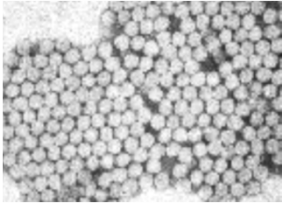
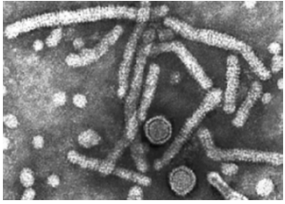
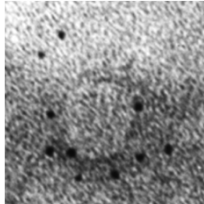

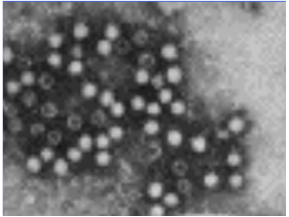


A型肝炎

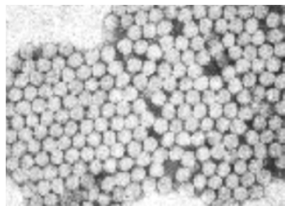
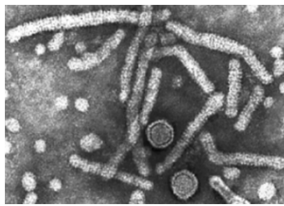
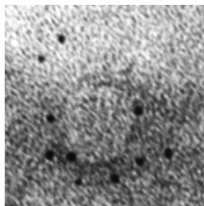
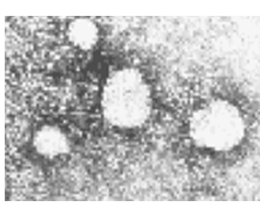

～2014年の流行に関する最新情報～

石井孝司（国立感染症研究所・ウイルス第2部）

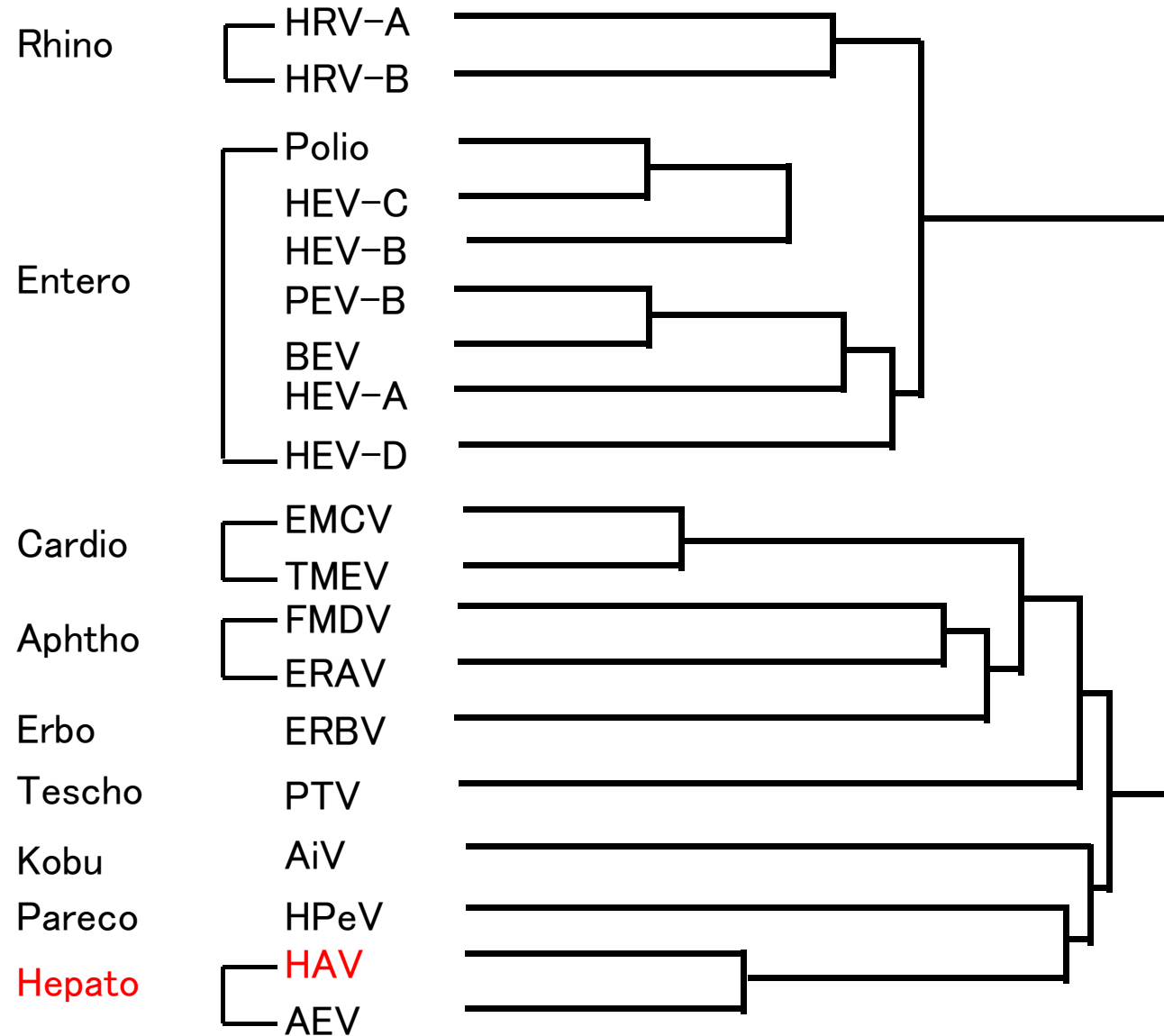
肝炎ウイルス

| Virus | HAV Picornaviridae RNA | HBV Hepadnaviridae DNA | HCV Flaviviridae RNA | HDV Deltaviridae RNA | HEV Hepeviridae RNA |
|-----------------------|---|--|---|---|---|
| EM |  |  |  |  |  |
| Source of virus | feces | blood/blood-products | blood/blood-products | blood/blood-products | feces |
| Route of transmission | fecal-oral | percutaneous permucosal | percutaneous permucosal | percutaneous permucosal | fecal-oral |
| Chronic infection | no | yes | yes | yes | no |
| Vaccine | yes | yes | no | no | no |

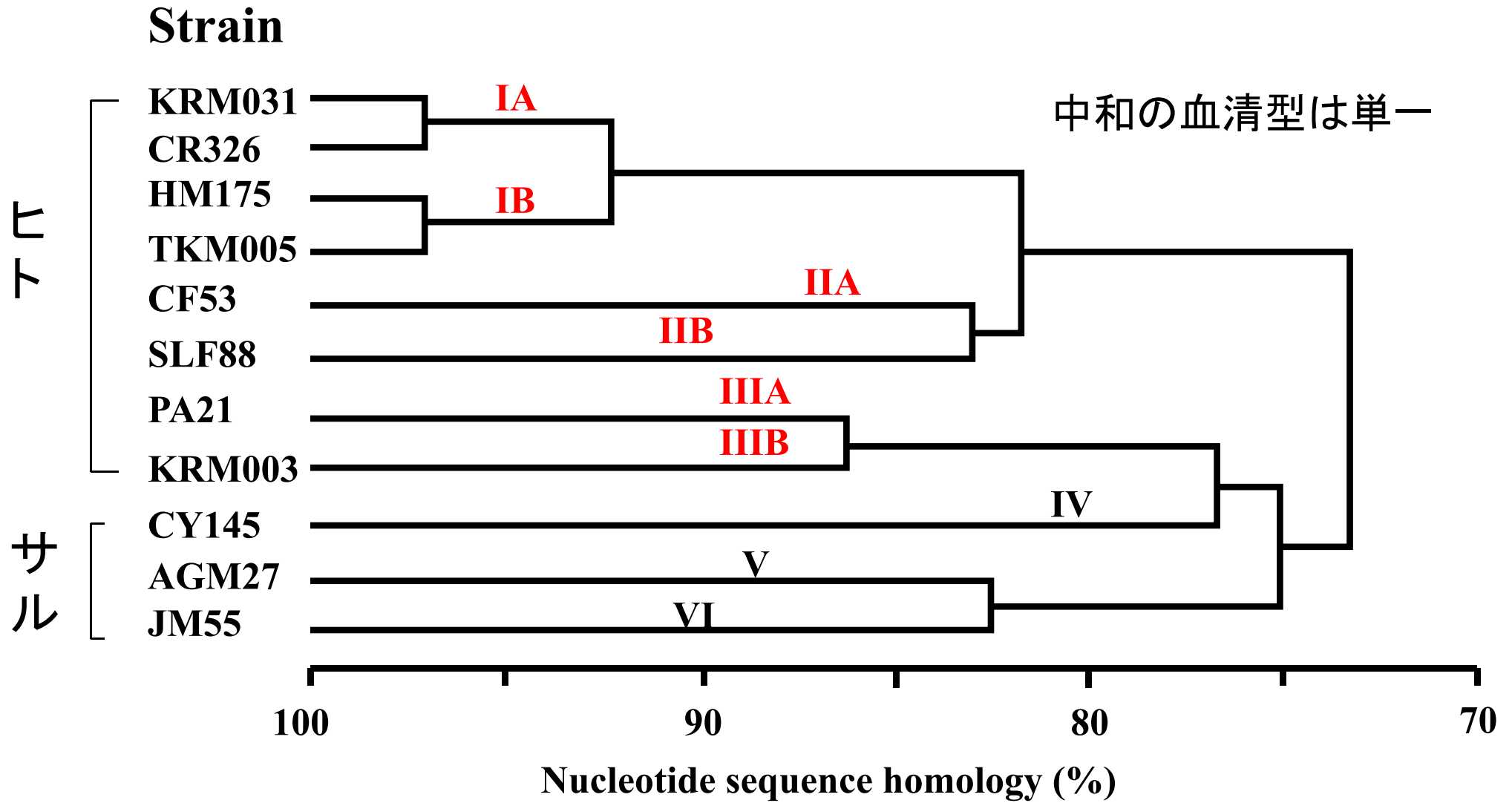
肝炎ウイルス

| Virus | HAV Picornaviridae RNA | HBV Hepadnaviridae DNA | HCV Flaviviridae RNA | HDV Deltaviridae RNA | HEV Hepeviridae RNA |
|-----------------------|---|--|---|---|---|
| EM |  |  |  |  |  |
| Source of virus | feces | blood/blood-products | blood/blood-products | blood/blood-products | feces |
| Route of transmission | fecal-oral | percutaneous permucosal | percutaneous permucosal | percutaneous permucosal | fecal-oral |
| Chronic infection | no | yes | yes | yes | no |
| Vaccine | yes | yes | no | no | no |

ピコルナウイルスの系統樹



HAVの系統樹



based on 168 nt at VP1/2A coding region

A型肝炎

予後良好の急性ウイルス性肝炎

糞口感染

- 食品を介して感染するウイルス疾病
- 接触感染による感染の拡大

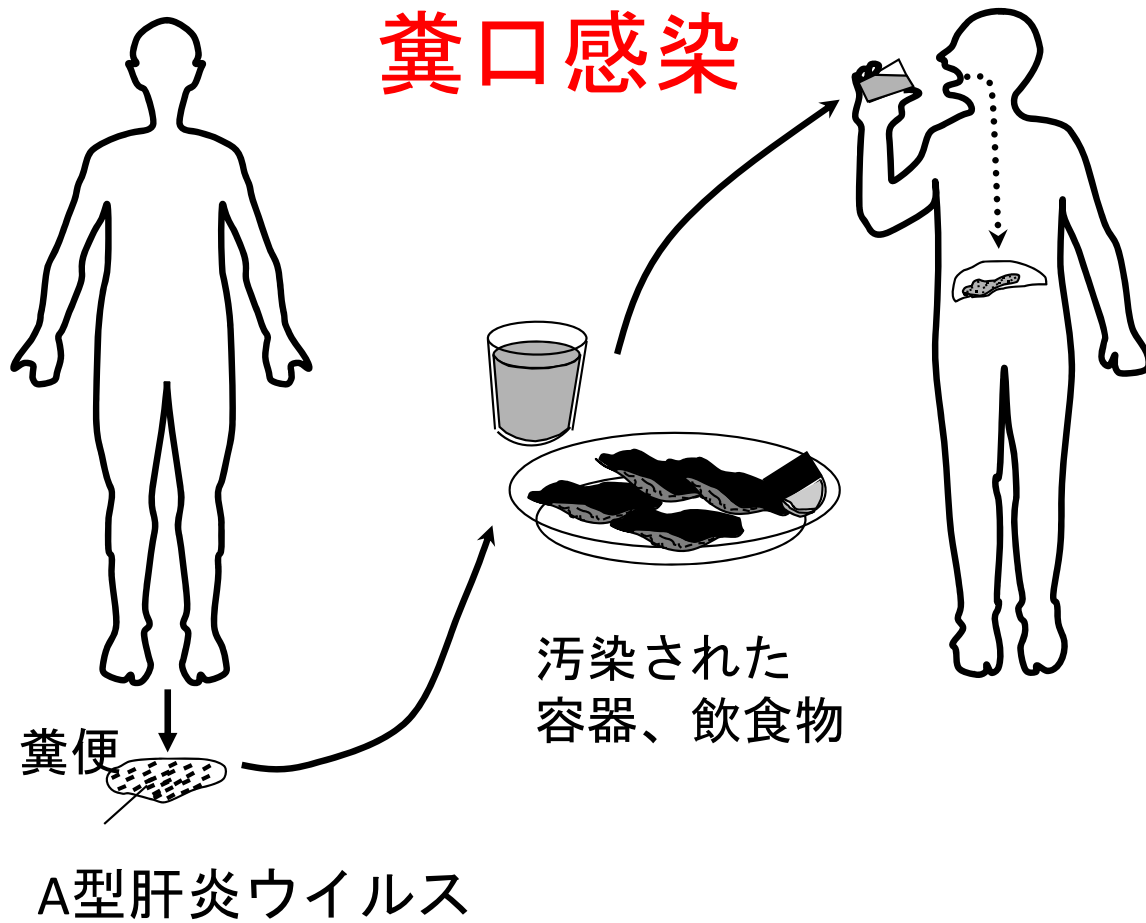
集団発生

- 飲食店の食材、調理人

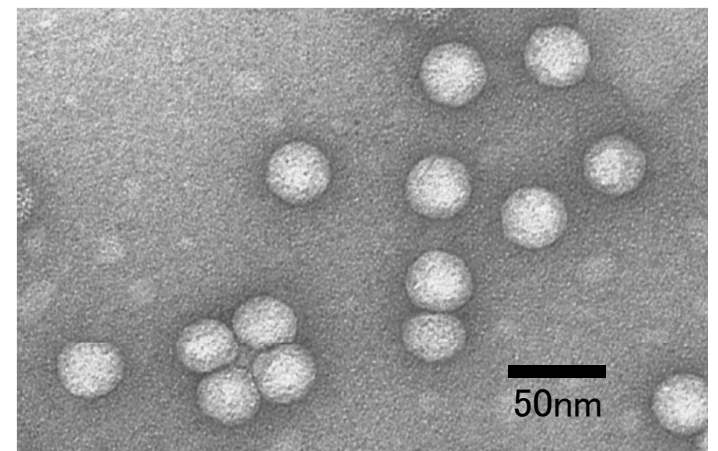
その他

- 輸入感染症
- 汚染輸入食品

A型肝炎



A型肝炎ウイルス



A型肝炎の臨床的特徴

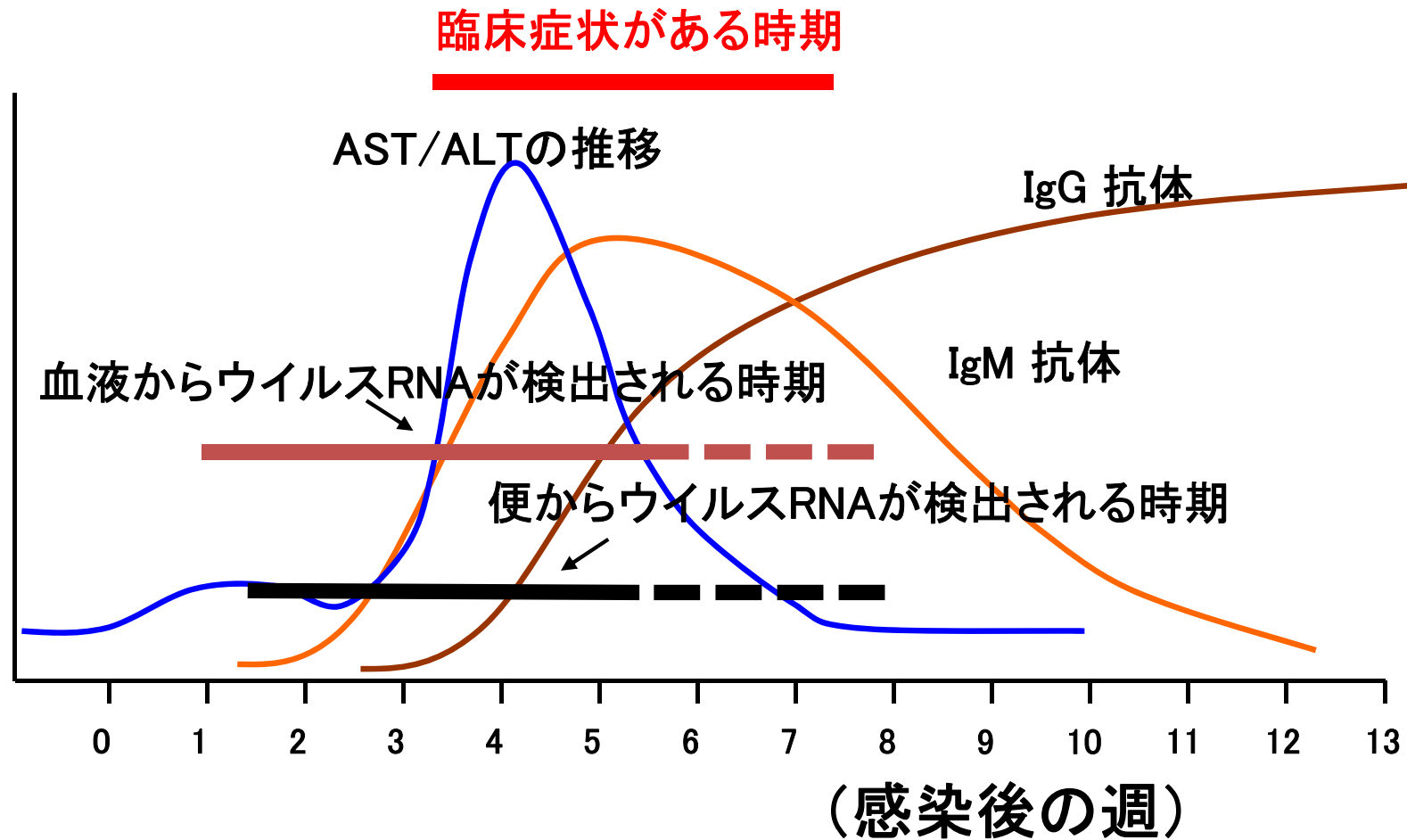
小児期：不顕性(80-95%)、または軽い風邪症状
10%以下の小児で黄疸

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

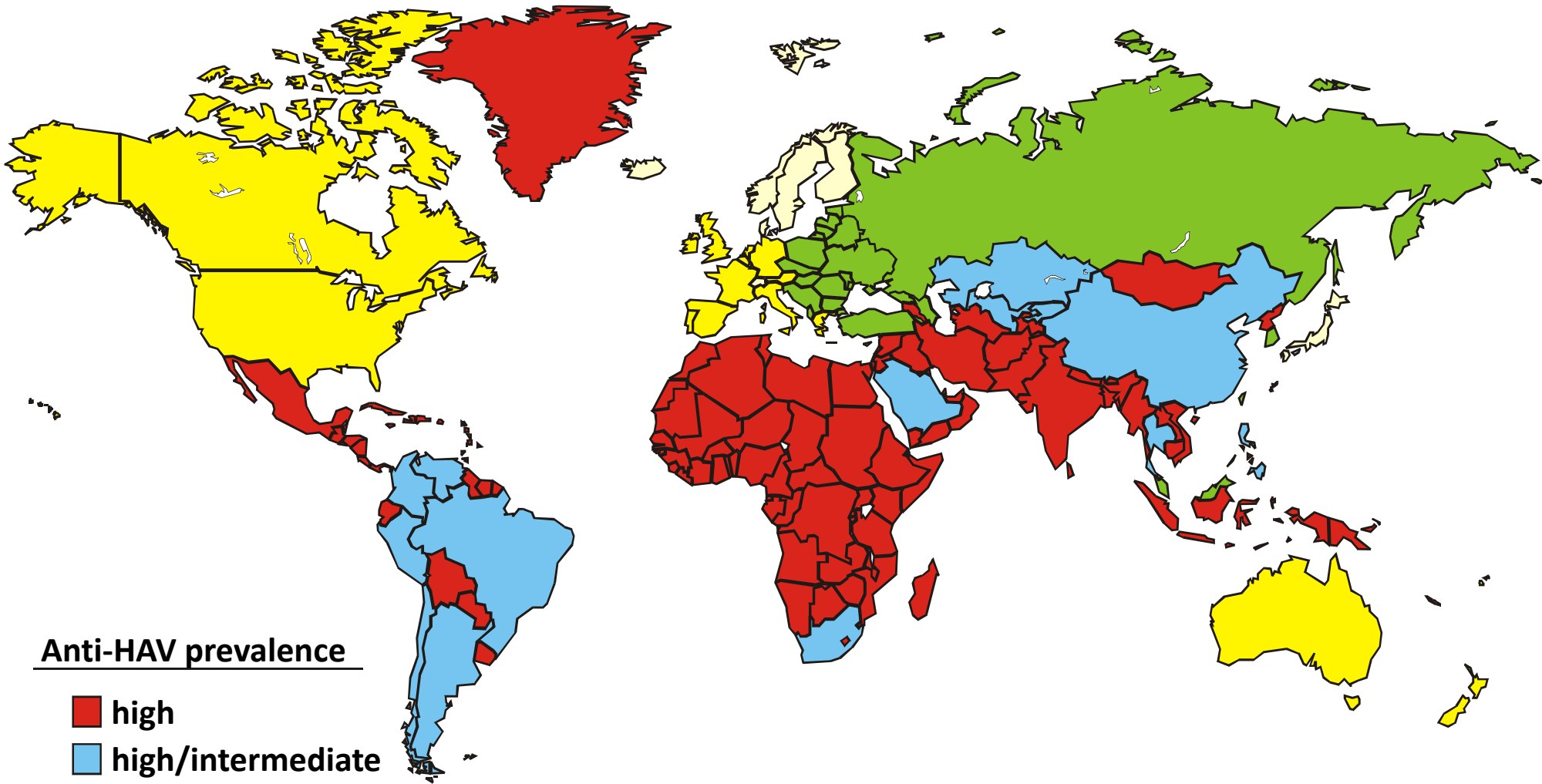
***致死率：上海の大流行では0.01%**

高齢者：劇症肝炎への注意
致死率(USA):(50歳以上で1.8%、全体では0.3%)

