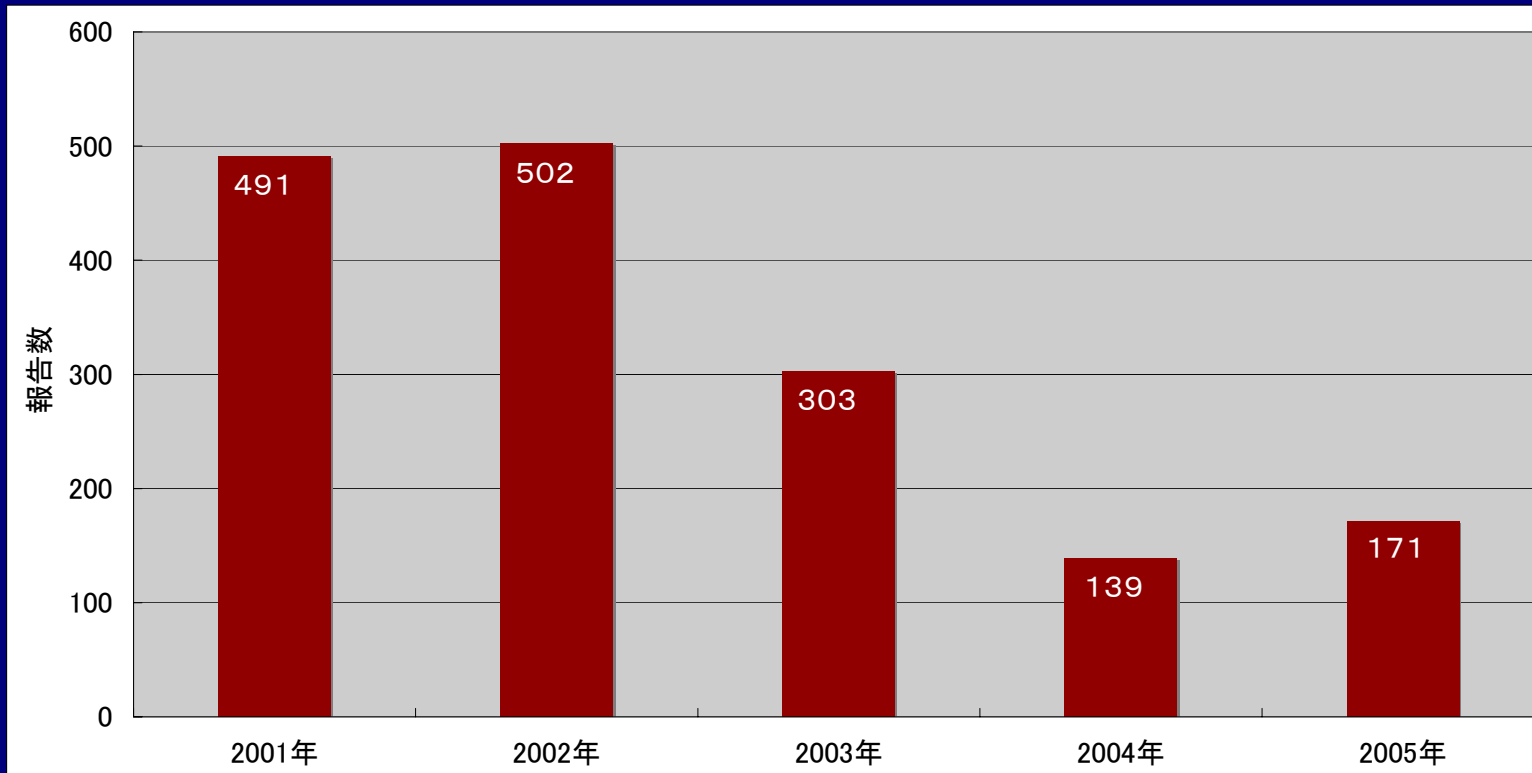


A型肝炎年齢階級別抗体保有状況



全体の抗体陽性率は12%
50歳未満の抗体陰性率は98%(2003年)

