

平成22年度危機管理講習会

# A型肝炎

国立感染症研究所ウイルス第二部



# 肝炎

- 共通の症状

症状がない(わかりにくい)

肝機能障害 (GOT/GPTの異常)

微熱・倦怠感・黄疸

肝不全

# 肝炎ウイルスとは

- 肝炎ウイルス:

主に肝臓に感染するウイルス

- ウイルス性肝炎:

肝臓にウイルスが感染しておこる炎症

急性肝炎および慢性肝炎

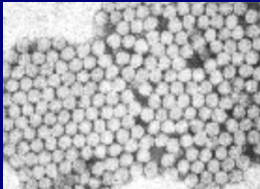
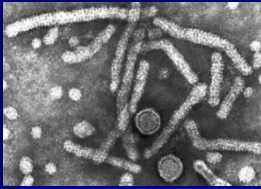
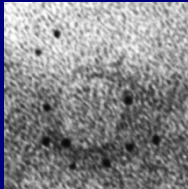

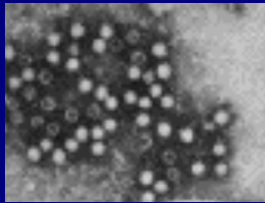
流行性肝炎および血清肝炎

# 肝炎ウイルス発見の歴史

---

~1900		“Catarrhal Jaundice”
1912	Cockayne	Infectious hepatitis
1946	MacCallum	Infectious hepatitis A and B
1965	Blumberg	Discovery of hepatitis B virus
1973	Feinstone	Discovery of hepatitis A virus
1974	Prince	Non-A, non-B hepatitis
1983	Balayan	Discovery of hepatitis E virus
1989	Houghton	Isolation of hepatitis C virus cDNA

# 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

# 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

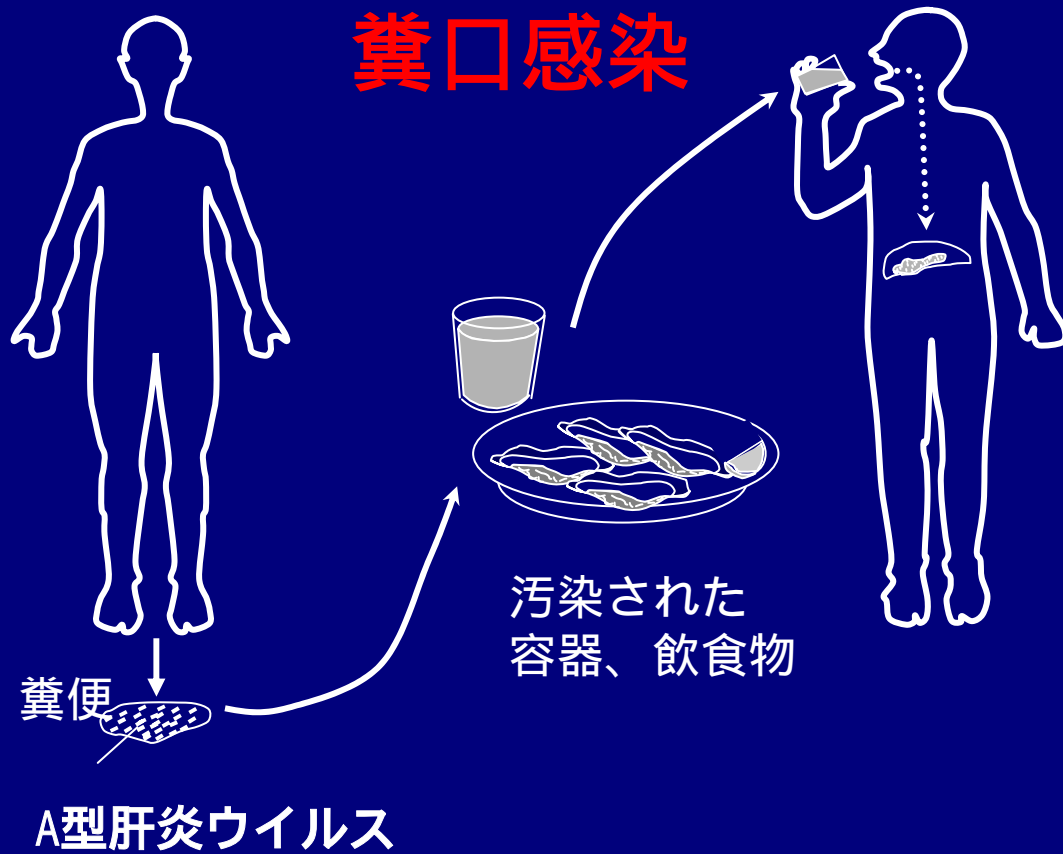
### 集団発生

- 飲食店の食材、調理人

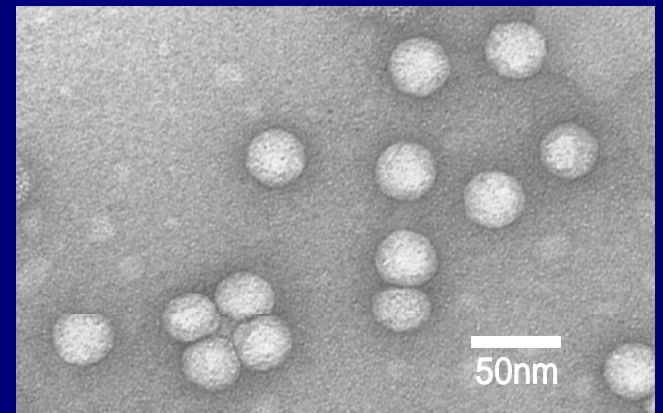
### その他

- 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

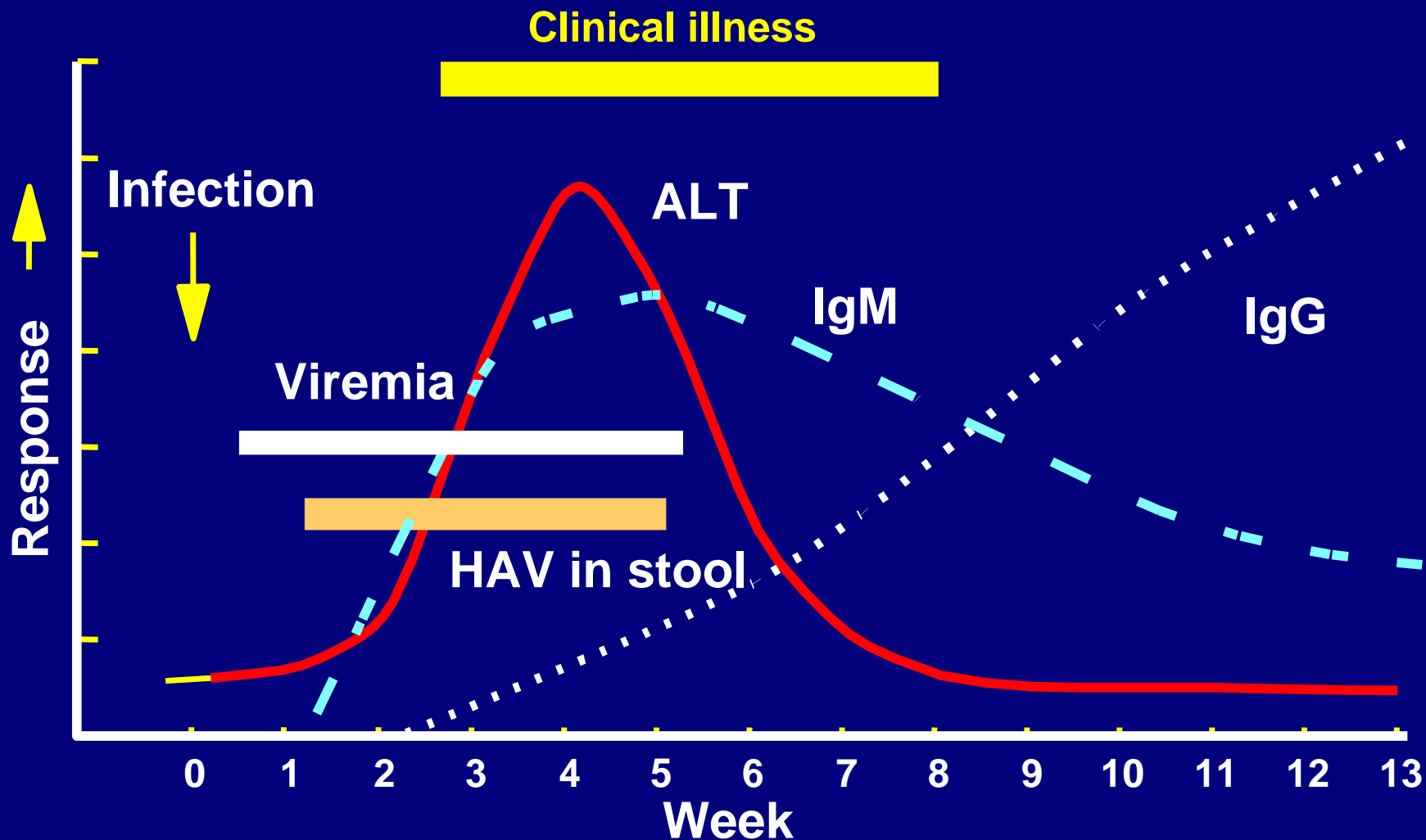
\*致死率：上海の大流行では0.01%

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%)