A型肝炎の臨床経過



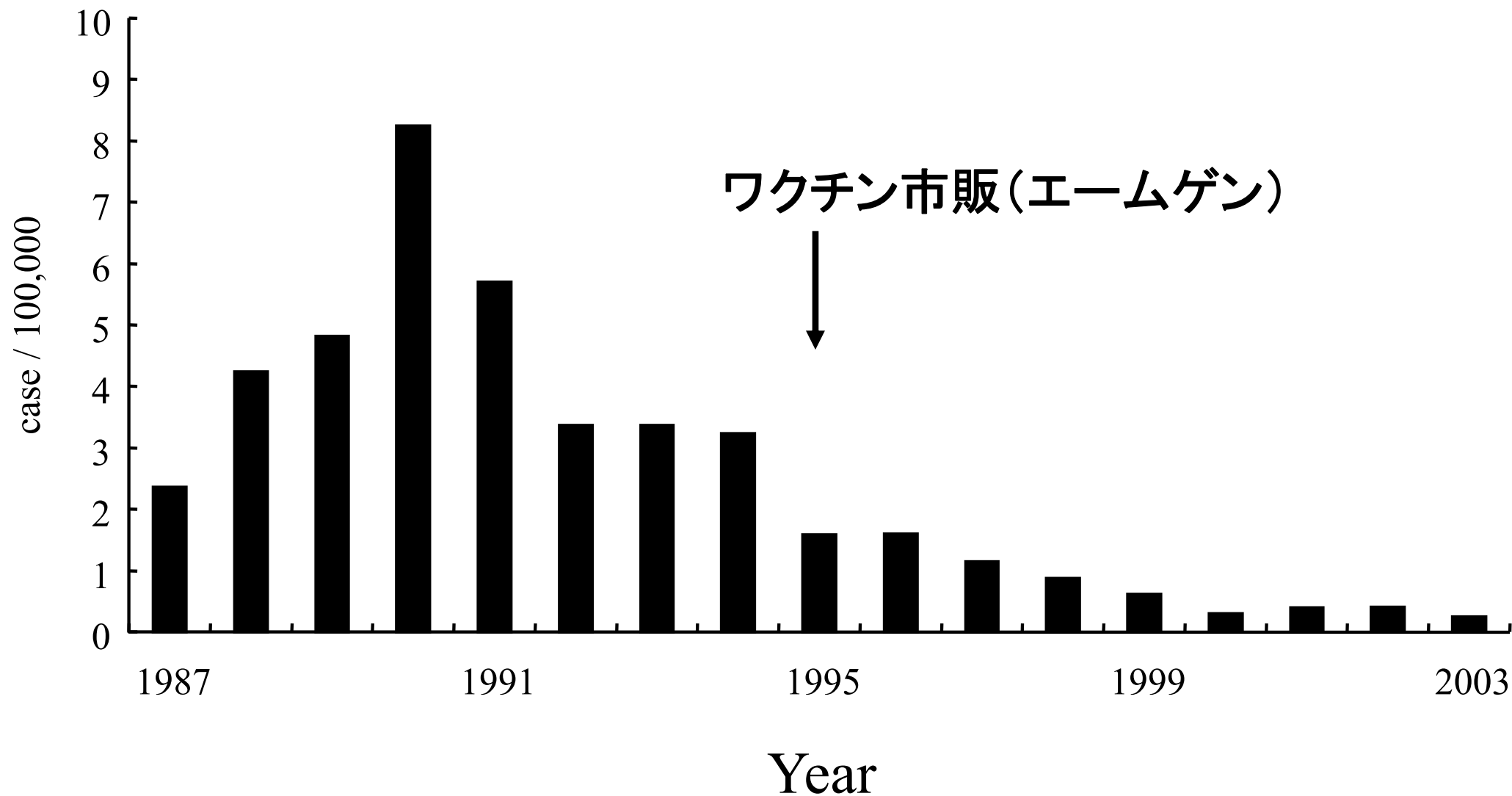
Geographic Distribution of Hepatitis A Virus Infection



Anti-HAV prevalence

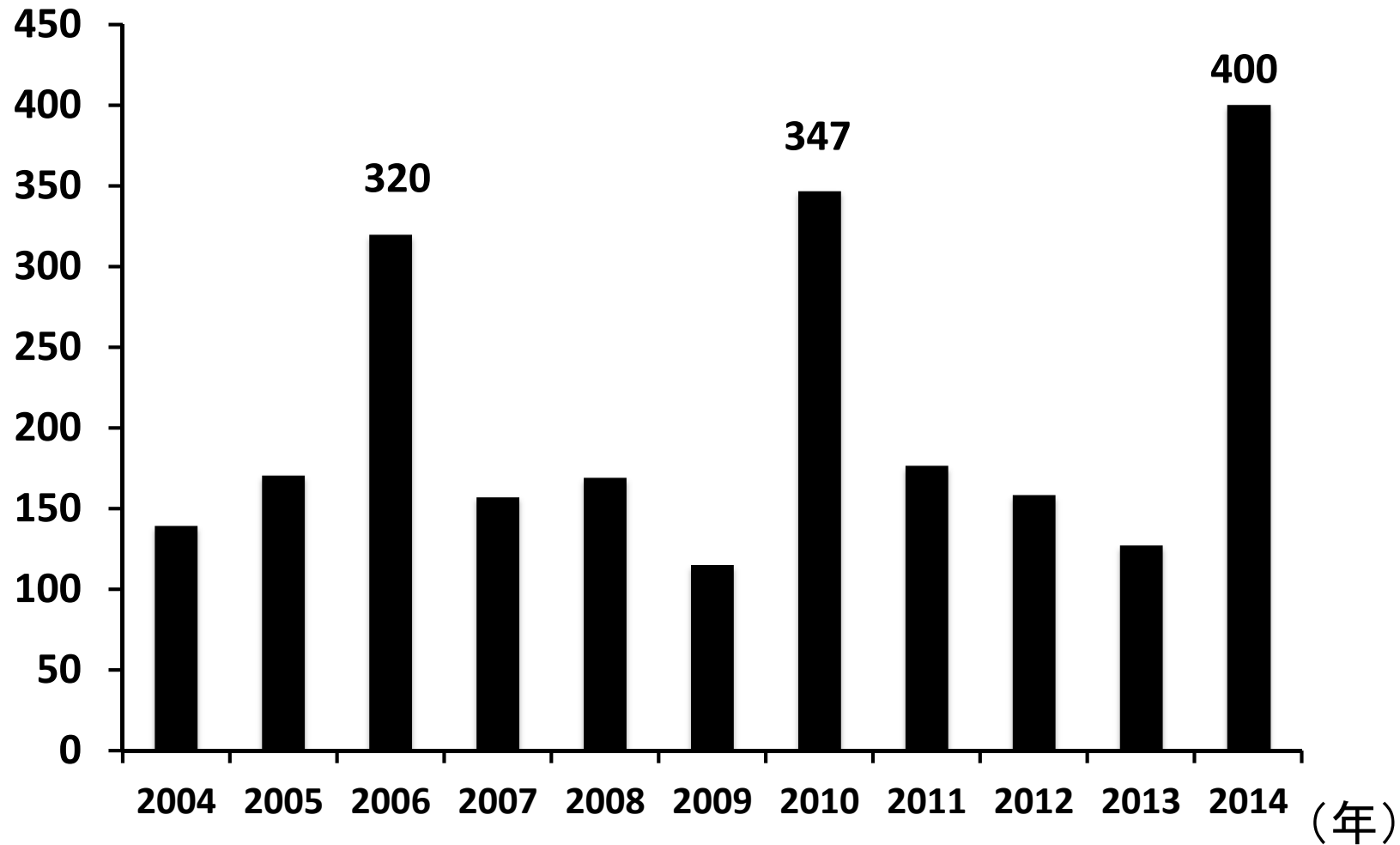
- high
- high/intermediate
- intermediate
- low
- very low

わが国におけるA型肝炎報告数(1987-2003)



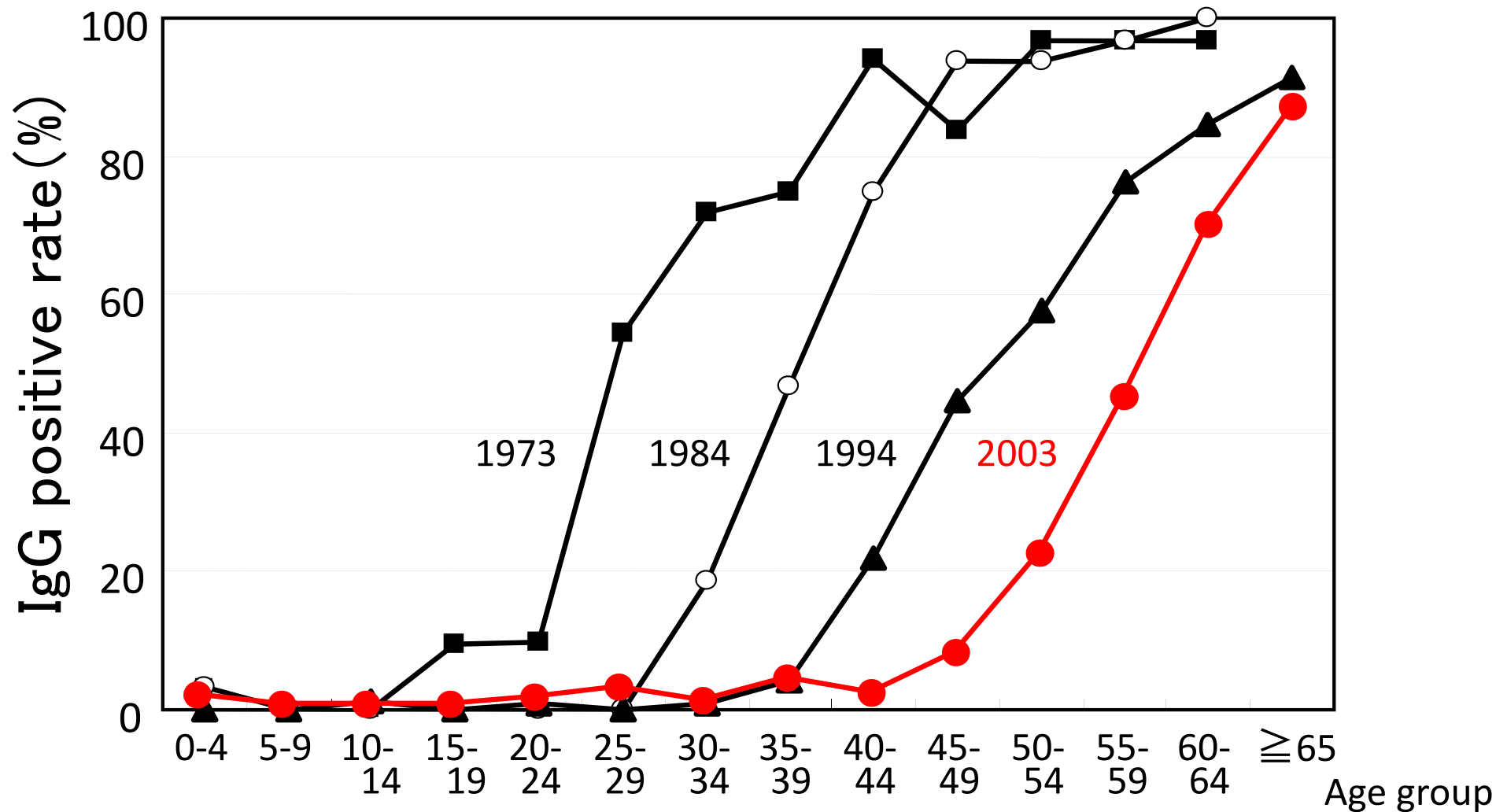
日本におけるA型肝炎患者発生数の推移

(患者数)



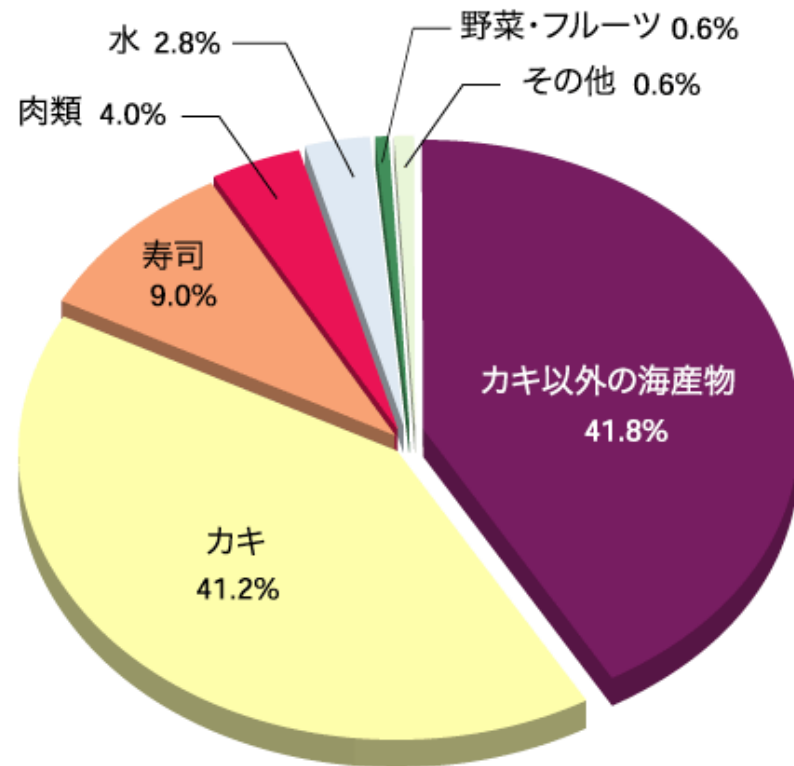
2014年は39週まで

日本における年代別抗HAV抗体価陽性率

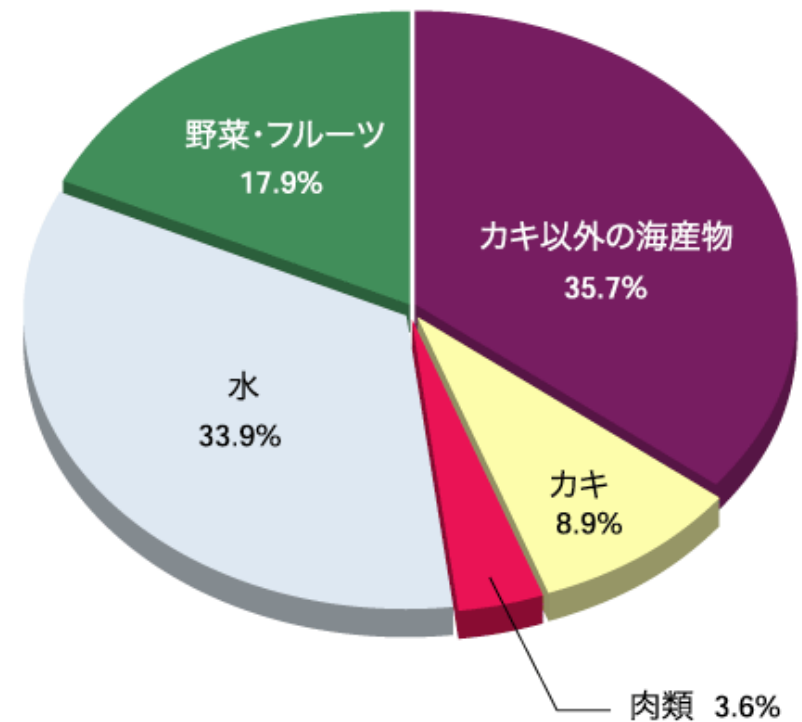


感染経路・感染源(2006-8年)