A型肝炎患者数

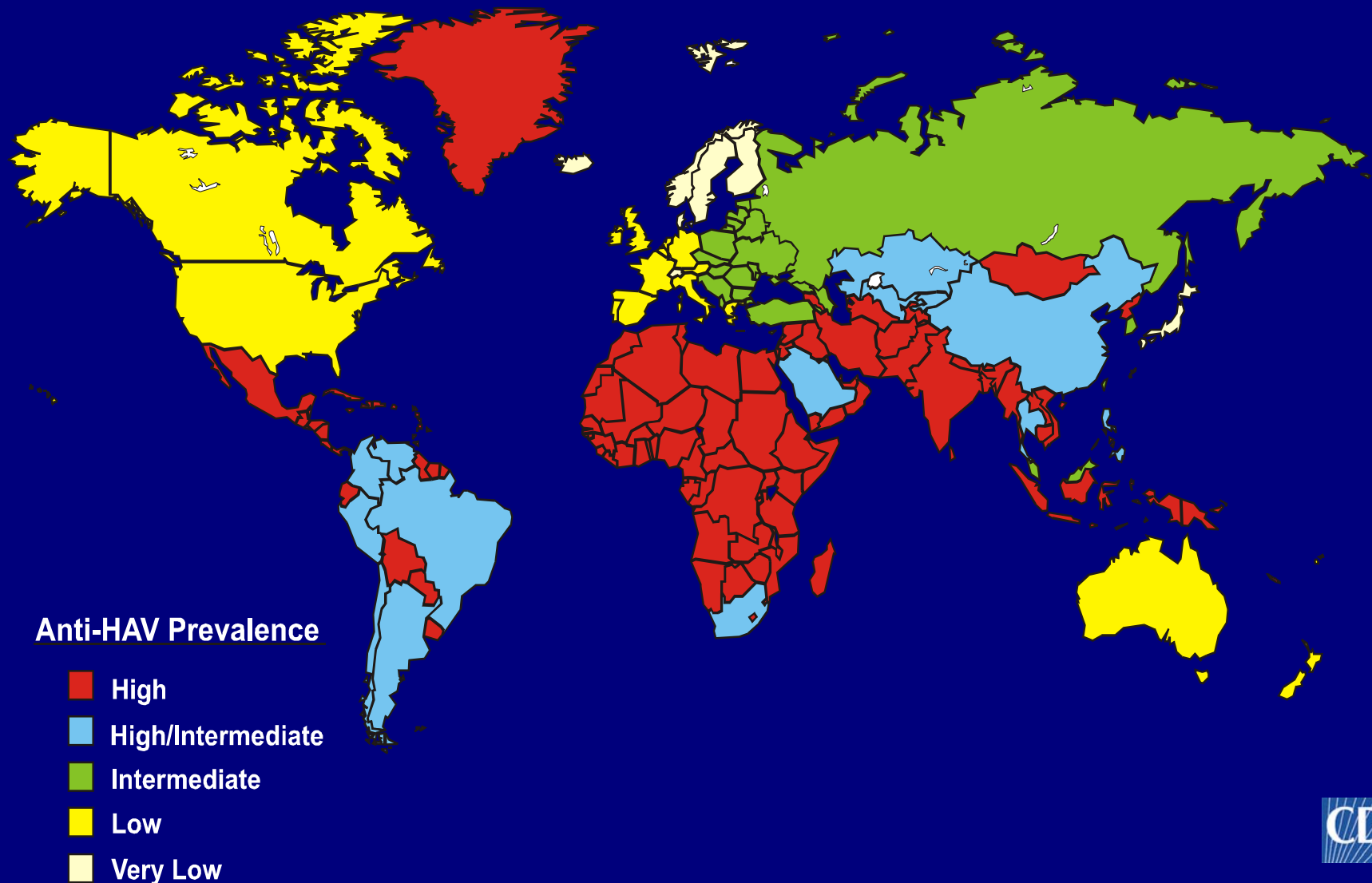


平均患者数: 321人/年 (2001-2005年)
発症率: 0.3/100,000人

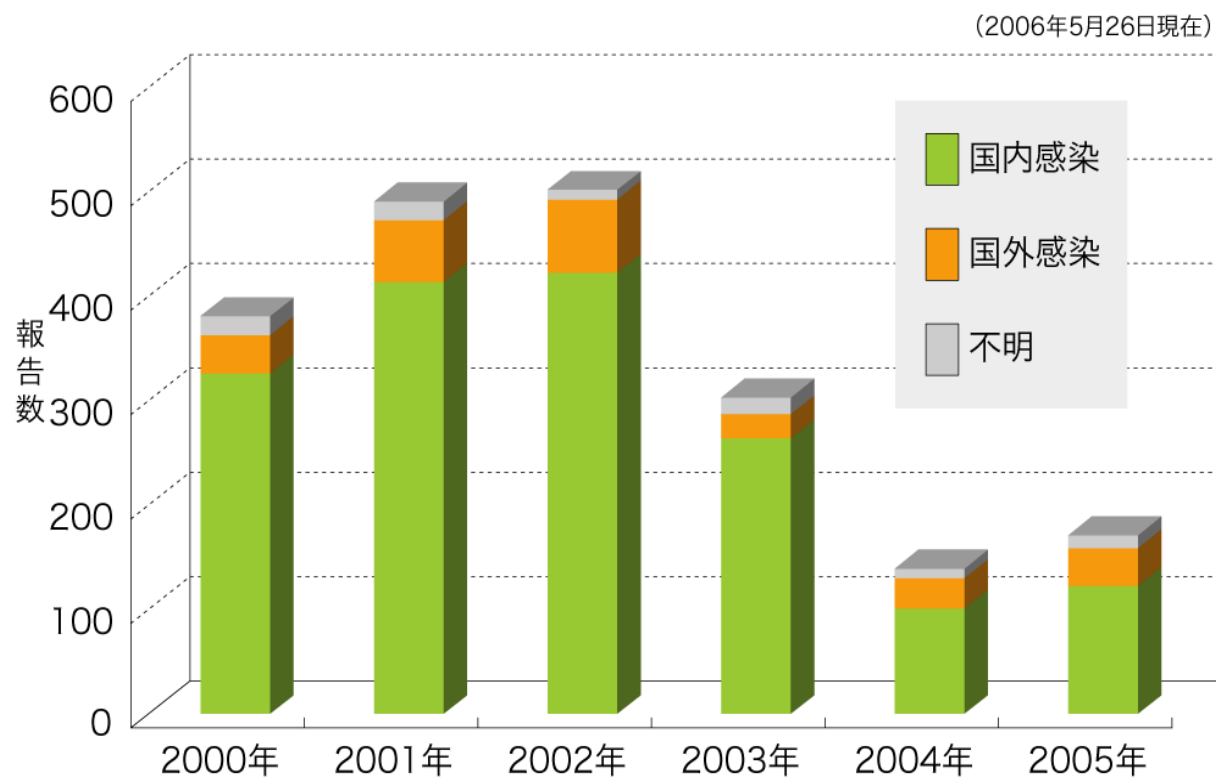
日本は世界で最もA型肝炎の発症が少ない国のひとつ