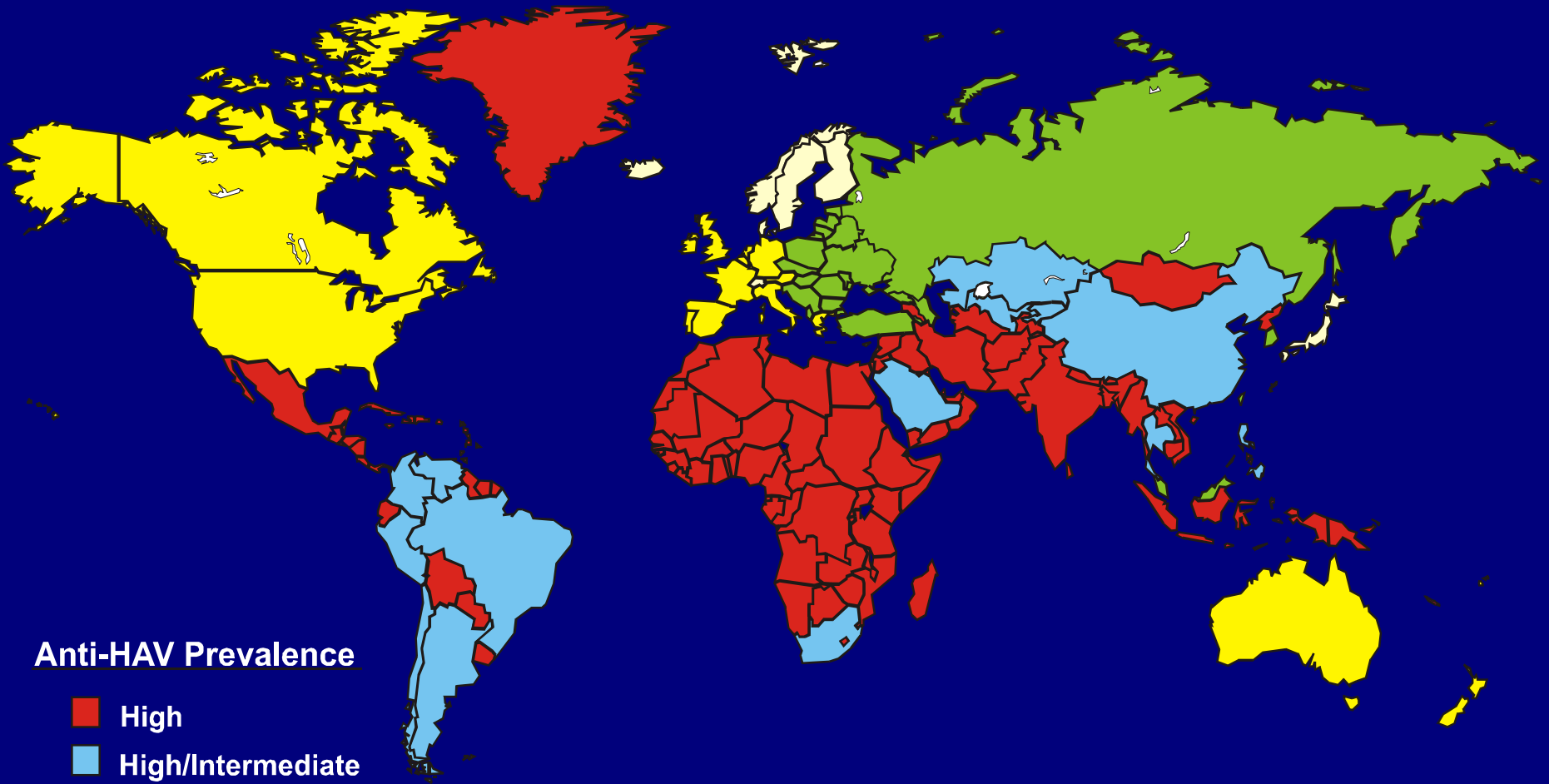


# EVENTS IN HEPATITIS A VIRUS INFECTION



発症前から糞便中に高濃度のウイルスが排出される

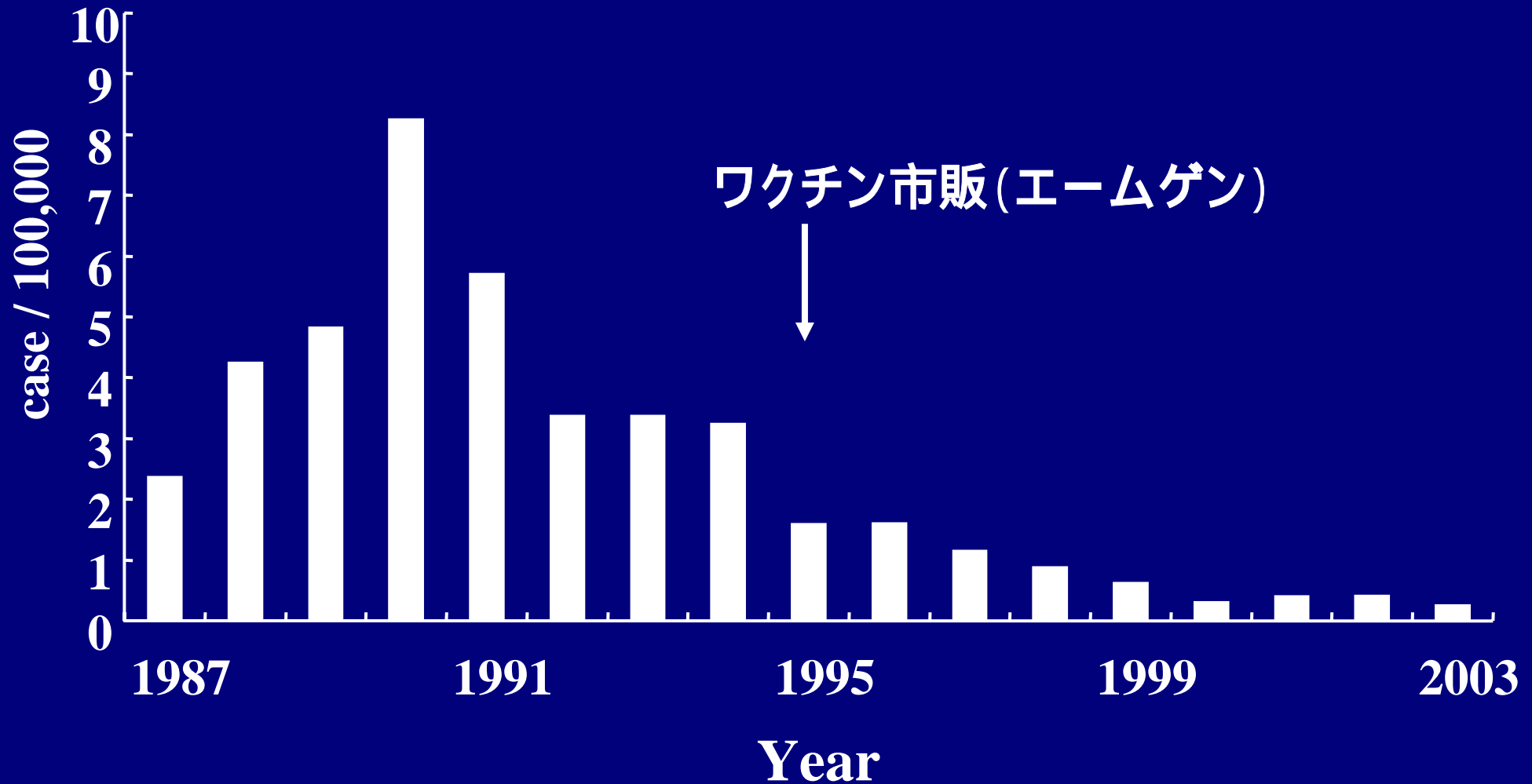
# GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF HEPATITIS A VIRUS INFECTION



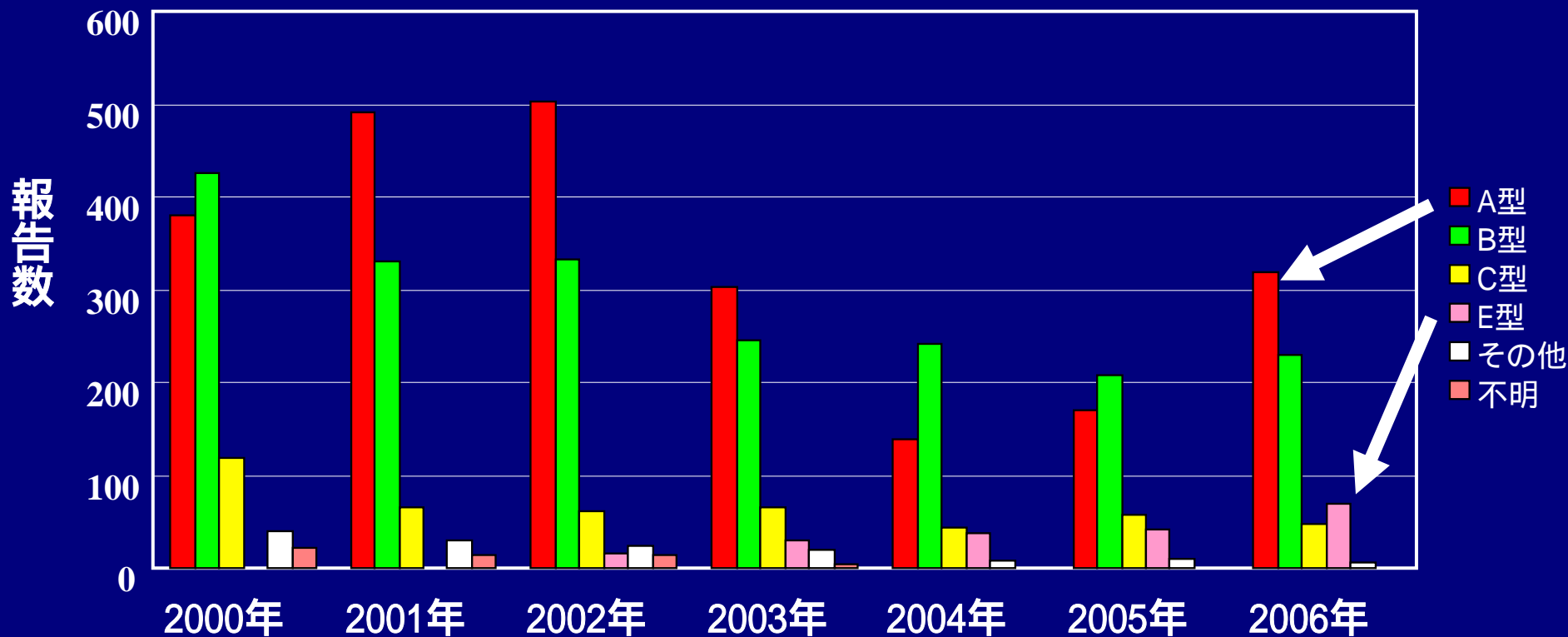
## Anti-HAV Prevalence

- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low

# わが国におけるA型肝炎報告数(1987-2003)



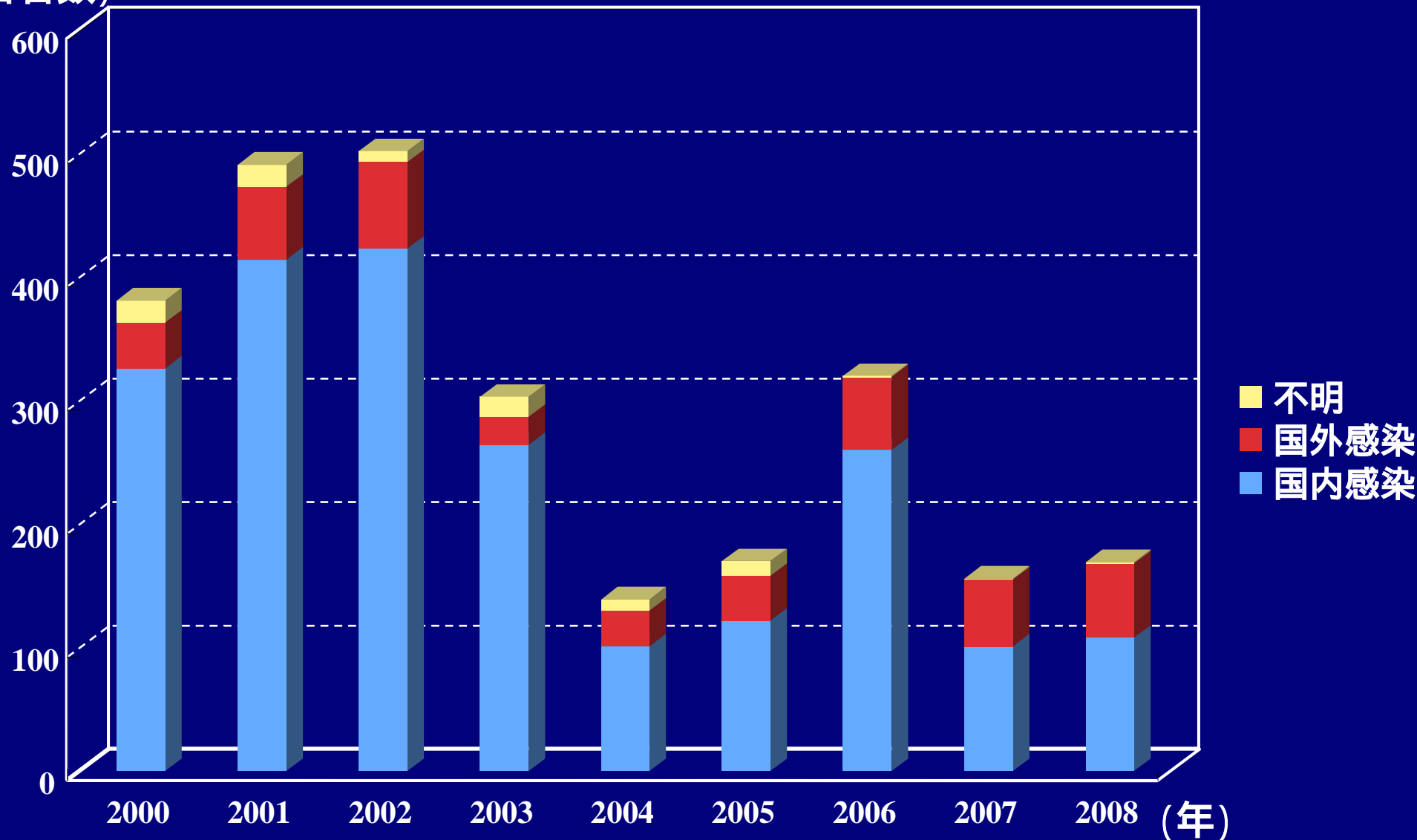
# ウイルス性肝炎報告数(2000-2006年)