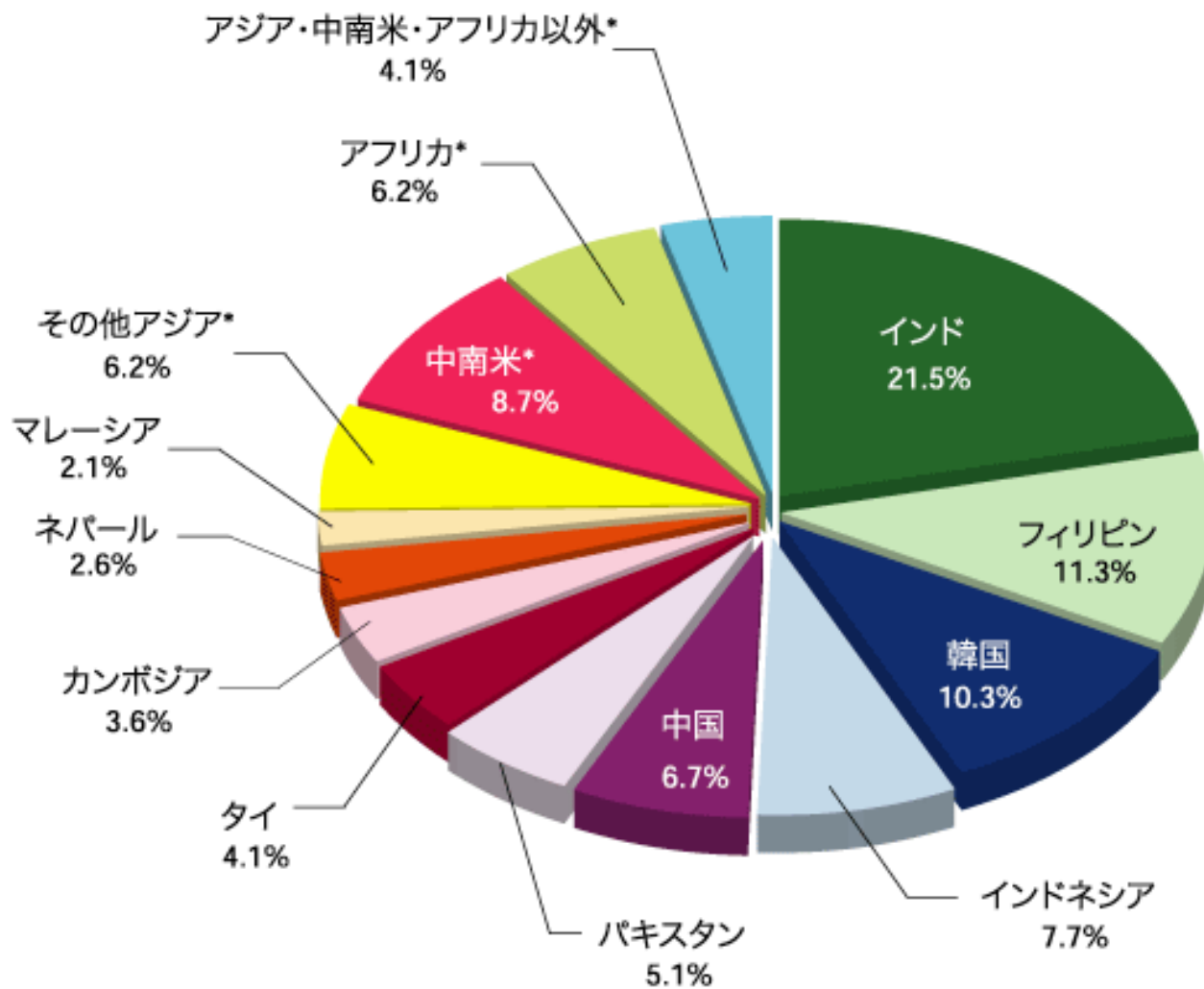
国内感染例 165例



国外感染例 50例



国外感染例の推定感染国(2006-8年)

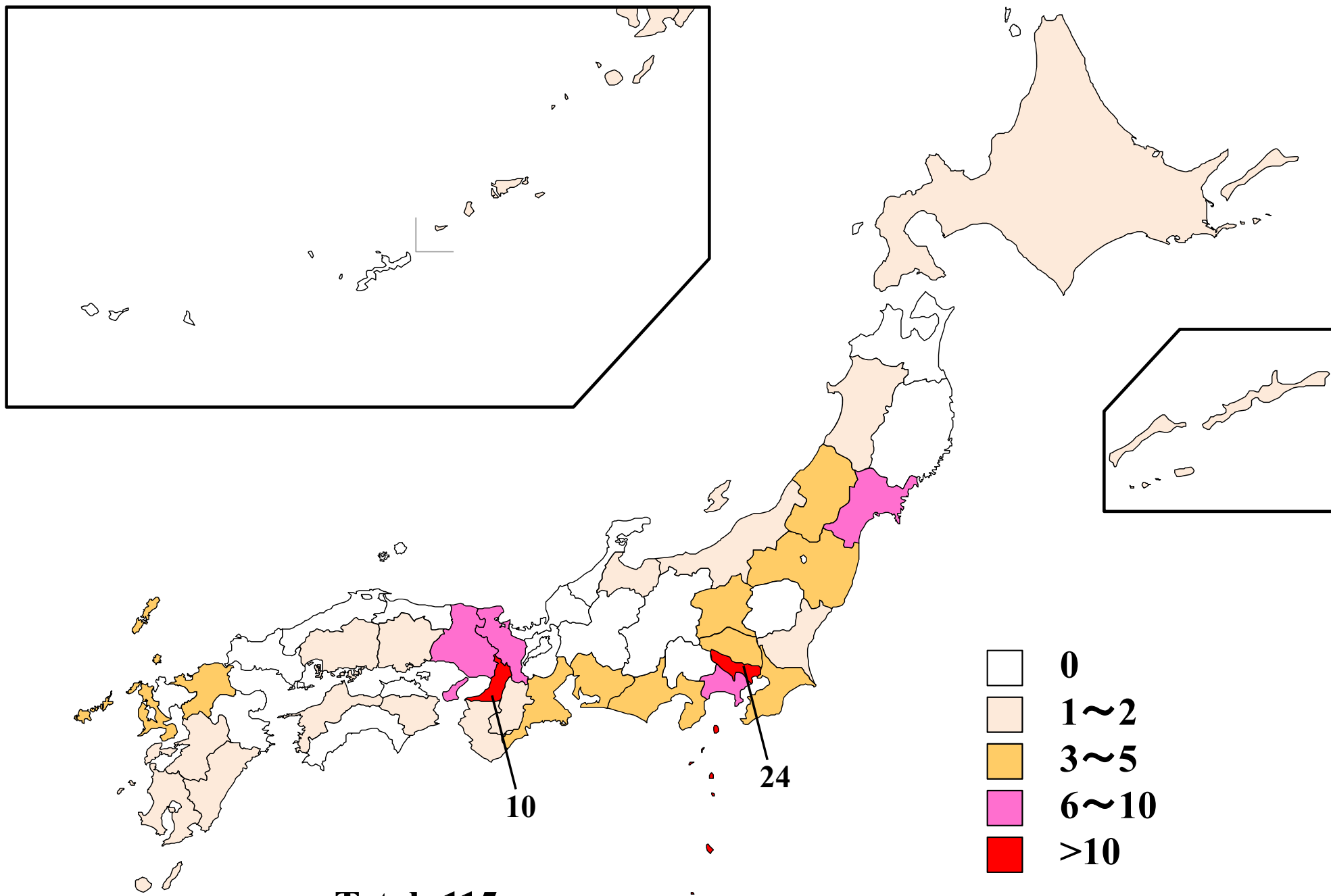


食品を介して感染するA型肝炎の特徴と予防

- 発病までの**潜伏期間が長い**ため、原因食材の特定が難しい。
- ウイルスが発病前から多量に糞便中に排出される**ので、感染者自身が気付かぬうちに感染を拡大させる危険がある。
- 汚染が疑われる**食材の十分な加熱処理**
- 現状での対策として、**飲食店従業員等への衛生管理と予防接種の励行**が重要である。

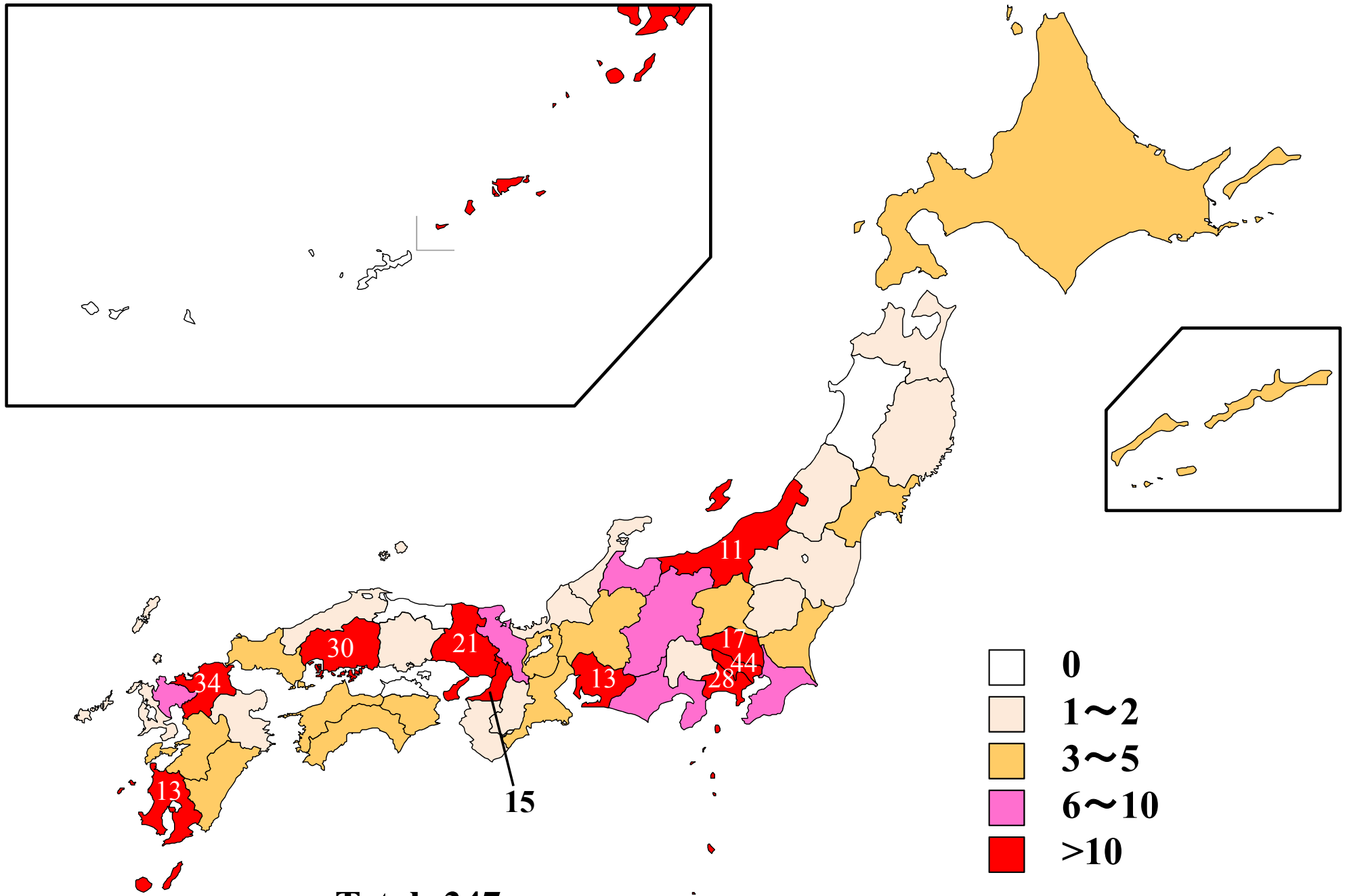
2010年の日本におけるA型肝炎流行状況の解析

2009年の急性A型肝炎発生状況



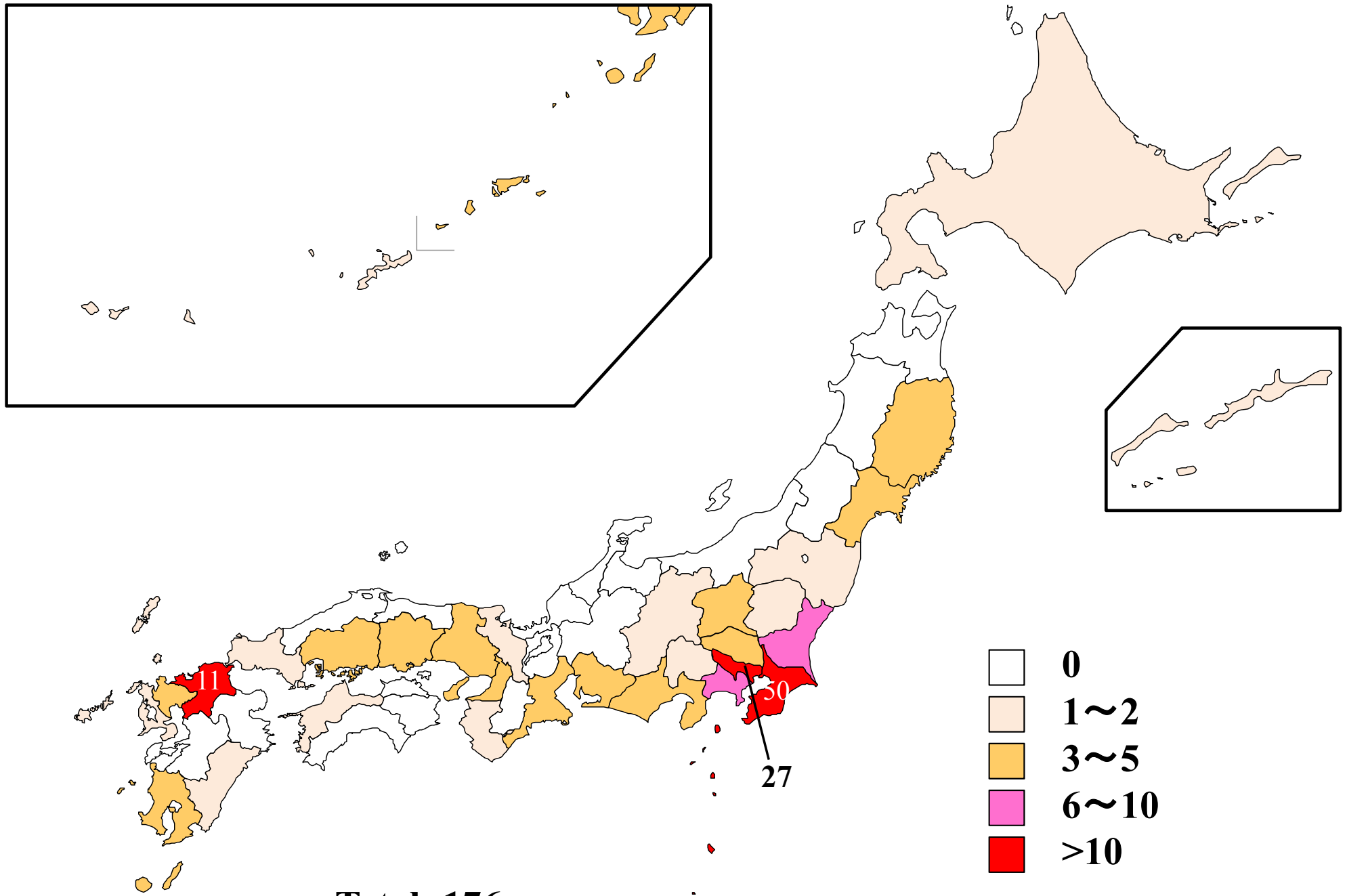
Total: 115 cases

2010年の急性A型肝炎発生状況



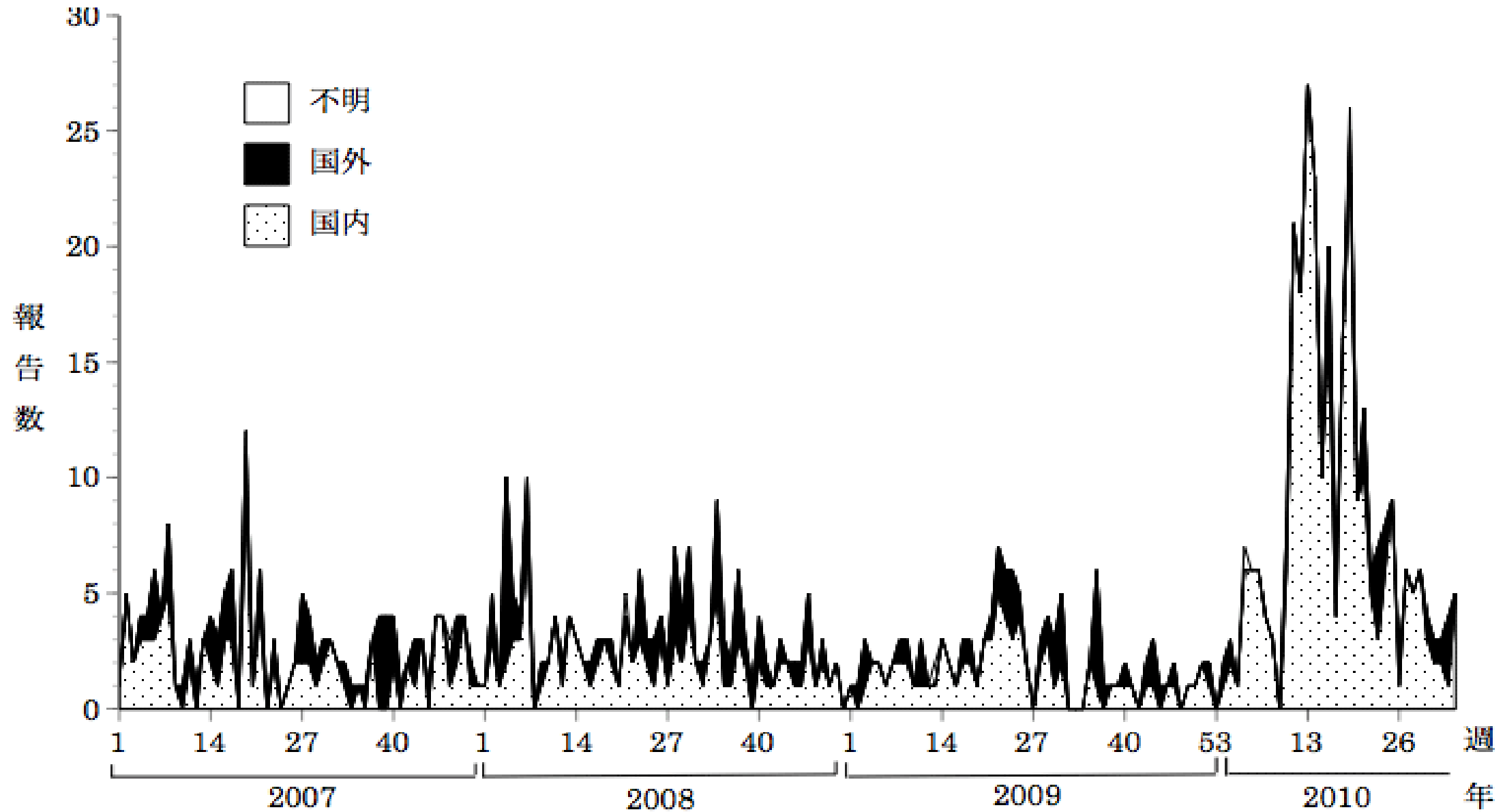
Total: 347 cases

2011年の急性A型肝炎発生状況



Total: 176 cases

A型肝炎患者報告数の推移(2007年第1週～2010年第34週)



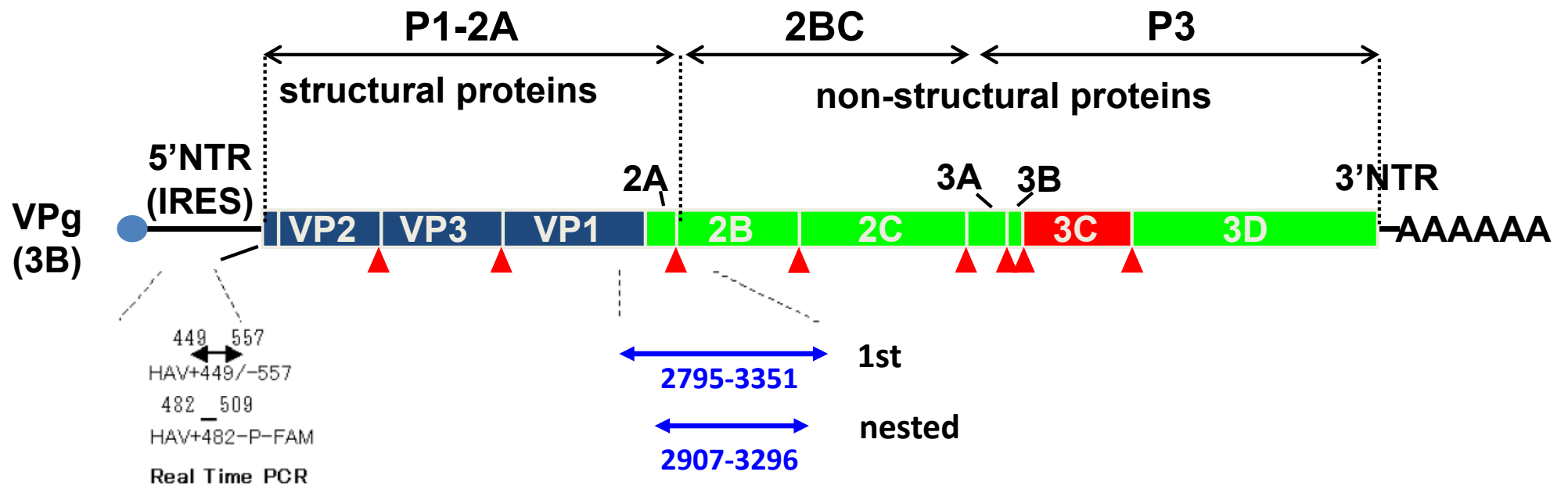
(感染症発生動向調査：2010年8月30日現在報告数数)