感染症発生動向調査より

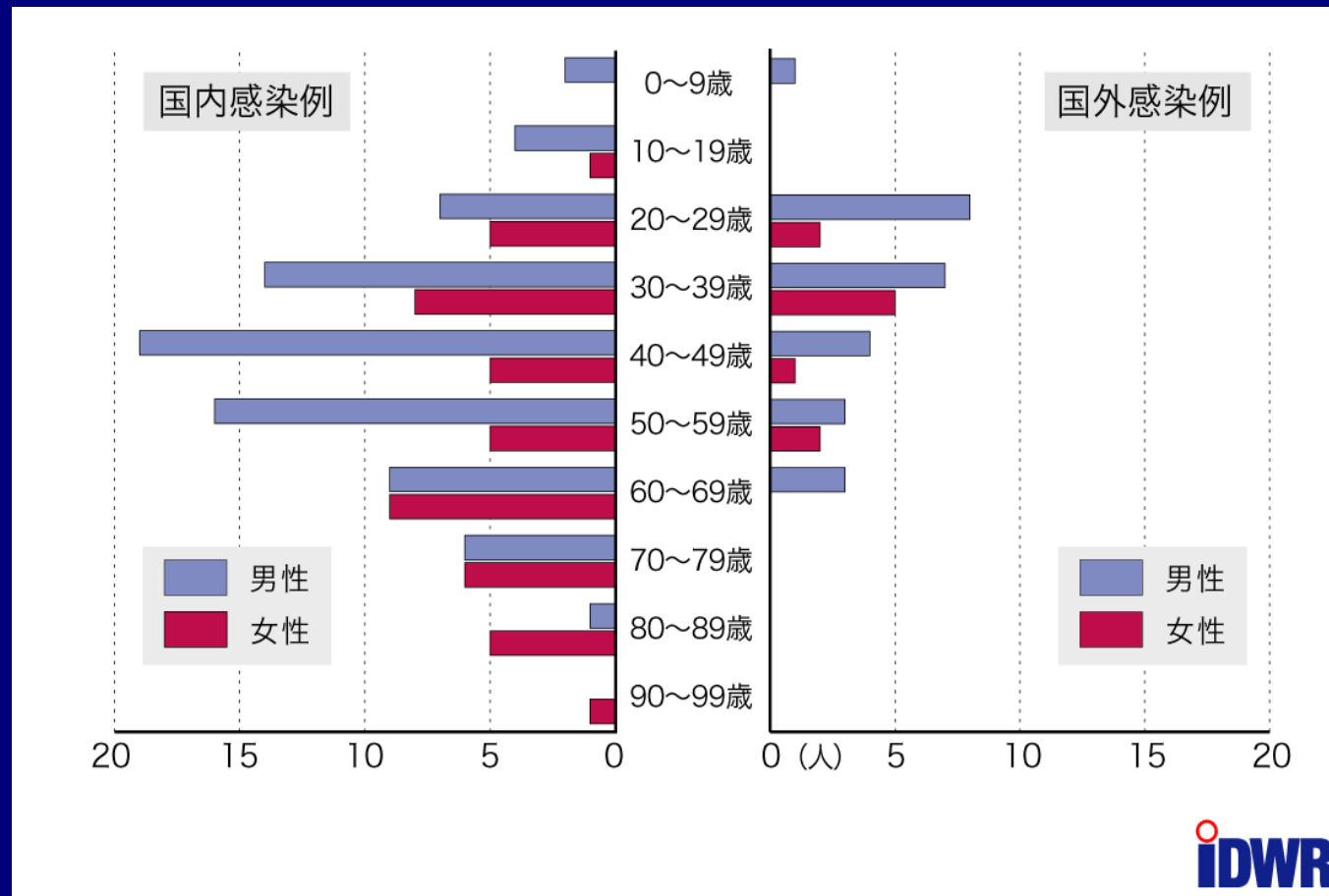
GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF HEPATITIS A VIRUS INFECTION



