



福岡医発第1672号(地)

平成28年 9月12日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報（2016年8月号）」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 白石恒明

(地Ⅲ115)

平成28年8月30日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

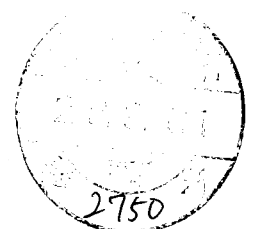
釜范 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2016年8月号＜特集：急性B型肝炎 2006年4月～2015年12月＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>) に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>
月報
Vol.37 No. 8 (No.438)
2016年 8 月発行

 国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁 無断転載)

初回献血者および検診受診者集団におけるHBs抗原陽性率の状況3, わが国における急性B型肝炎の現状5, B型肝炎ワクチン定期接種開始前の日本における小児のB型肝炎ウイルス感染症6, B型肝炎ウイルス感染の診断8, B型肝炎血清疫学・感染症流行予測調査事業結果: 千葉県9, B型肝炎ワクチンの定期接種10, 化学療法施行時のB型肝炎ウイルスの再活性化11, 飲用水からノロウイルスGI.6が検出された食中毒事例: 福岡県13, 老人ホームで発生したSalmonella Nagoyaを原因とする食中毒事例: 千葉県14, 牛生肉・牛生レバー規制強化後の牛生食および牛生レバーを原因とするEHEC O157発生状況15, 麻疹排除状態における輸入麻疹発生時対応の経験17, アジアを中心とする外国人の成人水痘症例の検討18, 感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況19

本誌に掲載された統計資料は, 1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された, 患者発生および病原体検出に関するデータ, 2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

<特集> 急性B型肝炎 2006年4月~2015年12月

急性B型肝炎は, ヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) のB型肝炎ウイルス (HBV) 感染による急性肝炎である。潜伏期は約3カ月間である。一般に全身倦怠感, 感冒様症状, 食欲不振, 悪感, 嘔吐などの症状で急性に発症して, 数日後に褐色尿や黄疸を伴うことが多い。B型肝炎は感染年齢により予後が異なり, 乳幼児の感染では無症状のままキャリア化することが多い (本号10ページ)。一方, 成人の感染ではそのほとんどが一過性で1~2カ月で治癒する。しかし1%は劇症化し, その約6~7割は死亡する。免疫状態が正常な成人ではキャリア化することは少なく, 乳幼児および成人のキャリアの一部が慢性肝炎となる (本号11ページ)。

感染症発生動向調査に基づく届出

急性B型肝炎の発生動向の把握は, 1987年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ, 全国約500カ所の病院定点から月単位の報告による調査として開始された。その後, 1999年4月の感染症法施行により, 4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり, さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い5類感染症の「ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く)」に分類され, 慢性肝炎, 肝硬変, 肝がんを除く急性B型肝炎が感染症発生動向調査の対象となっている。届出基準に基づき診断した医師は, すべての症例の診断後7日以内の保健所への届出が義務付けられている (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>)。本

報告では, 感染症法の下で, 届出票が改訂された2006年4月以降2015年12月までに診断・報告された急性B型肝炎についてまとめる。

2006年4月~2015年12月に「ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く)」の届出報告は2,400例 (2016年5月27日現在) で, そのうちB型肝炎が1,933例 (81%), C型肝炎366例 (15%), B型肝炎およびC型肝炎1例, その他のウイルス性肝炎100例 (サイトメガロウイルス73例やEBウイルス24例など。重複あり) であった。急性B型肝炎と診断・報告された年当たり報告数は174~236例 (男性134~195例, 女性34~54例) である (図1)。

症状: 2006年4月~2015年12月までに報告された急性B型肝炎1,933例の症状および所見は, 肝機能異常が1,492例 (77%), 全身倦怠感1,412例 (73%), 黄疸1,163例 (60%), 褐色尿716例 (37%), 発熱385例 (20%), 嘔吐315例 (16%) である。劇症肝炎は44例 (2%) であった。その他, 224例 (12%) で食欲不振, 腹部違和感, 胃部違和感, 関節痛等が記載されていた。2006年4月~2015年12月における届出時点での死亡は10例であった。

性別・年齢分布・感染原因: 2006年4月~2015年12月に報告された1,933例は, 男性1,503例, 女性430例で, 男女比 (男/女) は3.5であった。各年の男女比は3倍以上 (2006年のみ2.5) で, 明らかな性差が認められた (図1)。

年齢群別では, 男女ともに25~29歳にピークがみら

図1. 急性B型肝炎患者の年別性別発生状況, 2006年4月~2015年12月

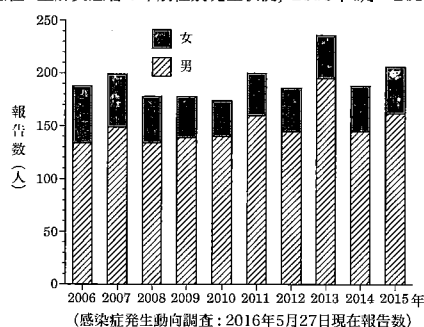
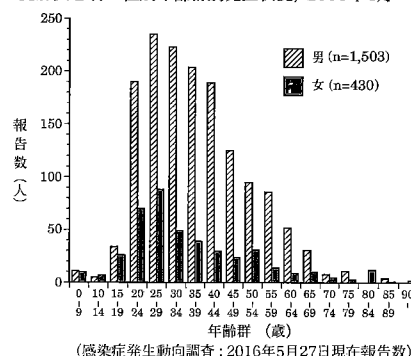


図2. 急性B型肝炎患者の性別年齢群別発生状況, 2006年4月~2015年12月



(特集つづき)

表. 都道府県別急性B型肝炎患者報告数, 2006年4月～2015年12月

都道府県	報告数	人口100万対 年平均*	都道府県	報告数	人口100万対 年平均*
北海道	29	0.54	滋賀県	16	1.16
青森県	10	0.75	京都府	52	2.02
岩手県	5	0.39	大阪府	182	2.11
宮城県	51	2.23	兵庫県	139	2.55
秋田県	18	1.70	奈良県	14	1.03
山形県	4	0.35	和歌山県	10	1.02
福島県	9	0.45	鳥取県	1	0.17
茨城県	20	0.69	島根県	15	2.14
栃木県	23	1.17	岡山県	72	3.80
群馬県	19	0.97	広島県	93	3.33
埼玉県	51	0.73	山口県	5	0.35
千葉県	39	0.64	徳島県	5	0.65
東京都	380	2.96	香川県	6	0.62
神奈川県	99	1.12	愛媛県	28	2.01
新潟県	12	0.52	高知県	16	2.15
富山県	27	2.53	福岡県	95	1.92
石川県	9	0.79	佐賀県	5	0.60
福井県	5	0.64	長崎県	19	1.37
山梨県	19	2.26	熊本県	6	0.34
長野県	39	1.86	大分県	13	1.11
岐阜県	12	0.59	宮崎県	42	3.79
静岡県	29	0.79	鹿児島県	15	0.90
愛知県	101	1.40	沖縄県	34	2.50
三重県	40	2.21	総計	1,933	1.55

*人口は2010年国勢調査を基にした年平均罹患率

(感染症発生動向調査: 2016年5月27日現在報告数)

れ, 14歳以下の小児や70歳以上の高齢者の報告は少なかった(前ページ図2)。

1,933例の感染原因・経路(複数回答を含む)は, 性的接触が1,349例(70%)と大部分を占め, 針等の鋭利なものの刺入47例(2.4%) (男性28例, 女性19例), 輸血・血液製剤13例, 母子感染3例, 静注薬物常用1例, その他・不明は533例(28%)であった。さらに, 性的接触を詳細にみると, 男性の性的接触感染(1,091例)のうち, 異性間性的接触が715例(66%), 同性間性的接触226例(21%), その他・不明170例であった(同性間・異性間の重複20例)。女性の性的接触感染(258例)では, 大半が異性間性的接触(231例, 90%)で, その他・不明27例であった。性的接触が感染原因の患者年齢分布のピークは男性25～34歳, 女性20～29歳であった。

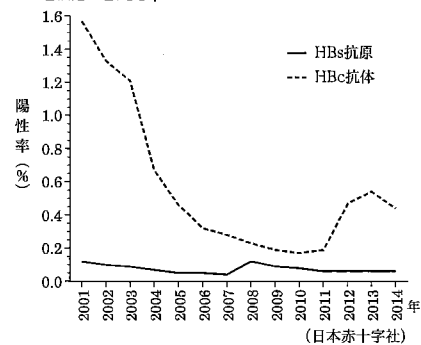
1,933例における確定・推定された感染地域は, 国内感染が1,786例(92%), 国外感染127例(7%), 国内あるいは国外での感染11例, 国内・国外不明が9例であった。国内感染では69% (1,234/1,786) が性的接触感染で, 国外感染においても83% (105/127) が性的接触感染であった。

都道府県別報告状況: 2006年4月～2015年12月の間に全47都道府県から1,933例報告された。東京都380例, 大阪府182例, 兵庫県139例の順に報告数が多く, 13県は報告数10例以下であった(表)。人口当たりの報告数では, 岡山県, 宮崎県, 広島県の順に多かった。

733医療機関から届出があり, 20例以上の届出があったのは8医療機関(1.1%), 407医療機関では1例報告のみであった(56%)。

診断方法: 2006年4月～2015年12月に報告された1,933例のうち, 1,921例(99%)は血清検査によるIgM-HBc抗体の検出, 16例はPCR法による診断であった(うち抗体検査併用13例)(本号3&8ページ)。

図3. 献血におけるHBVの血清学的スクリーニング陽性率, 2001～2014年



さらに, 2013年以降に報告された遺伝子型分類では, 遺伝子型Aは164例(49%), 遺伝子型Bは65例(20%), 遺伝子型Cは104例(31%)であった(本号5ページ)。

輸血後肝炎対策: わが国では輸血後肝炎対策として, 1960年代後半に輸血用血液を売血中心から献血制度に変更し, 1972年から輸血用血液のHBs抗原スクリーニングが導入された。1989年からはHBV検出のために輸血用血液および血漿分画製剤原料血漿についてHBs抗原*, HBc抗体**検査が実施されてきた(図3)。2008年にHBs抗原陽性率, 2012年にHBc抗体陽性率が増加したのは, それぞれ化学発光酵素免疫法の導入, 検査基準厳格化が行われ, 検出感度が上がったためである(本号3ページ)。さらに, 抗原・抗体検査では陰性のHBVのウィンドウ期の献血があるため, 1999年10月からは全献血血液中のHBV血清学的検査陰性検体に対する核酸増幅検査(NAT)が導入され, 感染後検査陽性になるまでのウィンドウ期が短縮された。

母子感染対策: 1985年6月から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され, これにより母子間のHBV感染によるキャリアの発生は劇的に減少した。2016年10月からB型肝炎ワクチンの全出生児を対象にした定期接種が開始されるため, 小児における水平感染の減少が期待される(本号6, 9&10ページ)。

まとめ: 最近数年間の急性B型肝炎の報告数は年間170～240例の範囲でほぼ横ばいである。輸血による感染は減少し, 性的接触による感染が約7割を占めている。性的接触による感染は20代～30代前半に年齢のピークがあることを考慮し, 適切な時期の予防啓発を行う必要がある。急性B型肝炎と診断・報告された症例中, 4割は黄疸を示していなかったことから, 肝機能異常が指摘されるまでは, 感染を自覚しない感染者が多数いる可能性がある。機会があれば肝機能検査を受けることが望ましい。

*HBs抗原: HBV感染後早期に検出される。HBs抗原が陽性であればHBVに感染している状態。

**HBc抗体: HBc抗体陽性であればHBVの既往がある。IgM-HBcは感染初期に検出される。

＜特集関連情報＞

初回献血者および検診受診者集団におけるHBs抗原陽性率の状況

はじめに

わが国では、世界に類をみない「肝炎対策基本法」を基として、感染予防対策、肝炎ウイルス無料検査や医療費助成、肝炎拠点病院の整備等の肝炎・肝がん対策を進めてきている。

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染については、HBVが発見されて以後、輸血用血液へのスクリーニングの導入 (HBs 抗原, HBc 抗体, NAT: nucleic acid amplification technology: 核酸増幅検査) や、HBV 母子感染防止事業など、さまざまな感染予防対策が導入され、著しく減少したが、完全な封じ込めには至っていない。

本稿では、統一した測定系および判定基準により検査が行われている大規模一般集団、すなわち、初回献血者集団および肝炎ウイルス検査受検者集団における年齢階級別地域別にみたHBs抗原陽性率の動向について疫学的視点から紹介したい。

1. 初回献血者集団における出生年別にみたHBs抗原陽性率の分布

一般集団におけるHBs抗原陽性率の分布状況、特に自身が感染に気づいていないHBs抗原陽性者の多寡を把握するために、1995～2011年を3期 (【BD-a】: 1995～2000年3,485,648人, 【BD-b】: 2001～2006年3,748,422人, 【BD-c】: 2007～2011年2,720,727人) に区切った全初回献血者の成績を図1に示す。全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤

十字社血液センターの初回献血者集団の資料から日本赤十字の協力のもとに厚生労働省疫学研究班が算出したものである。なお、日本赤十字社血液センターにおいてHBs抗原スクリーニングの検査法は、2007年までは凝集法 (R-PHA, 日赤製) により、2008年からはCLEIA法〔化学発光酵素免疫法, ルミパルスプレストHBs Ag-N, 富士レビオ (株)〕により行われている。

1995～2000年【BD-a】の初回献血者集団全体のHBs抗原陽性率は0.63% [95%信頼区間 (以下, 95%CI) 0.62～0.64%, 男性: 0.73%, 女性: 0.53%], 2001～2006年【BD-b】の同HBs抗原陽性率は0.31% (95%CI: 0.30～0.31%, 男性: 0.36%, 女性: 0.24%), 2007～2011年【BD-c】では0.20% (95%CI: 0.20～0.21%, 男性: 0.23%, 女性: 0.15%) と、後者が低い値を示してきた。17年間のコホート効果により低年齢集団の保有する低いHBs抗原陽性率がスライドすることにより、初回献血者全体でのHBs抗原陽性率が低下したと考えられる。

なお、初回献血者集団では40歳以下が全体の80%を占める若年齢層に偏った集団であることから、算出された平均HBs抗原陽性率は、少子高齢化が進行している日本全体を代表する値とは言えないことに留意する必要がある。年齢別あるいは出生年別HBs抗原陽性率を基に、対象とする集団のHBs抗原陽性者数等を推定することが肝要である。