A型は年次変動が大きく、2002年をピークに一旦減少を示したが、2005年、2006年と再び増加した。E型は徐々に増加しており、2006年はC型を超えた。

# 年別・感染地域別報告数(2000-2008年)

(報告者数)

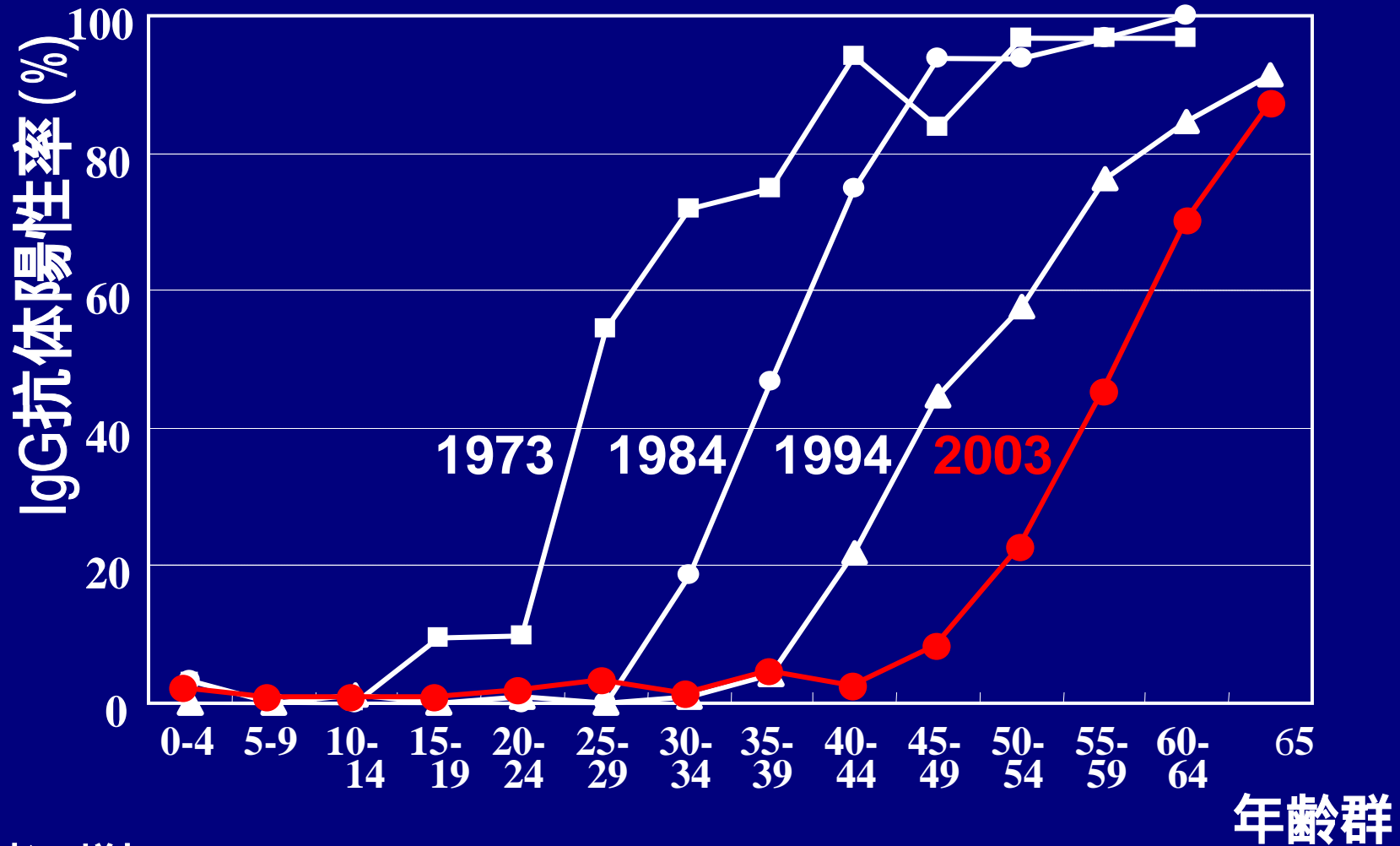


# 2006年の国内集団感染

時期	地域	感染源・感染経路	患者数(遺伝子型)	その他
2006年1-2月	名古屋市	寿司店 店主	10名(IA型HAV)	患者の接触感染1名
2006年4-5月	新潟市	回転寿司店 調理従業員	12名(IA型HAV)	調理従業員の妻も感染
2006年7-9月	滋賀県	飲食店 板前	15名(IA型HAV)	板前の母も感染

- 集団感染の原因は、発症前の従業員である。
- 遺伝子型は1A型である。

# A型肝炎年齡階級別抗体保有状況



## 感受性者の増加

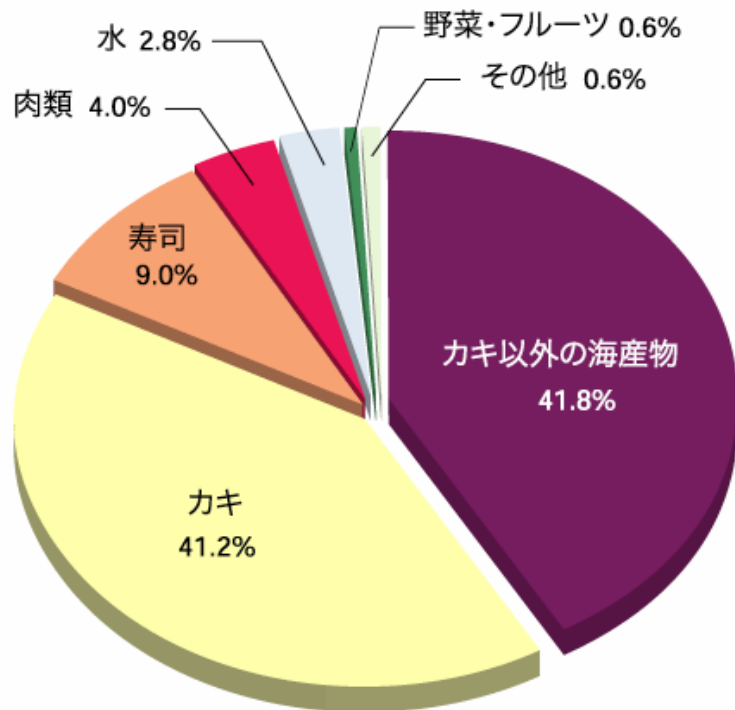
1994年の感受性者は81%であったが、2003年は88%に増加した。

## 感受性者の高年齢化

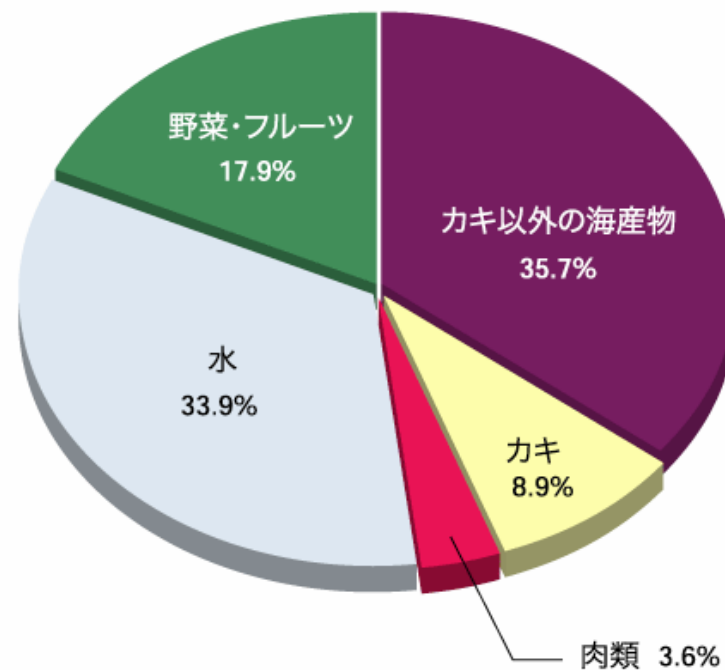
1994年には40歳以下の99%が感受性であったが、2003年は50歳以下でも98%が感受性である。