A型肝炎発生届受理時の検体の確保等について

平成22年4月26日(健感発第0426 第2号・食安監発0426 第4号)

結核感染症課長・監視安全課長

- A型肝炎については、糞便中にウイルスが排出され、患者との接触や水、食品等を介して経口的に感染することから、感染症法及び食品衛生法(昭和22年法律第233号。)の双方の観点から必要な対応を行うようお願いしているところですが、感染後の潜伏期間が長く、その感染経路も多岐に渡ることから、聞き取りによる感染源の遡り調査が、非常に困難な場合が見受けられます。
- このような状況において、感染源の共通性を見出すためには、患者の糞便から分離されるウイルス株の分子疫学的手法を用いた解析を行い、集団発生の動向を確認することが極めて重要となります。
- つきましては、感染症及び食中毒の調査における原因究明及び発生予防の観点から、**A型肝炎の発生届を受理した場合には、ウイルス株の分子疫学的手法による解析が実施できるよう、患者の糞便検体の確保に努めていただきますようお願い致します。**また、引き続き、**感染症対策主管部(局)及び食品衛生主管部(局)の間で連携を図りつつ、感染症法第15条に基づく積極的疫学調査を速やかに実施して頂くことにつきましても、特段のご配慮をお願いします。**



300 516
 HAV+300/-516
 RT-PCR

RT-PCR

<Primer>

| | | | |
|----------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| HAV+300 | 5'-GCT GTA GGA GTC TAA ATT GGG GAC-3' | HAV-516 | 5'-ACT CAA TGC ATC CAC TGG ATG AG-3' |
| HAV+2795 | 5'-ATT CAG ATT AGA CTG CCT TGG TA-3' | HAV-3351 | 5'-CCA GCA GCT AAA GAA AAC CCA AA-3' |
| HAV+2903 | 5'-GCA AAT TAC AAT CAT TCT GAT GA-3' | HAV-3296 | 5'-CCA AGA AAC CTT CAT TAT TTC ATG-3' |

Real Time PCR

<Primer>

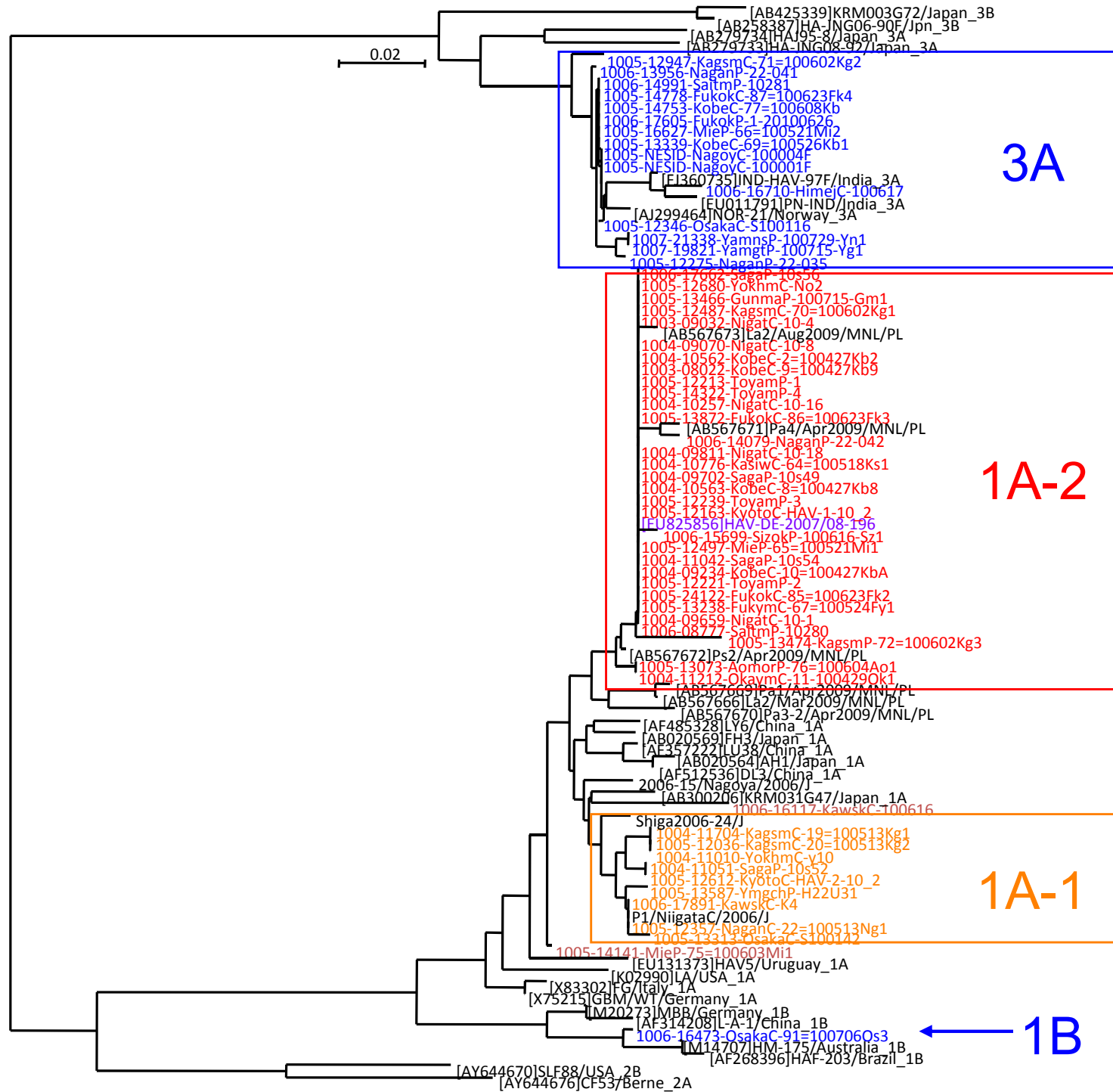
| | | | |
|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|
| HAV+449 | 5'-ATG GTA ACA GCG GCG GAT AT-3' | HAV-557 | 5'-ACA GCC CTG ACA GTC AAT YCA CT-3' |
|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------|

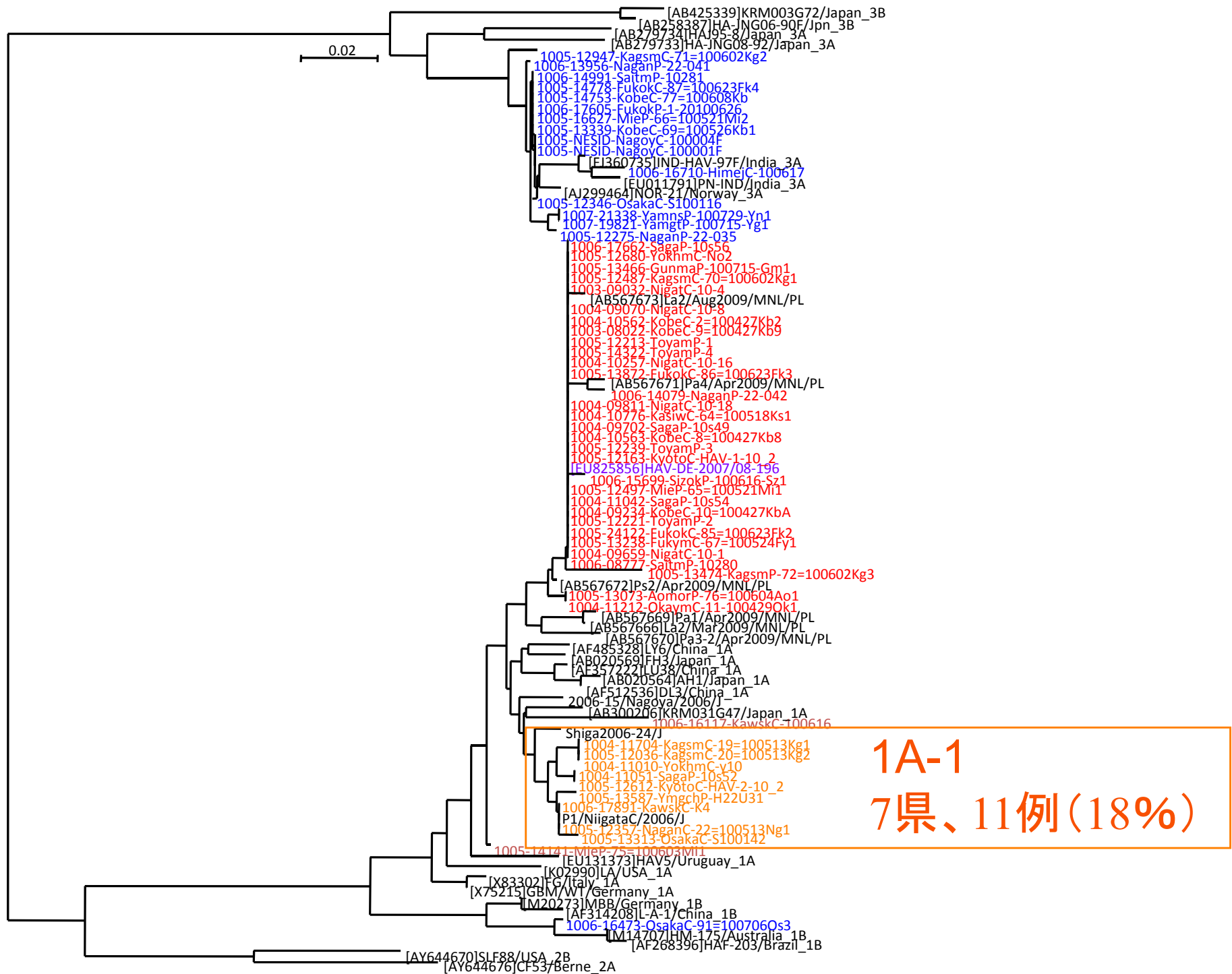
<Probe>

| | |
|--------------|---|
| HA+482-P-FAM | 5'-FAM-AGA CAA AAA CCA TTC AAC RCC GRA GGA C-TAMRA-3' |
|--------------|---|

図1. A型肝炎ウイルス検出のRT-PCR法とReal Time PCR法におけるプライマーとプローブの位置

2010年春期に日本で流行したHAV遺伝子の系統樹解析





HAVによる食中毒発生事例

| 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 | 1A | |
| 2001 | 浜松市 | 飲食店 | 大アサリ (中国産) | 4 | 1A | ノロウイルスの 重複感染 |
| 2002 | 江東区 | 寿司店 | 調理従事者 | 24 | 1A | |
| 2002 | 江戸川区 | 飲食店 | 大アサリ (中国産) | 5 | 1A | ノロウイルスの 重複感染 |
| 2006 | 新潟県 | 寿司店 | 不明 | 5 | 1A | |
| 2006 | 滋賀県 | 飲食店 | 調理従事者 | 17 | 1A | |
| 2010 | 新潟市 | 不明 | 不明 | 5 | 1A | |
| 2011 | 千葉市 | 寿司店 | 調理従事者 | 49 | 1A | |

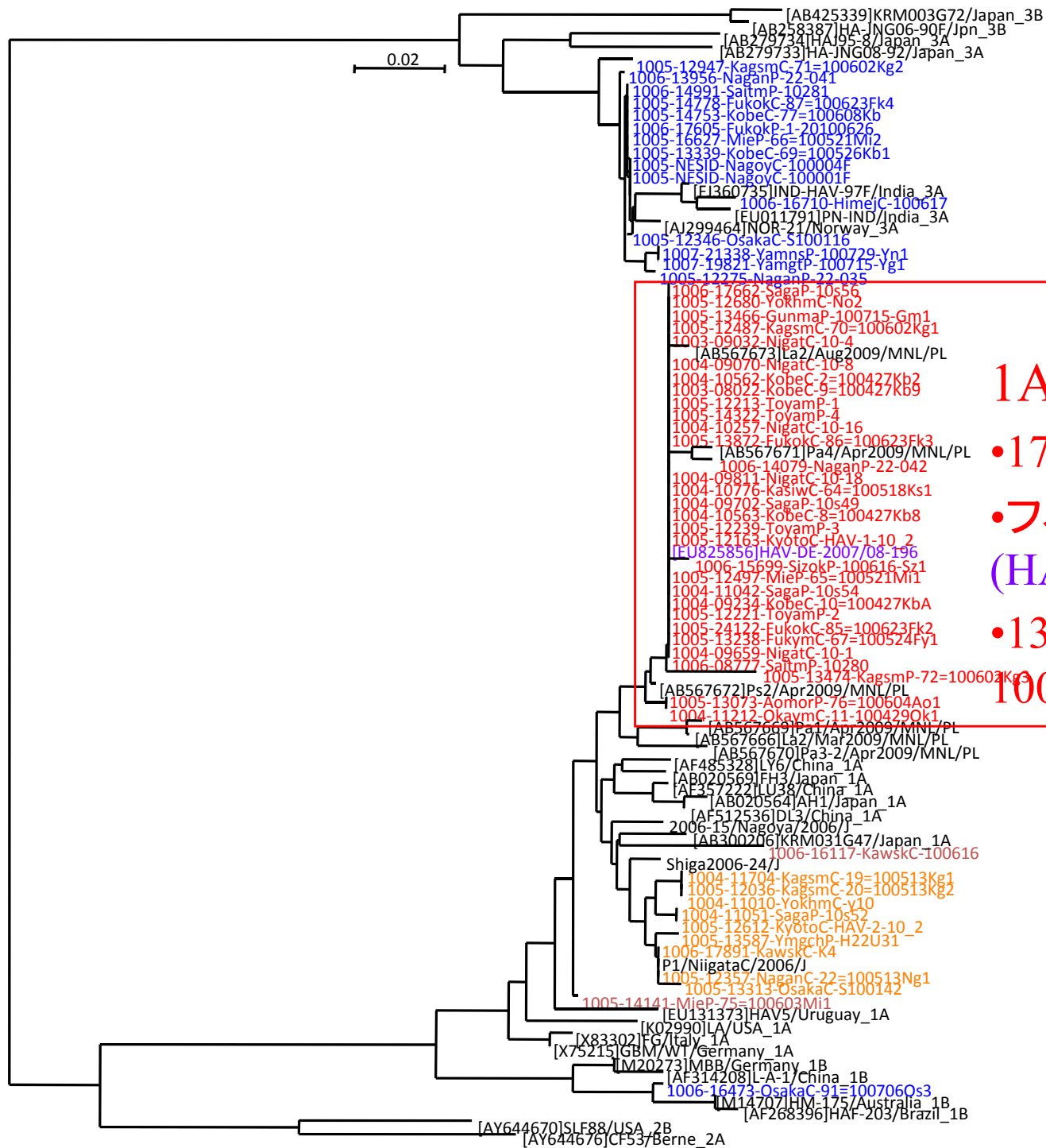


2011年に千葉市で大規模な A型肝炎の食中毒事例が発生 (確定診断49名)

• 寿司店の調理人が感染源と判明。
(生ものを扱う生産者、調理従事者のHAワクチン接種の必要性)

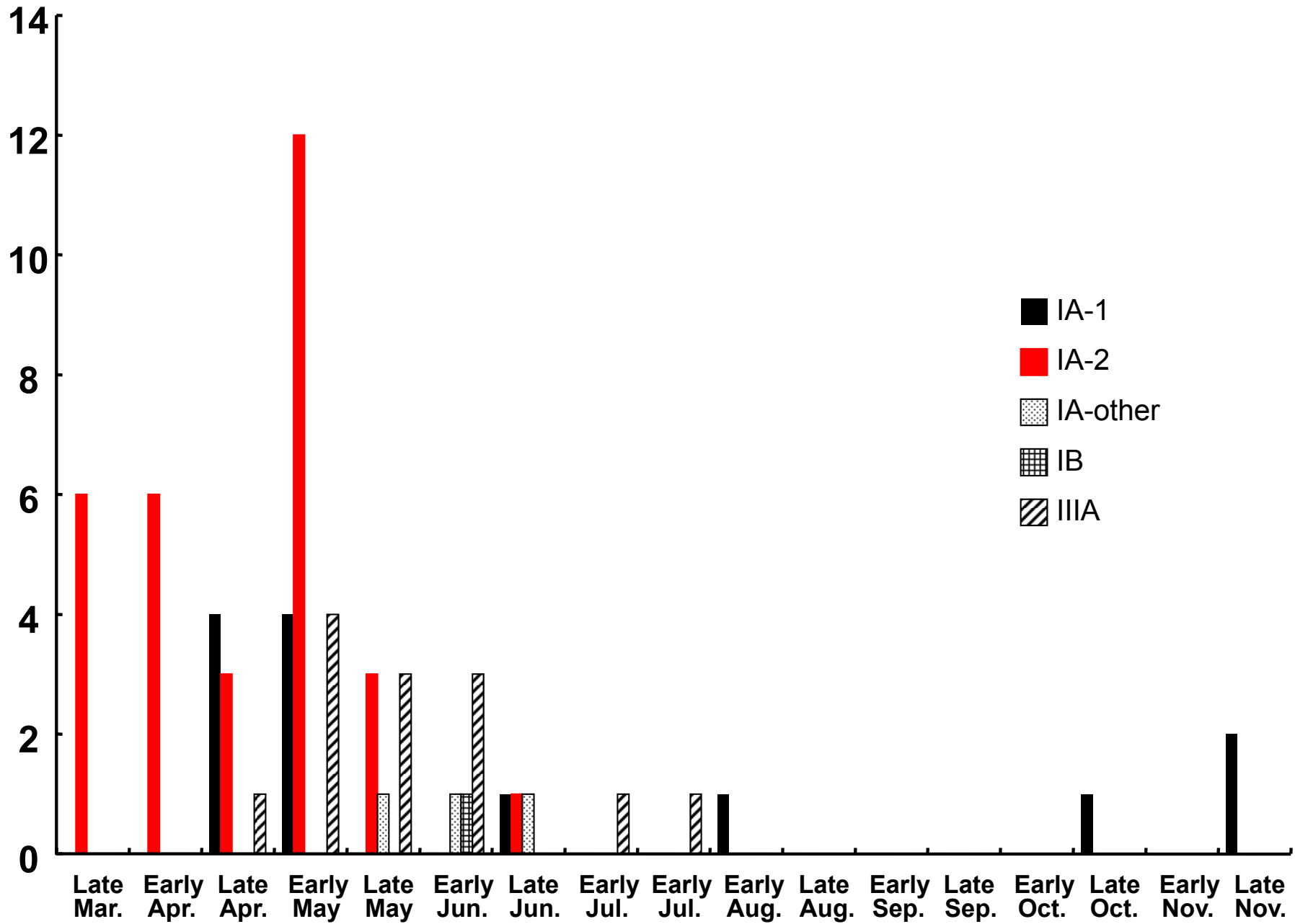
• 今回の食中毒事例の株は
Genotype 1Aの2006型と近縁。

Outbreak in Chiba



1A-2

- 17県、31例 (53%)
- フィリピンで分離された株 (HAV-DE-2007/08-196) と同一
- 13県からの26例の配列は 100%一致



HAV-DE-2007/08-196(218)