年齢階級あるいは出生年別のHBs抗原陽性率をみると、【BD-a】、【BD-b】、【BD-c】のいずれの時期においても1945年出生前後 (いわゆる団塊) の集団では他の出生年集団と比べ高いHBs抗原陽性率を示す傾向

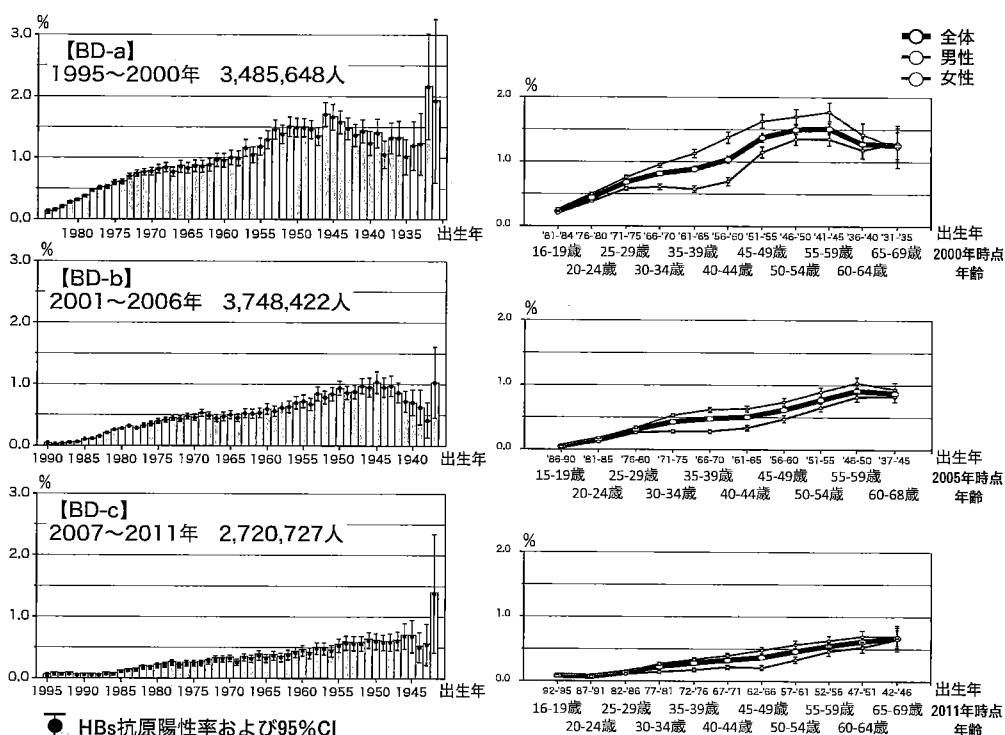


図1. 初回献血者集団における出生年別にみたHBs抗原陽性率

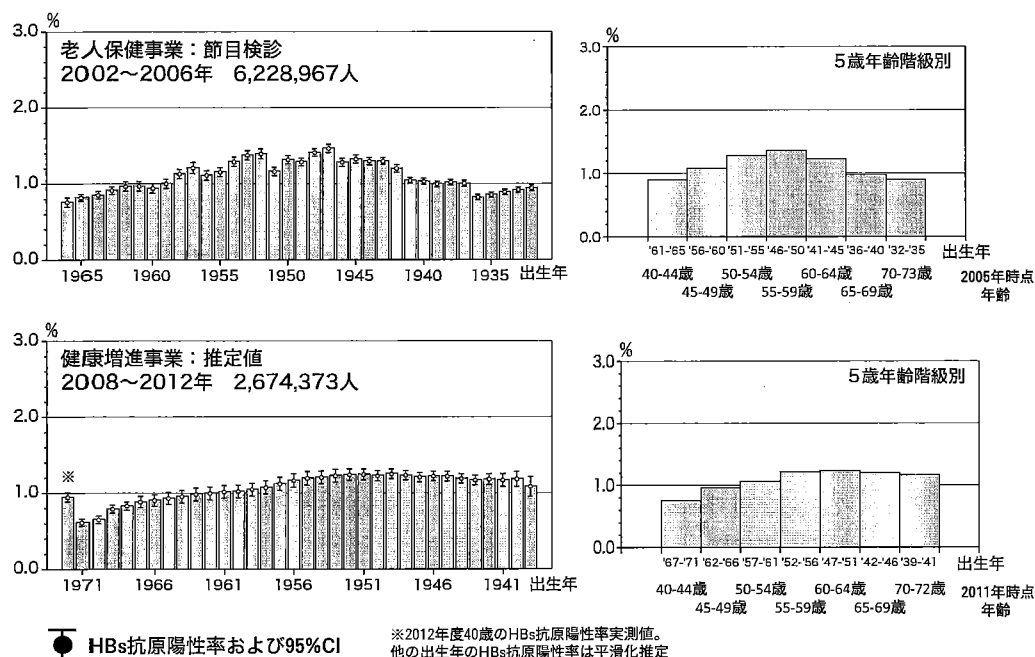


図2. 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別みたHBs抗原陽性率
—老人保健事業(節目検診)および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査—

が認められる。また、同じ出生年のHBs抗原陽性率を3つの時期で比較すると、【BD-c】の時期で低い値を示すことがわかる。同じ出生年で比べても1995～2000年よりも2007～2011年に初めて献血をした集団がより低いHBs抗原陽性率を示す理由は、この間に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり、感染が判明した者は献血には来ないこと、献血時の問診が強化し、感染リスクの高い場合は献血できない、等が考えられる。いずれにしても感染を知る機会は増加したことがうかがえる。

男女別にみると、【BD-a】、【BD-b】、【BD-c】いずれの時期においても1976年以降に出生した集団あるいは29歳以下の集団では男女差は認められないが、そのほかの年代では、男性のHBs抗原陽性率は女性よりも高い値を示している。女性は妊娠等を契機に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり、陽性者が選択的に献血者になっていない可能性もあるが、出生年・年齢別HBs抗原陽性率の分布からは明らかな傾向はみ取れない。

一方、【BD-b】、【BD-c】の結果を疫学的視点からみると、HBV母子感染防止事業が開始された1986年以後に出生した集団においても、HBs抗原陽性率が0にはならず、0.04～0.1%の値を依然として保っていることに注視すべきである。HBV母子感染が抑えられている一方、水平感染によるHBV感染が依然として存在している可能性も否定できない。

2. 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別みたHBs抗原陽性率の分布

2002年から老人保健事業の一環として40歳以上のすべての住民を対象に5年計画で肝炎ウイルス検査

(節目・節目外検査)が開始された。節目検診受診者6,228,967人と、その後健康増進事業で開始された肝炎ウイルス検査受診者2,674,373人を基にしたHBs抗原陽性率を図2に示す。いずれも40歳以上の住民が対象である。

前ページ図1の初回献血者集団と同様、1945年出生前後(いわゆる団塊)の集団は他の出生年集団と比べやや高いHBs抗原陽性率を示す傾向が認められる。なお、健康増進事業による出生年別HBs抗原陽性率の推定は、肝炎ウイルス検査報告(2008～2012年)から得た5歳年齢階級別の受診者数・陽性者数を基に出生年に按分し推定・算出している。

最後に、【BD-c】2007～2011年の初回献血者集団と、同時期である2008～2012年の健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受診者集団の2011年時点の5歳年齢階級別HBs抗原陽性率を全国8ブロック別に次ページ図3にまとめて示す。

これまで指摘してきた通り、いずれの地域、集団においても1945年出生前後あるいは高齢年齢集団でHBs抗原陽性率が高い傾向があり、検診受診集団は初回献血者集団よりもHBs抗原陽性率は高いことが示されている。

おわりに

大規模集団におけるHBs抗原陽性率の経年推移と分布を紹介した。

HBV母子感染防止事業が開始された1986年以後に出生した集団のHBs抗原陽性率は極く低率にとどまっているものの、0には至っていないことが示された。

初回献血者集団等の資料と比べ、住民を対象とした肝炎ウイルス検査受診者集団では50歳を超える集団でのHBs抗原陽性者はいずれの地域も1%を超えること

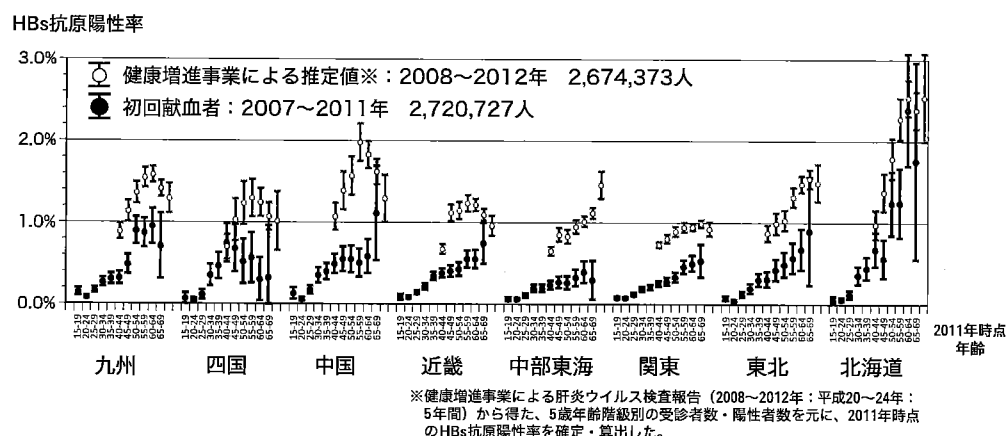


図3. 初回献血者集団および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団における2011年時点の5歳年齢階級別にみたHBs抗原陽性率

から、年齢集団ごとの対策を考えることが肝要である。

資料提供

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業

「肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究」2016

「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」2013-2015

「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」2010-2012

広島大学大学院医歯薬保健学研究院
疫学・疾病制御学 田中純子

<特集関連情報>

わが国における急性B型肝炎の現状

背景

B型肝炎ウイルス (HBV) による肝がんは1986年にHBV母児感染予防が開始されたにもかかわらず、減少していない。急性B型肝炎はHBVの初感染によるが、一部が慢性化し最終的に肝がんに進展する。感染経路は、母児感染が予防されているわが国ではほとんどが性行為感染症で、その臨床経過は一過性感染であり、2~3カ月でHBVは排除され臨床的治癒に至り、慢性化は極めて稀とされてきた。しかし、欧米では急性B型肝炎の約10%が慢性化し、それは遺伝子型Aによると考えられている。近年の社会のglobalizationに伴い、本邦にもHBV遺伝子型Aが侵入していることを10年前の本報告で報告した (IASR 27: 219-221, 2006) が、その後の状況について報告する。

方法

全国の肝炎拠点病院を中心に後方視的共同研究を行った。

結果

(1) 急性B型肝炎実数の推定

急性B型肝炎は5類感染症として届出義務があるが、

その報告数は年間165~510例と極めて少なく、届出義務は十分にこなされていないと思われる。一方、診療報酬データベースに基づくDPCを使用した検討では、入院した急性B型肝炎患者数は、2007年2,175人、2008年では2,391人で、平均入院期間は20.9±12.5日間であった¹⁾。また、大阪府の献血者のコホート研究は主に不顕性新規感染者を推定することが可能であるが、その推定数字から全国で約8,500人のHBV感染者が推定された²⁾。以上より、これらの推計からは新規のHBV感染者は、全国で年間10,000~11,000人と推定される²⁾。

(2) 急性B型肝炎におけるHBV遺伝子型Aの年度別・地域別推移

31共同研究施設より報告された1982~2010年に発生した急性B型肝炎例1,088例で検討すると、急性B型肝炎例における遺伝子型Aは、全国的に1990年代半ばより増加傾向にあり、2010年には約65%が遺伝子型Aとなっている。首都圏では、遺伝子型Aは1990年代半ばより増加傾向にあり、2010年には約70%にも達した。この傾向は地方部にも拡大し、1990年代後半から増加傾向にあり、2010年には約60%にも達した²⁾ (次ページ図1)。

(3) 急性B型肝炎におけるHBV遺伝子型別の慢性化率

感染後いつまでHBsAgが検出されるかを検討したところ、慢性化の定義であるHBsAgが6カ月を超えて持続する例が多数存在し、12カ月以内には約1/3に低下していた。さらに、急性B型肝炎から慢性化が確認された症例では、遺伝子型Aが遺伝子型Cより多かった³⁾ (次ページ図2)。