# 感染経路・感染源(2006-8年)

## 国内感染例 165例

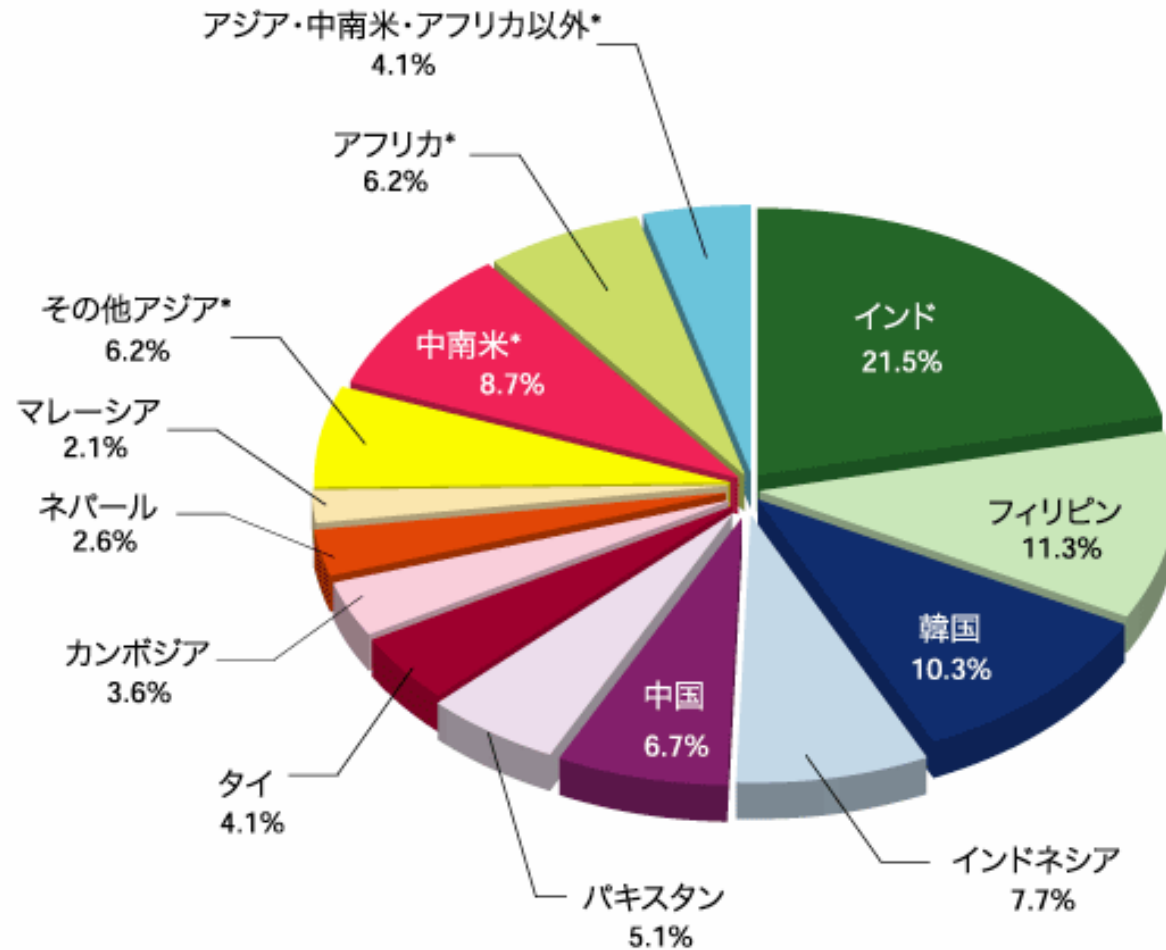


## 国外感染例 50例

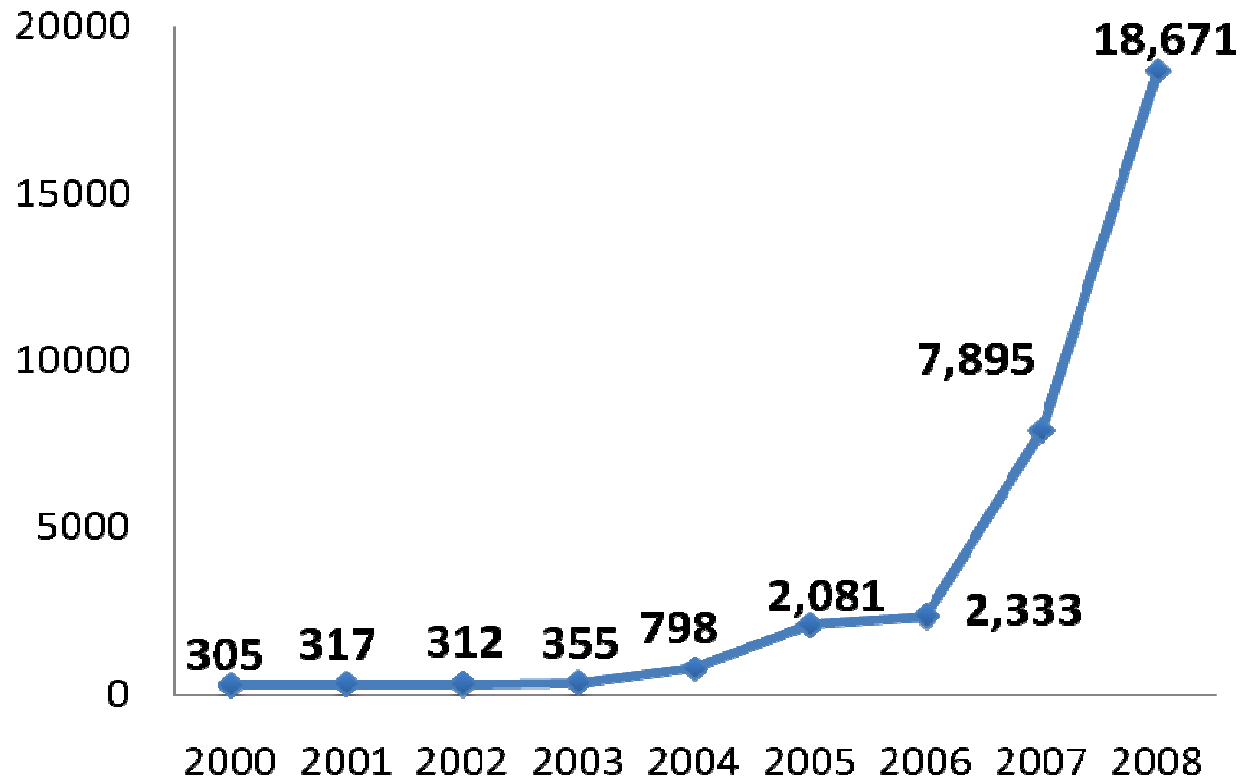




# 国外感染例の推定感染国(2006-8年)



# Case Numbers of AVH in Korea

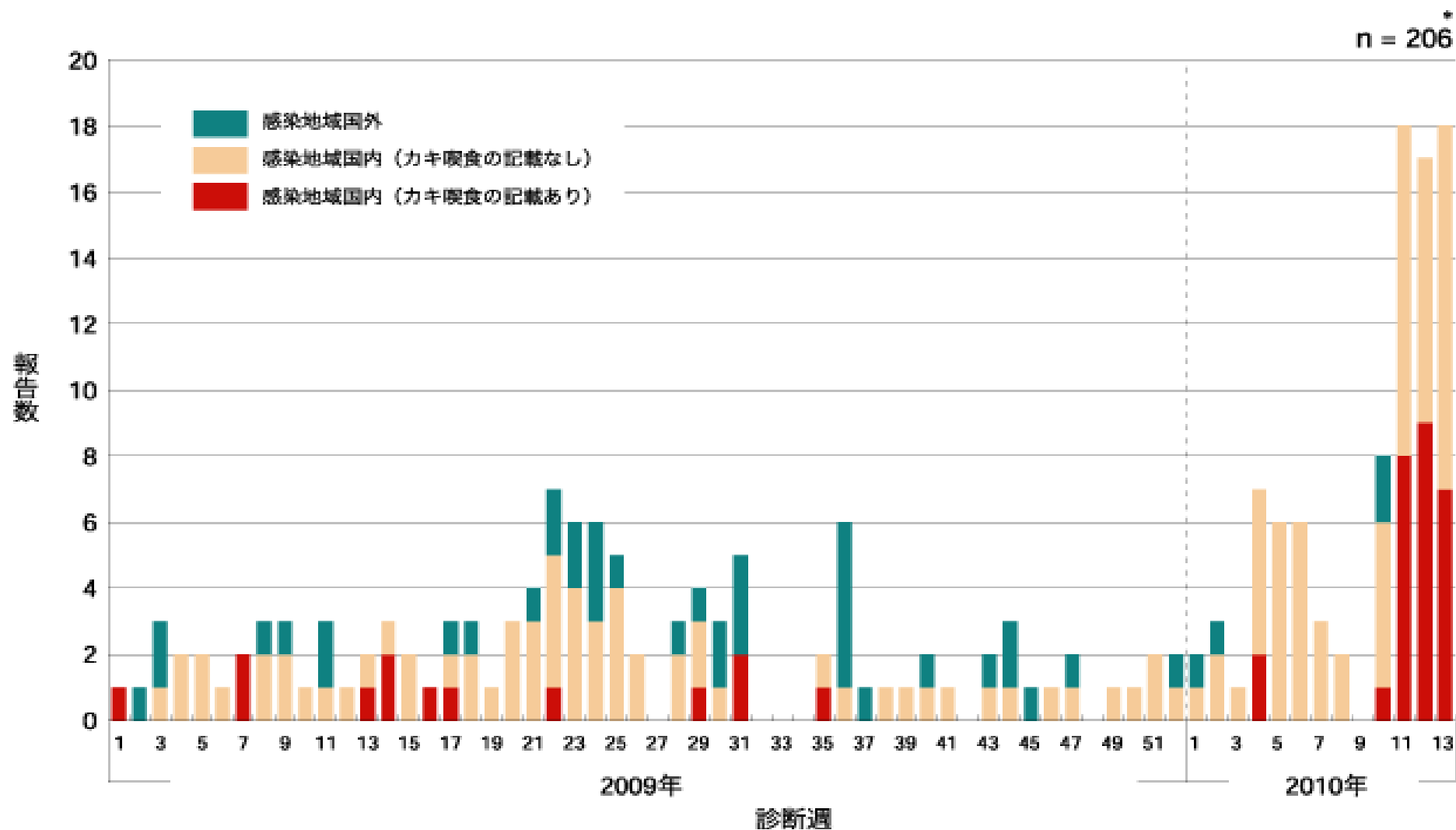


Data from CDC, Korea

6<sup>th</sup> Korea-Japan Liver Symposium  
July 19 2009, Kyongju

2009年:25週時点で前年の155% (韓国CDCのデータより)