年別・感染地域別報告数

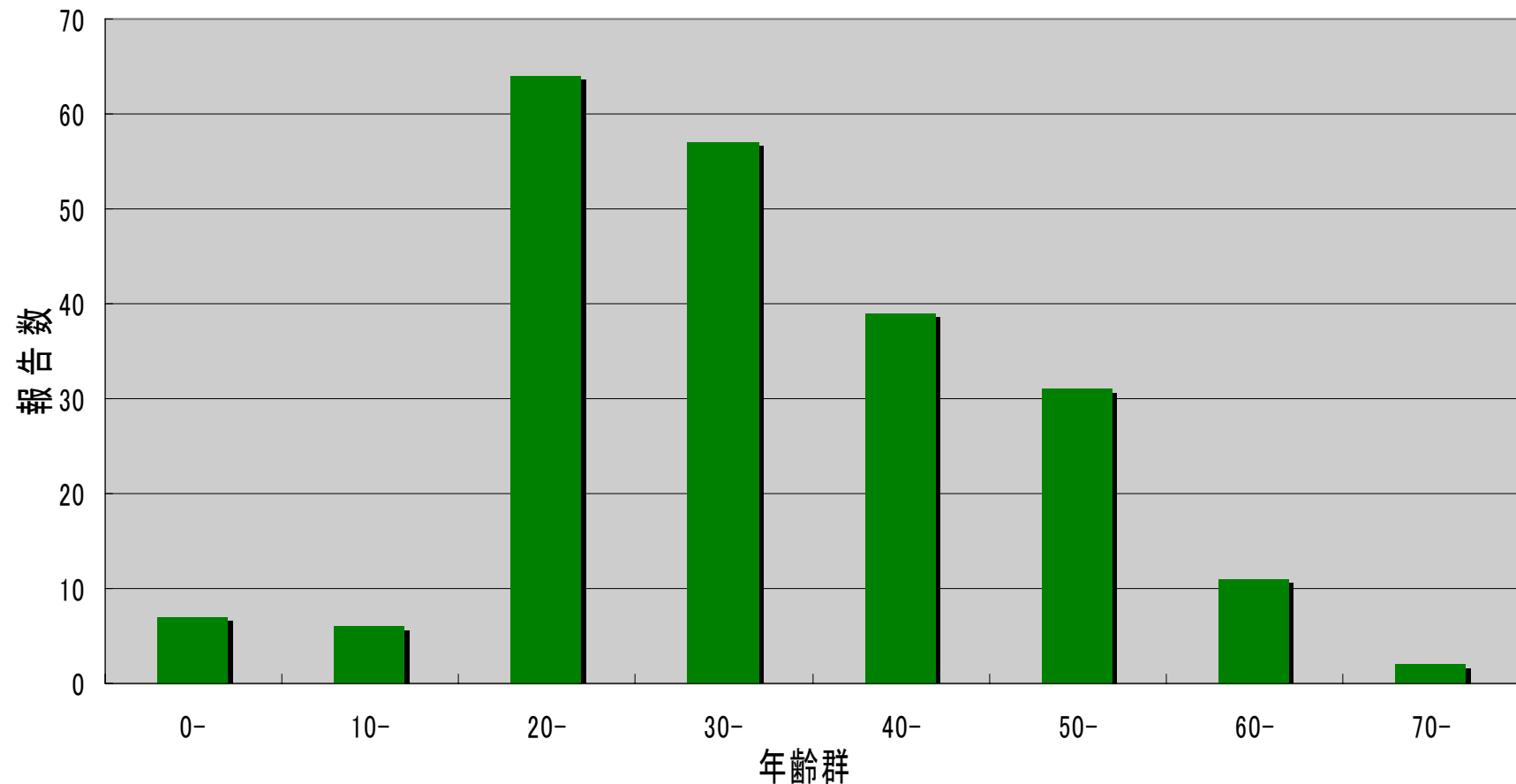


性別・年齢群別報告数(2005年)



患者年齢の中央値: 国内では48歳、国外では33.5歳

A型肝炎国外感染者の年齢分布(2001-05年)

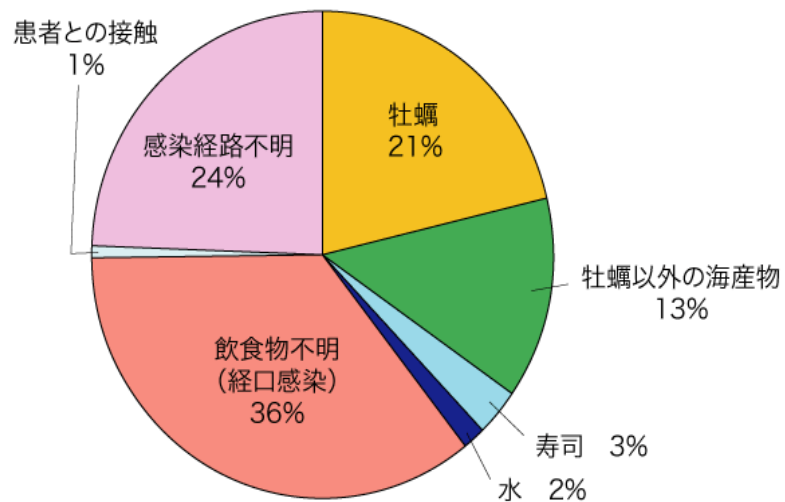


A型肝炎国外感染者は20-30歳代(56%)に多い

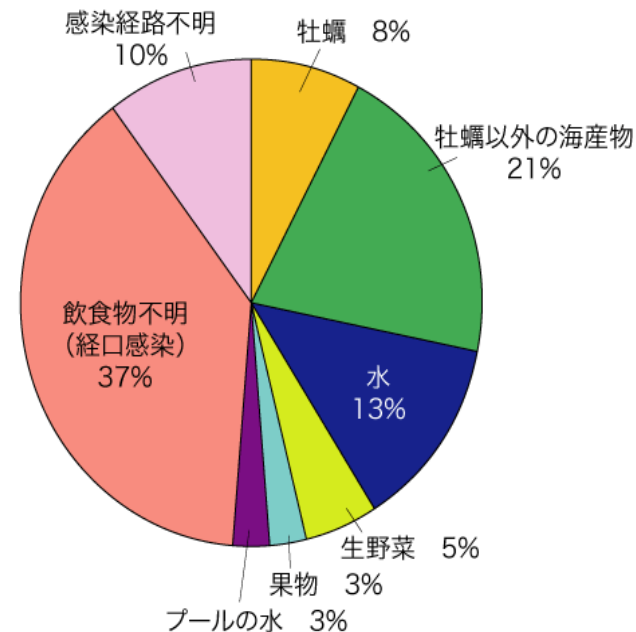
感染症発生動向調査より

感染経路・感染源(2005年)