(4) 急性B型肝炎に対する抗ウイルス薬投与による慢性化予防

急性B型肝炎に対する抗ウイルス薬投与で慢性化を検討したところ、発症後8週以内に抗ウイルス薬投与することで慢性化予防が可能であった³⁾ (次ページ図3)。

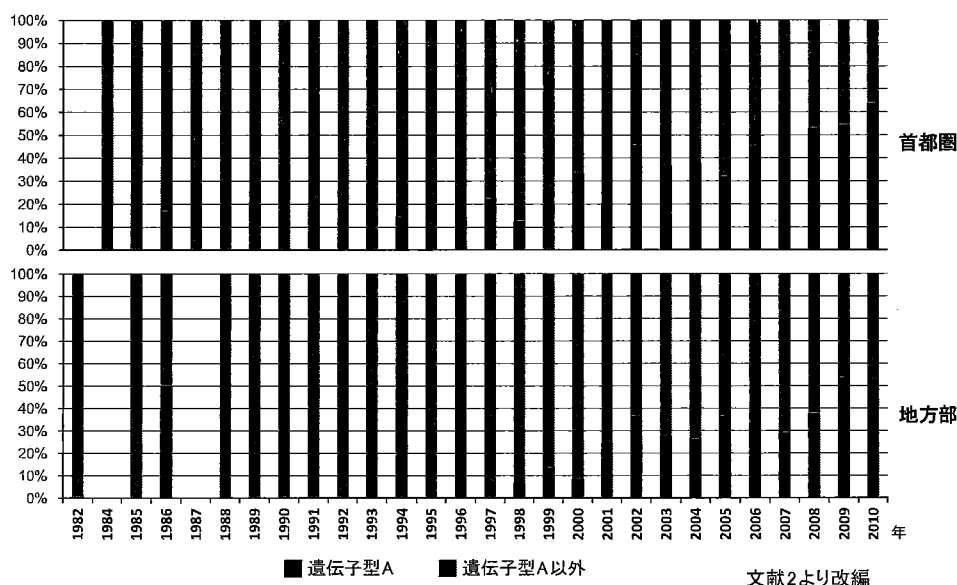


図1. 急性B型肝炎における遺伝子型Aの首都圏と地方部での比較

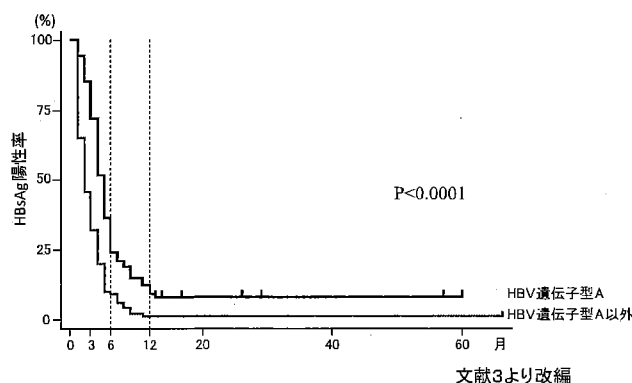


図2. 急性B型肝炎患者における慢性化率は遺伝子型Aが多い

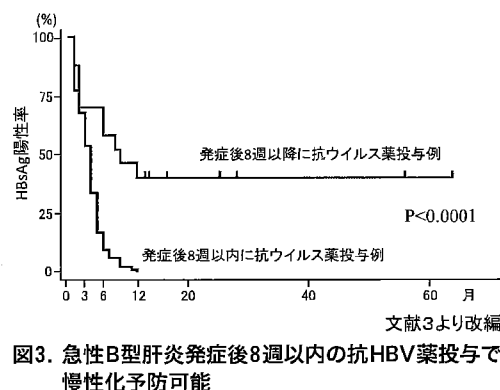


図3. 急性B型肝炎発症後8週以内の抗HBV薬投与で慢性化予防可能

考 察

今回の検討で、HBV型肝炎は年間約10,000人以上も感染し、今後も増加すると思われた。特にHBV遺伝子型Aの増加は首都圏から地方にも拡散中で、従来本邦に存在しているHBV遺伝子型BやCに比して、慢性化する確率が高いことも明らかになった。また、慢性化の定義も発症後12カ月に変更する必要があると思われた。幸いなことに、発症8週以内に抗ウイルス薬を投与することで慢性化も防止可能と思われるが、今後も厳重な監視が必要である。

参考文献

- 1) Sako A, *et al.*, *Hepatol Res* 41: 39-44, 2011
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「B型肝炎ジェノタイプA型肝炎の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」報告書 (H21-肝炎-一般-003) 研究代表者 溝上雅史
- 3) Ito K, Mizokami M, Japanese AHB Study Group, *et al.*, *Hepatology* 59 (1): 89-97, 2014

国立国際医療研究センター
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上雅史

<特集関連情報>

B型肝炎ワクチン定期接種開始前の日本における小児のB型肝炎ウイルス感染疫学

2016年10月から、B型肝炎ウイルス (HBV) ワクチンが定期接種化され、全出生児を対象に、生後12か月までに3回接種することが決定された。本稿では、2013～2015年度に厚生労働科学研究費補助金による研究班で行われた小児のHBV感染疫学調査¹⁾の概要を記し、定期接種化の意義とHBV感染予防の今後の課題について考察する。

日本では、HBVキャリアの主要な感染経路であった母子 (垂直) 感染に対して、世界に先駆けて1985年から母子感染防止事業が開始された。この結果、1986年以降に出生した集団における小児期のHBs抗原陽性率は0.02～0.06%まで激減した²⁾。この予防処置を完全に実施できれば、94～97%と高率に母子感染を防ぐことができることも明らかにされた。一方、病院ベースの調査では、近年も、胎児感染例、妊婦健診および予防処置の不徹底、産科・小児科の連携不足による不完全実施、さらに父子感染など家族内の水平感染が原

因となるHBVキャリアが存在することが報告されている³⁾。また、思春期以降の性感染症として、従来日本に存在しなかった遺伝子型AのHBV感染の広がりも問題となっている⁴⁾。このような中、HBVワクチン定期接種導入の前提として、健常小児におけるHBV感染の実態調査が求められた。近年、化学療法や免疫抑制剤・生物学的製剤の使用によりHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性例からもde novo肝炎が発症することが問題となっていることから、今回の調査ではHBs抗原に加えて、HBc抗体もあわせて測定した。

調査の対象集団としては、小児期のHBV感染の全体像を把握するために、調査目的ごとにそれぞれ適切な集団を選んだ。すなわち一部地域における全数調査を目的に、①小学4年生を対象とした小児生活習慣病予防健診の残余血清を用いた検討(岩手県・茨城県)、HBV感染率の地域差や年齢差を明らかにするために、②国立感染症研究所が全国から収集した血清(血清銀行)を用いた調査、および③小児の病院受診者、特に成人に感染者が多いとされる大都市・北海道・九州地方を中心とした多施設共同研究を行った¹⁾。

HBs抗原陽性は、①の岩手県、茨城県は各々7,662名、8,125名を調査して0%、②では3,000名中5名が陽性で陽性率0.17%、③では8,453名中4名が陽性で陽性率0.047%であった。仮に①～③を合算すると9名/27,240名=0.033%(95%信頼区間; 0.011-0.055%)であり、健常小児におけるHBs抗原陽性率は、母子感染防止事業開始により著減した以降は明らかな減少がみられていないことが判明した。

HBc抗体陽性率は、上記①②③を合算すると125名/24,639名=0.51%であり、HBs抗原陽性の10倍以上存在することが明らかとなった。また、陽性率に明らかな地域差、年齢差はみられず、小規模感染が散在していると想定され、健常小児集団の通常の生活の中でもHBVに曝露されている可能性が考えられた。

適切なHBV感染予防策を検討するために、健常人集団における主たるHBV感染経路を明らかにする必要がある。このため、若年初回献血者のデータを用いて、田中らの数理モデル⁵⁾に準拠して、HBs抗原陽性者における垂直:水平感染比率を推計した。このモデルでは、母子感染予防開始前は、母親HBs抗原陽性の場合の母子感染率は90%、HBs抗原陰性では10%、母子感染予防処置導入後は95%で予防処置に成功して5%が母子感染すると仮定した。垂直感染:水平感染比率は、母子感染防止事業開始前(1981～1985年)に出生した若年献血者では1:0.41と、垂直感染による感染者が多くを占めたが、母子感染防止事業開始後(1986～1990年)に出生した献血者では、垂直感染例が激減し、1:3.29と逆転した。すなわち、現在の健常若年成人(献血者)では、水平感染によるHBs抗原陽性者が多くを占めていた。したがって、母子感染予防の

非対象者に対して定期接種を導入できれば、この水平感染を防ぐことによって、HBV感染による社会的疾病負荷をさらに軽減できると期待された。

定期接種化導入前のB型肝炎ワクチンの接種率を推定するために、HBs抗原・HBc抗体ともに陰性の検体で、HBs抗体保有率を検討した。2013～2015年度に行った茨城県・岩手県の小学4年生の生活習慣病健診の検体では、HBs抗体単独陽性率は1.0～1.5%であった。病院受診者を対象とした多施設共同研究では、1歳53%、2歳28%であったが、これ以上の年齢では、HBs抗体単独陽性率は10%以下と、極めて低い結果であった¹⁾。

日本のHBV母子感染防止事業は、母親の意識の高さや、産科・小児科医の努力などにより大成功をおさめ、小児のHBs抗原陽性者は激減した。しかし感染症のリスクは、生活様式の変化などにより変遷する。疫学研究から、HBV母子感染防止事業開始後の1986年以降に出生した若年者におけるHBs抗原陽性者の感染経路は主として小規模な水平感染であることが明らかとなり、国民を対象としたHBV水平感染予防の重要性が示された。

今回、2016(平成28)年4月以降に出生した児に定期接種を行うことが決定されたが、HBV感染予防対策として、これのみでは不十分なことは明らかである。これまでのHBVワクチン接種率が極めて低いことから、流行が問題となっている若年成人の急性B型肝炎を防ぐために、思春期の任意接種を普及させる取り組みが、是非必要である。また、同居家族にHBV感染者がいる場合は、直ちにワクチン接種を行うべきである。小児期の課題としては、スムーズな定期接種の定着、大きな成果を挙げている母子感染予防の徹底、キャリア化しやすい乳幼児への任意接種の推進があげられる。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服対策研究事業「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」平成25～27年度総合研究報告書 研究代表者 須磨崎 亮
- 2) 白木和夫, IASR 21: 74-75, 2000
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服対策研究事業「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」平成21～23年度総合研究報告書 研究代表者 森島恒雄
- 4) 四柳 宏, 他, 肝臓 53 (2): 117-130, 2012
- 5) Seto T, *et al.*, Hepatol Res 44 (10): E181-188, 2014

筑波大学小児科

酒井愛子 田川 学 須磨崎 亮

＜特集関連情報＞

B型肝炎ウイルス感染の診断

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の診断にはHBs抗原およびHBV DNA 検査が用いられる。HBs抗原はHBVのS遺伝子から転写翻訳される蛋白質で、ウイルスのエンベロープを構成する。HBs抗原が陽性であれば、HBVの感染状態にあると考えられ、これまでHBV感染のスクリーニングに広く用いられてきた。しかし近年、高感度のHBs抗原定量系が開発され、感染の有無のみでなく治療効果の判定や再活性化の診断における有用性が注目されている。一方、HBV DNA 測定系は、肝細胞内のウイルスの増殖を反映しているため肝炎の活動性や予後の予測に有用であり、肝発癌率との関連性も報告されている。

HBs抗原検査法

HBs抗原の検査試薬として検出 (定性) 法と測定 (定量) 法があり、測定法には近年開発された高感度型のHBs抗原定量系が含まれる。現在、国内で用いられる主なHBs抗原検出/測定試薬を表1にまとめた。迅速診断等の特殊な場合を除き、検出感度に優れるELISA法もしくはCLIA法 (同等のFEIA/ECLIA/CLEIA/ BLEIA法を含む) が用いられている。しかしこれらのキット間においても最小検出感度に差があるため、検査結果の扱いには注意が必要である。また、HBs抗原はエンベロープ蛋白質であるため、免疫反応を回避するエスケープ変異が生じることが報告されている。これらのエスケープ変異はHBs抗原の検出にも影響を与え、ウイルスが増殖しているにもかかわらずHBs抗原が偽陰性となる例があることも知られている。そのた

め、いくつかのキットでは検出系に polyclonal 抗体もしくは複数の monoclonal 抗体を用いることで偽陰性となるリスクを低減している。また、高感度型のHBs抗原定量系には、変異の入りやすいウイルス粒子の表面ではなく、脂質二重膜内側のエピトープを認識する抗体を使用することにより変異の影響を抑制しているものもある。

新規に開発された高感度型HBs抗原定量系では、界面活性剤で構造エピトープを変性させることで検体内に含まれるHBs抗体の影響を低減し、さらに通常は膜内に内包されているエピトープも露出させることで高感度を得ている系¹⁾ (ルミパルス HBsAg-HQ) と、検出系に生物発光 (ルシフェラーゼ) を用いることで高感度を得ている系²⁾ (BLEIA ‘栄研’ HBs抗原) があり、これまで用いられてきたアーキテクト・HBsAg QTと比較して約10倍の高感度が得られている。これらの高感度型HBs抗原定量系はHBV再活性化の予防や早期診断、核酸アナログ治療の経過観察時における再燃の早期発見など、新たな適応が期待される。しかしその一方で、高感度であるためコンタミネーション等による偽陽性のリスクもあり、検体の取り扱いと測定結果の解釈には十分な注意が必要である。

HBV DNA 測定法

現在、HBV DNAの測定には高感度で測定範囲の広いリアルタイムPCR法が用いられている。国内ではアキュジーンm-HBVとコバスTaqMan HBV「オート」v2.0の2種類が利用可能である (次ページ表2)。これらのキットはターゲットとする領域が異なり、測定可能な範囲も異なっている。HBV DNAの測定系においてはHBVの遺伝子型や変異の影響を受ける可能性があり、複数のプライマーもしくはプローブを用

表1. 現在国内で使用できる主なHBs抗原検出/測定用試薬 (凝集法、イムノクロマト法は除く)

キット名	製造輸入	使用目的	測定原理	抗体 (担体側)	抗体 (標識側)	最小検出感度 (IU/ml)
ステイシア CLEIA HBs抗原	LSI メディエンス	検出	CLEIA	Monoclonal	Polyclonal	0.040
ビトロス HBs抗原 ES	オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス	検出	CLEIA	Monoclonal	Polyclonal	0.066
Eテスト TOSOH II HBsAg	東ソー	検出	FEIA	Monoclonal	Monoclonal	0.050
エンザイグノスト HBsAg 6.0	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス	検出	ELISA	Polyclonal	Monoclonal	0.020
ケミルミ HBs抗原 II	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス	検出	CLIA	Monoclonal	Monoclonal	0.040
エクルーシス試薬 HBsAg II	ロシュ・ダイアグノスティックス	検出	ECLIA	Monoclonal	Polyclonal	0.100
スフィアライト HBs抗原	和光純薬	検出	CLEIA	Monoclonal	Monoclonal	0.150
アーキテクト・ HBsAg QT	アボット ジャパン	測定	CLIA	Monoclonal	Polyclonal	0.05
HISCI, HBsAg	シスメックス	測定	ELISA	Monoclonal	Monoclonal	0.03
BLEIA ‘栄研’ HBs抗原	栄研化学	測定	BLEIA	Monoclonal	Mono/ Polyclonal	0.005
ルミパルス HBsAg-HQ	富士レビオ	測定	CLEIA	Monoclonal	Monoclonal	0.005

表2. HBV DNA測定用試薬

キット名	製造輸入	ターゲット	Primer/ Probe (数)	測定範囲 (log IU/ml)	換算係数 (1 IU/ml =)
アキュジーン m-IIBV	アボット ジャパン	HBs	2/2	1.00 - 9.00	5.82 (copies/ml)
コパス TaqMan HBV「オート」 v2.0	ロシュ・ダイア グノスティックス	IIBc	3/1	1.30 - 8.23	3.41 (copies/ml)

いることによりこれらの影響を抑えている。また、HBV DNA 定量値の単位としてcopies/mlが用いられているが、国際的にはIU/mlを用いるのが一般的であり、今後国内でもIU/mlに移行すると考えられる。copies/mlからIU/mlへの換算は可能であるが、換算係数はキットにより異なるため注意が必要である。