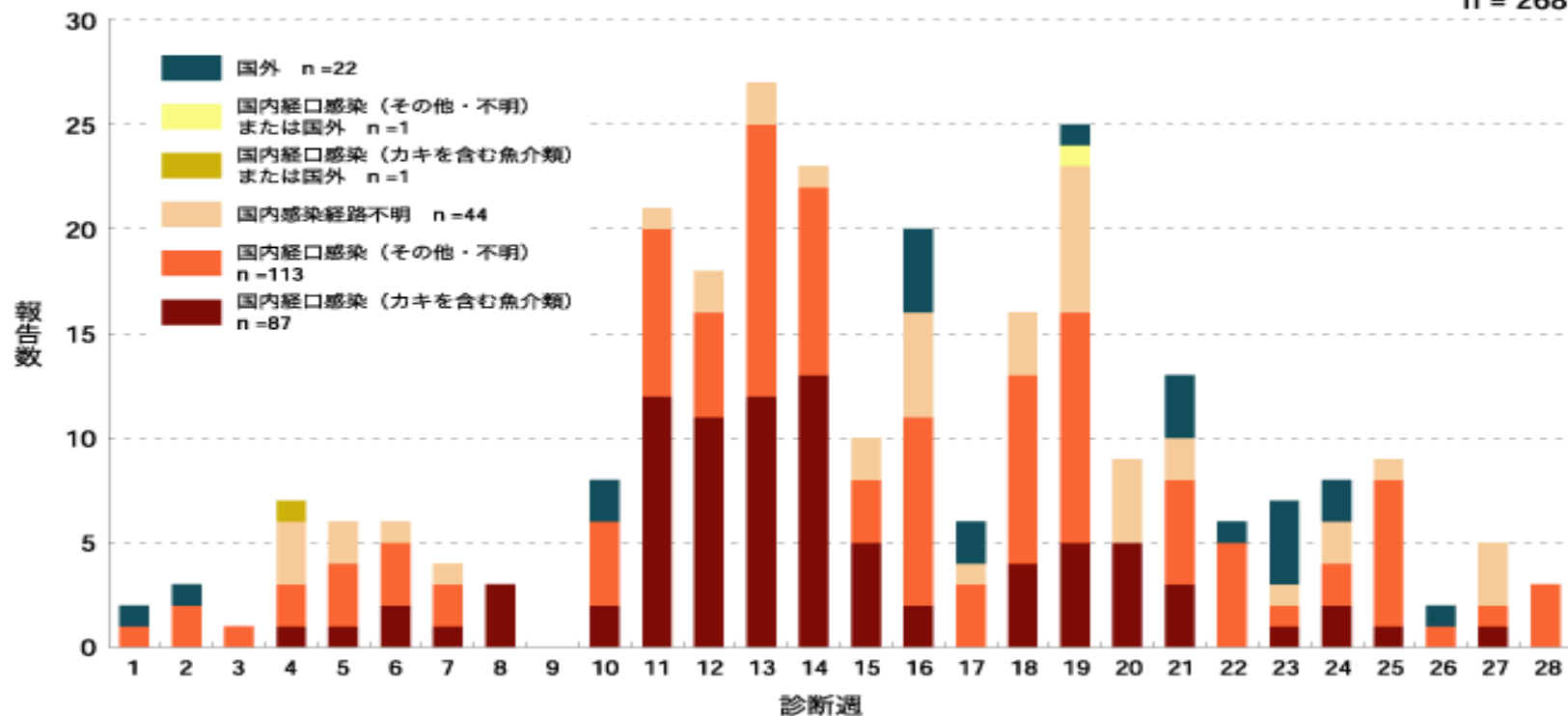
図2. A型肝炎の週別報告数(2009～2010年第13週)



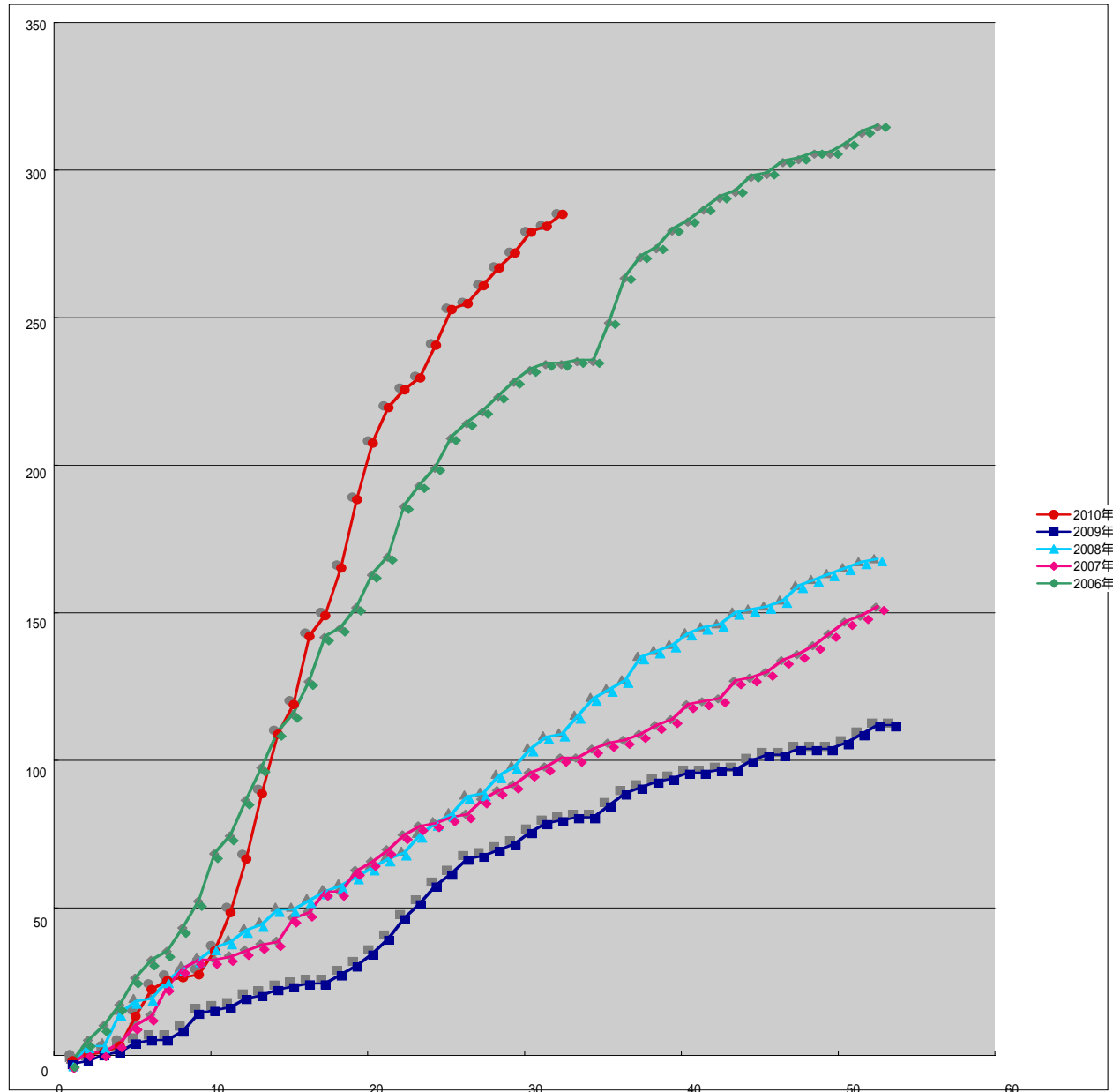
\* 2008年12月29日～2010年4月4日に診断された症例数

図1. A型肝炎の週別報告数(2010年第1～28週)