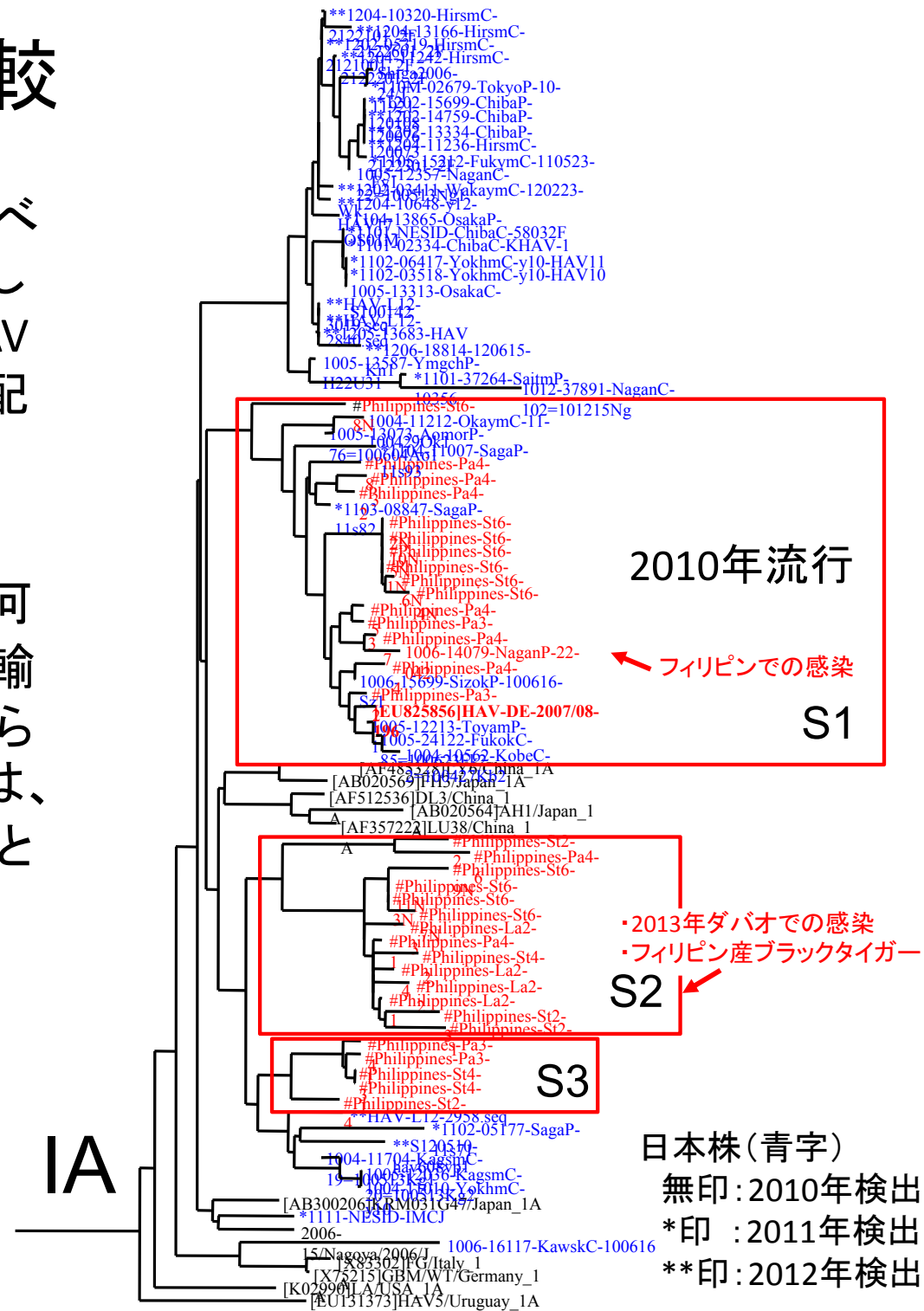
- 2007年7月から8月にフィリピンへ旅行した11歳の女児からドイツで分離された。
- 帰国直後に急性A型肝炎を発症しており、フィリピンでの感染が強く示唆されている。
- Genotype 1Aだが、日本常在の1Aとは異なるクラスターに分類される。

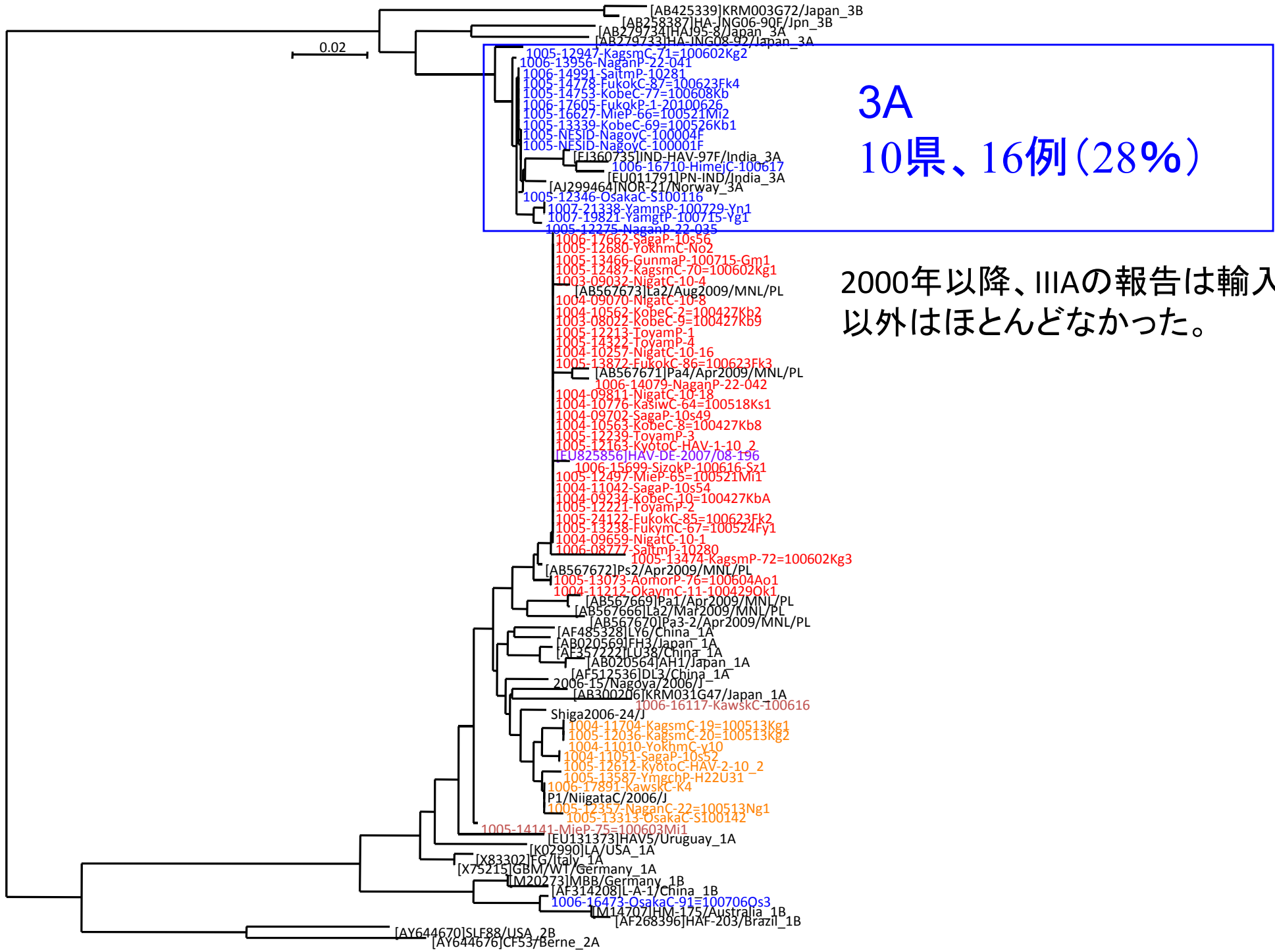


フィリピンのA型肝炎患者からの検体を採取することは困難なため、都市部の河川水からのHAVゲノム増幅を試みた。

日本とフィリピンのIA株の比較

- フィリピンのマニラ市内の河川6ヶ所からすべてHAV遺伝子が検出され、ウイルスが常在していることが明らかとなった。検出されたHAV株はすべてgenotype IAであり、約600bpの配列解析の結果、さらに3つのサブクラスター(S1~S3)に分類されると考えられる。
- 2010年流行株は、2011年以降はフィリピン河川からは引き続き検出されるが、日本では輸入例を除きほとんど検出されなくなった。何らかの理由で2010年に日本に流入した本株は、日本で広域流行を起こした後は定着することなく消失したと推定される。



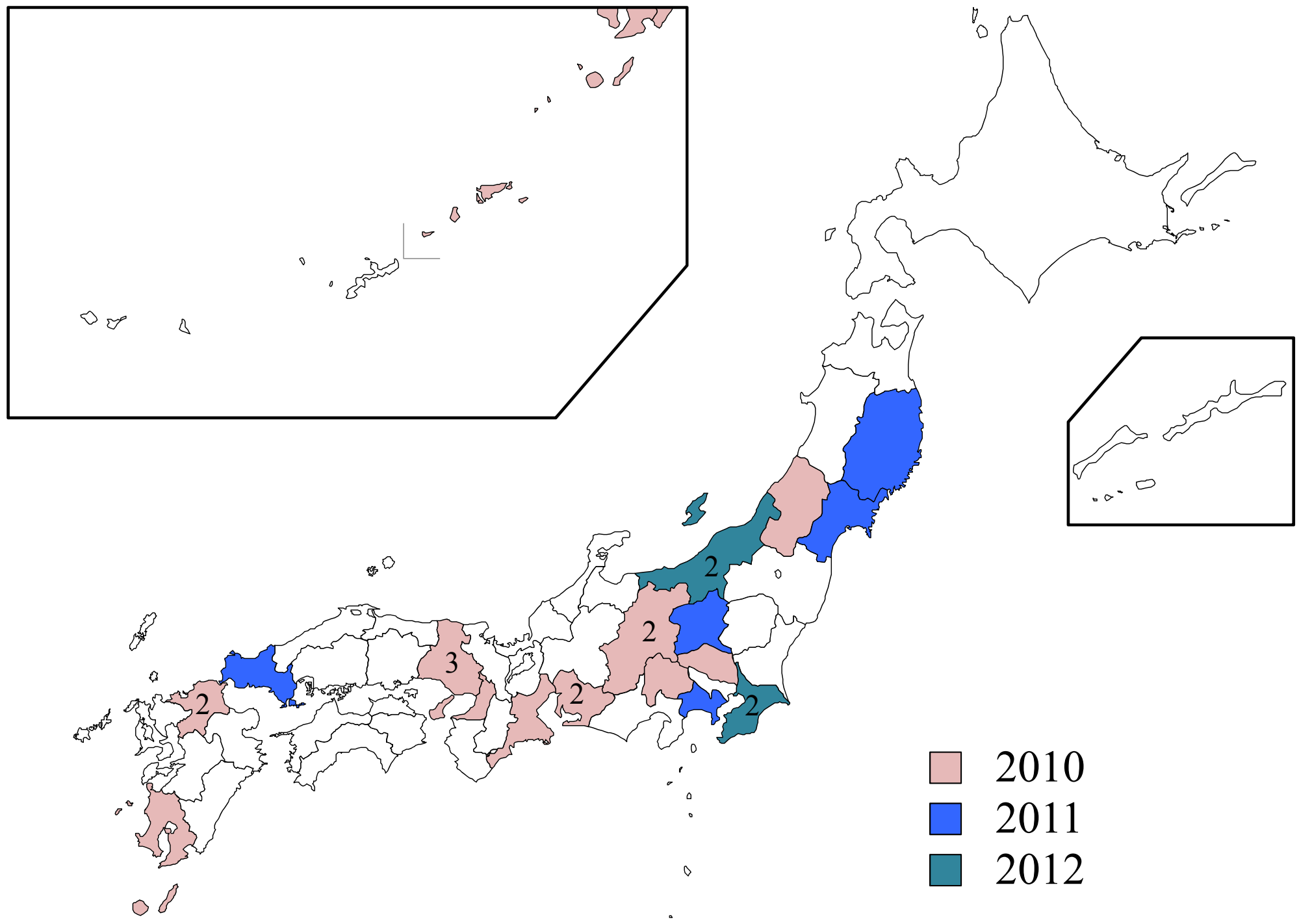


3A
10県、16例(28%)

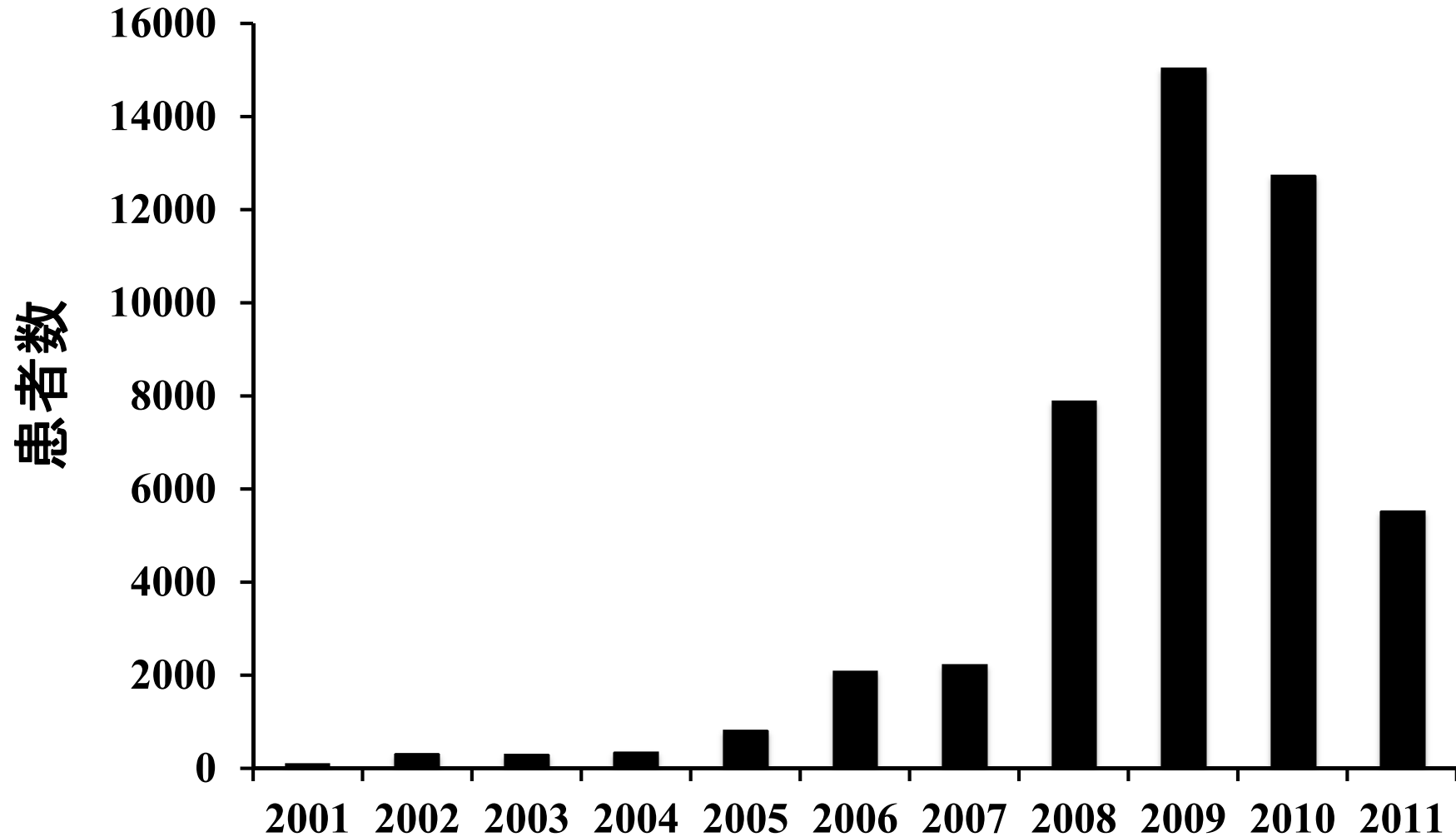
2000年以降、IIIAの報告は輸入例
以外はほとんどなかった。

[AY644670]SLF88/USA_2B
[AY644676]CF537/Berne_2A

Reported Cases of Genotype IIIA, 2010-2012



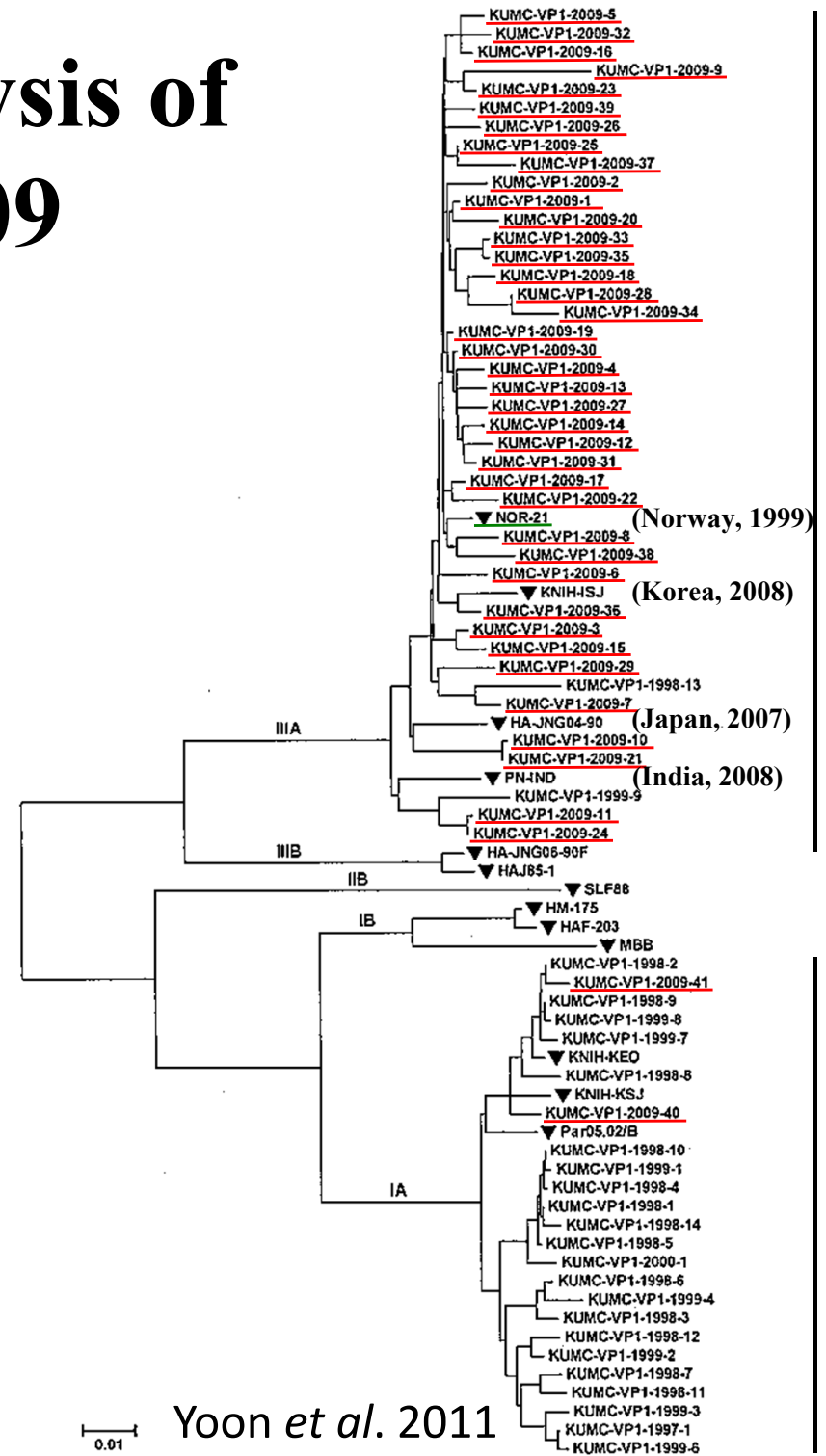
韓国での急性A型肝炎報告数



Information provided by Korea CDC
(2010, 2011: provisional)