おわりに

HBVには少なくとも10の遺伝子型が知られている。これまで国内の慢性肝炎症例からは遺伝子型BとC、急性感染症例からは遺伝子型Aの株が多く検出されている。しかし近年、これらの株以外にも遺伝子型DやHなど、これまで稀であった遺伝子型も報告されるようになった^{3,4)}。これらの稀な遺伝子型が上記の検査系で、他の遺伝子型と同様に検出可能であるか、また遺伝子型の異なる株の定量値に相関が保たれているかについては、今後の検討が必要である。

参考文献

- 1) Shinkai N, *et al.*, J Clin Microbiol 51: 3484-3491, 2003
- 2) 海嶋照美, 他, 肝臓 57: 42-44, 2016
- 3) Yamada N, *et al.*, World J Gastroenterol 20: 3044-3049, 2014
- 4) 内田茂治, 医学のあゆみ 5: 494-498, 2013

国立感染症研究所ウイルス第二部 加藤孝宣

<特集関連情報>

B型肝炎血清疫学・感染症流行予測事業調査結果 —千葉県

B型肝炎ワクチンは2016(平成28)年10月に、生後1歳に至るまでの間にある者を対象に定期接種が開始される。国は定期接種開始前後の流行状況およびその効果を検証する目的で、2015(平成27)年度から感染症流行予測調査事業に、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体の調査を追加した。千葉県はこの目的に賛同し、これらについて測定を実施した。

材料および方法

血清は、成人層(20歳以上)では、献血で集められた健康人および感染症担当の保健所職員の血清であり、20歳未満では千葉県内病院2施設において、感染症流行予測調査事業の調査対象疾病以外で受診した際に集められたものである。ともに文書による同意を得て7~9月に採血された。年齢群別検体数は、0~4歳群19検体、5~9歳群25検体、10~14歳群28検体、15~19歳群

17検体、20~24歳群6検体、25~29歳群9検体、30~34歳群12検体、35~39歳群15検体、40~44歳群12検体、45~49歳群11検体、50~54歳群9検体、55~59歳群15検体、60歳以上群8検体であり、計186検体を用いた。検査はシーメンス社の「B型肝炎ウイルス表面抗原キット エンザイグノスト®HBsAg6.0」, 「B型肝炎ウイルスコア抗体キット エンザイグノスト®Anti-HBc monoclonal」, 「B型肝炎ウイルス表面抗体キット エンザイグノスト®Anti-HBs II」, を用いて実施した。

結果

HBs抗原: B型肝炎ウイルス(HBV)に感染していると考えられるHBs抗原陽性者(キャリア)はいなかった。

HBc抗体: B型肝炎既往歴のマーカーとして測定されるHBc抗体陽性者は、186名中1名(0.54%)8歳児であった。国立感染症研究所(感染研)の詳細な検査の結果、HBVの遺伝子は検出されなかった。

HBs抗体: HBs抗体は、HBVの感染を防御する働きがあり、HBVに対する免疫ができていることを示す抗体である。抗体価 ≥ 10 mIU/mlを陽性とした場合、31名(16.7%)が陽性であり、このうちワクチン接種者は24名(77.4%)、接種歴不明6名、未接種者1名であった。一方、抗体陰性者は155名(83.3%)であり、未接種者93名、接種歴不明58名であったが、ワクチン接種歴が明瞭にありながら4名(2.5%)は抗体価が陰性と判定された。

年齢群別の抗体保有率は、<http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-graphs/6359-hpv-yosoku-serum2015.html>の通りである。

考察

HBs抗原陽性者はみられなかったものの、過去の感染が疑われるHBc抗体陽性者は1名確認された。「平成27年度感染症流行予測調査実施要領」に従い、検体を感染研ウイルス第二部第五室に送付し検査を依頼した。Sugiyamaらの方法(Hepatology Research 2011; 41: 936-945)による遺伝子検出でHBVの増幅はみられず、「陰性」の判定を受けた。さらにこの1名は、接種時期等の詳細は不明であるが2回のワクチン接種をしており、HBs抗体も保有していた。

HBs抗体陽性者は16.7%であり、その77.4%がワクチンを接種していた。また、ワクチン接種したにもかかわらず抗体が陽性化しない者が4名(2.5%)にみられた。

年齢群別に抗体保有状況を見ると、20歳未満では0~4歳群で、19名中3名が抗体陽性者であり、うち2

名がワクチン接種済み、1名が接種歴不明であった。5～9歳群では、25名中1名が抗体陽性者でありワクチン被接種者（HBc抗体陽性者）であった。以後25歳未満までは抗体保有率は低値であったが、25歳以上では抗体保有率は上昇した。25歳以上の抗体保有についてはワクチン被接種者の増加の効果に加えて、HBV感染者の増加の影響も示唆された。

20歳未満89名のうちワクチン接種歴のある者は4名（4.5%）で、成人の97名中26名（26.8%）と比較しても非常に低率である。今回、20歳未満のワクチン接種者の採血時年齢は、0歳、3歳、8歳、10歳といずれも低年齢であり、1985（昭和60）年6月に開始されたB型肝炎母子感染防止事業およびそれを受け引き続き1986年1月に開催された乳児に対する感染防止事業あるいは日本小児科学会推奨の接種スケジュール¹⁾により、早期にワクチン接種した可能性が示唆された。

B型肝炎の感受性調査は、今回示されたようにHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定することで、有意義な情報が得られるものと考えている。しかしながら、過去の調査等により、陽性者の分布は全国で地域差があると言われている。今回の千葉県のみ調査では、全国の状況を到底反映できるものでない。B型肝炎ワクチンが定期接種化される今こそ全国的な調査が必要であると考ええる。

引用文献

- 1) 公益財団法人日本小児科学会：日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール、2016年7月現在
URL: https://www.jpeds.or.jp/modules/general/index.php?content_id=9

千葉県衛生研究所ウイルス研究室

小川知子 堀田千恵美 平良雅克

追立のり子 秋田真美子 西嶋陽奈

<特集関連情報>

B型肝炎ワクチンの定期接種について

はじめに

B型肝炎はB型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus: HBV）の感染によって引き起こされ、感染者が1歳未満の場合90%、1～4歳の場合は20～50%、それ以上の年齢では1%以下で持続感染状態（キャリア）に移行する¹⁾。そのうち10～15%が慢性肝炎に移行し、さらにそれらの10～15%が肝硬変、肝がんに行進するとされている¹⁾。またHBVは遺伝子レベルでの分類が行われ、A型～J型まで10種類の遺伝子型（ゲノタイプ）が同定され、この遺伝子型には地域特異性があること、慢性化率など臨床経過に違いがあることが知られている²⁾。

世界保健機関（World Health Organization: WHO）ではHBVに関連した肝硬変・肝がんの発生を減少させるため、世界規模でのHBV感染のコントロールを

目指し、1991年にB型肝炎ワクチンのユニバーサルワクチネーションを全世界の国々が実施するよう勧告した。その結果、2014年までに184の国で、乳幼児の予防接種が導入されることとなった³⁾。また接種率80～90%前後のユニバーサルワクチネーションを達成した国では、急性B型肝炎の減少を報告している⁴⁾。

日本におけるこれまでの経緯

1. B型肝炎母子感染防止事業

わが国ではHBVキャリアの新たな発生の根絶を目指し、1985年6月よりB型肝炎母子感染防止事業として、すべての妊婦のHBs抗原検査、HBs抗原陽性の妊婦に対するHBe抗原検査を開始し、1986年にはHBVキャリアから生まれる児を対象として、公費によるHBs抗原検査、B型肝炎ワクチンおよび抗HBs人免疫グロブリン投与を開始した。また、1995年度にHBs抗原陽性の妊婦に対するHBe抗原検査、HBs抗原陽性の妊婦から出生した児に対するHBs抗原検査、B型肝炎ワクチンおよび抗HBs人免疫グロブリン投与の処置は健康保険給付の対象となったことに伴い、助成対象が見直され、HBs抗原検査に係る費用のみが助成対象となった。その後1998年度に、B型肝炎母子感染防止事業は一般財源化された。この事業によって日本の乳幼児におけるHBV感染率は大幅に下がり、母子感染防止事業の開始10年後となる1995年には、母子感染によるHBVキャリア化率は0.26%から0.024%にまで低下している⁵⁾。

2. 国内での水平感染

母子感染防止事業により母子感染によるHBVキャリアは減少してきた一方で、小児において、過去の感染を示すHBc抗体陽性者は、HBs抗原陽性者の数倍以上存在することなどから、B型肝炎ウイルスに曝露する小児が一定程度いるものと考えられる。また、17～21歳においても、同様の傾向がみられる一方で、HBs抗原、HBc抗体の陽性率に小児との大きな差異を認めないことから、幼少期に小児で水平感染が生じている可能性などが考えられている⁶⁾。

B型肝炎ワクチンの定期接種化

1. ワクチン・ギャップ

わが国では、予防接種の副反応の問題等を背景に予防接種行政に慎重な対応が求められてきた経緯から、WHOが推奨しているワクチンが予防接種法の対象となっておらず、他の先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの数が少ない等の、いわゆる「ワクチン・ギャップ」の問題が生じている。B型肝炎ウイルスワクチンは、2012年5月の厚生科学審議会（第22回感染症分科会予防接種部会）等において、「広く接種することがのぞましい」とされたワクチン・ギャップにあてはまる7つのワクチンの一つであり、2013年3月の予防接種法改正の参議院附帯決議において、「定期接種の対象とすることについて検討し、平成二十五年度末まで

に結論を得ること。」とされた。また、2014年3月に告示された「予防接種に関する基本的な計画」においても、ワクチン・ギャップの解消が目標の一つとされた。

2. B型肝炎ワクチンの効果

わが国で薬事法上の承認を受け使用可能なB型肝炎ワクチンは、組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)(一般財団法人化学及血清療法研究所の製造する「ビームゲン」とMSD株式会社が製造する「ヘプタバックス-II」)である。通常3回のワクチン接種が行われ、その効果の持続については個人差があるものの、20年以上続くと考えられている⁴⁾。「ビームゲン」は遺伝子型C由来、「ヘプタバックス-II」は遺伝子型A由来であるが、遺伝子型が異なるワクチンを使用した場合であっても、交差反応が認められていることから、いずれのワクチンを接種しても両方の遺伝子型に有効性が期待される。

また、上述の通り、多くの国や地域で、すべての児を対象としたユニバーサルワクチネーションが、また日本を含むいくつかの国や地域でHBVキャリアから生まれた児を対象としたセレクトイブワクチネーションが実施されている。ユニバーサルワクチネーションはキャリア率の低下および急性肝炎の減少に大きな効果をあげており、わが国においても母子感染防止事業に加え、定期接種としてユニバーサルワクチネーションを導入することについて、厚生科学審議会において議論がなされてきた⁴⁾。

3. B型肝炎ワクチンの定期接種化

これら国内外の経緯から、2016年2月の厚生科学審議会(第8回予防接種・ワクチン分科会)において、B型肝炎ワクチンを2016年10月1日より定期の予防接種に位置付けることが了承され、2016年6月の「予防接種法施行令の一部を改正する政令及び予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の公布について」において、定期の予防接種の対象疾病として、B型肝炎をA類疾病に追加することとなった。接種年齢が若い程、良好な免疫応答が得られることや、小児期における水平感染を予防する目的等から、予防接種の対象者は1歳に至るまでの間にある者(ただし、平成28年4月1日以後に生まれた者に限る)とされた。標準的な接種期間としては、生後2月に至った時から生後9月に至るまでの期間とし、27日以上の間隔を置いて2回接種した後、第1回目の注射から139日以上の間隔を置いて1回接種することとなっている。

参考文献

- 1) B型肝炎ワクチンに関するファクトシート(第11回感染症分科会予防接種部会 資料2)
- 2) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/321-hepatitis-b-intro.html>
- 3) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>

- 4) B型肝炎作業チーム報告書(第6回感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)
- 5) 白木和夫, わが国におけるB型肝炎母子感染防止の経緯とuniversal vaccinationの必要性について, 小児感染免疫 21(2): 149-157, 2009
- 6) B型肝炎ワクチンの技術的検討について(第6回予防接種・ワクチン分科会 資料3)[厚生科学研究(須磨崎班)の研究結果概要]

厚生労働省健康局健康課予防接種室

<特集関連情報>

化学療法施行時のB型肝炎ウイルスの再活性化

はじめに

化学療法を施行する際に、B型肝炎ウイルス(HBV)が再活性化した報告が、近年、散見されている。HBs抗原陽性のいわゆるキャリア/慢性肝炎の患者のみならず、HBs抗原陰性で、HBc抗体またはHBs抗体陽性のいわゆる一過性感染してHBVは排除されたと考えられていた患者(既往感染例)においても、HBVの再活性化は生じている。また、血液腫瘍のみでなく、固形癌の化学療法を行う場合にも生じている。そして、HBVが再活性化し肝障害を起こした症例は、化学療法を中止せざるを得なくなり、時には重症肝炎や劇症肝炎を起こし、生命が脅かされることも多々ある。このHBV再活性化による肝障害は、未然に防ぐことが可能な場合が多く、対応策を熟知しておくことが重要である。

HBV再活性化とは

一般に次のように定義される。

HBs抗原陽性例

- ①HBV DNAが10倍以上の上昇
- ②HBe抗原陰性例で、HBe抗原が陽性化

HBs抗原陰性で、HBc抗体またはHBs抗体陽性例

- ①HBs抗原が陽性化
- ②HBV DNA検出感度以下の例でHBV DNAの陽性化

本邦での化学療法施行例のHBs抗原陽性割合は1～3%、HBs抗体またはHBc抗体の陽性割合は20～30%前後であり、これらの患者ではHBV再活性化のリスクがある。

再活性化の現状

HBs抗原陽性例

あらゆる癌腫や抗癌剤でおおよそ20～50%前後の頻度で報告があり(次ページ表)、そのリスク因子として、男性、若年者、HBe抗原陽性、HBV DNA高用量、乳癌の患者、ステロイドの併用、アンスラサイクリン系の抗癌剤の使用、リツキシマブの使用、リンパ腫の患者などが言われている。