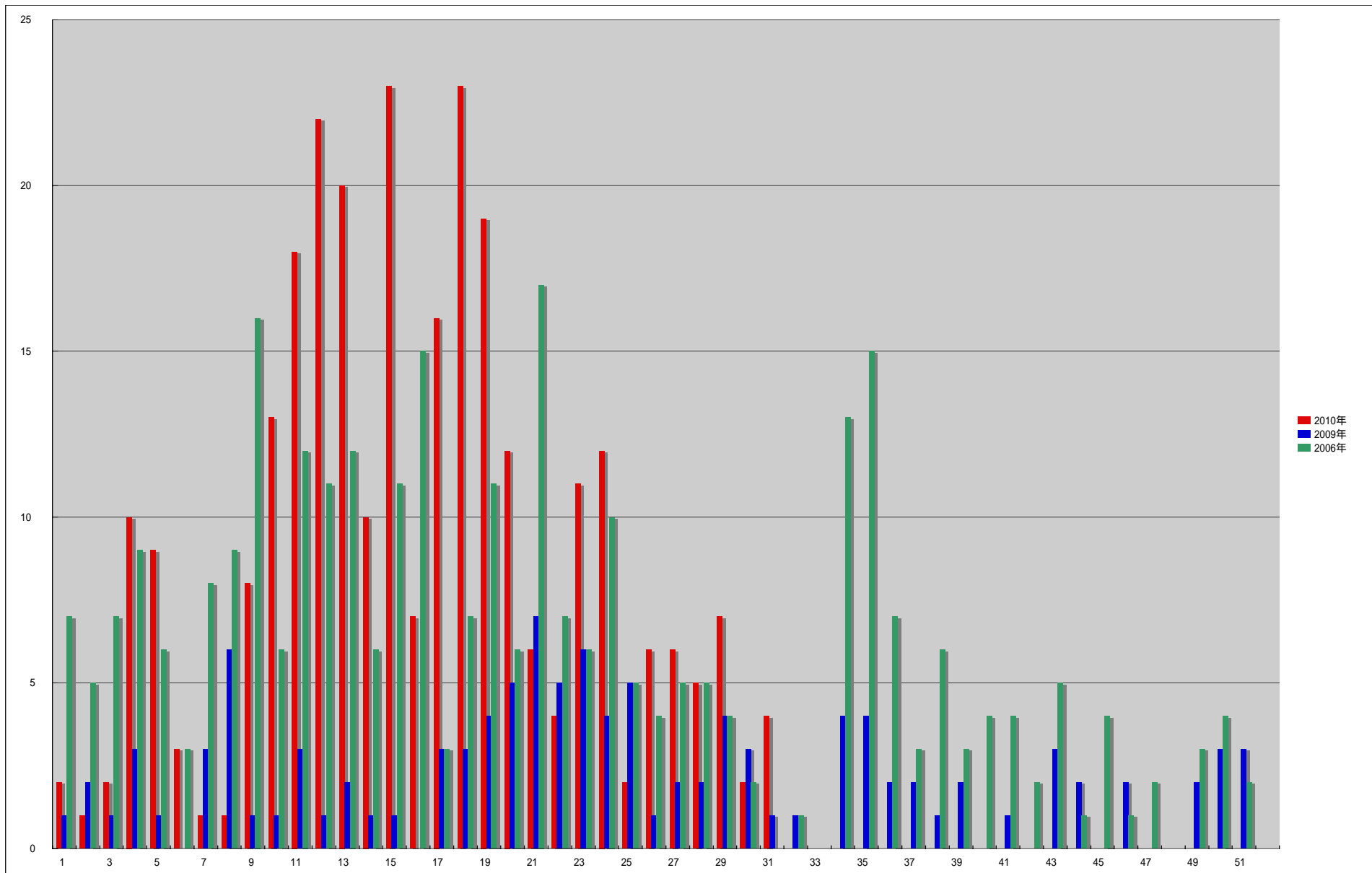
n = 268



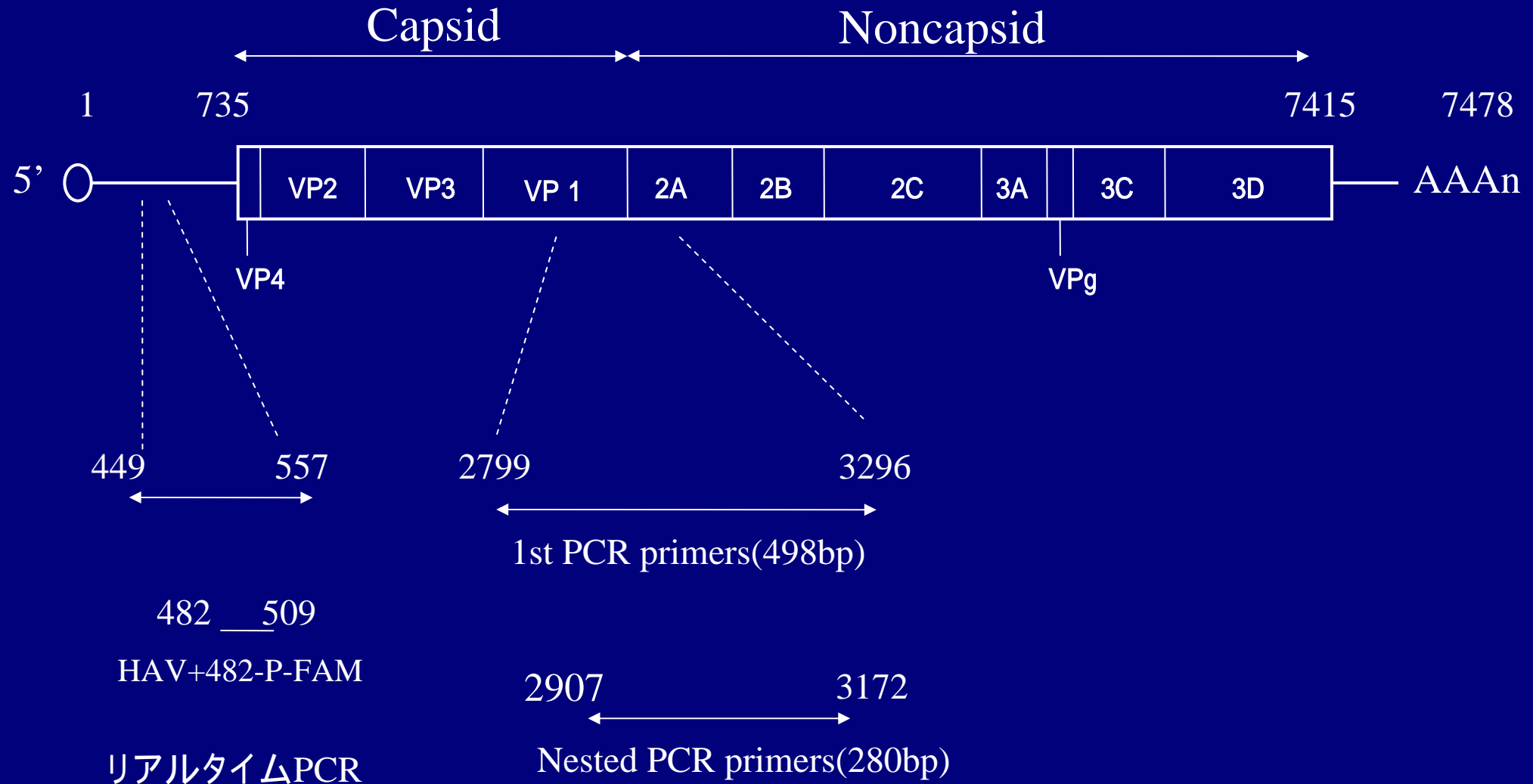
# 2010年 A型肝炎患者発生数(累積)

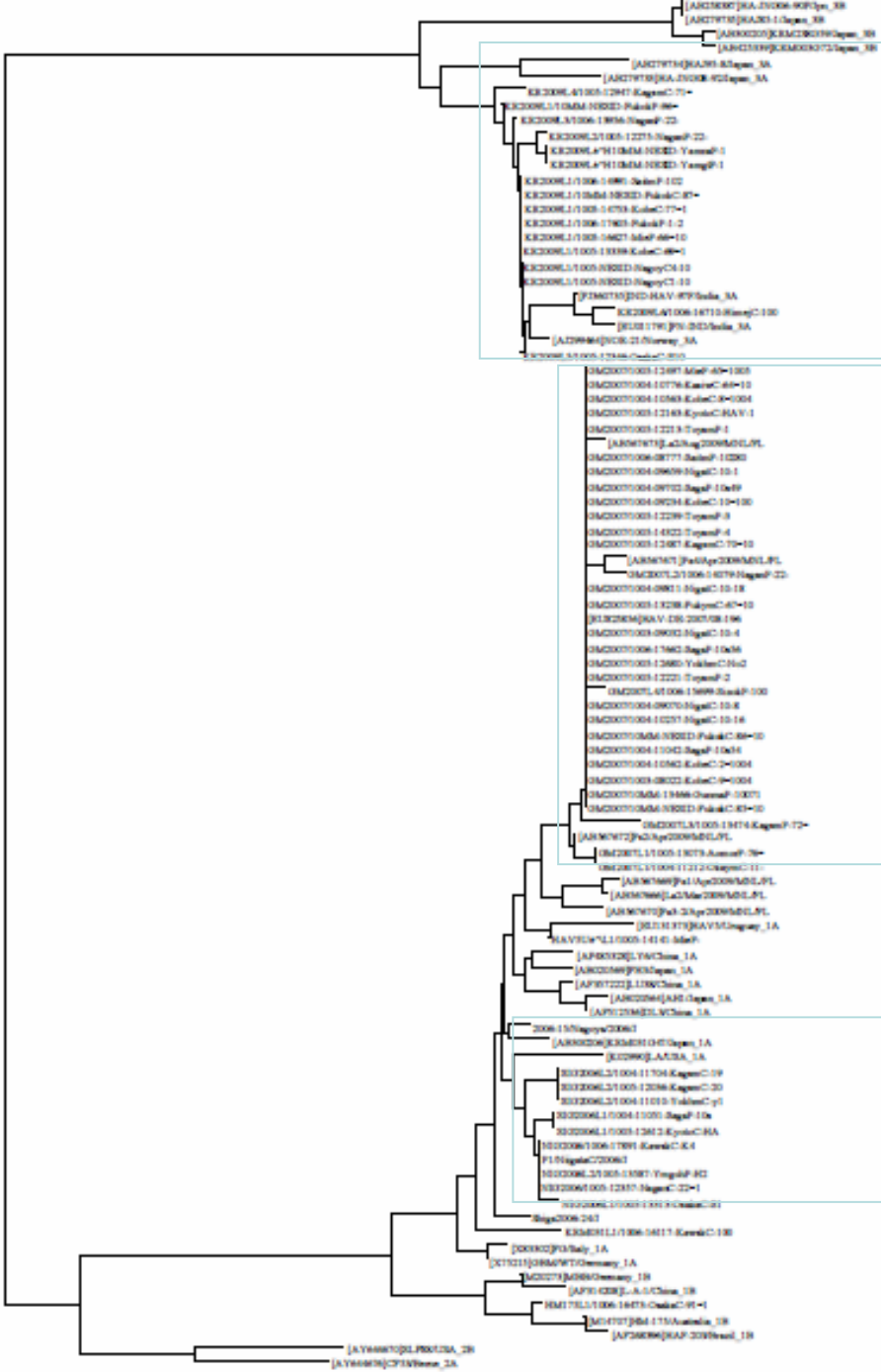


# 2010年 A型肝炎患者発生数(週別)



# HAV PCR-primers





### 3A

16 cases (28%) from 10 pref.  
 Similar to recent Korean Isolates

### 1A (2010 type)

31 cases (53%) from 17 pref.  
 Similar to Philippines Isolates  
 26 from 13 pref. had 100% identity

### 1A (2006 type)

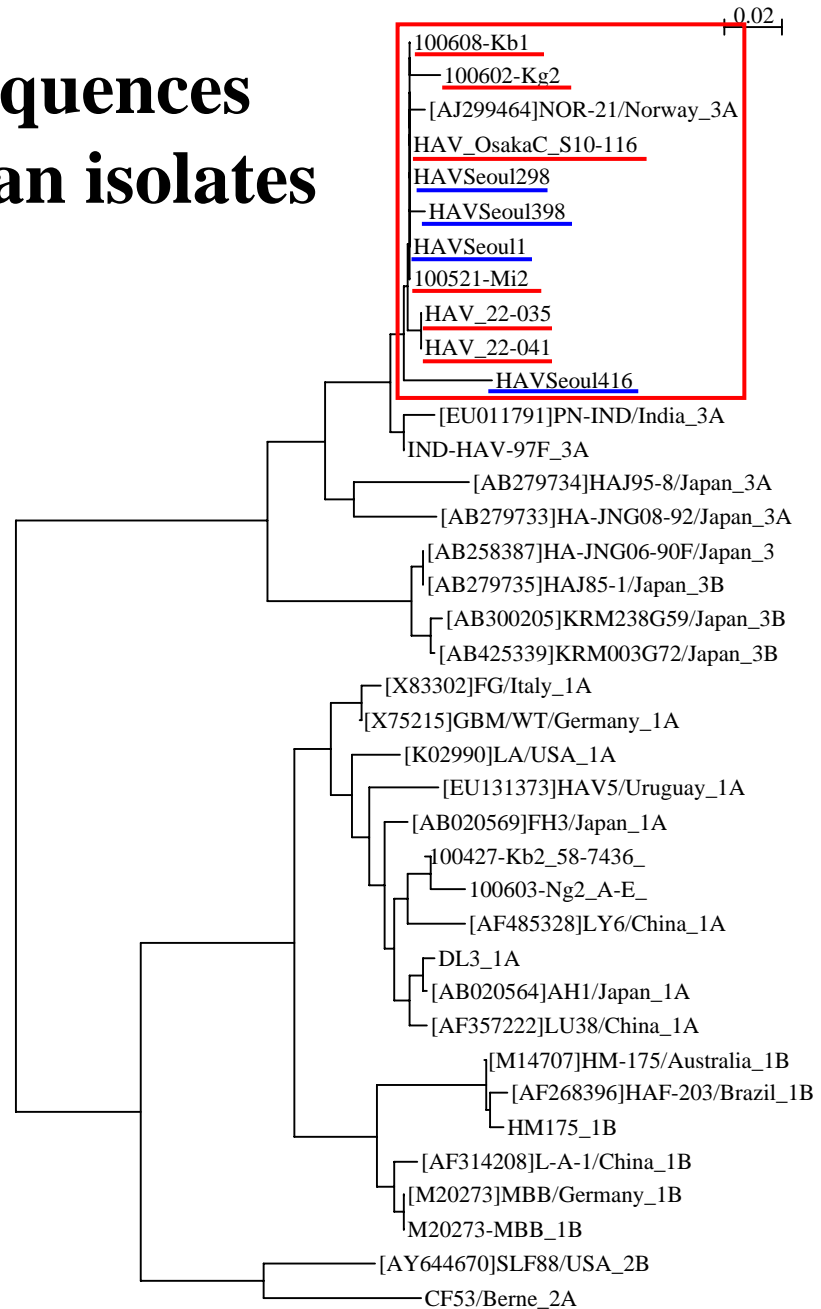
9 cases (15%) from 7 pref.  
 Similar to 2006 Japanese Isolates