Phylogenetic Tree Analysis of Korean HAV in 2009

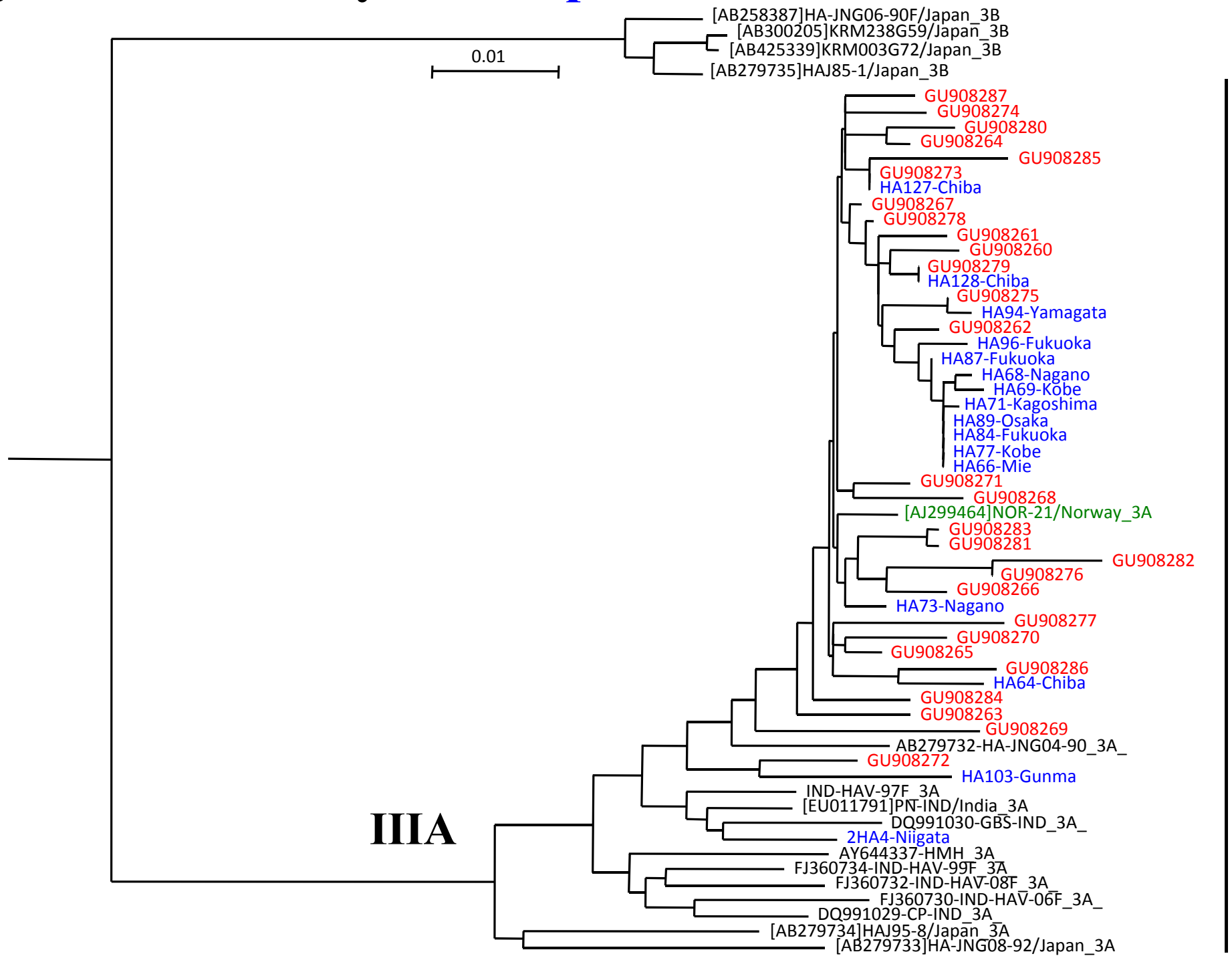
| period | IA | IIIA |
|----------------|------|----------|
| 1998.1~1999.12 | 93.3 | 6.7 |
| 2006.9~2007.8 | 64.6 | 35.6 |
| 2007.9~2008.8 | 42.3 | 54.6 |
| 2009.1~2009.12 | 7.0 | 93.0 (%) |

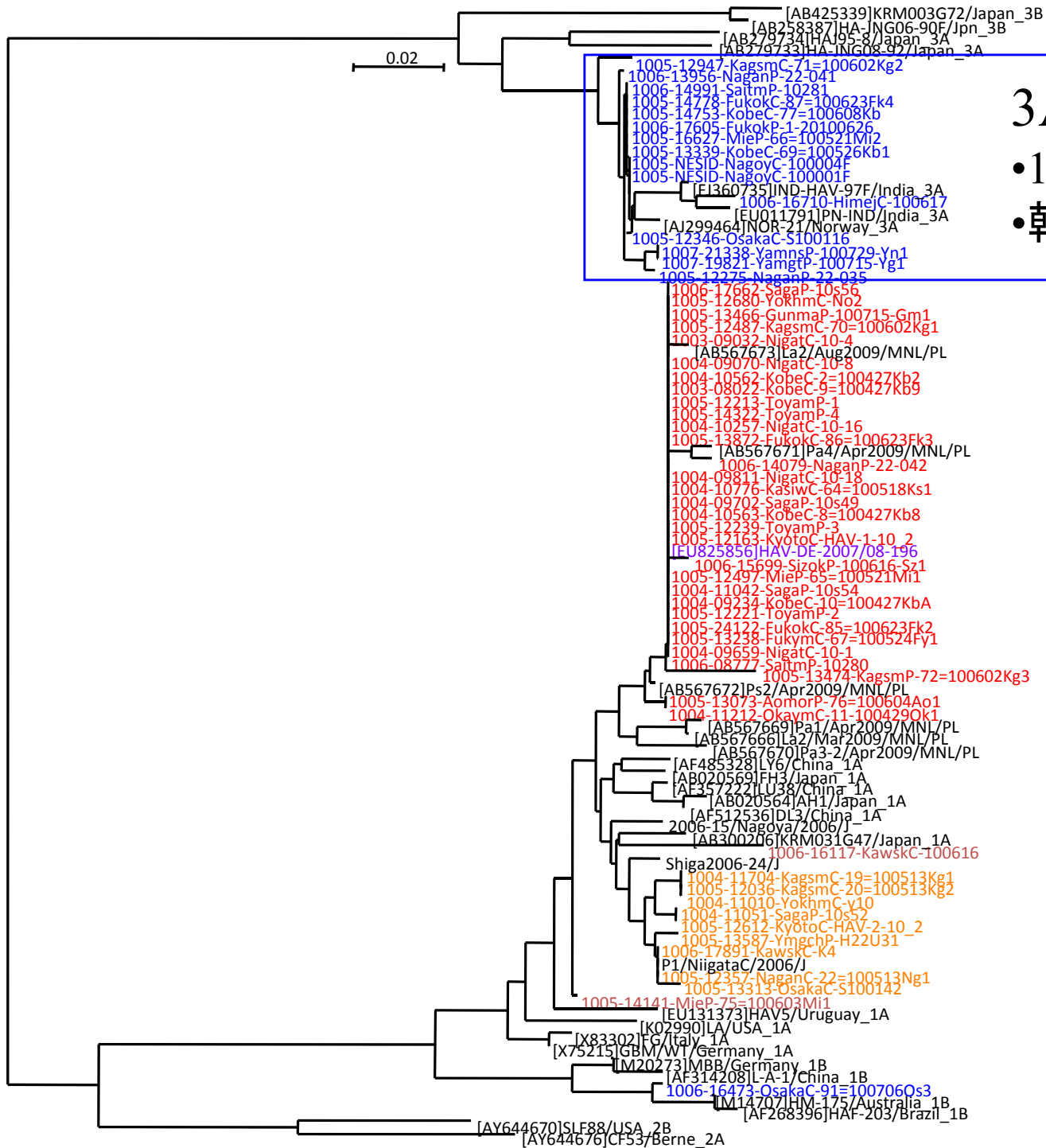


IIIA

IA

Phylogenetic tree analysis of **Japanese** and **Korean** IIIA isolates





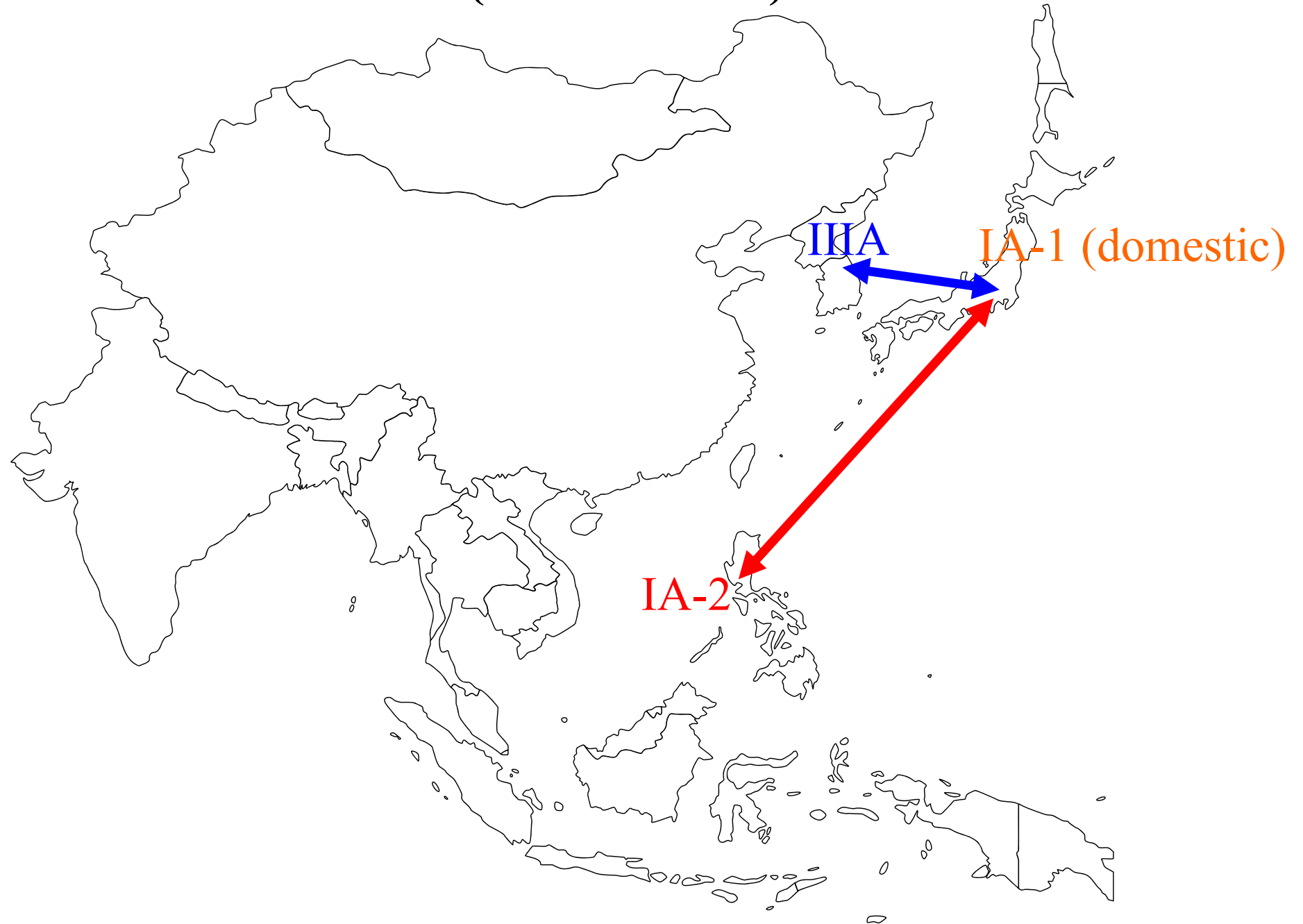
3A

- 10県、16例(28%)
- 韓国で流行している株と類似

考 察

・2010年から日本で継続して検出されているGenotype IIIAについて、2009年に報告されている韓国のIIIA株の配列と同じ部位を増幅、配列決定し、系統樹解析を行った。日本のIIIA株のほぼすべては韓国のIIIA株と非常に近縁であると思われる解析結果を得た。

2010年のA型肝炎の流行は、2つの地域からの流入によると考えられる (IA-2 and IIIA)



2014年の日本におけるA型肝炎流行状況の解析

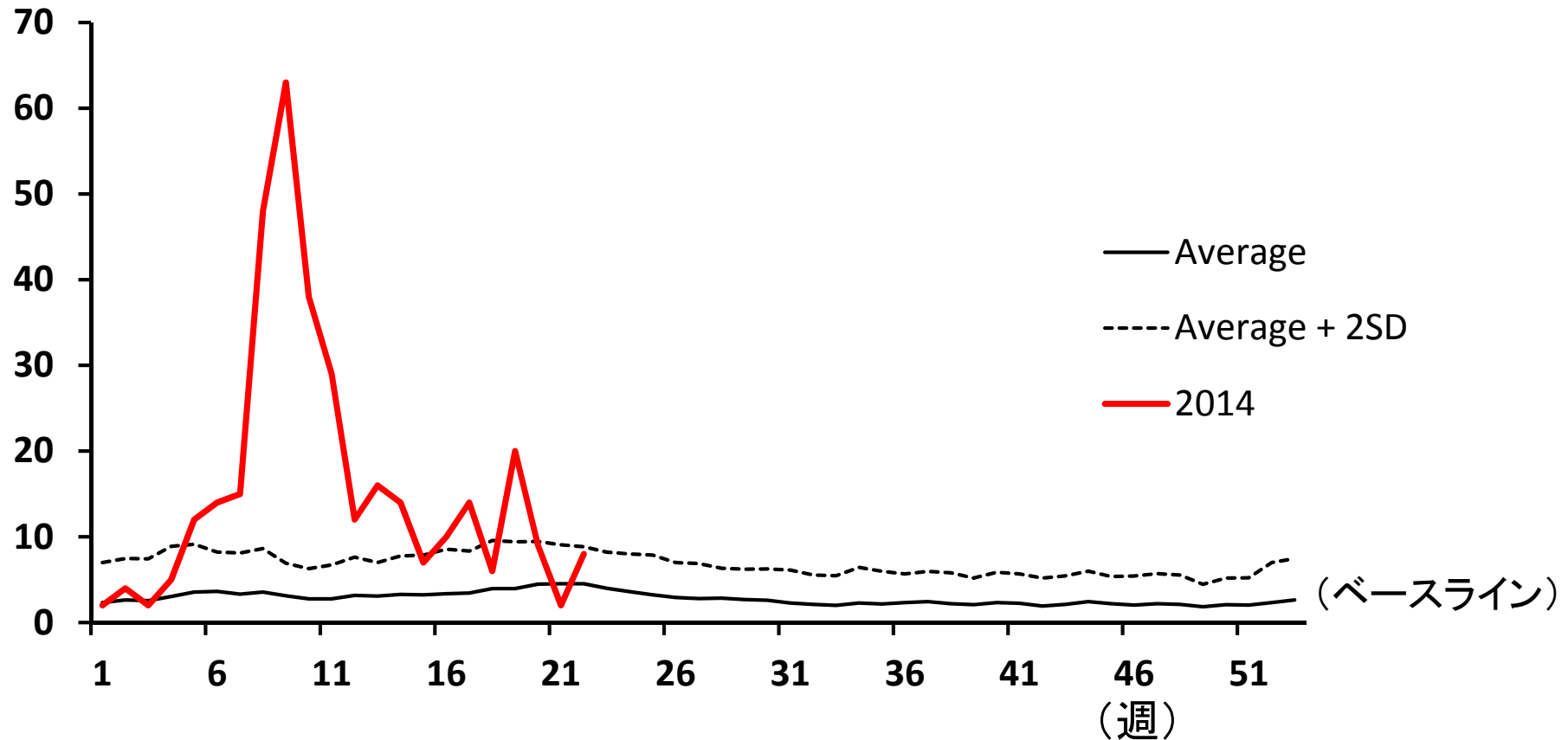
2014年の日本でのA型肝炎流行の背景

- 日本におけるA型肝炎は、2011年初めの千葉市における集団事例以降は低い頻度で推移していたが、2014年1月末から2月にかけて、仙台市を中心とする多発事例の報告があった。
- 同時期に堺市においても家族内感染による複数事例の報告があり、全国的な流行の可能性が示唆されたため、2月21日に厚労省の結核感染症課（肝炎対策室）、食品安全課、感染研の感染症疫学センターと打ち合わせを行った。
- 結論として、今後の動向に注意を払いつつ、引き続き経過を注視するということになった。

→ **第8週からA型肝炎の報告が全国で急増**

ベースラインと2014年の報告数

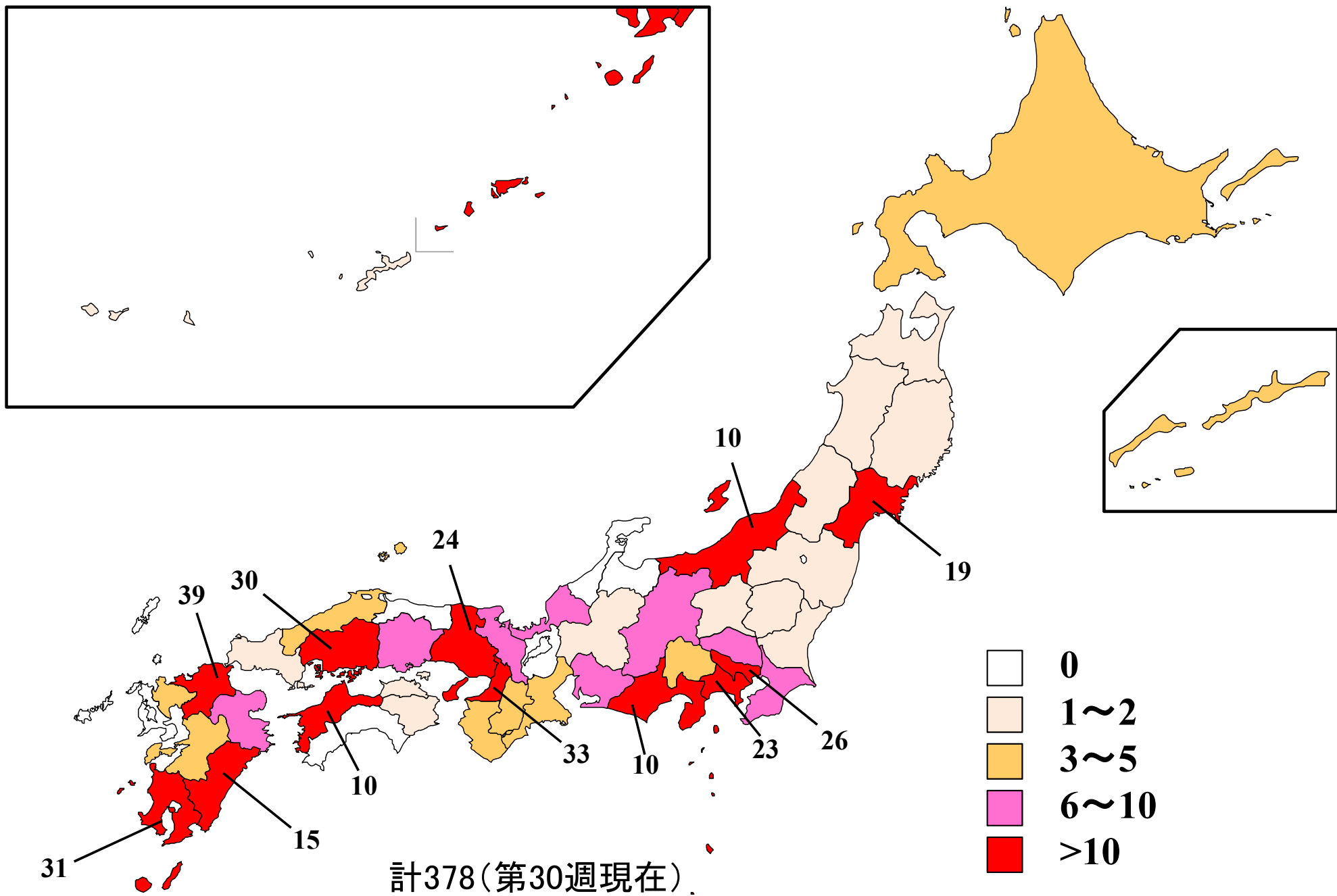
(患者数)



平均(ベースライン) =

過去4年(2008, 9, 12, 13年; 2010, 11年はアウトブレイク発生のため除外)の当該週およびその前後2週の平均値

2014年の急性A型肝炎発生状況(ステータス未確認を含む)