HBs抗原陰性で、HBc抗体またはHBs抗体陽性例

2001年のDerviteらによる悪性リンパ腫に対するリ

表. 化学療法施行時のB型肝炎の再活性化の報告

癌腫	レジメン	再活性化割合		報告者	報告年
HBs抗原陽性例からの再活性化					
乳がん	5-FU+CPA	31%	(19/61)	Yeo W	2004
	CAF, AC, etc	21%	(23/111)	Kim MK	2007
	AC, etc	14%	(18/128)	Sohn BS	2011
肝細胞がん	PIAF	36%	(37/102)	Yeo W	2004
	Everolimus	59%	(13/22)	Dai CY	2011
	Epi+CDDP	34%	(28/86)	Jang JW	2004
消化器がん	Various	7%	(2/29)	Yeo W	2004
頭頸部がん	Various	29%	(5/17)	Yeo W	2004
肺がん	Various	23%	(3/13)	Yeo W	2004
リンパ腫	PACE	73%	(18/25)	Cheng AL	2003
	Various	48%	(13/27)	Lok AS	1991
固形がん	Various	26%	(9/35)	Kondo S	2014
リツキシマブを含む化学療法施行時のHBs抗原陰性、HBc抗体/HBs抗体陽性例からの再活性化					
リンパ腫	Rituximab-CHOP	4%	(2/48)	Koo YX	2011
リンパ腫	Rituximab-CHOP	23.8%	(5/21)	Yeo W	2009
リンパ腫	Rituximabを含む	4.2%	(4/95)	Pei SN	2010
リンパ腫	Rituximabを含む	2.7%	(2/74)	Targhetta C	2008
リンパ腫	Rituximabを含む	15%	(3/20)	Metzler F	2008
リンパ腫	Rituximab+steroidを含む	12.2%	(6/49)	Hui CK	2006
リンパ腫	Rituximab+steroidを含む	7.8%	(21/269)	Kusumoto S	2015
リンパ腫	Rituximab+steroidを含む	9.3%	(14/150)	Hsu C	2012
通常の化学療法施行時のHBs抗原陰性、HBc抗体/HBs抗体陽性例からの再活性化					
リンパ腫	Various	0.8%	(2/245)	Targhetta C	2008
リンパ腫	Various	2.8%	(1/35)	Markovic S	1999
リンパ腫	Various	3.9%	(2/51)	Lok AS	1991
肝細胞がん	MMC+CPT11-TACE	9.3%	(4/43)	Peng JW	2012
固形がん	Various	7.4%	(2/27)	Hagihara S	2012
肝細胞がん	Everolimus	2.9%	(2/69)	Zhu AX	2014
固形がん	Various	0.3%	(1/321)	Kim E	2014
固形がん	Various	2.0%	(7/344)	Furuse J	2015

CPA, cyclophosphamide; CAF, cyclophosphamide+doxorubicin+5-FU; AC, Doxorubicin+cyclophosphamide;

PIAF, Cisplatin+interferon+doxorubicin+5-FU; Epi, Epirubicin; CDDP, Cisplatin;

PACE, Prednisolone+epirubicin+cyclophosphamide+etoposide;

CHOP, Cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisolone; MMC, Mitomycin C;

TACE, transcatheter arterial chemoembolization

ツキシマブ併用化学療法例における症例報告に始まり、リツキシマブによる再活性化の報告の2.7~23.8%, およそ10%前後で報告されている。固形癌の化学療法においては、頻度は少ないものの、0.3~9.3%, およそ数%の頻度で報告されている(表)。HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例は既往感染と考えられ、軽視されがちであるが、やはり注意が必要である。

HBV再活性のガイドライン

HBV再活性化が問題となり、世界各国からガイドラインが発表されている。2007年AASLD Practice Guideline, 2008年NIH Consensus Development Conference Management of Hepatitis B, 2009年EASL Clinical Practice Guideline, 2015年US Food and Drug Administration (FDA), そして、本邦からは2009年免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドラインが発表された(図)。どのガイドラインも趣旨は同様で、化学療法を施行する場合、HBs抗原陽性例は抗ウイルス薬の予防投与を推奨しており、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性の症例は、HBV DNAをモニタリングすることが推奨されている。

HBs抗原陽性例における抗ウイルス薬の予防投与に関するエビデンスは、ラミブジン予防投与の有無を比較したメタアナリシスで有用性が示された。用いる抗ウイルス薬として、ラミブジンとエンテカビル予防

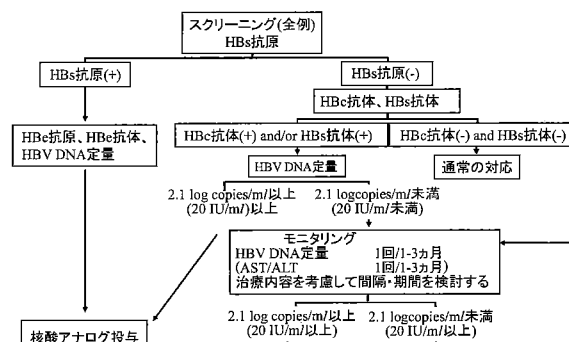


図. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン

投与を比較したランダム化比較試験において、エンテカビルの有用性が報告されており、HBs抗原陽性例には、エンテカビルが推奨されている。

HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例におけるHBV DNAモニタリングの根拠として、HBV DNAが陽性化してから肝障害・肝炎が出現するまでに平均4~5カ月ほど先行すると言われており、HBV DNAを1~3カ月に1回、モニタリングして、HBV DNAが陽性化してから抗ウイルス薬の投与を行っても、肝炎の重症化は予防可能と言われている。

最後に

化学療法施行時のHBVの再活性化は、実際の診療においてあまり経験することがないために、軽視され

がちである。HBV再活性化を起こし、肝障害まで来してしまうと、化学療法の継続が困難となり、劇症化して生命を落としてしまうこともある。しかし、HBV再活性のガイドラインに従ってきちんと対応することで、多くの場合、重篤な肝障害を起こさずに管理することが可能である。化学療法施行時のHBV再活性化対策は患者にも有益であり、しっかり認識して、再活性化の予防に取り組むことが重要である。

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
肝胆膵内科肝胆膵内科長 池田公史

<国内情報>

飲用水からノロウイルスGI.6が検出された食中毒事例 — 福岡県

2016年2月に、福岡県内の飲食店において、飲用水が原因と疑われるノロウイルスによる食中毒事例が発生したので、その概要について報告する。

事例の概要

2016年2月、同一の飲食店を利用した202名のうち174名（発病率86.1%）が嘔吐、下痢、発熱等の症状を呈しているとの報告が管轄保健所にあった。患者は2月3日～18日にかけて当飲食店を利用し、2月5日～19日にかけて発病した（図1）。潜伏期間は30～36時間が最も多かった（図2）。飲物を含めた喫食状況調査では、冷緑茶のオッズ比（15.1, 95%信頼区間: 1.3-174.3）が高いことから、冷緑茶が原因食品として疫学的に推定された。当飲食店では飲用水として井戸水を使用し、冷緑茶の水は蛇口に取り付けた浄水器を通した水を使用していた。浄水器は使用期限内のものを使用し、その濾材は活性炭、中空糸膜、イオン交換体であり、遊離残留塩素等を除去するためのものであった。井戸水の塩素消毒は行われていなかった。

原因の究明

有症者便6検体、従事者便4検体、施設ふきとり5検体、および浄水器を通した井戸水である飲用水1検体のノロウイルスおよび食中毒細菌の検査を実施した。糞便および施設ふきとり検体のノロウイルス検査は影山ら¹⁾の示す、G1SKF/G1SKRおよびG2SKF/G2SKRプライマーを用いたRT-PCR法を用いた。その結果、

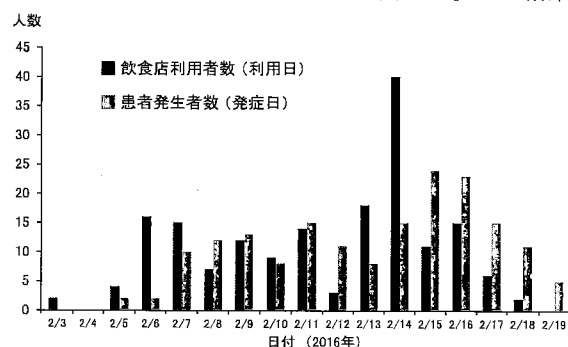


図1. 飲食店利用者数と患者発生数の推移

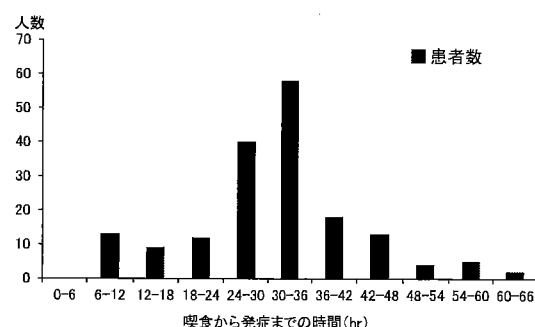


図2. 潜伏期間の分布

すべての糞便（10検体）がノロウイルスGI陽性であった。さらに有症者便1検体および従事者便1検体はノロウイルスGII陽性であった。検出されたPCR産物はダイレクトシーケンス法を用いて塩基配列を決定し、参照株と比較した結果、GI.6およびGII.17に分類された。施設ふきとり検体はすべてノロウイルス陰性であった。

飲用水はまず陰電荷膜吸着誘出法²⁾により濃縮した。飲用水2lをサンプルとして遠心し、上清に塩化マグネシウムを添加、pH3.5に調整後、加圧ろ過により陰電荷膜にウイルスを吸着させ、ビーフエキストラクト液10mlで誘出し、RNAを抽出した。抽出RNAを用いてリアルタイムRT-PCR法により定量した結果、 1.1×10^3 コピー/100mlのノロウイルスGI遺伝子が検出された。また、COG1F/G1SKRおよびG1SKF/G1SKRプライマーを用いたNested RT-PCR法によりノロウイルスGI遺伝子を増幅し、遺伝子型を分類した結果、GI.6に分類された。さらに、糞便および飲用水から検出されたノロウイルスGI.6の塩基配列を比較した結果、比較可能な221塩基は100%一致した。

細菌検査では、糞便および施設ふきとり検体はすべて陰性であった。飲用水は大腸菌群陽性、大腸菌陽性、一般細菌数75/mlであった。

まとめ

本事例は飲用水が原因と疑われるノロウイルスGI.6による食中毒事例であると考えられる。過去にもノロウイルスにより汚染された井戸水が原因で発生した食中毒事例は報告されている^{3,4)}。井戸水使用が多い地域には特に飲用水の衛生管理に対する啓発も必要と考えられた。

参考文献

- 1) Kageyama, *et al.*, J Clin Microbiol 41: 1548-1557, 2003
- 2) ポリオウイルス感染症の実験室診断マニュアル
- 3) 田村, 他, IASR 26: 330-331, 2003
- 4) 徳竹, 他, 感染症誌 80: 238-242, 2006

福岡県保健環境研究所

吉富秀亮 芦塚由紀 中村麻子 小林孝行
濱崎光宏 世良暢之 梶原淳睦

福岡県保健医療介護部保健衛生課

清水良平 岡本健太郎 友枝哲宏
南筑後保健福祉環境事務所
森 一也 松尾寿子

<国内情報>

老人ホームで発生した *Salmonella* Nagoya を原因とする食中毒事例について — 千葉市

近年、サルモネラ属菌による食中毒の発生件数は減少傾向にあるものの、2015年には全国で24件の発生があり、患者数は1,918人¹⁾と1件当たりの患者数が多いことが特徴である。また、食中毒の原因として特定される血清型として最も多いのは *Salmonella* Enteritidis であるが²⁾、その他の血清型の報告は少ない。

今回我々は千葉市内の老人ホームで提供された食事を原因とした、*Salmonella* Nagoya (以下SN) による食中毒事件を経験したのでその概要について報告する。

事件の概要

2016年4月14日、市内老人ホーム職員から、施設利用者の間で感染性胃腸炎が集団発生しているとの届出が保健所にあった。探知の時点で先行発症者はなく、調査の結果、4月12日午前5時30分を初発として4月16日までの間に入所者51人中11人が発熱(10人)、下痢(9人)、嘔吐(1人)などの症状を呈していた。

発症者便8検体、調理従事者便5検体、4月9～11日の保存食61検体、ならびに調理施設ふきとり5検体の合計79検体について細菌およびウイルス検査を実施したところ、発症者便8検体および4月10日夕食の「盛り合わせサラダ」1検体から *Salmonella* O8 群を検出し、血清型別検査でSN(6,8:b:1,5)と同定した。入所者は老人ホーム内給食施設で調理した食事のみを共通して喫食しており、発症者全員が「盛り合わせサラダ」を喫食していたことから、千葉市保健所は、4月19日、当該施設を原因施設とする食中毒事件と断定した。喫食者数は職員1人と調理従事者2人を含む54人で、発症率は20.4%であった。また、「盛り合わせサラダ」を喫食してから発症するまでの潜伏時間は36～134時間であったが(図)、11人中9人は36～62時間の間に集中しており、134時間後に発症した1人については二次感染も疑われた。

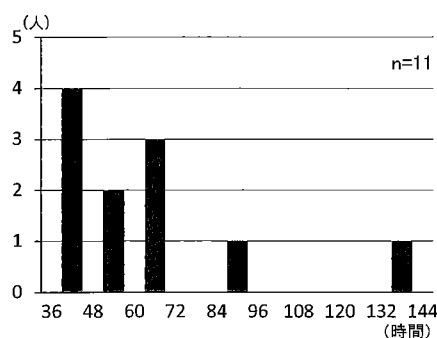


図. 潜伏時間別発症者数

施設調査

調理施設には下処理室および洗浄室が無く、原材料の保管から下処理、調理、盛り付け、洗浄を一区画で実施していた。4月10日夕食の調理には2人が従事しており、そのうちの1人が「盛り合わせサラダ(レタス、トマト、セロリ、ヤングコーン)」と「ごぼうの炒め煮(ごぼう、にんじん、鶏肉)」を担当していた。「ごぼうの炒め煮」の原材料である鶏肉は、サラダ用調理台として使用していたコールドテーブルに保管されており、当該従事者は、トマトおよびレタスの消毒と、鶏肉を冷蔵庫から取り出し加熱する工程を同時に行っていた。施設で使用するエプロンには下処理用、調理用等の区別がなく、また、肉を触る、野菜を消毒する、サラダを盛り付ける等の工程に用いる使い捨て手袋には色分け等の識別をしておらず、工程ごとに手袋を交換していたが、交換時に手洗いを行っていなかった。

以上のことから、原因食品は調理の過程でSNに汚染されたものと推察されたが、当該施設が保存していた原材料は下処理中に切り取った生鮮野菜の不可食部位のみであり、また、肉類や加工品は保存されていなかったことからSNの由来は特定できなかった。