1A (others):2, 1B:1

N=59



# Comparison of HAV (3A) sequences between Japanese and Korean isolates



# 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。

# 流行、感染を防ぐには

- 汚染が疑われる食材の十分な加熱調理
- ハイリスク該当者へのワクチン接種の徹底

飲食店調理従業員

福祉施設従業員

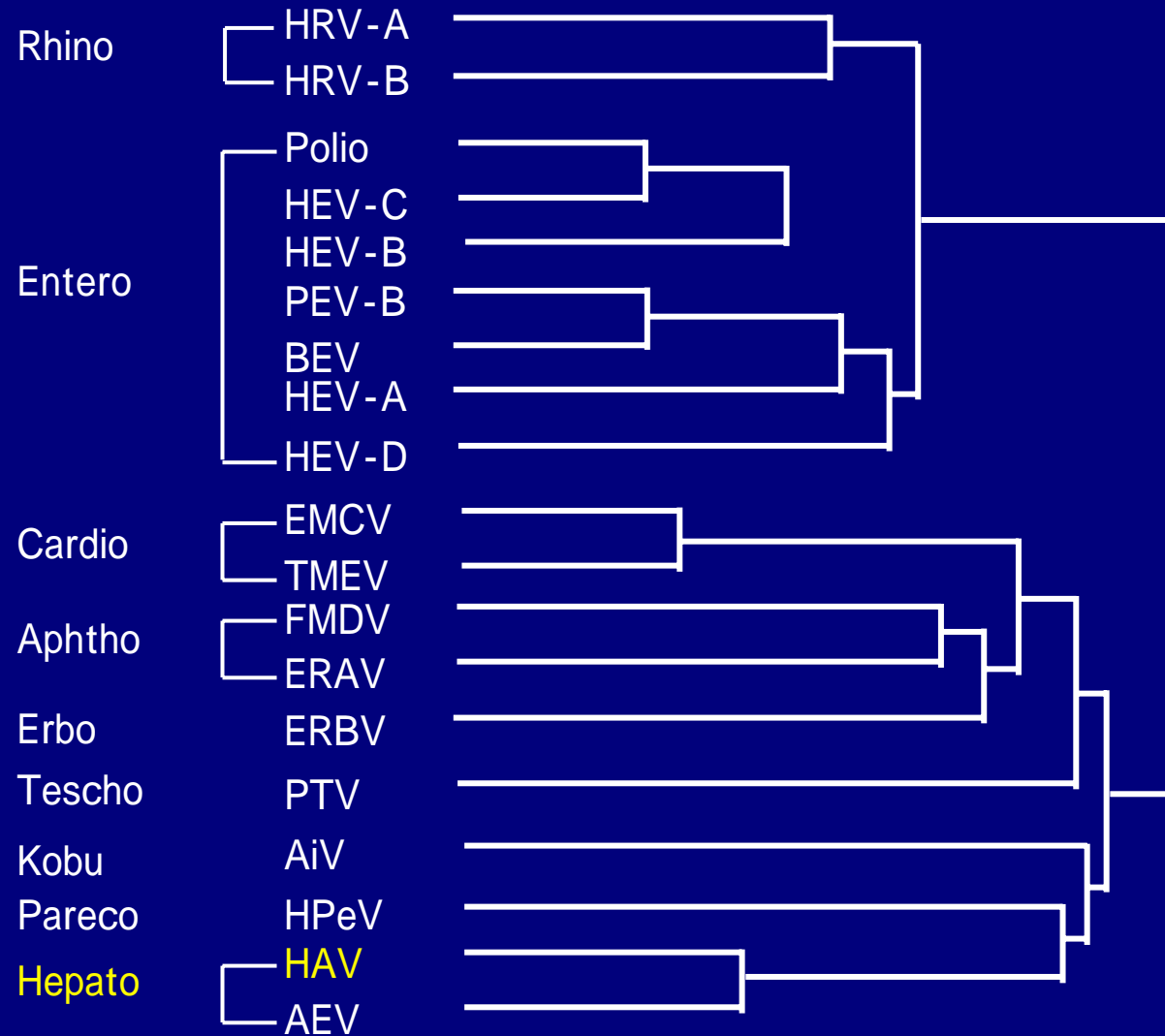
HAV常在国への海外渡航者

医療関係者

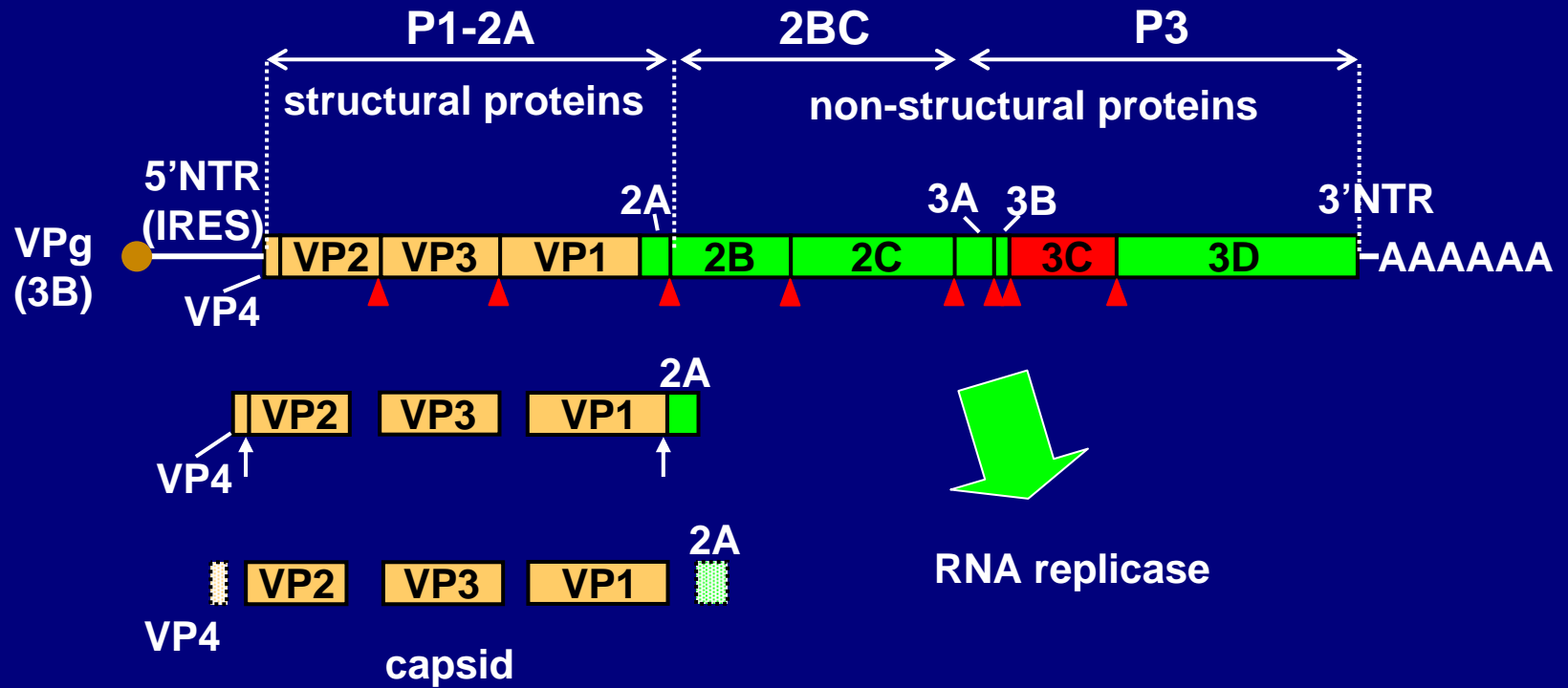
静注薬物常用者

同性愛者

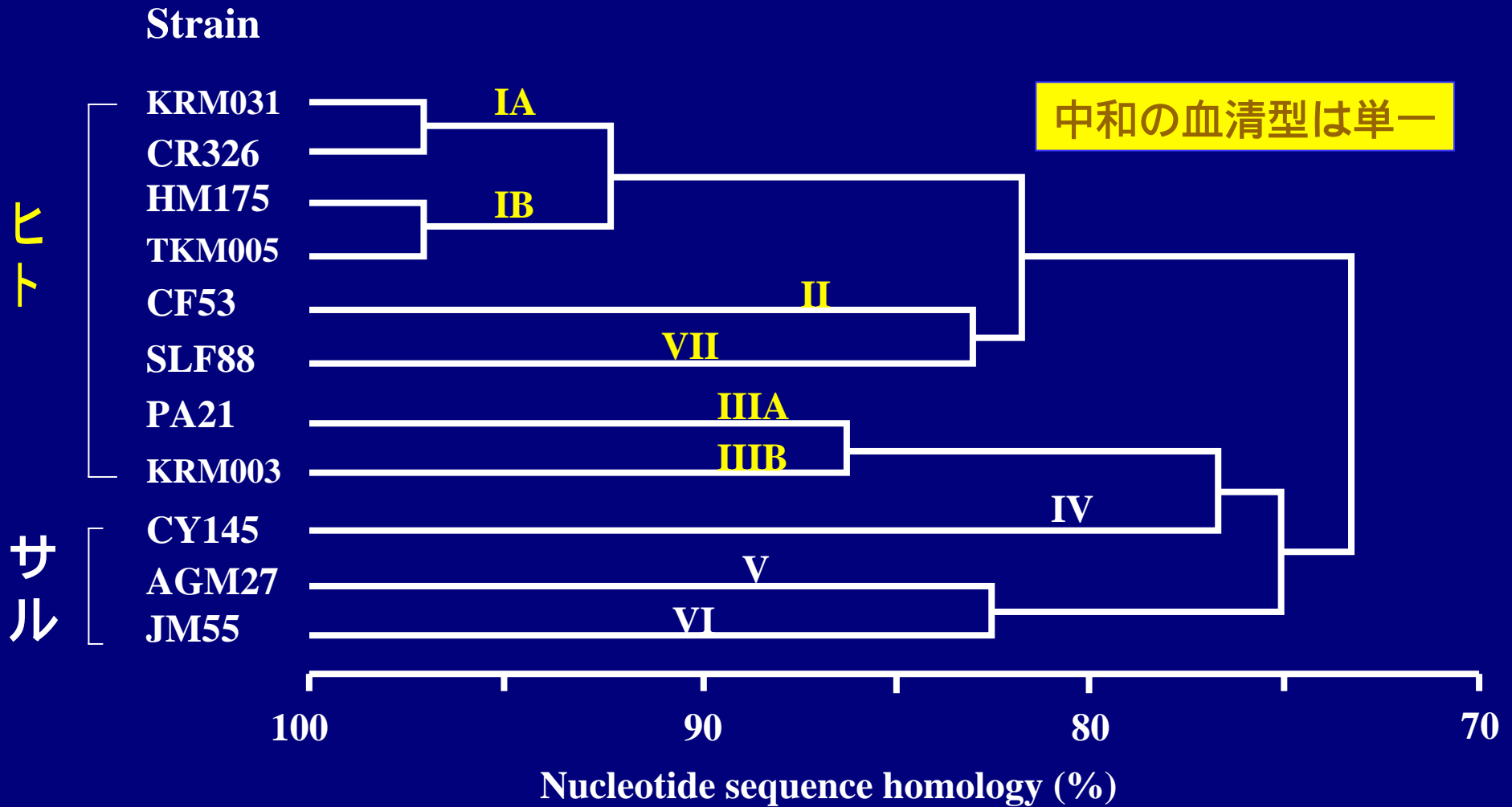
# ピコルナウイルスの系統樹



# A型肝炎ウイルス蛋白質のプロセッシング



# Genealogical tree of HAV strains



based on 168 nt at VP1/2A coding region

# ウイルス診断法

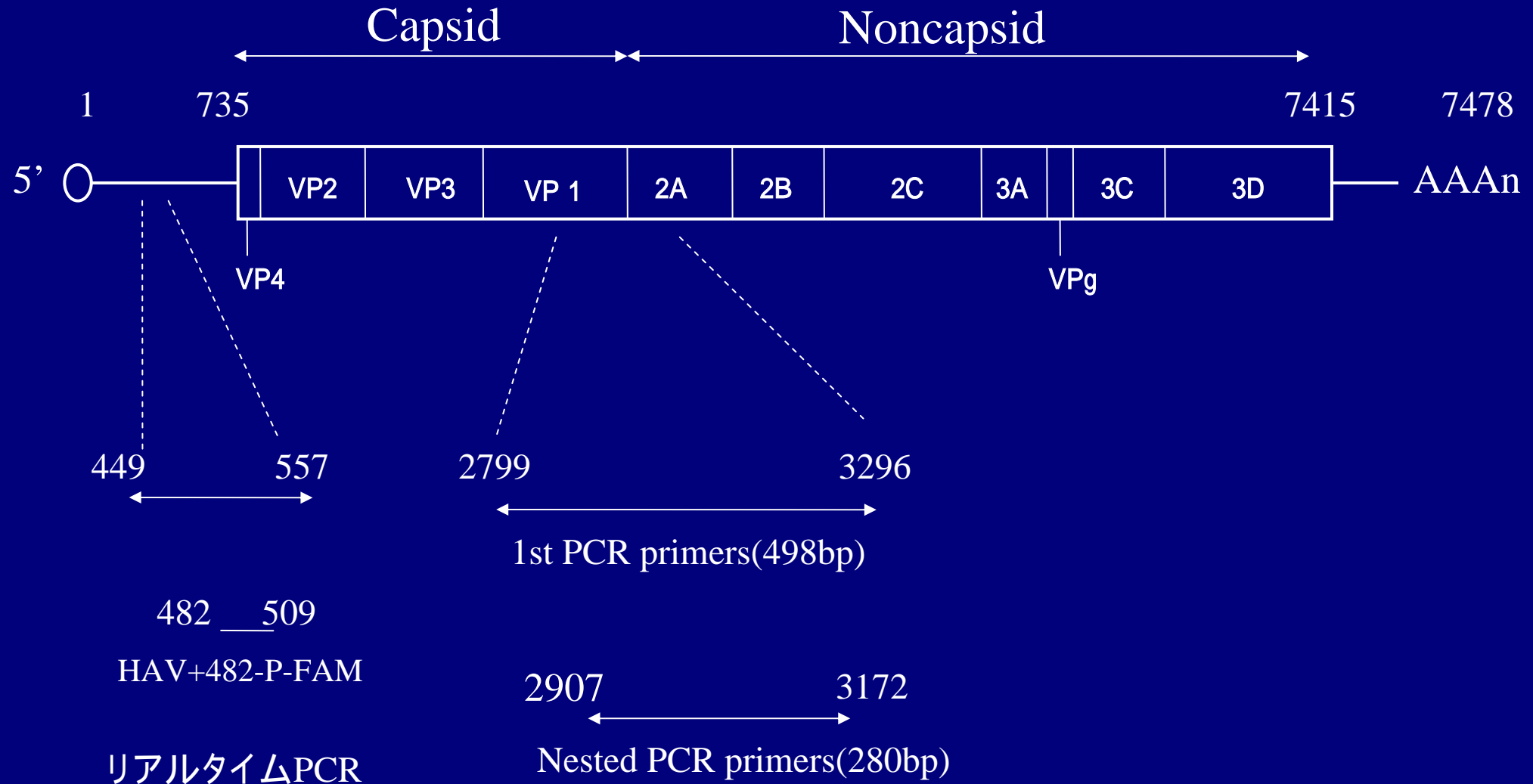
## 確定診断

- 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 ~ 100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<sup>8</sup>粒子)
- HAV特異的IgG抗体の検出: 血清疫学(実験室)

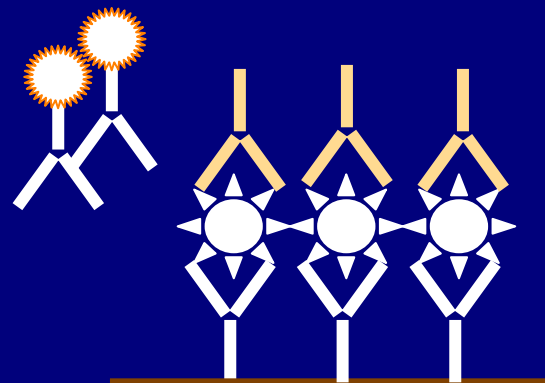
# HAV PCR-primers





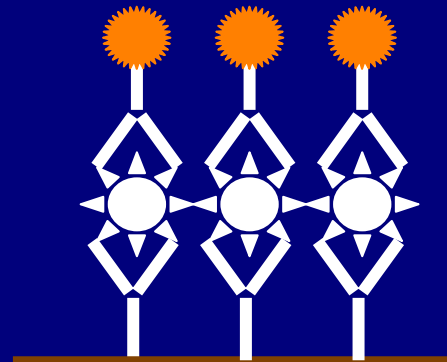
# Total anti-HAVの測定 (Inhibition ELISA)

抗HAV抗体陽性 = 100% inhibition



検体中の抗HAV抗体が抗原に結合し、  
標識抗HAV抗体の結合を阻害する。

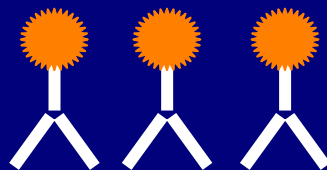