性年齡階級別患者分布(全国; N=274)

| 年齡 | 男 | | 女 | | 合計 | |
|--------|-----|----|-----|----|-----|----|
| | 人 | % | 人 | % | 人 | % |
| 0-4歲 | 2 | 1 | 4 | 4 | 6 | 2 |
| 5-9歲 | 2 | 1 | 2 | 2 | 4 | 1 |
| 10-14歲 | 7 | 4 | 2 | 2 | 9 | 3 |
| 15-19歲 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 20-29歲 | 13 | 8 | 9 | 8 | 22 | 8 |
| 30-39歲 | 21 | 13 | 20 | 18 | 41 | 15 |
| 40-49歲 | 28 | 18 | 20 | 18 | 48 | 18 |
| 50-59歲 | 33 | 21 | 23 | 20 | 56 | 20 |
| 60-69歲 | 44 | 28 | 25 | 22 | 69 | 25 |
| 70-79歲 | 8 | 5 | 5 | 4 | 13 | 5 |
| 80-89歲 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 90歲以上 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 合計 | 160 | | 114 | | 274 | |

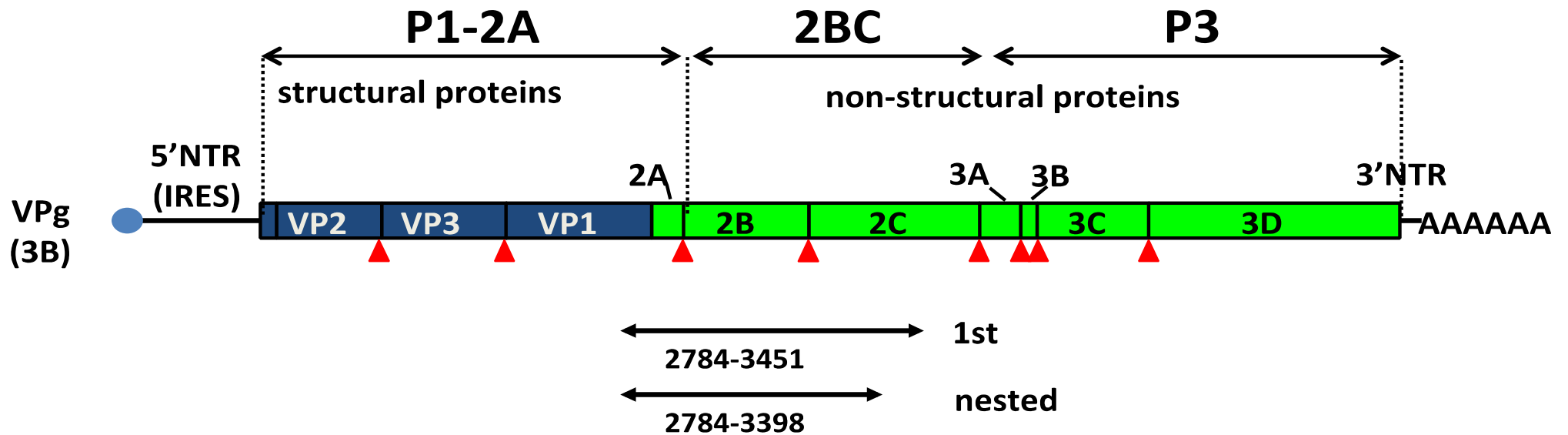
症状(全国; N=274)

| | 人 | % |
|-------|---------|----|
| 全身倦怠感 | 239/274 | 87 |
| 発熱 | 192/274 | 70 |
| 食欲不振 | 195/274 | 71 |
| 黄疸 | 213/274 | 78 |
| 肝腫大 | 76/274 | 28 |
| 肝機能異常 | 243/274 | 89 |

感染源・感染経路(全国; N=274)

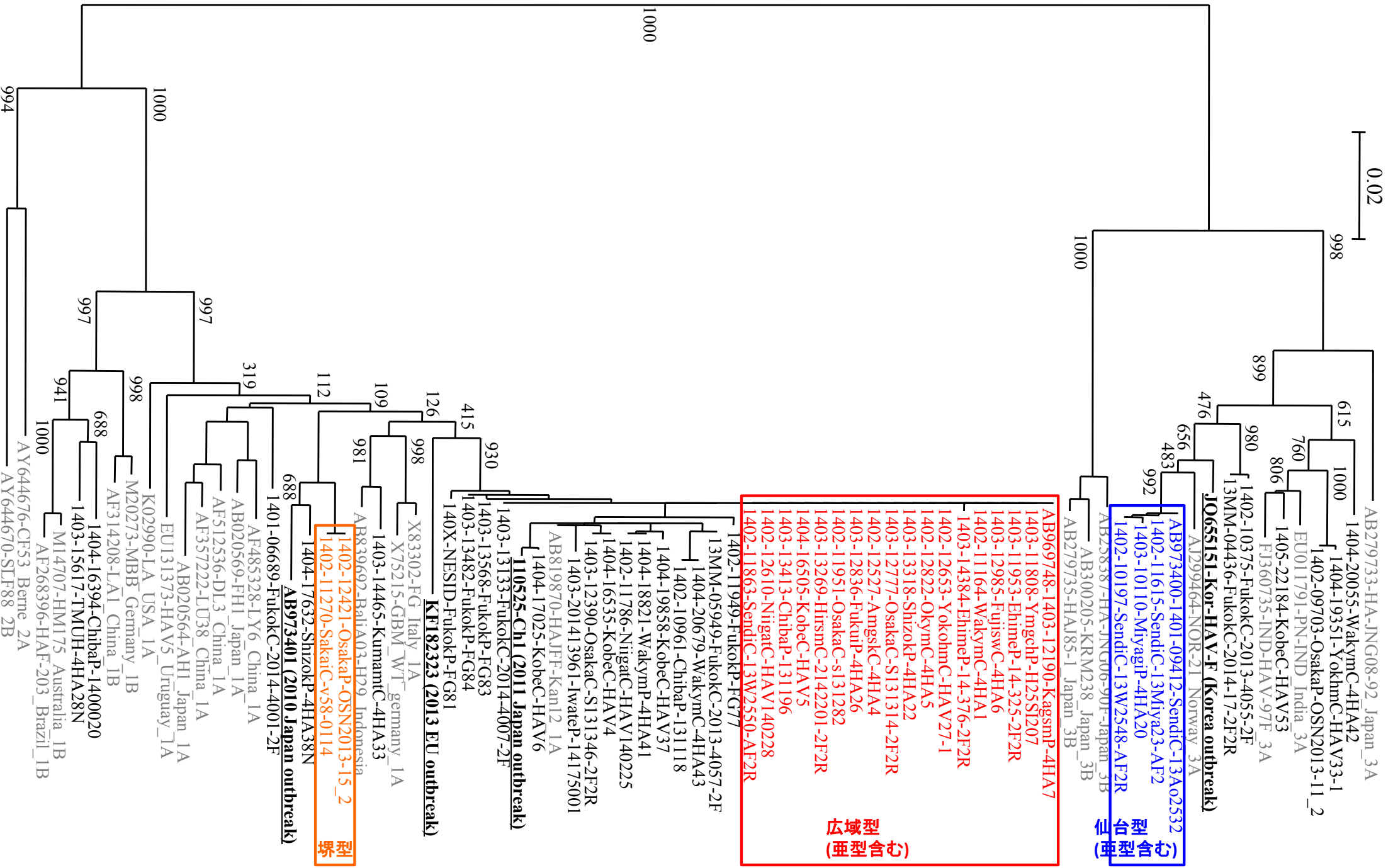
| | 人 | % |
|----------------------|---------|----|
| 経口感染 | 227/274 | 83 |
| 力キ ^{a)} | 40/227 | 18 |
| 刺身・魚介類 ^{a)} | 35/227 | 15 |
| 生力キ ^{a)} | 30/227 | 13 |
| その他 ^{a)} | 13/227 | 6 |
| 不明・未記載 ^{a)} | 57/227 | 25 |
| 性的接触(A. 性交) | 3/274 | 1 |
| 性的接触(B. 経口) | 1/274 | <1 |
| 性的接触(ア. 同性間) | 0/274 | 0 |
| 性的接触(イ. 異性間) | 2/274 | 1 |
| 性的接触(ウ. 不明) | 3/274 | 1 |
| 輸血・血液製剤 | 0/274 | 0 |

a)重複記載あり



RT-PCR

| | |
|-------------------|---|
| Primer HAV-JCT-2F | 5'- GRA GAA CAG GRA AYA TTC ARA TTA G -3' |
| HAV-JCT-1R-A | 5'- YTT RTC ATC YTT CAT TTC TGT CCA -3' |
| HAV-JCT-2R | 5'- CAG THA RMA CHC CAG CAT CCA T -3' |



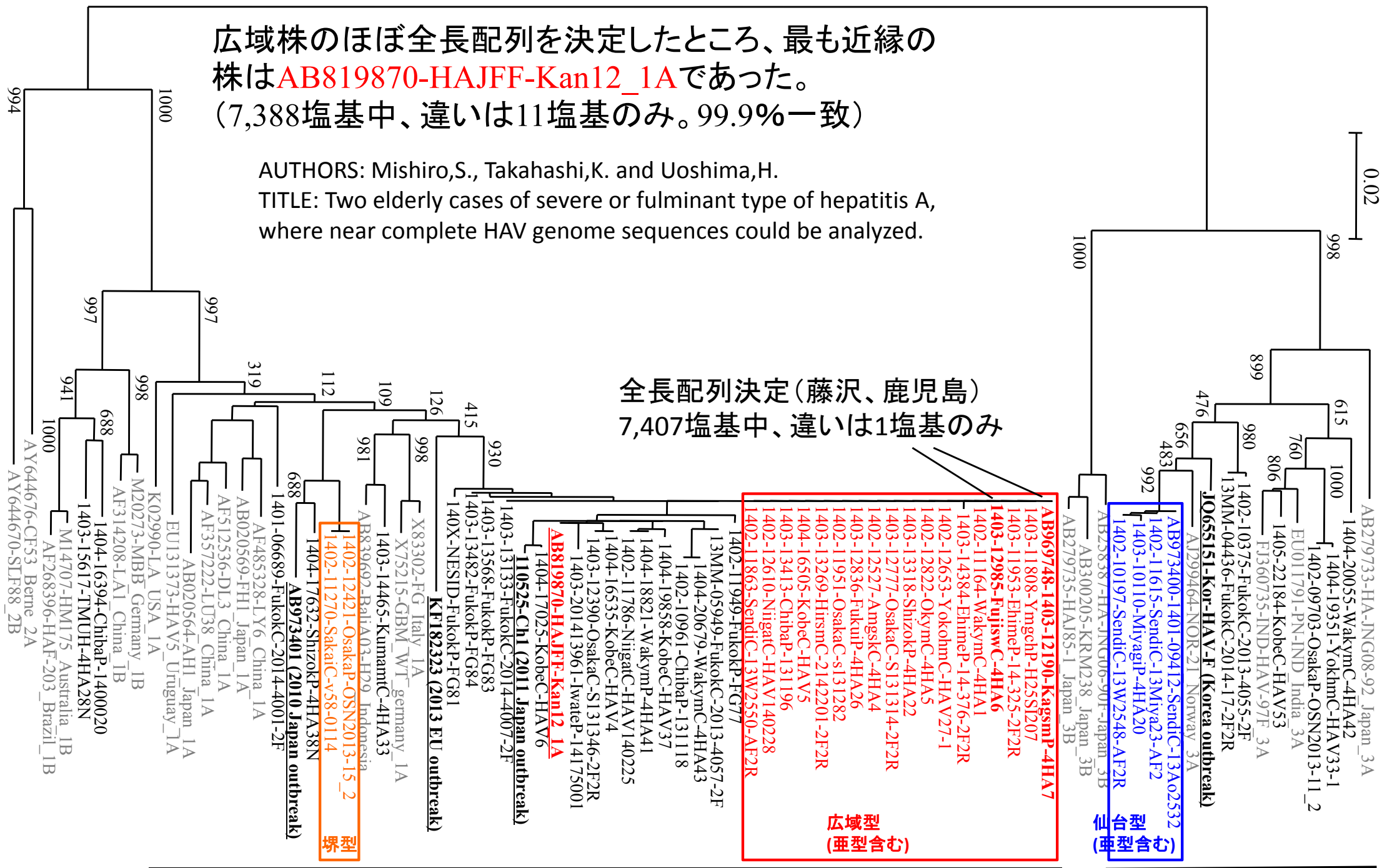
IB

IA

IIIA

広域株のほぼ全長配列を決定したところ、最も近縁の株は**AB819870-HAJFF-Kan12_1A**であった。
(7,388塩基中、違いは11塩基のみ。99.9%一致)

AUTHORS: Mishiro,S., Takahashi,K. and Uoshima,H.
TITLE: Two elderly cases of severe or fulminant type of hepatitis A, where near complete HAV genome sequences could be analyzed.



全長配列決定(藤沢、鹿児島)
7,407塩基中、違いは1塩基のみ

広域型
(亜型含む)

広域型
(亜型含む)

IB

IA

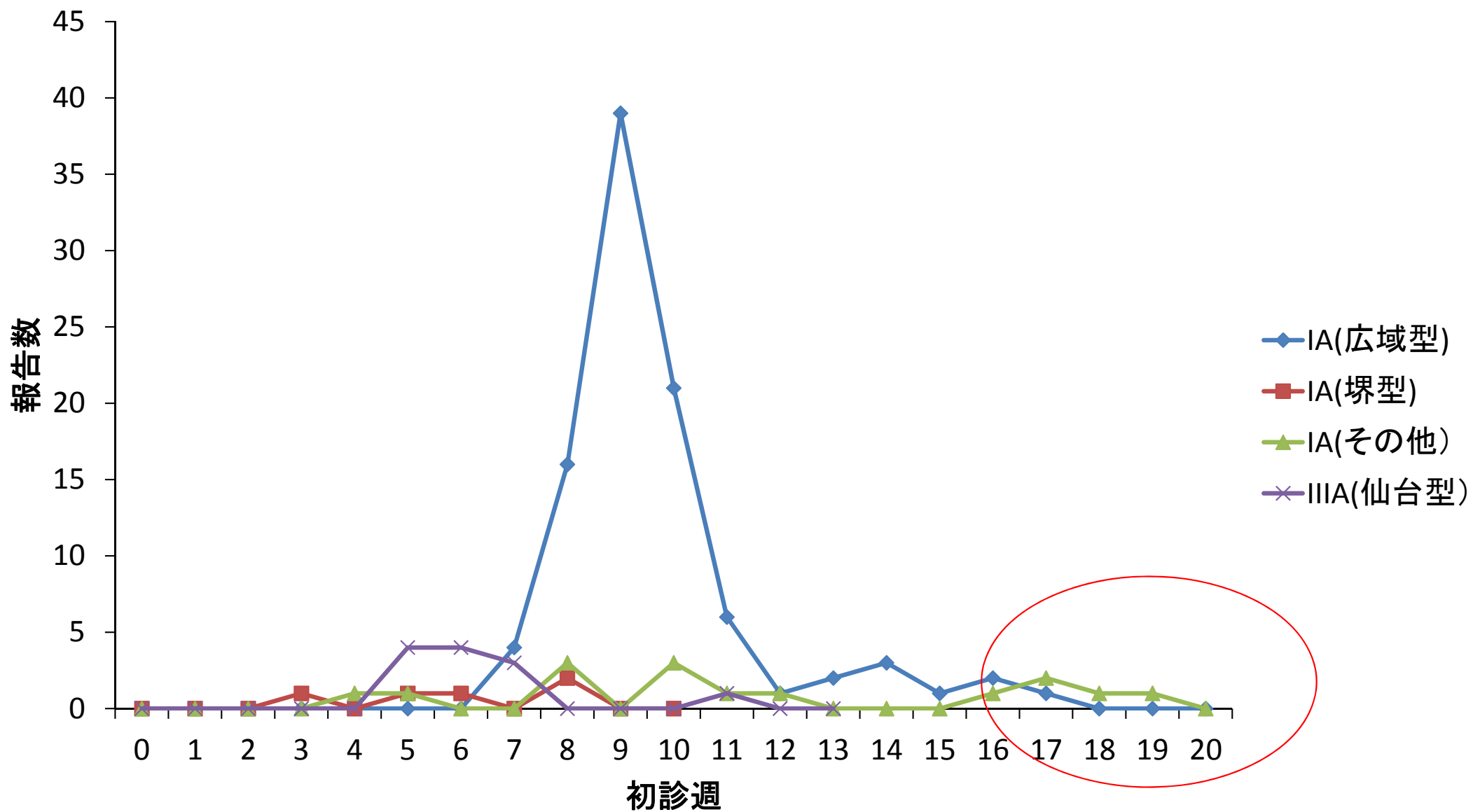
IIIA

遺伝子型別検体数

| | 件数 | % |
|-----------|-----|-------|
| IA(広域型) | 97 | 65.5 |
| IA(堺型) | 5 | 3.4 |
| IA(その他) | 20 | 13.5 |
| IB | 4 | 2.7 |
| IIIA(仙台型) | 12 | 8.1 |
| IIIA(その他) | 6 | 4.1 |
| 不明 | 4 | 2.7 |
| 合計 | 148 | 100.0 |