考察

サルモネラ属菌による食中毒の原因として最も多い血清型は *S. Enteritidis* である²⁾が、近年、その発生率は減少傾向で、その他の血清型が増加してきており³⁾、本件においても、食中毒の原因菌としては報告例の少ないSNが検出された。

SNは下痢症患者便から散発して分離されている他⁴⁾、食中毒の原因菌として報告されているが^{5,6)}、自然界での分布には未だ不明な点が多い。今回の事例でも、患者便と「盛り合わせサラダ」からSNが検出されたものの、汚染源の特定には至らなかった。一方で、調理工程において、鶏肉とサラダ用食材の動線が交差していたこと、下処理、調理、ならびに盛り付けに用いられていたエプロンおよび手袋に明確な区別がなかったことなどから、調理過程で汚染された可能性が高いことが推察された。

近年、千葉市内の高齢者入居施設は増加傾向にあり、その多くが中小規模の給食施設を有している。また、高齢者の食中毒は重症化しやすく、今回の事例でも発症者は70～90代で、患者11人中3人が、入院が必要なほどの重篤な症状を呈している。中小規模の調理施設においても大量調理施設衛生管理マニュアル(平成25年10月22日付食安発1022第10号厚生労働省通知)を踏まえた衛生管理が必要不可欠であると思われ、給食施設への衛生指導を引き続き徹底して行うことの重要性が強く感じられた。

参考文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html#4-2> (厚生労働省食中毒統計資料)

- 2) 厚生労働省医薬食品局食品安全部, IASR 30: 206-207, 2009
- 3) 食品安全委員会, 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉におけるサルモネラ属菌～(改訂版), 2012
- 4) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html> (IASR 速報集計表)
- 5) 川森文彦, 他, IASR 21: 243-244, 2000
- 6) 小川博美, 他, 食衛誌 24: 511-512, 1983

千葉市保健所

熊谷智生 水村綾乃 鈴木 智 黒田蘭子
 原田 彩 奥野友哉梨 竹内達哉 沼田一貴
 錦織南美 田中俊光 西村正樹 大塚正毅
 山口淳一

千葉市環境保健研究所

北橋智子 大木旬子 鈴木信一 篠田亮子
 東尾裕江 三枝真奈美 都竹豊茂 山本一重

<国内情報>

牛生肉・牛生レバー規制強化後の牛生肉および牛生レバーを原因とする腸管出血性大腸菌 O157 発生状況

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症は下痢, 血便, 腹痛等の消化器症状を呈する疾患である。EHEC 感染症は重症合併症である溶血性尿毒症症候群 (HUS) および急性脳症を呈する場合, 致死率が高い疾患である¹⁾。わが国における EHEC 感染症の報告数は感染症発生動向調査 (NESID) より年間約3,500～4,500例前後で推移している²⁾。EHEC の O 血清群は約180種類あり, そのうち血清群 O157 の届出 (無症状者を含む) の報告

数は毎年約2,000～3,400例で, EHEC 感染症の中で報告数が最多である。また, EHEC のうち O157 は他の血清群と比べ, 一般的に重症化リスクが高いと言われている³⁾。

2011年5月に発生した焼肉チェーン店における EHEC 広域集団食中毒事件の後, 厚生労働省は2011年10月に生食用食肉の規格基準を改正 (食安発0912第7号 平成23年9月12日) し, 2012年7月に牛生レバー提供の禁止 (食安発0625第1号 平成24年6月25日) を行った。2013年に, これらの対策の効果について報告がなされた⁴⁾。一方で, 曝露機会の分析を実施するためには集団発生の影響をできるだけ少なくする必要がある。先の報告では10症例以上の集積を集団発生として, 10例に満たない集積をすべて散発例として数えたことから, 散発例の発生数を過大評価している可能性が考えられた。本報告では2症例以上の集積をクラスタとして考慮し, クラスタの抽出条件を標準化するなどの評価方法の改善を図った上で, 生食用食肉の規格基準の改正および牛生レバー提供の禁止による効果についてあらためて検討したものである。

方 法

対象期間は2007年第1週～2014年第52週 (2007年1月1日～2014年12月28日) までに医師に EHEC として NESID に届出された EHEC 症例の患者 (有症状者) データ (2015年8月31日時点) を用いた。

疫学的リンクの認められた2症例以上の集積をクラスタとし, クラスタに含まれなかった各症例を散発例とした (表参照)。1つのクラスタまたは散発例を1イベントとしてカウントした。

「牛生肉」および「牛生レバー」の喫食は, 「推定感染源欄」および「備考欄」から「牛生肉」の喫食に関す

表. クラスタの抽出方法

- (1) 集団発生クラスタ①:
 - 1) 同一血清群, 同一VT型別, 同一保健所, 同時期 (診断週が5週以内) の症例をグループ化した
 - 2) さらに以下のいずれかの条件を満たす症例を追加した
 - ① グループ内の症例のいずれかと同一の住居ジョコードまたは電話番号 (※) で, 血清群が同一の症例 (ただし診断週が3週以内)
 - ② 自由記載欄に同一家族に関する記載がある症例
 - 3) 2) のグループのうち, 症例数が10以上のグループをクラスタとした
 また, 3) のクラスタに含まれない症例のうち, 以下の条件を満たす症例をクラスタに追加した
 - ① 同一血清群で同時期 (診断週が5週以内)
 - ② 自由記載欄に記載された内容のうち, 推定感染源 (食品名等) または場所 (地名やレストラン名等) が一致する
- (2) 集団発生クラスタ②:
 - 1) (1) に含まれず, 以下の条件を満たす症例をクラスタとした
 - ① 同一血清群, 同時期 (診断週が5週以内)
 - ② 自由記載欄に以下のいずれかを満たす記載がある
 - a) 推定感染源 (食品名等), 場所 (地名やレストラン名等), 発生日時に関する記載が2つ以上一致する
 - b) 同一保健所で, 保育所または幼稚園内感染に関する記載がある
 - 2) さらに, 以下のいずれかの条件を満たす症例を追加した
 - ① クラスタ内の症例のいずれかと同一の住居ジョコードまたは電話番号 (※) で, 血清群が同一の症例 (ただし診断週が3週以内)
 - ② 自由記載欄に同一家族に関する記載がある症例
- (3) 家族内感染クラスタ:
 - (1)(2) に含まれず, 以下のいずれかの条件を満たす症例をクラスタとした。
 - ① 住居ジョコードまたは電話番号 (※) が同一で, 血清群が同一の症例 (ただし診断週が3週以内)
 - ② 自由記載欄に同一家族に関する記載がある症例

※住居, 電話番号のデータは匿名化して用いた。

る記載と「牛生レバー」喫食に関する記載を抽出した(例:「ユッケ」、「牛たたき」、「牛生肝」等)。なお、否定表現を含む記述が存在する場合は喫食に関する記載から除外した(例:「ユッケは食べていない」)。

血清群O157の「牛生肉」および「牛生レバー」の喫食についてのイベント数の年別推移を算出し、対策前(2007~2010年)と対策後(2011~2014年)で比較した。

結 果

血清群O157患者の症例報告数は2007年が2,347例で最も多く、次いで2010年が1,998例であった(図1-1)。一方、O157患者の症例報告数で最も少なかった年は2012年が1,463例で、次いで2013年で1,648例であった。

O157のイベント数(クラスター数と散発例数の合計)は、最も多かった2007年が1,805件で、次いで2008年が1,639件であった(図1-1)。一方、O157のイベント件数で最も少なかった年は2012年の1,175件で、次いで2011年が1,197件であった。

O157のイベントのうち散発例の件数が最も多かった年は2007年の1,369件で、次いで、2008年が1,278件であった(図1-1)。一方、散発例で最も少なかった年は2012年の943件で、次いで2011年が954件であった。

「牛生肉」または「牛生レバー」の喫食の記載があったO157のイベント数が最も多かった年は2007年の156件で、次いで2008年が153件であった(図1-2)。一方、O157のイベント数が最も少なかった年は2014年

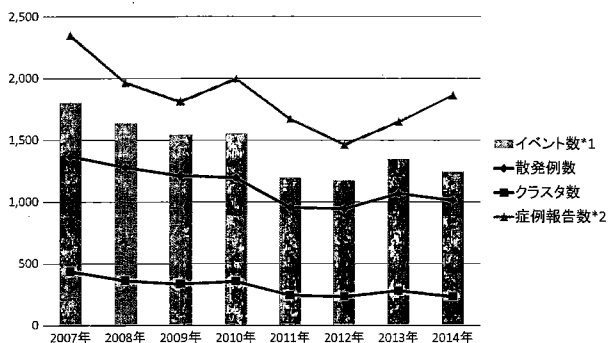


図1-1. EHEC感染症(O157・有症状のみ)の症例報告数およびイベント数の推移、2007~2014年

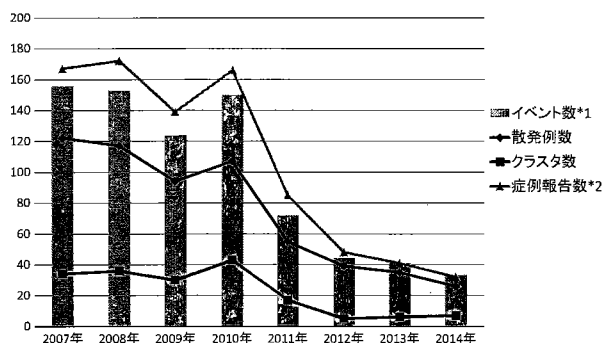


図1-2. EHEC感染症(O157・有症状のみ)牛生肉および牛生レバー喫食の症例報告数およびイベント数の推移、2007~2014年

の33件で、次いで2013年が41件であった。

考 察

「牛生肉」または「牛生レバー」喫食の記載があったO157散発例数は対策実施後に減少した(図1-2)。この傾向は2013年の報告⁴⁾と同様であった。本報告の解析では2~9症例の集団発生をクラスターとして扱ったことから、2013年の報告と比べ各年の散発例数の過大評価が改善された。また、今回の解析ではクラスター(2件以上の集団発生)数の推移を評価できるようになり、牛生肉関連の記載があるO157症例は、散発例数だけでなくクラスター数においても対策実施後に減少していた(図1-2)。

一方で、対策後も「牛生肉」または「牛生レバー」の喫食者が一定数報告されていることから、継続的に「牛生肉」または「牛生レバー」の喫食者によるO157発生報告の状況のモニタリングを行い、リスク評価を行っていくことが重要である。さらに、モニタリングから「牛生肉」または「牛生レバー」喫食者のEHEC感染症届出数の増加の兆しがみられるなどの場合には、対策の強化を実施することが重要であると考えられた。

本報告の一部の解析では自由記載欄のデータを利用した。これらは構造化されたデータではないことから、バイアスが生じている可能性が考えられた。本報告で用いたクラスター数、散発例数推移のモニタリングは、施策の効果を推定したり、流行像の特徴を明らかにしたりする点で有用である。一方で、解析に使用する自由記載欄からのデータのバイアスを少なくするためには届出様式の変更に関して提言を行ったり、調査手法の改善を継続していく必要がある。

謝辞: 本稿をまとめるにあたり、感染症発生動向調査にご尽力いただいている地方衛生研究所、保健所、自治体の感染症所管課所、医療機関の皆様に深謝いたします。

引用文献

- Fontaine O, *et al.*, Diarrhea, Acute. I Diarrhea caused by enterohemorrhagic strains, 181-186, In: David L. Heymann Edit. Control of Communicable Disease Manual, 19th Edition. Washington DC, American Public Health Association, 2008
- 国立感染症研究所, 腸管出血性大腸菌感染症 2016年4月現在, IASR 37 (5): 85-86, 2016
- Gould LH, *et al.*, Clin Infect Dis 49 (10): 1480-1485, 2009
- 柳楽真佐実, 他, IASR 34 (5): 129-130, 2013

国立感染症研究所感染症疫学センター

高原 理¹⁾ 田代直樹²⁾ 山村美優²⁾ 捧 建蔵²⁾

加納和彦 八幡裕一郎 齊藤剛仁 高橋琢理

有馬雄三 砂川富正 大石和徳

¹⁾東京海洋大学大学院食品安全流通管理専攻

²⁾北里大学薬学部

＜国内情報＞

麻疹排除状態における輸入麻疹発生時対応の経験－茨城県

概 要

モンゴルから帰国した0歳児が麻疹を発症した。患者は診断がつくまでに医療機関を延べ4回受診していた。当所は、接触者に対し積極的疫学調査、緊急ワクチン接種等の説明および健康観察を実施し、二次感染者なく終息に至った。この事例における対応について報告する。

症 例

0歳11か月男児。2016年3月半ば～5月4日までモンゴルに渡航。帰国日より発熱・咳嗽発症し、A病院救急外来受診。6日B医院受診。発疹出現。7日A病院救急外来受診。発熱・咳嗽・発疹の症状続く。9日A病院受診、麻疹疑いとして入院。10日当所あて検査依頼あり、PCR陽性で麻疹と確定診断された。

対 応

まず、患者調査を実施。基礎疾患はなく、麻疹ワクチン未接種。保育所等での集団生活はしていない。同居者は3名で、患者の発症日以後に自宅への訪問者はなく、外出は医療機関受診のみであった。また、モンゴルからの帰国便名を聴取した。次に接触者調査として、同居家族について調査し、A病院およびB医院に対し接触者のリストアップを依頼した。また、医薬品卸業者へワクチンと免疫グロブリンの在庫状況を確認した。さらに、感染症情報メール・感染症情報収集システムコメント欄・当所ホームページを用いて管内医療機関および市、保育所、幼稚園、学校職員および一般市民に対し、麻疹患者発生の情報を発信し、注意喚起および定期ワクチンの接種勧奨を行った。

結 果

家族3名に有症状者はなく、記憶ではワクチン接種を1回受け、麻疹の罹患歴もあるとのこと。よって全員を健康観察対象者とした。A病院での接触者は、職員13名と患者および同伴者37名であり、B医院での接触者は、職員5名と患者および同伴者22名であった。A病院の受診は3回とも時間外であり、患者数が限られていたこと、B医院では発熱者は診察直前まで自家