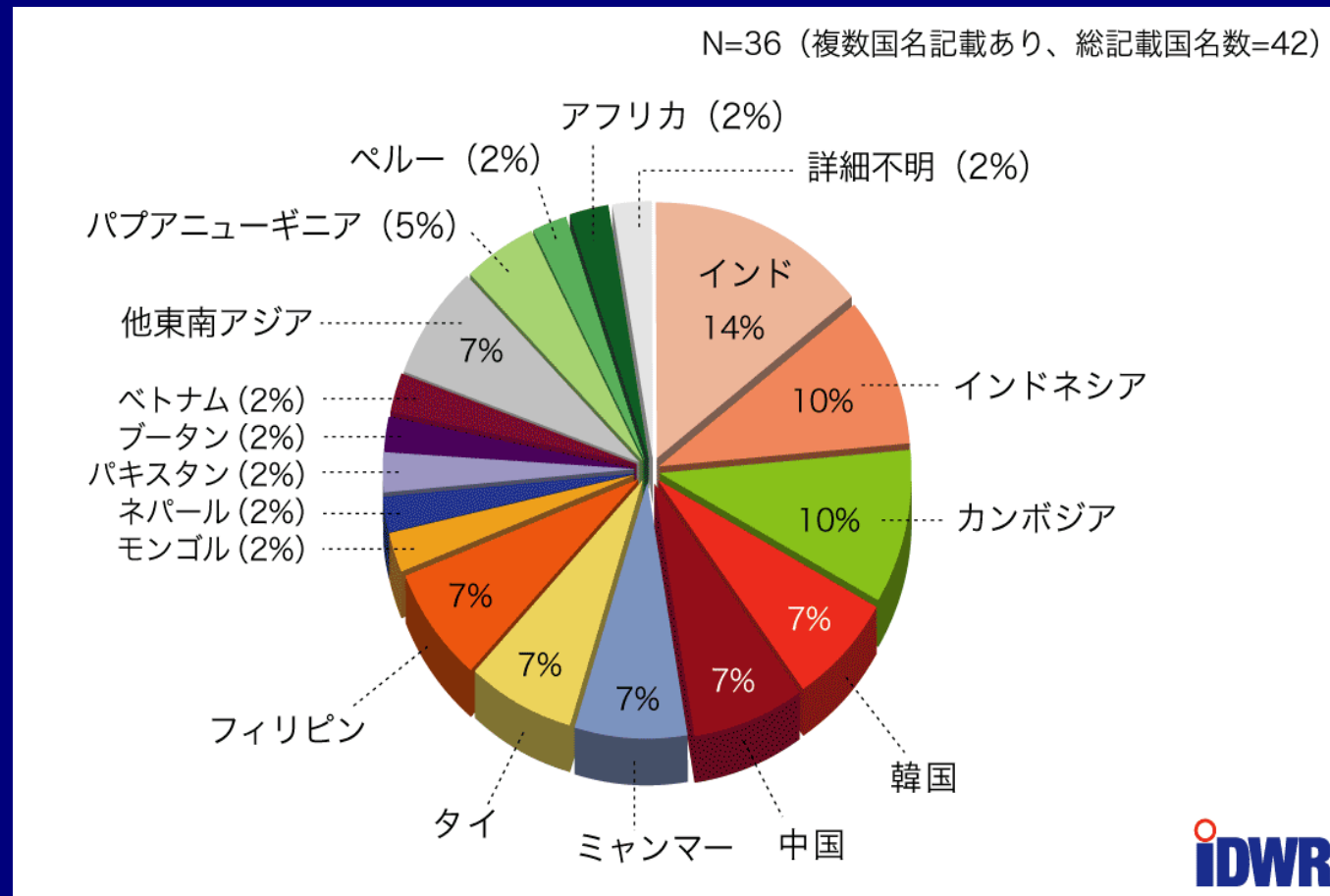
国内感染例 123例
(複数回答あり、総回答数=127)



国外感染例 36例
(複数回答あり、総回答数=39)



国外感染例の推定感染国(2005年)