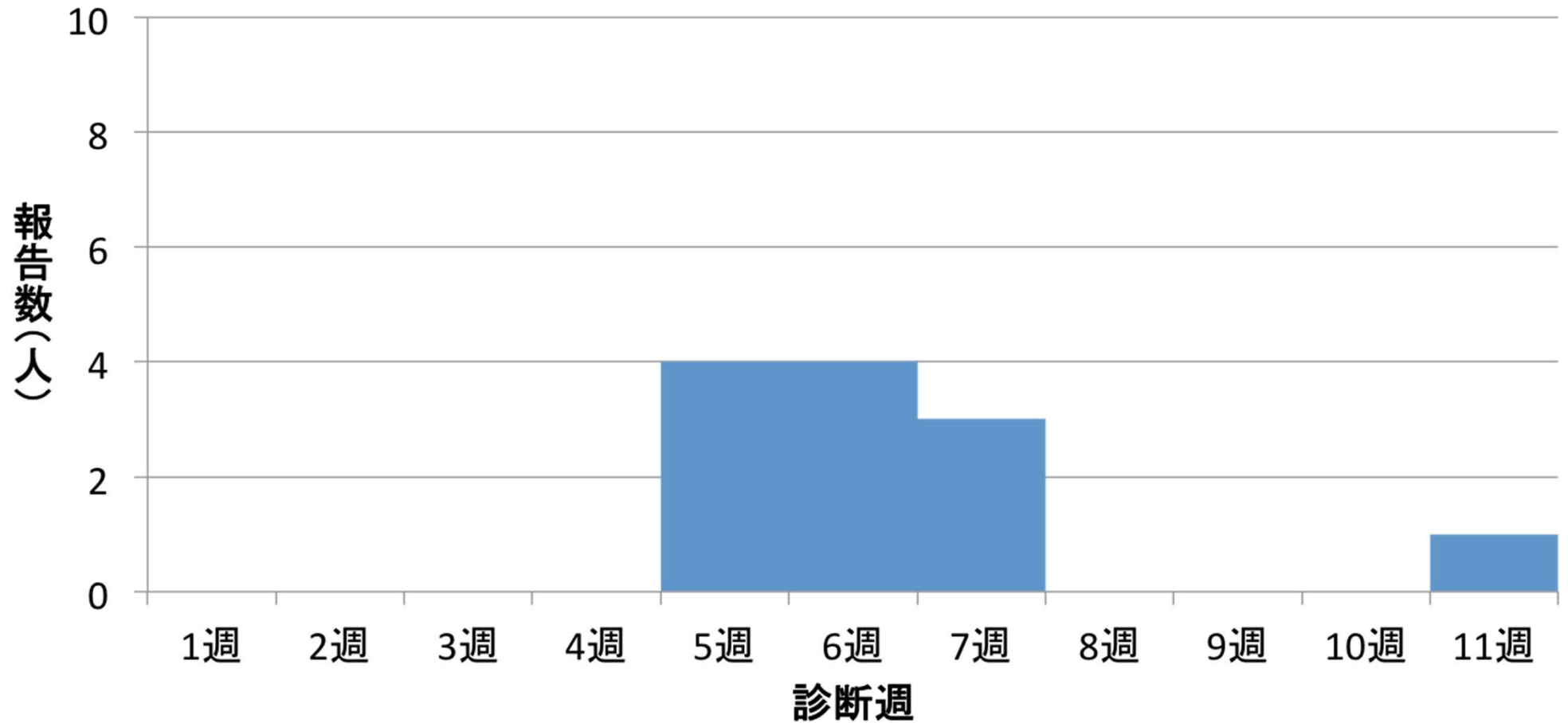
IA(堺型)5例はすべて家族内感染

遺伝子型別報告数推移



IA(広域型)は減少中。
その他のIAが増加。

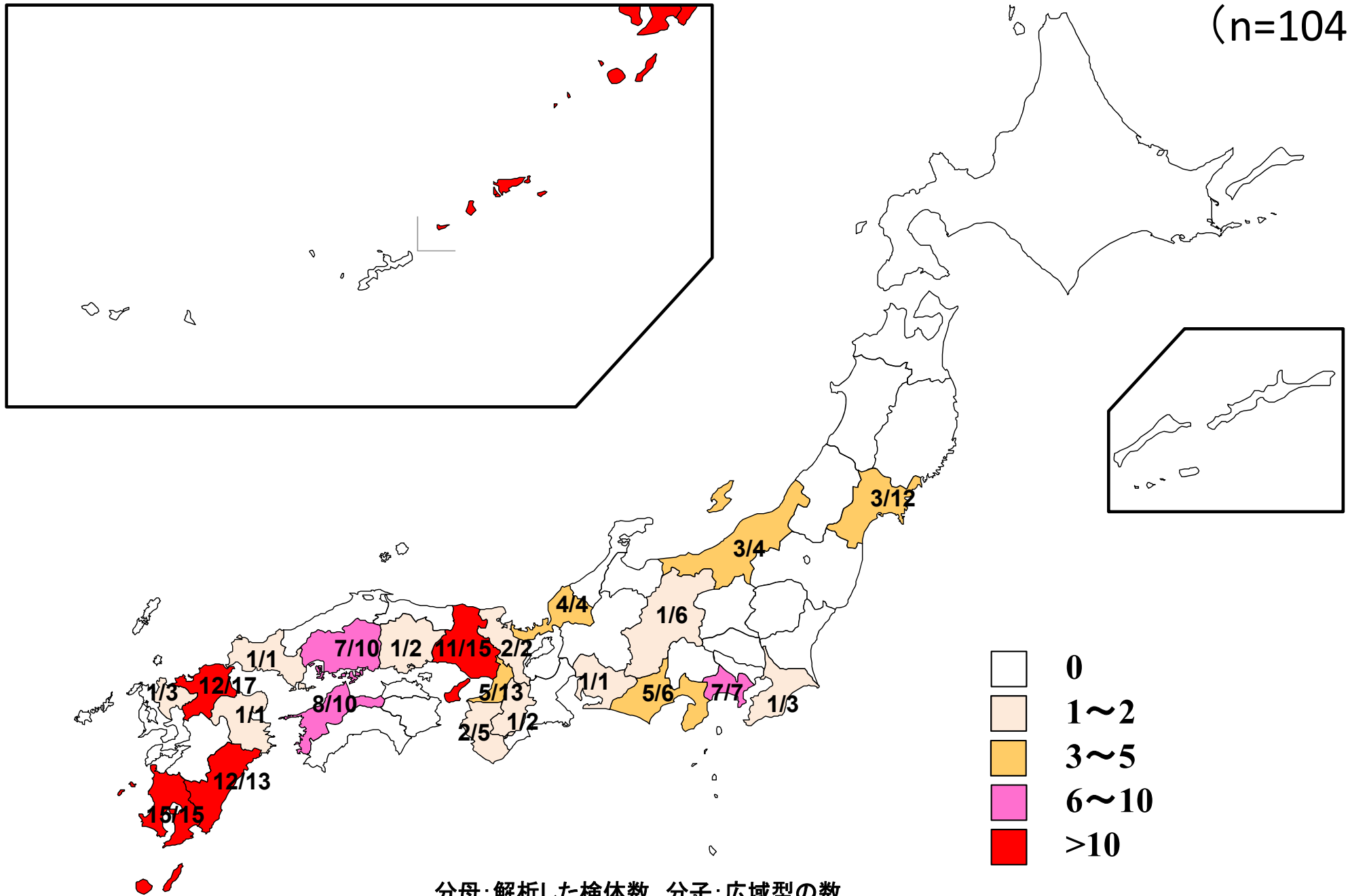
IIIA(仙台型)週別報告数(N=12)



発生は宮城、山形県のみ。近年に韓国で流行したIIIAのクラスターに属する。

2014年の I A (広域型) の検出状況 (6月10日まで判明分)

(n=104)



大阪市、広島市、福岡市、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

リアルタイムPCRによる患者検体からのHAVゲノムの検出

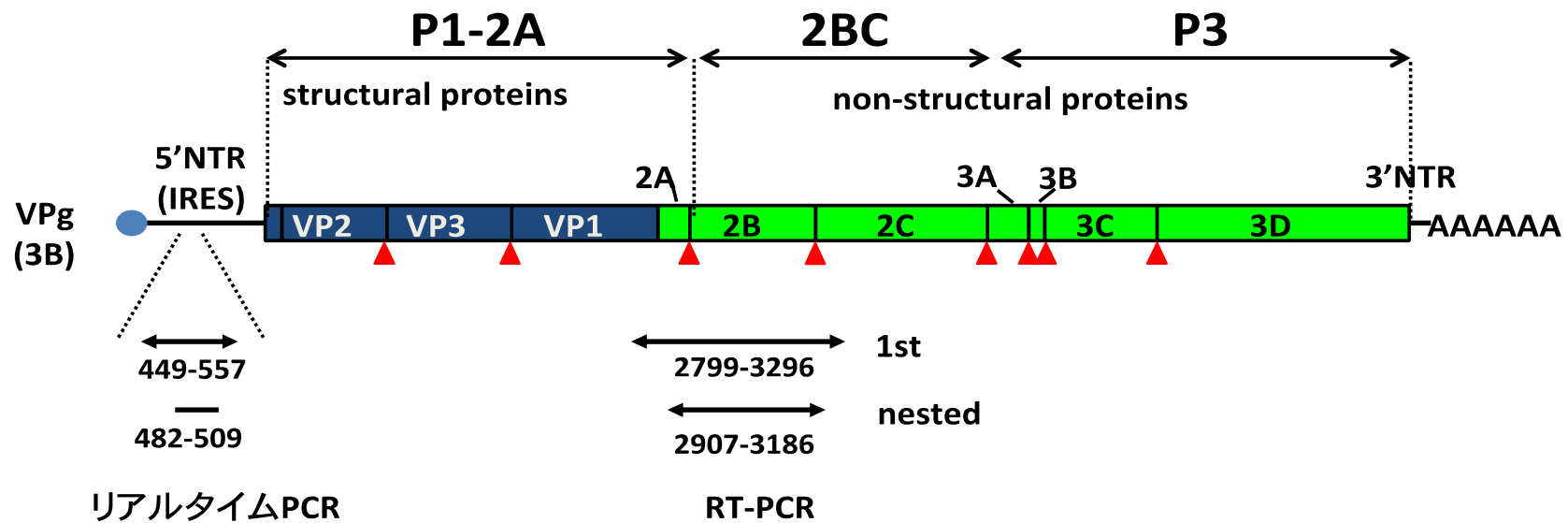
| | | |
|--------|--------------|---------|
| HA1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA2-1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-2-2 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-3 | Undetermined | - |
| HA-4 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA5-1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA5-2 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-6 | 217.17 | IA(広域型) |
| HA-7 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-8 | 282.66 | IA(広域型) |
| HA-9 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-10 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-11 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-12 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-13 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-14 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-15 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-16 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-17 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-18 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-19 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-20 | 1256.87 | IIIA |
| HA-21 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-22 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-23 | Undetermined | IA(広域型) |

| | | |
|---------|--------------|-----------|
| HA-24 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-25 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-26 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-27 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-28-1 | Undetermined | IB |
| HA-28-2 | 476.64 | IB |
| HA-29 | Undetermined | - |
| HA-30 | Undetermined | - |
| HA-31 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-32 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-33 | 1970.56 | IA |
| HA-35 | 1387041.88 | IIIA(仙台型) |
| HA-36 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-37 | Undetermined | - |
| SA-8 | 1284.37 | IIIA(仙台型) |
| SA-9 | 1584.49 | IIIA(仙台型) |
| SA-10 | 1423.49 | IIIA(仙台型) |
| SA-11 | 509.72 | IIIA(仙台型) |
| SA-12 | 1052.80 | IIIA(仙台型) |
| SA-14 | 1071.33 | IIIA(仙台型) |
| SA-15 | 697.40 | IIIA(仙台型) |
| SA-16 | 3001.67 | IIIA(仙台型) |
| SA-17 | Undetermined | IA |
| SA-35 | Undetermined | IA(広域型) |

リアルタイムPCRによる患者検体からのHAVゲノムの検出

| | | |
|--------|--------------|---------|
| HA1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA2-1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-2-2 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-3 | Undetermined | - |
| HA-4 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA5-1 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA5-2 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-6 | 217.17 | IA(広域型) |
| HA-7 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-8 | 282.66 | IA(広域型) |
| HA-9 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-10 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-11 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-12 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-13 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-14 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-15 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-16 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-17 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-18 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-19 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-20 | 1256.87 | III A |
| HA-21 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-22 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-23 | Undetermined | IA(広域型) |

| | | |
|---------|--------------|------------|
| HA-24 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-25 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-26 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-27 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-28-1 | Undetermined | IB |
| HA-28-2 | 476.64 | IB |
| HA-29 | Undetermined | - |
| HA-30 | Undetermined | - |
| HA-31 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-32 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-33 | 1970.56 | IA |
| HA-35 | 1387041.88 | III A(仙台型) |
| HA-36 | Undetermined | IA(広域型) |
| HA-37 | Undetermined | - |
| SA-8 | 1284.37 | III A(仙台型) |
| SA-9 | 1584.49 | III A(仙台型) |
| SA-10 | 1423.49 | III A(仙台型) |
| SA-11 | 509.72 | III A(仙台型) |
| SA-12 | 1052.80 | III A(仙台型) |
| SA-14 | 1071.33 | III A(仙台型) |
| SA-15 | 697.40 | III A(仙台型) |
| SA-16 | 3001.67 | III A(仙台型) |
| SA-17 | Undetermined | IA |
| SA-35 | Undetermined | IA(広域型) |



RT-PCR

| | |
|-----------------|---|
| Primer HAV+2799 | 5'- ATT CAG ATT AGA CTG CCT TGG TA -3' |
| HAV+2907 | 5'- GCA AAT TAC AAT CAT TCT GAT GA -3' |
| HAV-3162 | 5'- CTT CYT GAG CAT ACT TKA RTC TTT G -3' |
| HAV-3273 | 5'- CCA AGA AAC CTT CAT TAT TTC ATG -3' |

リアルタイムPCR

| | |
|--------------------|---|
| Primer HAV+449 | 5'- AGG GTA ACA GCG GCG GAT AT -3' |
| HAV-557 | 5'- ACA GCC CTG ACA RTC AAT YCA CT -3' |
| Prove HA+482-P-FAM | 5'- FAM - AGA CAA AAA CCA TTC AAC RCC GRA GGA C - TAMRA -3' |

リアルタイムPCRが増幅する領域の広域株とプライマーの配列

| | | | |
|------------|----|---|--------------------------|
| +449 | 1: | ATGGTAACAGCGGCGGATAT | |
| 2014HAV | 1: | AGGTAACAGCGGCGGATATTGGTGAGTTGTTAAGACAAAAACCATTCAACGCCGAGGACTGGCTCTCATCCAGTGGATGCATTGACGGAATTGATTGTCAGGGCTGT | |
| +482-P-FAM | 1: | AGACAAAAACCATTCAACRCCGRAGGAC | |
| -557.seq | 1: | | ACTGRATTGAYTGTTCAGGGCTGT |

それぞれのプライマーに1ヶ所ずつのミスマッチが存在する。
-557のミスマッチはcriticalな可能性が高い。

+449 1: ATGGTAACAGCGGCGGATAT
2014HAV 1: ACGGTAACAGCGGCGGATATTGGTGAGTTGTTAAGACAAAAACCATTCAACGCCGGAGGACTGGCTCTCATCCAGTGGATGCATTGAGGGAATTGATTGTCAGGGCTGT
+482-P-FAM 1: AGACAAAAACCATTCAACRCCGRAGGAC
-557.seq 1: AGTGRATTGAYTGTTCAGGGCTGT



-557プライマーの配列変更
(T→M)

+449 1: ATGGTAACAGCGGCGGATAT
2014HAV 1: ACGGTAACAGCGGCGGATATTGGTGAGTTGTTAAGACAAAAACCATTCAACGCCGGAGGACTGGCTCTCATCCAGTGGATGCATTGAGGGAATTGATTGTCAGGGCTGT
+482-P-FAM 1: AGACAAAAACCATTCAACRCCGRAGGAC
-557New.seq 1: AGMGRATTGAYTGTTCAGGGCTGT

| | | |
|--------|-----------|---------|
| HA1 | 110.34 | IA(広域型) |
| HA2-1 | 1550.17 | IA(広域型) |
| HA-2-2 | 119.87 | IA(広域型) |
| HA-3 | 123.59 | コンタミ? |
| HA-4 | 1921.78 | IA(広域型) |
| HA5-1 | 13333.35 | IA(広域型) |
| HA5-2 | 121.74 | IA(広域型) |
| HA-6 | 675870.63 | IA(広域型) |
| HA-7 | 3141.94 | IA(広域型) |
| HA-8 | 750885.94 | IA(広域型) |
| HA-9 | 231736.83 | IA(広域型) |
| HA-10 | 4657.50 | IA(広域型) |
| HA-11 | 3009.13 | IA(広域型) |
| HA-12 | 26146.28 | IA(広域型) |
| HA-13 | 81824.63 | IA(広域型) |
| HA-14 | 3356.17 | IA(広域型) |
| HA-15 | 4375.03 | IA(広域型) |
| HA-16 | 3642.82 | IA(広域型) |
| HA-17 | 918.37 | IA(広域型) |
| HA-18 | 4421.63 | IA(広域型) |
| HA-19 | 51871.93 | IA(広域型) |
| HA-20 | 995.35 | IIIA |
| HA-21 | 18886.81 | IA(広域型) |
| HA-22 | 4678.13 | IA(広域型) |
| HA-23 | 1272.86 | IA(広域型) |
| HA-24 | 1776.30 | IA(広域型) |
| HA-25 | 19111.28 | IA(広域型) |

| | | |
|---------|-----------|-----------|
| HA-26 | 430.03 | IA(広域型) |
| HA-27 | 14.15 | IA(広域型) |
| HA-28-1 | 23.70 | IB |
| HA-28-2 | 567.45 | IB |
| HA-29 | 104.71 | - |
| HA-30 | 4558.60 | - |
| HA-31 | 449.13 | IA(広域型) |
| HA-32 | 2901.11 | IA(広域型) |
| HA-33 | 37559.08 | IA |
| HA-35 | 831586.88 | IA(広域型) |
| HA-36 | 11324.31 | IA(広域型) |
| HA-37 | | - |
| HA-38 | 2914.28 | |
| HA-39 | 857359.75 | IA(広域型) |
| HA-40 | 2919.69 | IA(広域型) |
| SA-14 | 832.89 | IIIA(仙台型) |
| SA-15 | 625.38 | IIIA(仙台型) |
| SA-16 | 2410.69 | IIIA(仙台型) |
| SA-17 | 6894.99 | IIIA(仙台型) |
| SA-35 | 6718.83 | IIIA(仙台型) |
| SA-8 | 1334.26 | IIIA(仙台型) |
| SA-9 | 1294.38 | IIIA(仙台型) |
| SA-10 | 809.90 | IIIA(仙台型) |
| SA-11 | 586.64 | IA |
| SA-12 | 1074.29 | IA(広域型) |

プライマーの改良により、広域型もリアルタイムPCRで検出可能になった

まとめ

- 2014年のA型肝炎の多発は、2月上旬から仙台市を中心とするgenotype IIIAの集団発生事例からはじまったが、本事例は仙台、山形に限局して終息したものと思われる。
- しかしながら、2月中旬から全国（宮城から鹿児島まで）で広範囲に渡りA型肝炎の発生が報告され、この株はgenotype IAであり、配列解析を行った株で構造/非構造 junction 領域の配列619塩基はほぼ完全に一致した。また、藤沢と鹿児島の2株で全長配列の決定を行ったところ、7,407塩基中違いは1塩基のみと、非常に均一性が高かった。
- この2014広域株による患者発生報告は第9週をピークとした一峰性であり、何らかの同一の感染源が短期間に全国に拡散したものと推測される。原因となる感染源については感染症疫学センターと調査を行っている。
- 今回の流行をかなりフォローすることができたのは、2014広域株による流行の前に、偶然とは思われるが仙台市での集団発生事例があったために流行の初期からかなりの検体を蒐集、解析することができたことが重要であったと思われる。

まとめ2

- 2014広域株は、通知法のリアルタイムPCRではtiterが非常に高いサンプルしか検出することができなかった。今までにこのような例は報告されておらず、この株には偶然にPCRにcriticalな部位(プライマーの3'端付近)に変異が入っていたことが理由であった。
- リアルタイムPCRにより病原体の同定を行っている自治体もあり、抗体陽性、遺伝子陰性と報告されていた事例で、後から行ったconventional PCRでは遺伝子陽性という報告があった。他にもこのような事例はあるものと思われる、リアルタイムPCRプライマーの改良を全国に通知した(ウェブサイト: 病原微生物検出情報およびメーリングリスト)。
- 感染研の感染症疫学センターと共同で広域株の感染源の調査を行っている。新たに詳細な喫食調査票の作成を行っており、集団発生が見られた自治体に協力をお願いしている。この調査により原因に迫れることを期待したい。

Researchers contributed to this study

Masaki Takahashi (Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture), Makoto Sekine (Sendai City Institute of Public Health), Yoko Aoki (Yamagata Prefectural Institute of Public Health), Tetsuya Saito and Takuya Momoi (Niigata City Institute of Public Health and Environment), Saitama Institute of Public Health, Chiemi Hotta and Takeshi Niwa (Chiba Prefectural Institute of Public Health), Hideaki Shimizu (Kawasaki City Institute of Public Health), Shuzo Usuku (Yokohama City Institute of Health), Hironaga Yamada (Fujisawa City Public Health Center), Keiji Sahara (Shizuoka Institute of Environment and Hygiene), Shizuko Kasuo (Nagano Environmental Conservation Research Institute), Kazumasa Owada (Fukui Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science), Shinichiro Shibata (Nagoya City Public Health Research Institute), Nobuhiro Iritani (Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences), Naomi Tanaka-Sakon (Osaka Prefectural Institute of Public Health), Kiyoko Uchino and Tatsuya Miyoshi (Sakai City Institute of Public Health), Souichi Nukuzuma (Kobe Institute of Health), Hiroaki Kitamoto (Hyogo Prefectural Institute of Public Health and Consumer Sciences), Hiromi Ogura (Amagasaki City Institute of Public Health), Hiromoto Ohta (Wakayama City Institute of Public Health), Keiko Sakakibara (Okayama City Public Health Center), Miwako Yamamoto (Hiroshima City Institute of Public Health), Setsuko Iizuka (Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science), Reiko Okamoto-Nakagawa (Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment), Yasutaka Yamashita (Ehime Prefecture Institute of Public Health and Environmental Science), Mitsuhiro Hamasaki (Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences), Mamoru Miyashiro and Keiko Kajiyama (Fukuoka City Institute for Hygiene and Environment), Katsuyuki Ando (Saga Prefectural Institute of Public Health and Pharmaceutical), Akiko Honda (Oita Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science), Miho Miura (Miyazaki Prefectural Institute for Public Health and Environment) and Mutsuyo Gokuden (Kagoshima Prefectural Institute for Environmental Research and Public Health)