用車内待機という体制が図られていたことから、比較的接触者は小規模であった。両医療機関に対し「医療機関での麻疹対応ガイドライン第六版」に基づく職員への対応を依頼した(表)。患者および同伴者合計59名については、当所および対象者住所地管轄の4保健所が調査を行った。1歳以上での2回のワクチン接種記録がある者2名・抗体価基準値以上(「医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版」による)の記録がある者3名・その母から出生した6か月未満児1名については免疫ありと判断した。1歳未満のワクチン未接種者7名・記憶によるワクチン接種2回の2名・1回の12名・不明者等16名に加え、第2期定期接種対象年齢未満のワクチン接種記録1回の16名の計53名を健康観察対象者とし、麻疹ワクチンや免疫グロブリン製剤についての情報提供を行い、3名が緊急ワクチン接種を実施した。なお、定期接種対象年齢の未接種者はいなかった。健康観察対象者には、電話で健康状態の確認を行い、麻疹の症状について説明し、有症状時には麻疹患者接触者であることを事前に医療機関へ連絡のうえ受診するよう伝えた。3週間の健康観察期間中、3名に発熱もしくはカタル症状がみられ、麻疹PCR検査を実施したが、いずれも陰性であった。

5月23日、A病院において患者の診察にあたった医師2名に発熱やカタル症状が出現したことを探知した。両名は当初抗体ありと判断され、健康観察対象外であった。1名はカタル症状出現後も数日間勤務し、診察患者だけでも44名と接触していた。両名とも外部職員で、記録によるワクチン接種歴は1回で、抗体価は基準値未満であったことが判明した。A病院では自院職員のワクチン接種歴および抗体価は管理していたが、外部職員については受け入れ時に確認を求めているものの、徹底はされていなかった。検査の結果、2名ともに麻疹PCR陰性であった。

なお、航空機内接触者については、航空会社の協力が得られず調査不能であった。

最終接触日より4週間後まで新たな麻疹患者の発生はなく、6月4日終息と判断した。

考 察

感染力が極めて強い麻疹の対策として最も有効なのは、発生の予防である。今回感染拡大に至らなかった

表. 接触者(医療従事者)の麻疹対応状況について

No.	1歳以上の予防接種記録	抗体	A病院職員(人)	B医院職員(人)	備考
1	2回	未実施	0	1	健康観察対象外
2	1回	あり	5	0	当初健康観察対象外であったが、のちに3人が抗体価基準値未満と判明しワクチン接種実施
3	1回	基準値未満	2	0	追加接種予定中に本症例が発生し、緊急ワクチン接種実施
4	不明等	基準値以上	6	4	健康観察対象外
計			13	5	

※抗体の基準値は日本環境感染学会「医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版」に基づく

要因として、定期予防接種の接種率を高く維持できていたこと（茨城県：第1期97.4%，第2期94.8%），A病院，B医院ともに平常時の院内感染対策がなされていたことが挙げられる。

また、麻疹患者発生時には迅速な対応が求められるが、今回、初発患者発生直後よりA病院と連携し、臨時院内感染対策委員会に当所も参加し、情報の共有、対応の確認を行うことができた。「医療機関での麻疹対応ガイドライン（第六版）」には最も重要な事項として、医療機関職員の麻疹ワクチン接種歴および抗体価を記録により確認する必要性が記載されている。今回、医療機関、保健所ともにその確認を徹底しなかったため、一時感染拡大の危機に瀕した。

本症例を経験し、海外輸入例からの感染拡大を防ぎ、排除国を維持するためには、平常時の対応が重要であると実感した。2回の予防接種を確実に実施し、記憶ではなく記録によるワクチン接種歴や抗体価の確認を行うことが、感染力の極めて強い麻疹に対抗できる手段であると考ええる。

茨城県つくば保健所健康指導課

本多めぐみ 黒江悦子 大本俊子 児玉麻里

<国内情報>

アジアを中心とする外国人の成人水痘症例の検討

水痘はヘルペスウイルス科の水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の初感染により発症する発熱と発疹を主症状とする疾患であり、不顕性感染は極めて稀である¹⁾。飛沫核・飛沫・接触感染し、その感染性は極めて高い。世界保健機関（WHO）は、全世界で少なくとも年間1億4,000万人が水痘を発症し、4,200人が死亡していると推定している²⁾。水痘はほとんどの場合自然治癒する疾患であるが、成人では水痘の重症化リスクが小児より高いことが知られ、肺炎や髄膜炎を合併することがある¹⁾。水痘ワクチンはわが国で開発された弱毒生ワクチンであるが、1回接種では水痘患者数の減少によるbooster効果の減弱から接種後罹患（break-through varicella）が問題となり、多くの先進国では2回接種が推奨されている³⁾。国際化の進む中で、流行が抑制されていない外国からの持ち込みによる水痘のアウトブレイク発生や外国人コミュニティにおけるその流行には注意が必要である。

国立国際医療研究センター・国際感染症センターでは、2013年1月～2016年6月の3年6カ月間に15例の成人外国人水痘患者を診療した。国籍の内訳はベトナム8例、中国5例、ミャンマー1例、ベルギー1例であり、11例が留学生だった。男性11例、女性4例で、年齢の中央値は19歳（18～35歳）と若年であった。症状出現から受診までは中央値2日（1～5日）で、抗ウイルス薬は13例で投与され、治療薬は5例がアシクロピ

ル、8例がバラシクロビルであった。入院を要したのは2例で、いずれも高熱、著明な倦怠感が入院理由であった。

全15例のうち、ベトナム人7例と中国人1例は同一の語学学校に通う18～23歳の留学生であり、学生寮で共同生活をしていた。このアウトブレイクでは、発端者の発生から2カ月間に7人が水痘を発症した。留学生はいずれも母国語しか話せなかったため、学校や学生寮での感染予防の徹底を促し、速やかな曝露後予防を勧めるのに難渋した。詳細な聴取の結果、学生寮に暮らす外国人留学生は全部で83人、このうち水痘罹患歴があるのは30人、ワクチン接種歴があるのは6人だったが、曝露後予防内服および予防接種は施行できなかった。そのほか、中国人夫婦間での感染2例、自身の子供からの感染2例、ベルギー人観光客の感染例1例であった。全15例のうち、ワクチン接種歴ありと申告したのは1例、確認が取れたのは0例であった。

国際感染症センターでは、水痘症例の学校や寮に連絡を取り、感染対策や曝露後予防について接触者への情報提供に努めてきた。しかし、その後も外国人水痘症例が続いたことを受け、個別の症例への対応に加え、広く留学生と彼らが通う教育機関に向けた啓発活動が必要であると判断した。そのため、2016年5月に新宿区内の日本語学校43校に水痘に関する教育資料を郵送した。

2016年6月時点で、中国、ベトナムのいずれにおいても水痘ワクチンは定期予防接種プログラムの対象となっていない⁴⁾。中国では1998年に水痘ワクチンが承認され、以降任意で接種が行われている⁵⁾。北京では、幼稚園児および小学生での接種率は80%程度であるが⁶⁾、ほとんどは接種回数が1回であり、ワクチン接種者における水痘のアウトブレイクも近年問題となっている⁷⁾。ワクチン接種率については都市と地方で格差が大きく、都市部でも地方出身者では顕著に低いことが分かっており⁸⁾、注意を要する。

また、興味深いことに、温帯地域と熱帯地域では水痘の疫学が大きく異なる。温帯地域では90%以上が10代以前に水痘に感染するが、ベトナムなどの熱帯地域では罹患時期が遅く、多くの成人が水痘に未罹患の状態に残っていることが知られている^{1, 2)}。その理由として、人口密度、温度や湿度によるVZVの感染性の変化、社会的要因（保育園など）が推定されている¹⁾。WHOは水痘初感染の平均年齢が15歳以上の国においては、青年や成人に対する水痘ワクチン2回接種も選択肢になりうるとしている²⁾。当院で経験した語学留学生の水痘アウトブレイクも、こういった背景のもと発生したものと考えられる。

日本における2015年の外国人留学生数は20万8,000人で、このうち92.7%がアジア地域からである。その内訳は中国45.2%、ベトナム18.7%、ネパール7.8%、韓

国7.3%, 台湾3.5%である⁹⁾。現在, 外国人留学生に対する入学前および入学時の健康診断に関する規定はなく, 各教育機関が独自に行っている。日本は水痘ワクチンが定期接種でない国や, 水痘罹患年齢の高い国から多くの留学生を受け入れており, 外国人留学生はコミュニティの中で濃厚な接触があり, 感染が拡大しやすいと想定される。外国人留学生の来日前にワクチン接種歴や罹患歴を確認し, 必要に応じてワクチン接種を求めることを徹底すべき時に来ていると言えるだろう。

参考文献

- 1) Heininger U, Seward JF, Lancet 2006; 368 (9544): 1365-1376
- 2) WHO, Weekly Epidemiological Record, Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper 2014 [Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>]
- 3) 国立感染症研究所, 水痘ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版), 2010
- 4) WHO, WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system, 2016 global summary 2016 (cited 2016 31st May) [Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary]

- 5) Wang Z, *et al.*, Vaccine 2013; 31 (37): 3834-3838
- 6) Zhang X, *et al.*, Vaccine 2014; 32 (29): 3569-3572
- 7) Lu L, *et al.*, Vaccine 2012 30 (34): 5094-5098
- 8) Sun M, *et al.*, Vaccine 2010; 28 (5): 1264-1274
- 9) 日本学生支援機構, 平成27年度外国人留学生在籍状況調査結果 2016 [Available from: http://www.jasso.go.jp/about/statistics/intl_student_e/2015/index.html]

国立国際医療研究センター病院

国際感染症センター

高谷紗帆 忽那賢志 片浪雄一 山元 佳

竹下 望 早川佳代子 堀 成美 大曲貴夫

<国内情報>

感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況, 2014年第38週~2015年第53週

アシネトバクターは土壌や河川水などの自然環境中に生息する環境菌であり, 院内や医療器具等の環境中で長期間生存できる。アシネトバクターには多くの種類があるが, 人の感染症例からは *Acinetobacter baumannii* が最も多く検出される。通常は感染防御

表. 薬剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症の属性、症状、検体、菌種、感染原因・感染経路別報告数 (2014年第38週~2015年第53週)

	2014年(n=15)	2015年(n=37)
患者属性		
診断時の年齢中央値(範囲)	68歳(35歳-89歳)	75歳(0歳-94歳)
男性	13(86.7%)	23(62.2%)
65歳以上	11(73.3%)	27(73.0%)
症 状		
肺炎	7(46.7%)	19(51.3%)
菌血症・敗血症	1(6.7%)	4(10.8%)
尿路感染症	0(0.0%)	2(5.4%)
腹膜炎	1(6.7%)	0(0.0%)
胆管炎	0(0.0%)	1(2.7%)
肺炎・敗血症	1(6.7%)	1(2.7%)
肺炎・尿路感染症	1(6.7%)	0(0.0%)
菌血症・その他	0(0.0%)	1(2.7%)
尿路感染症・その他	0(0.0%)	1(2.7%)
その他	4(26.7%)	8(21.6%)
検 体		
喀痰	9(60.0%)	25(67.6%)
血液	2(13.3%)	6(16.2%)
尿	1(6.7%)	3(8.1%)
胸水	0(0.0%)	1(2.7%)
膿	0(0.0%)	1(2.7%)
血液・喀痰	1(6.7%)	0(0.0%)
その他	2(13.3%)	1(2.7%)
菌 種		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6(40.0%)	27(73.0%)
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1(6.7%)	1(2.7%)
不適切な記載	6(40.0%)	6(16.2%)
記載なし	2(13.3%)	3(8.1%)
感染原因・感染経路		
以前からの保菌	7(46.7%)	12(32.4%)
院内感染	2(13.3%)	5(13.5%)
医療器具関連感染	1(6.7%)(尿路カテーテル)	5(13.5%) ¹⁾
手術部位感染	1(6.7%)	0(0.0%)
以前からの保菌・院内感染	1(6.7%)	2(5.4%)
以前からの保菌・医療器具関連感染	1(6.7%)(人工呼吸器)	1(2.7%) ²⁾
以前からの保菌・その他	0(0.0%)	1(2.7%)
院内感染・医療器具関連感染	0(0.0%)	3(8.1%) ³⁾
その他	2(13.3%)	8(21.6%)

1)(人工呼吸器3、尿路カテーテル1、その他1)

2)(尿路カテーテル)

3)(人工呼吸器1、中心静脈カテーテル1、その他1)

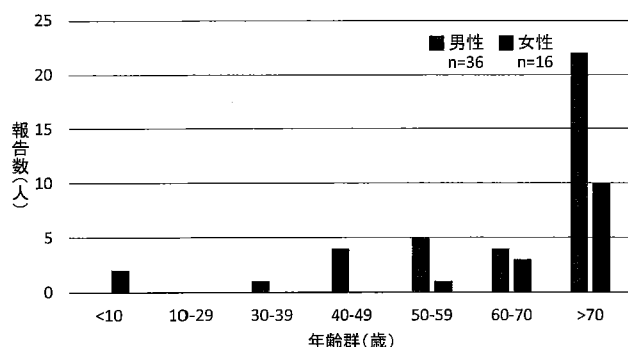


図. 薬剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症の性別・年齢別報告数 (2014年第38週～2015年第53週)

機能の低下した患者や、抗菌薬長期使用中の患者に日和見感染し、肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や外傷部位の感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症など、多彩な感染症を起こす。感染症法に基づく感染症発生動向調査では、2011年2月1日より5類定点把握疾患であったが、2014年9月19日より5類全数把握疾患となった。届出基準の変更はなく、臨床的特徴を有する者を診察した結果、通常無菌的であるべき検体からアシネトバクター属菌が分離・同定され、かつイミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンのすべてに対して耐性であることが確認された場合、もしくは通常無菌的でない検体からの分離菌が上記3剤に耐性でかつ感染症の起炎菌と判定された場合であり、7日以内に届出の必要がある。なお、薬剤耐性アシネトバクター（以下、MDRA）の定義は国際的に統一されたものではなく、本定義は本邦独自のものである。

本稿では、2014年第38週（2014年9月19日）～2015年第53週（2016年1月3日）までの届出内容について報告する。2016年1月6日現在、上記期間に計52例の届出があり、年別では2014年15例、2015年37例であった（前ページ表）。男性が36例（69.2%）であり、診断時の年齢中央値は73歳（範囲0-94歳）、70歳以上が32例（61.5%）を占めた（図）。また、届出時点での死亡例は2例であり、それぞれ64歳の女性と75歳の男性であった。都道府県別の届出数では東京都が16例（30.8%）と最も多く、次いで千葉県、神奈川県各7例（13.5%）であった。