A型肝炎の臨床的特徴

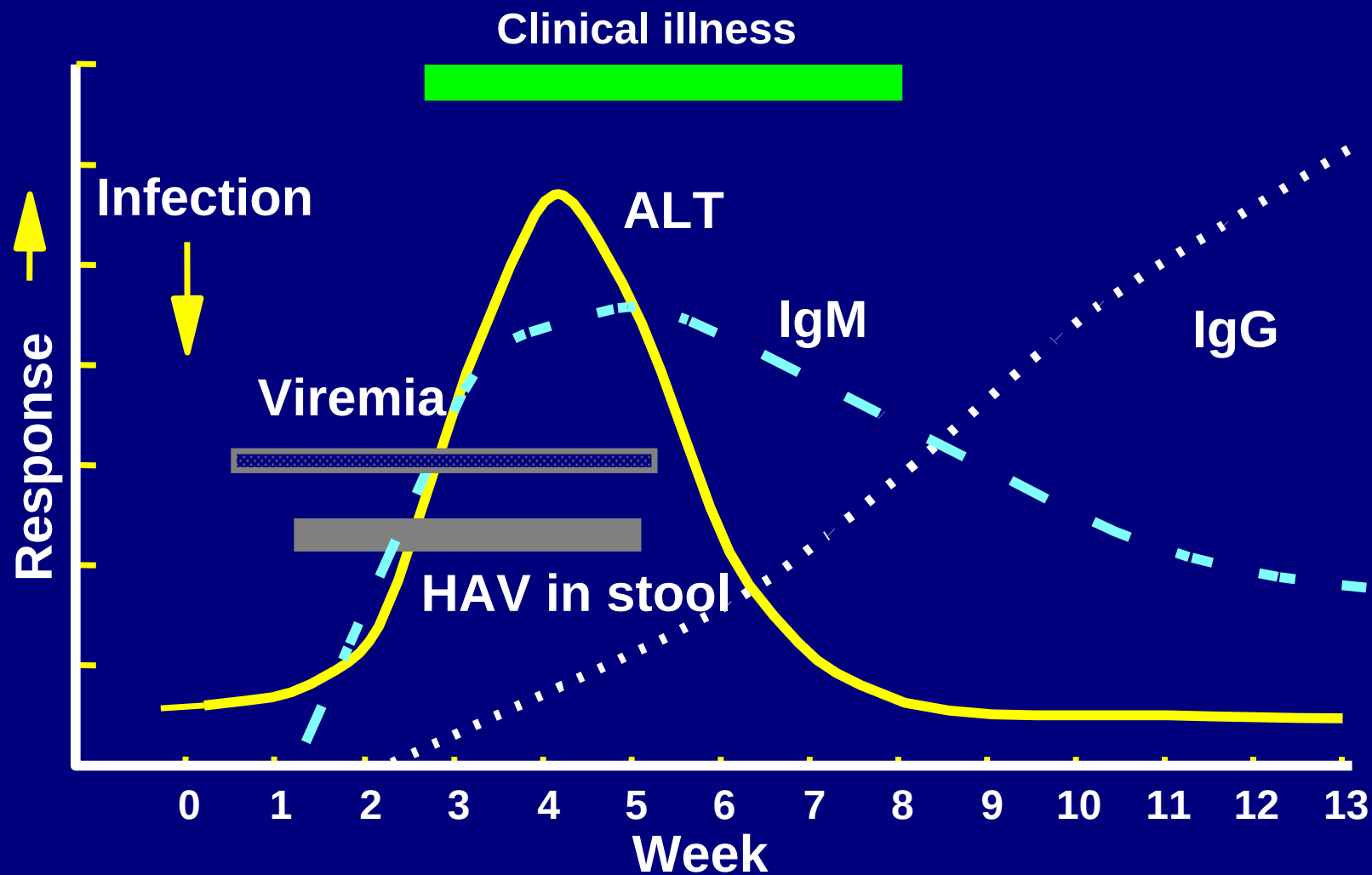
小児期：不顕性(80-95%)、または軽い風邪症状
10%以下の小児で黄疸

成人：顕性(76-97%)
38度以上の発熱で始まる。
強い食欲低下
強度の全身倦怠感
黄疸(40-70%)、治癒まで約1ヶ月

高齢者：劇症肝炎への注意
致死率(USA):(40歳以上で2.1%、14歳以下で0.1%)

*致死率：上海の大流行では0.01%

EVENTS IN HEPATITIS A VIRUS INFECTION



発症前から糞便中に高濃度のウイルスが排出される

最近の集団感染(国内)

時期	地域	感染源	感染経路	患者数・その他
06年4月-	新潟市		寿司店	調査中(IA型HAV)
02年3-4月	江東区	寿司食材、調理器具	調理従業員 寿司店	24名(IA型HAV) 単一感染源
02年4月	江戸川区	大アサリ (中国産)	飲食店	5名(IA型HAV) ノロウイルスとの重感染
01年12月 -02年1月	浜松市	大アサリ (中国産)	飲食店	4名(IA型HAV) ノロウイルスとの重感染
00年8-11月	岐阜県	寿司食材、調理器具	調理従業員 寿司店	23名(IA型HAV) 単一感染源

IA型が広汎に分離される

食中毒とHAVの検出

2001年浜松市の食中毒
(中国産輸入ウチムラサキ貝によるノロウイルスとHAVの重感染)

検体番号	材料	NV/GI	NV/GII	HAV
				(コピー数の対数/g)
3	患者糞便	—	—	8.5
13	患者糞便	—	—	8.2
16	患者糞便	5.4	8.0	9.5
101	*ウチムラサキ貝	+	+	§ +

*: 患者喫食と同一ロット

§: 検出限度(貝の中腸腺1gあたり500コピー)以下

患者の糞便中には高濃度のウイルスが存在する
ウチムラサキ貝と患者でHAVの相同性は95%(IA)

輸入生鮮二枚貝のHAV 汚染状況

(2001年4月～2002年3月)

国名	* 検体数	陽性数
中国	122	3
韓国	84	0
北朝鮮	34	0
アメリカ	4	0
計	244	3 (1%)

* 輸入生鮮二枚貝:ハマグリ:97, アカガイ:91, アサリ:28、カキ:6

カキからHAVの検出-1

材料:市販のカキ(2002年12月~2004年2月, 広島市)

(カキ関連胃腸炎集団発生の少なかった時期)

ウイルス	ウイルス陽性率 -PCR法-	コピー数/個
NV(ノロ)	41/285(14.4%)	> 100コピー
HAV	1/272	<10コピー

一般的にHAVは検出され難い

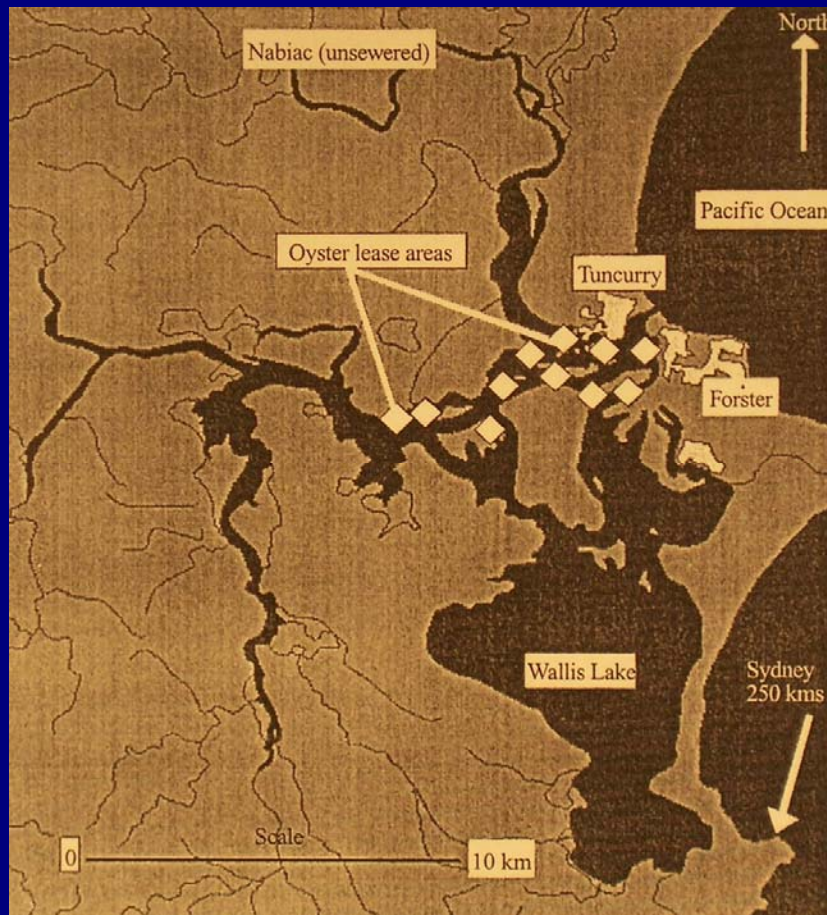
野田衛(広島市衛生研究所) 他、
H15年食品中の微生物汚染状況の把握と安全性の評価に関する研究班報告書