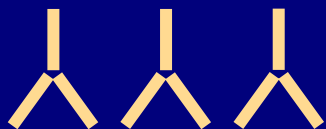
抗HAV抗体陰性 = 0% inhibition



検体中に抗HAV抗体が存在しない時、  
標識抗HAV抗体が抗原に結合する。

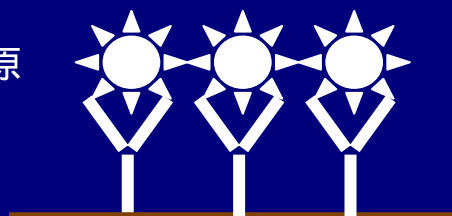
検体

標識抗HAV抗体



不活化HAV抗原

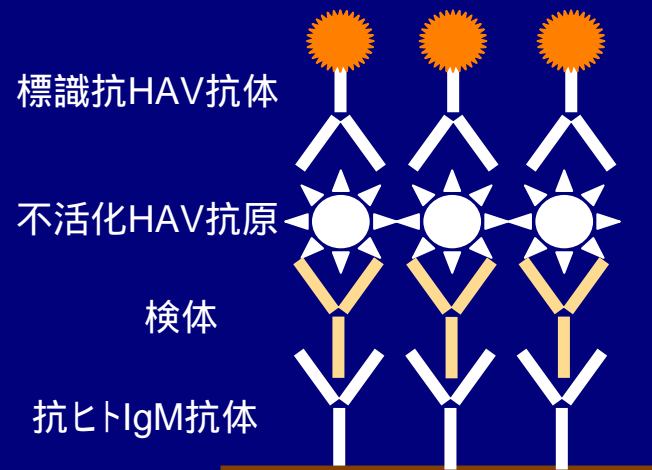
抗HAV抗体



HAVプレート

$$\% \text{ inhibition} = \frac{\text{陰性コントロールOD値} - \text{検体OD値}}{\text{陰性コントロールOD値} - \text{陽性コントロールOD値}} \times 100$$

# Anti-HAV IgMの測定 (ELISA)



# HAVワクチン開発の歩み

1947年: 英国のMacCallumは流行性肝炎をA型肝炎、血清肝炎をB型肝炎と命名することを提案した。

1971年: 米国のDeinhardtらはA型肝炎患者検体を接種したタマリン(マーモセット)の急性肝炎発症を確認。

1973年: NIHのFeinstoneらは便検体より、免疫電子顕微鏡によりHAV粒子を検出。

1979年: 米国のProvostとHillemanが細胞培養によるHAV増殖に成功。

1987年: 感染性HAVcDNAクローンの構築

1992年: 不活化HAVワクチンが完成。

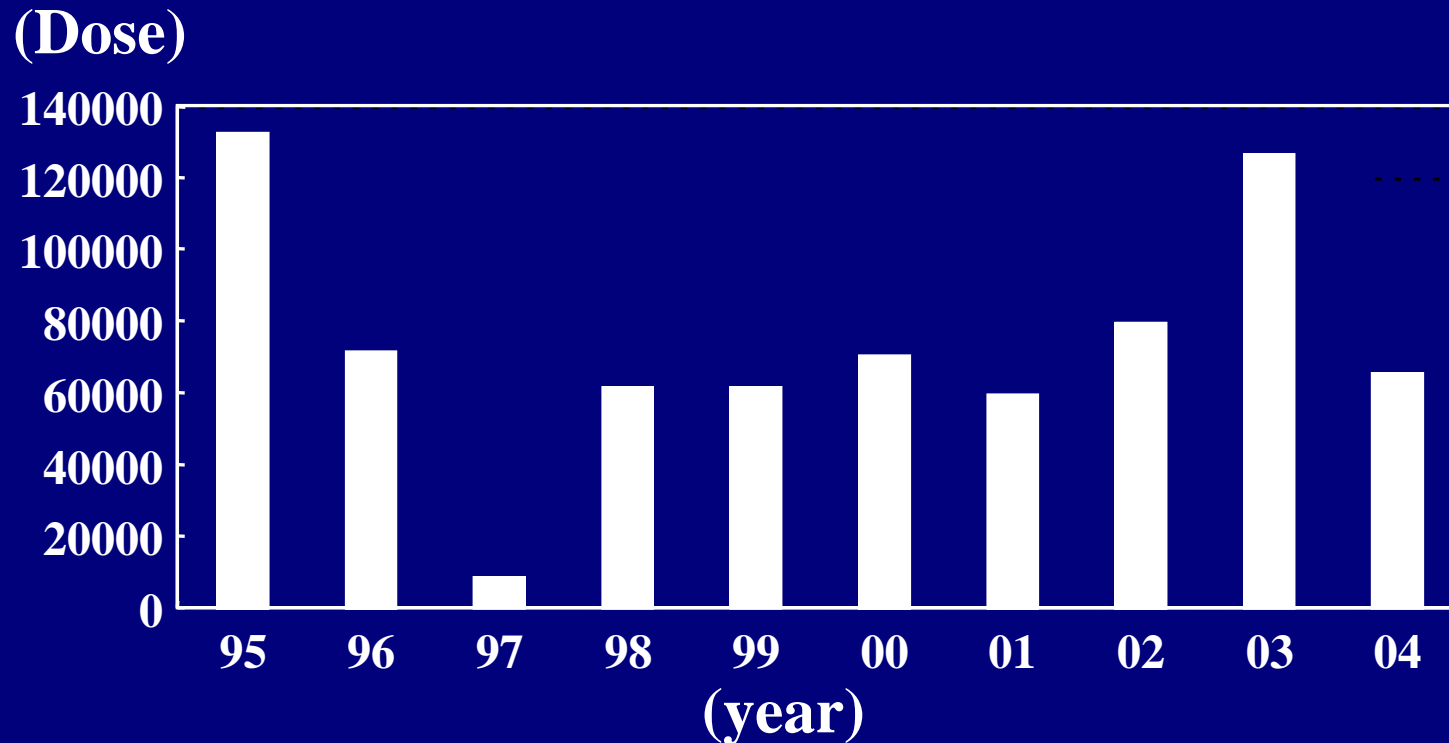
1994年: 日本で不活化HAVワクチンの製造認可。

# 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) <sub>3</sub>	Al(OH) <sub>3</sub>	Al(OH) <sub>3</sub>	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率



年平均7万ドーズ出荷実績

12年間の接種者:  $84\text{万ドーズ} \div 3\text{ドーズ} = 28\text{万人}$

1年平均の接種者: 2万3千人