感染症の類型（届出票の「4. 症状」で選択または記載されたもの）は、肺炎26例（50.0%）と最多で、次いで菌血症・敗血症5例（9.6%）、尿路感染症2例（3.8%）であった。2種類のタイプの記載があったものは5例（9.6%）あり、肺炎・敗血症2例、肺炎・尿路感染症1例、菌血症・その他1例、尿路感染症・その他1例であった。検体については喀痰が34例（65.4%）と最多で、次いで血液8例（15.4%）、尿4例（7.7%）であった。2種類（血液・喀痰）の検体の記載があったのは1例（1.9%）であった。菌種については、菌種名が正し

く記載されていたものは35例（67.3%）であり、そのうち *Acinetobacter baumannii* が33例（94.3%）とほとんどを占め、*Acinetobacter iwoffii* 2例（5.7%）であった。一方、52例中、菌種名が不適切な記載であったもの（例：*Acinetobacter* sp., 多剤耐性アシネトバクター）は12例（23.1%）あり、記載がないものが5例（9.6%）あった。なお、複数の菌種名が記載されていたものはなかった。薬剤耐性の確認に用いた薬剤について、届出票ではイミペネム、アミカシン、シプロフロキサシン以外の場合には薬剤名を別途記載することとなっている。記載があったのは52例中20例（38.5%）であり、広域β-ラクタム剤31例、フルオロキノロン9例、アミノ配糖体2例であった（重複あり）。MDRAの届出基準を満たし、症状、検体、菌種が特定できた症例は34例（65.4%）であった。

感染原因・感染経路は「以前からの保菌」が19例（36.5%）と最多で、次いで「院内感染」が7例（13.5%）、「医療器具関連感染」が6例（11.5%）であった。複数の感染原因・経路の記載があったのは9例（17.3%）であった。感染地域は、47例（90.4%）が国内で、そのうち東京都が15例（31.9%）と最多で、次いで神奈川県が6例（12.8%）であった。国外は4例（7.7%）で、中国3例、韓国1例であった。国内・国外不明が1例（2.1%）であった。90日以内の海外渡航歴の有無については52例中17例（32.7%）で記載がなく、海外渡航歴の確認が不十分と考えられた。初診から診断までの期間は中央値20日（範囲0-2,696日）、診断から報告までの日数の中央値は1日（範囲0-39日）で、47例（90.4%）は診断から1週間以内に報告されていた。

以上が、発生届の内容に基づく結果であるが、日本におけるMDRA感染症の発生状況を正確に反映していない可能性がある。まず、MDRA感染症が全数届出疾患であるということが、いまだ周知されていない可能性が否定できない。さらに、薬剤耐性菌に関心の高い医療機関や地域などから偏って届出られている可能性がある。また、菌種名が正しく記載されていた症例や、MDRAの届出基準を満たし、症状、検体、菌種が特定できた症例、海外渡航歴が確認できる症例などがいずれも65%程度にとどまっていること等から、届出内容の正確性にも改善の余地があるといえよう。厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）での2014年におけるMDRAの年間報告数（保菌者も含む）は116例と、他の薬剤耐性菌に比べて少ない。日本においてMDRAのまん延を防ぐには、保菌者を含めたJANISでのMDRAの発生状況の把握とともに、感染症発生動向調査については、正確な報告内容で届出がなされるような周知が課題と考えられる。

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

感染症疫学センター

HBs antigen positivity rates among blood donors with no prior blood donation history and among persons who received a viral hepatitis exam in Japan	149	Norovirus GI.6 outbreak associated with drinking water in Fukuoka Prefecture	159
Current situation of acute hepatitis B virus infection in Japan	151	Food poisoning outbreak due to <i>Salmonella</i> Nagoya in a nursing home for the elderly—Chiba City	160
Epidemiology of hepatitis B virus infection among children before the start of routine immunization of hepatitis B virus vaccine in Japan	152	Notifications of enterohemorrhagic <i>E. coli</i> O157 food poisoning attributed to consumption of raw beef/beef liver after enhanced restrictions on raw beef/beef liver	161
Diagnosis of hepatitis B virus infection	154	Emergency response against imported measles after elimination of measles—Ibaraki Prefecture	163
Seroepidemiology of hepatitis B virus infection: National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases—Chiba Prefecture	155	Varicella cases among non-Japanese adults mainly from Asia	164
Introduction of hepatitis B virus vaccine as a routine immunization in Japan	156	Trends in multiple drug-resistant <i>Acinetobacter</i> infections, week 38 of 2014 to week 53 of 2015 in Japan—National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	165
Reactivation of hepatitis B virus during chemotherapy	157		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Acute hepatitis B, April 2006–December 2015

Acute hepatitis B is caused by infection with hepatitis B virus (HBV) of *Hepadnaviridae*. After an incubation period of approximately 3 months, the disease starts with general malaise, flu-like symptoms, anorexia, chills, and vomiting, often followed by brown urine or jaundice. Infection among infants is usually symptomless but often lapses into a carrier state. Infection among adults generally resolves within 1–2 months. However, fulminant hepatitis occurs in 1% of adult cases and approximately 60–70% among them are fatal. A proportion of infants and adult cases who are carriers can develop chronic hepatitis; adults with competent immunity rarely become carriers (see p. 157 of this issue).

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases

HBV infection has been monitored on a monthly basis since 1987 when it was included in the infectious disease surveillance program involving 500 sentinel hospitals in Japan. Upon revision of the Infectious Diseases Control Law in April 1999, HBV infection was included in the category “acute viral hepatitis”, a category IV infectious disease that requires notification of all diagnosed cases. With the amendment of the Infectious Diseases Control Law in November 2003, it was classified as “viral hepatitis (excluding hepatitis A and E)”, a category V infectious disease. A physician who has made the diagnosis of hepatitis B (excluding chronic hepatitis, liver cirrhosis and liver cancer) shall notify the case to the health center within 7 days (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/37/438/de4381.pdf>).

From April 2006 when the notification format was revised to the current form till December 2015, a total of 2,400 cases were reported with the diagnosis of “viral hepatitis (excluding hepatitis A and E)” (as of 27 May 2016). Among them, 1,933 were hepatitis B (81%), 366 were hepatitis C (15%), and 1 was reported as both hepatitis B and C. In addition, there were 100 cases of viral hepatitis attributed to other causes, such as 73 cases of cytomegalovirus infection and 24 cases of the EB virus infection. The annual reported number of acute hepatitis B cases ranged from 174–236 (males: 134–195 cases; females: 34–54 cases) (Fig. 1).

Signs and symptoms: Among a total of 1,933 cases, 1,492 (77%) had liver dysfunction, 1,412 (73%) general malaise, 1,163 (60%) jaundice, 716 (37%) brown urine, 385 (20%) fever, and 315 (16%) vomiting. Other complaints included anorexia, abdominal discomfort, gastric discomfort, and arthralgia, etc. (224 cases, 12%). There were 44 (2%) fulminant hepatitis cases and 10 cases that had deceased at the time of notification.

Gender, age and transmission routes: Among a total of 1,933 cases reported, 1,503 were male and 430 were female (male to female ratio of 3.5; the ratio was ≥ 3 every year except in 2006 when it was 2.5) (Fig. 1). Cases peaked during age 25–29 years in both genders, and there were few patients aged 14 years or younger or 70 years or older (Fig. 2). The suspected transmission route (multiple responses allowed) among the 1,933 cases were: 1,349 cases attributed the infection to sexual contact (70%), 47 cases (28 from male; 19 from female) to puncture/incision by contaminated materials (2.4%), 13 to blood or blood product transfusion, 3 to

Figure 1. Number of acute hepatitis B cases by gender, April 2006–December 2015, Japan

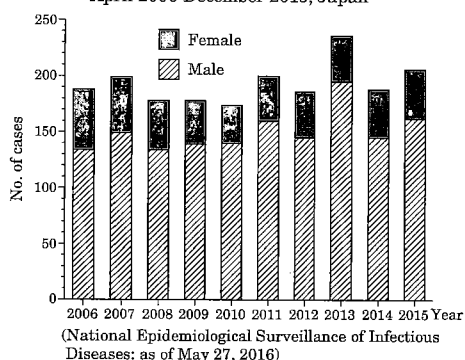
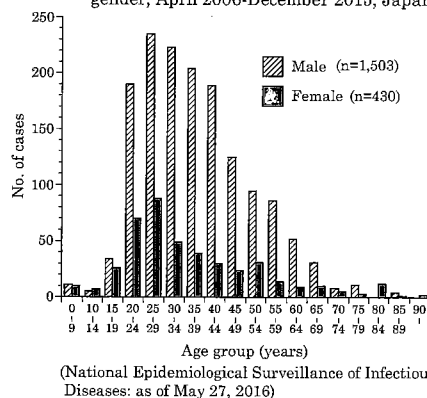


Figure 2. Age distribution of acute hepatitis B cases by gender, April 2006–December 2015, Japan



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

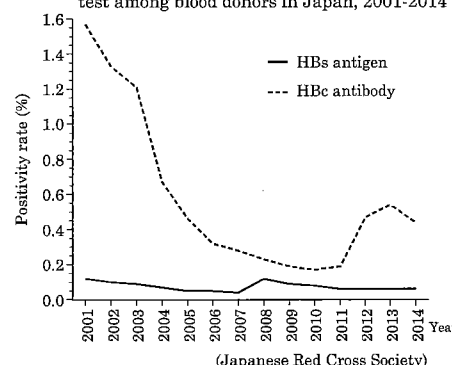
Table. No. of reported acute hepatitis B cases, by prefecture, April 2006-December 2015

Prefecture	No. cases	Per 1,000,000 person-years*	Prefecture	No. cases	Per 1,000,000 person-years*
Hokkaido	29	0.54	Shiga	16	1.16
Aomori	10	0.75	Kyoto	52	2.02
Iwate	5	0.39	Osaka	182	2.11
Miyagi	51	2.23	Hyogo	139	2.55
Akita	18	1.70	Nara	14	1.03
Yamagata	4	0.35	Wakayama	10	1.02
Fukushima	9	0.45	Tottori	1	0.17
Ibaraki	20	0.69	Shimane	15	2.14
Tochigi	23	1.17	Okayama	72	3.80
Gunma	19	0.97	Hiroshima	93	3.33
Saitama	51	0.73	Yamaguchi	5	0.35
Chiba	39	0.64	Tokushima	5	0.65
Tokyo	380	2.96	Kagawa	6	0.62
Kanagawa	99	1.12	Ehime	28	2.01
Niigata	12	0.52	Kochi	16	2.15
Toyama	27	2.53	Fukuoka	95	1.92
Ishikawa	9	0.79	Saga	5	0.60
Fukui	5	0.64	Nagasaki	19	1.37
Yamanashi	19	2.26	Kumamoto	6	0.34
Nagano	39	1.86	Oita	13	1.11
Gifu	12	0.59	Miyazaki	42	3.79
Shizuoka	29	0.79	Kagoshima	15	0.90
Aichi	101	1.40	Okinawa	34	2.50
Mie	40	2.21	Total	1,933	1.55

*2010 Population Census of Japan

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of May 27, 2016)

Figure 3. HBV positivity rate with the serological screening test among blood donors in Japan, 2001-2014



mother-to-child infection, 1 to intravenous drug abuse, and 533 cases to other or unknown transmission route (28%). Among males who attributed the infection to sexual contact (1,091 cases), 715 (66%) attributed to heterosexual contact and 226 (21%) to homosexual contact (20 cases among them had both homosexual and heterosexual contacts). No clear response was obtained from 170 cases. Among 258 females who attributed the infection to sexual contact, most were attributed to heterosexual contact (231 cases, 90%); 27 cases responded as unknown infection route. Cases attributed to sexual contact peaked at age 25-34 years for males and 20-29 years for females. Suspected places of infection were mostly in Japan (1,786 cases, 92%). There were 127 cases suspected to have been infected abroad (7%), 11 cases suspected to have been infected domestically or abroad, and the information was unknown for 9 cases. Respectively, 69% (1,234/1,786) of domestic cases and 83% (105/127) of cases believed to have been infected abroad were suspected to have been sexually acquired.

Notifications by prefecture: Among the total of 1,933 cases, cases were reported from all 47 prefectures. Prefectures that reported the greatest number of cases were Tokyo (380 cases), Osaka (182 cases) and Hyogo (139 cases). There were 13 prefectures that reported fewer than 10 cases (Table). A total of 733 medical facilities reported acute hepatitis B cases; 8 medical facilities (1.1%) reported at least 20 cases and 407 medical facilities (56%) reported a single case.

Laboratory diagnosis: Among the 1,933 cases, 1,921 (99%) were diagnosed by anti-HBc IgM detection and 16 cases by the PCR method (13 cases in combination with the IgM test) (see pp. 149 & 154 of this issue). Among those with genotype information since 2013, HBV genotype A was detected in 164 cases (49%), genotype B in 65 cases (20%), and genotype C in 104 cases (31%) (see p. 151 of this issue).

Screening of blood for transfusion

In the late 1960's, as a measure of prevention against transfusion-associated hepatitis, Japan replaced transfusion blood from blood that was sold to that which was donated, and in 1972, introduced HBs antigen screening. Since 1989, blood for transfusion or blood products for plasma fractionation partitions has been tested for both HBs antigen and HBc antibody (Fig. 3). In 2008, the chemiluminescent enzyme immunoassay was introduced, and in 2012, a higher standard for test criteria was introduced. These practices increased the detection sensitivity, and resulted in the increased detections of HBs antigen positive specimens in 2008 and that of HBc antibody positive specimens in 2012 (Fig. 3). Furthermore, since October 1999, all HBV sero-negative donated blood samples have been screened by the nucleic-acid-based test (NAT) for the HBV genome, which greatly shortened the (post-infection antigen-/antibody-negative) "window" period.

Prevention of mother-to-child HBV infection

The "Mother-to-child HBV transmission prevention program" was initiated in June 1985, which resulted in the marked reduction of HBV carriers among children. From October 2016, HBV vaccine will be introduced as a routine pediatric vaccination, which will contribute to the prevention of horizontal transmission of HBV (see pp. 152, 155 & 156 of this issue).

Further remarks

In recent years, 170-240 acute hepatitis B cases have been reported annually. While blood transfusion-related cases have decreased, sexually transmitted cases now comprise nearly 70% of the total cases reported. Awareness of sexual transmission of HBV infection should be raised among age groups at risk, i.e., those in their 20s and early 30s.

As jaundice was absent in 40% of the reported acute hepatitis B cases, there may be many HBV-infected persons unaware of their own infection, who may only realize their infection when liver dysfunction is detected from a liver function test. It is recommended that people receive a liver function test when possible.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111