海外の集団感染(抜粋)

時期	発生地域	感染源	感染経路	患者数
04年6-8月	ドイツ, オーストリア等	フルーツジュース	ホテル(エジプト)	>350名
03年10-11月	ペンシルベニア州等 (USA)	青ネギ (メキシコ産)	レストラン	>700名
02年1-4月	ニュージーランド	ブルーベリー		39名
01年	USA	サンドウィッチ	調理従業員、 レストラン	43名
97年1-3月	オーストラリア	カキ		444名
89年9月	ルイジアナ州(USA)	汚染プール水	プール	20名
88年	上海	生ハマグリ		292,301 名

カキからHAVの検出-2

1997年のオーストラリアのA型肝炎集団発生時のWallis 湖のカキ



材料	HAV ゲノム検出率 -PCR法-	
	流行中	流行後
	24/Dec/96 - 20/Mar/97	26/Mar - 4/Apr/97
カキ	6/756 (個)	0/20,000 (個)

一般的環境ではHAVは通常検出されない

Conaty S et al. Epidemiol Infect, 124(2000)

感染ルートによるHAVの感染効率の比較

Material:SD-11(2%suspension of acute-phase feces)

titer/mL

Animal	Oral	Intravenous
Chimpanzee	$10^{4.5}$	$10^{9.0}$
Tamarin	$10^{4.5}$	$10^{9.0}$
	1 infectious unit= $\sim 10^{6.5}$ virions	= $10^{9.0} \sim 10^{11.0}$ virions

血液感染経路では経口感染より $10^{4.5}$ 感染効率が良い

HAVの感染効率

HAVの経口感染には
~ $10^{6.5}$ のウイルス量が必要であろう。

(ノロウイルスは ~100コピーで感染する?)

HAVの非経口感染(血液感染)では
~100のウイルス量で感染する。

食中毒とHAV

- HAVは常温では不活化されにくい。

- HAV(10^6 MID₅₀/mL)を自然状態(湿度42%、25℃)で1ヶ月に放置しても感染性が残る。

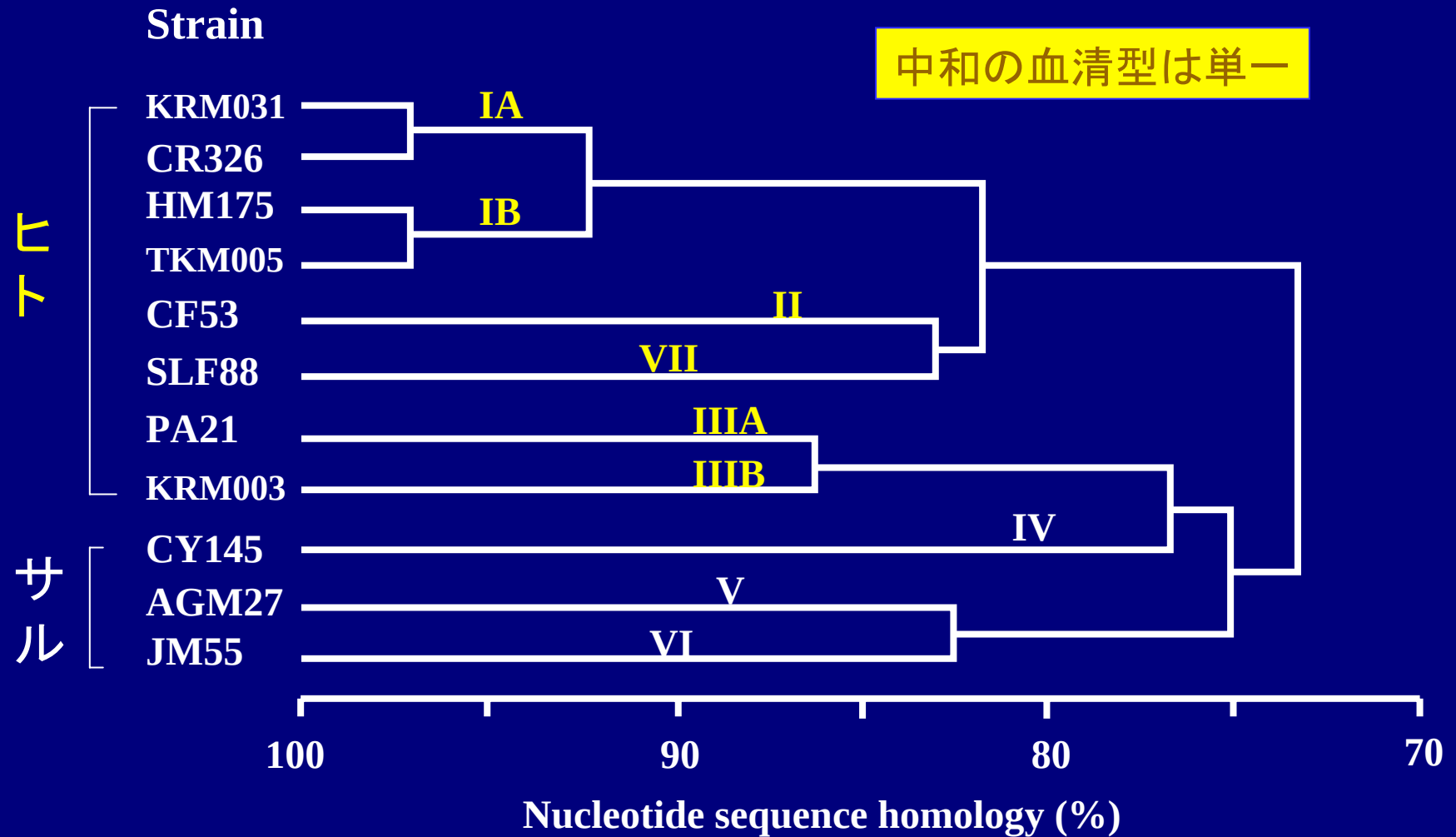
- ヒトの指についた糞便中でHAVは、4時間でも不活化されにくい。
($6 \times 10^4 \rightarrow 1 \sim 2 \times 10^4$ PFU)

- 85℃1分の加熱で食品中のHAVは不活化される。

- ピューラックスの100倍希釈液で効果的に不活化される。

- レタスの水洗でHAVの量を10-100倍減少できる。

HAVの遺伝子型



based on 168 nt at VP1/2A coding region

ウイルス診断法

確定診断

- HAV特異的IgM抗体の検出（検査センター）
- HAV遺伝子の検出：高感度($>10^3 \sim 10^6$ ゲノム)
- 感染源や感染経路の特定（実験室） —

その他の診断

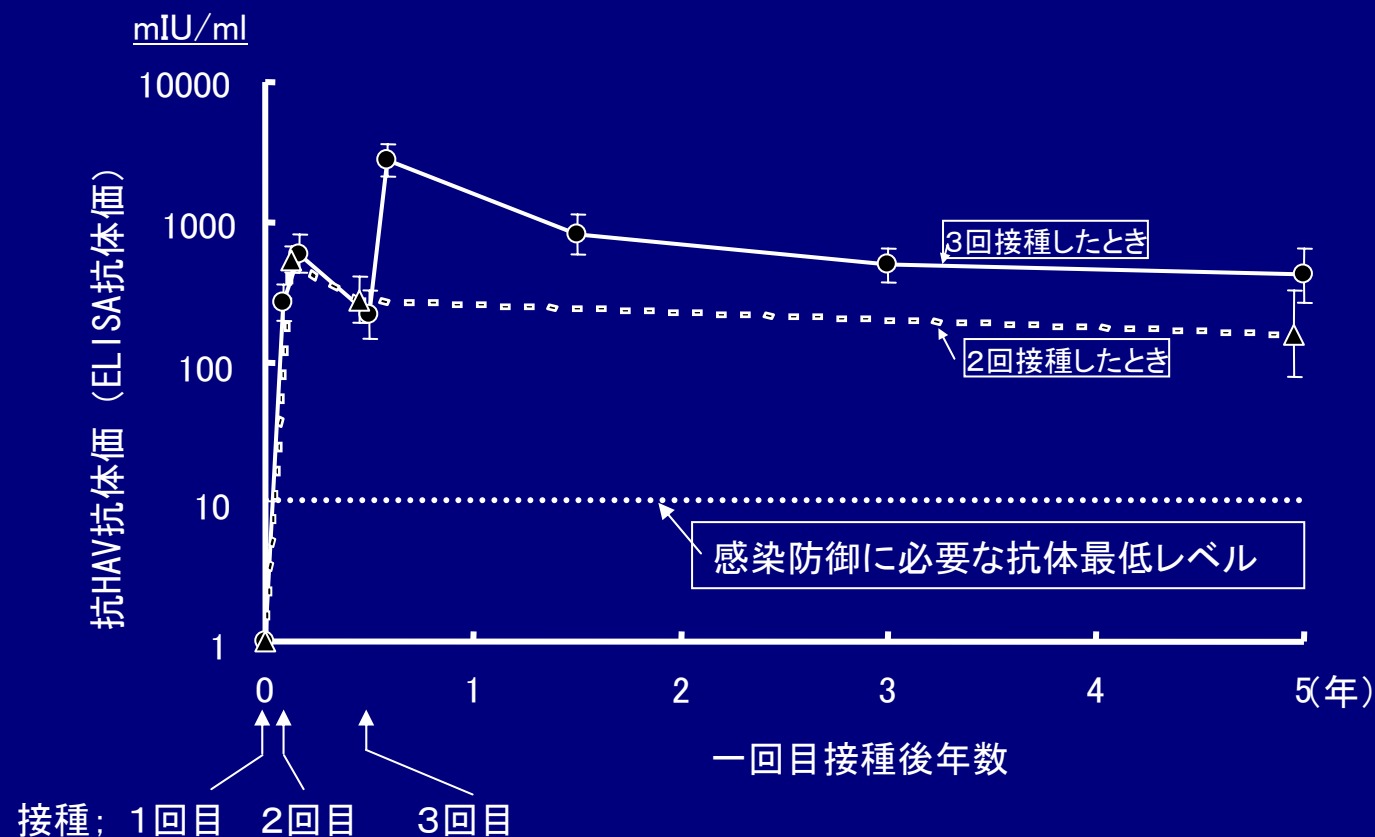
- 培養細胞によるウイルス分離：☆ 分離には長期間（4～6ヶ月）必要。
☆ HAVは細胞にCPEをおこさない。
- HAV抗原の検出：低感度($>10^8$ 粒子)
- HAV特異的IgG抗体の検出：血清疫学（実験室）

不活化A型肝炎ワクチンの比較

製品名	Aimmugen	*Havrix	Vaqta	Avaxim	Epaxal
製造国	日本	ベルギー	アメリカ	フランス	スイス
剤型	凍結乾燥	液状	液状	液状	液状
アジュバント	なし	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	リポソーム (Virosome)
保存剤	なし	2-PE	なし	2-PE	なし
ウイルス株	KRM003	HM175	CR326F	GBM	RG-SB
遺伝子型	IIIB	IB	IA	IA	IB

*:B型肝炎ワクチンとの複合ワクチン(Twinrix)としても使用されている

A型肝炎ワクチン接種後の抗体価の長期観察結果



現状での対策

- ・汚染が疑われる食材の十分な加熱調理
- ・食品取り扱い者や飲食店調理従業員への予防接種の徹底
- ・食品取り扱い者や飲食店調理従業員への衛生管理
- ・A型肝炎汚染国へ渡航する前の予防接種の励行
- ・アウトブレイクに対する備えとして、免疫グロブリンとワクチンの備蓄
～二次感染拡大防止のために～