

千葉市内の飲食店を 原因施設とするA型肝炎 ウイルス食中毒事例

千葉市環境保健研究所 健康科学課 ウイルス班

横井 一、田中 俊光、小林 圭子

A型肝炎ウイルス(HAV)

✓ピコルナウイルス科 ヘパトウイルス属

✓直径27nm(エンベロープ持たない)

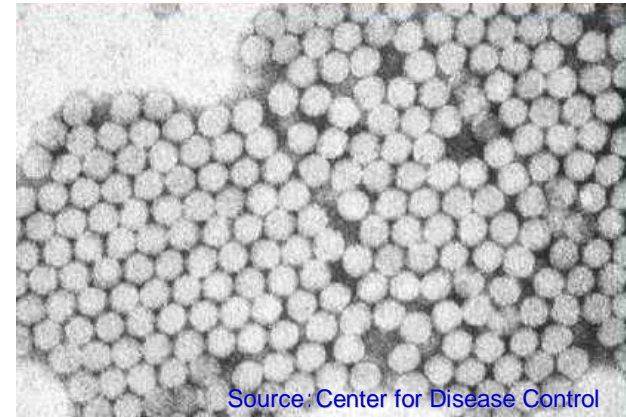
✓プラス鎖RNA(全長約7,500塩基)

✓感染経路は経口(糞口感染)

食品を介した感染(加熱不足、調理従事者)
人から人への感染(家族内、学校、福祉施設)

✓常温、低pHに対して安定

✓85℃、1分で不活化



A型肝炎の臨床症状

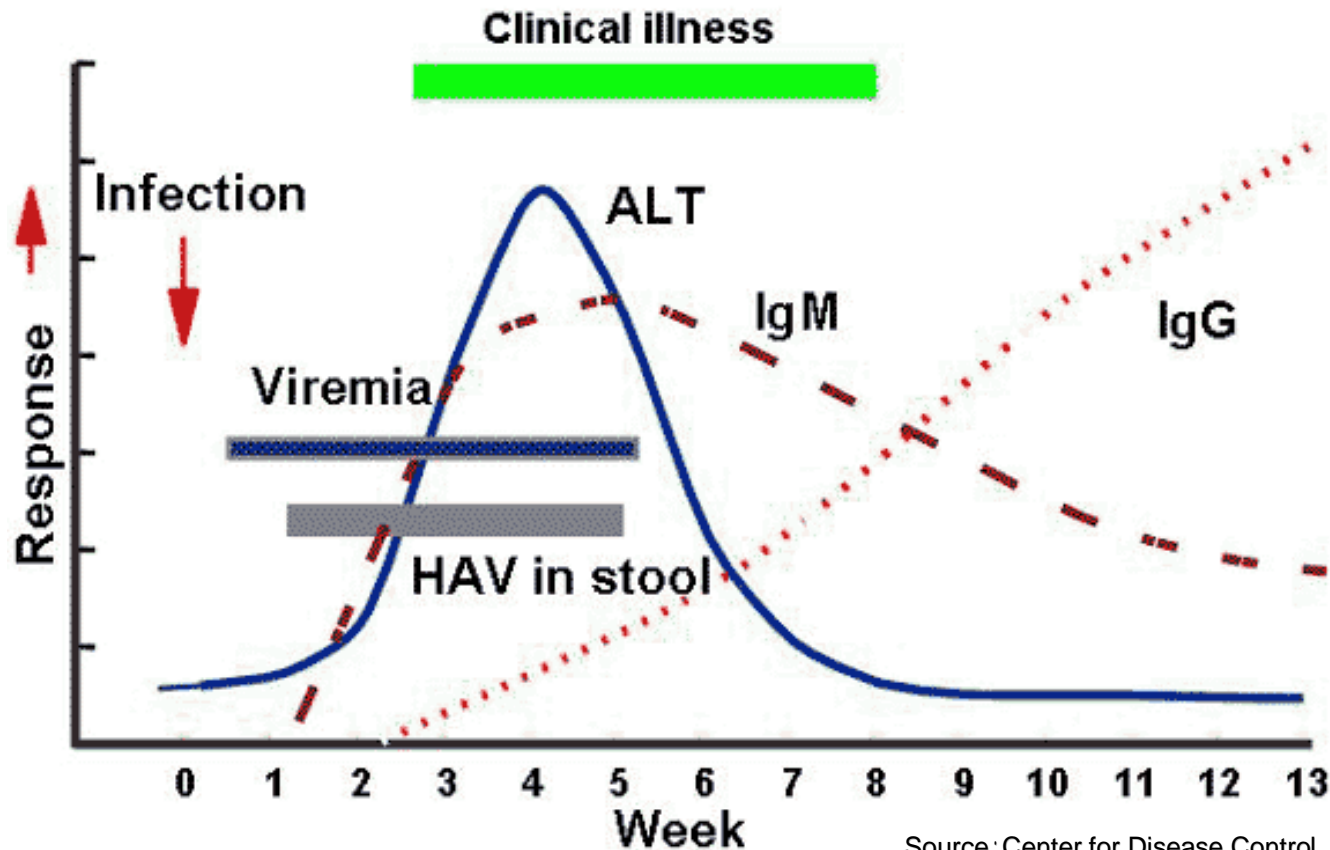
1. 小児では、不顕性感染または軽症

- ✓ 黄疸は10%以下

2. 成人では、顕性感染

- ✓ 38 以上の発熱
- ✓ 著しい全身倦怠感
- ✓ 黄疸(40～70%)
- ✓ 肝腫脹、黒色尿、白色便

A型肝炎の臨床経過



Source: Center for Disease Control

- ・潜伏期: 2 ~ 4週間
- ・感染後2週間以降から糞便中にHAVを排出
- ・発症時に排出量はピーク

✓ 発症前から患者便に多量のウイルスが排出される

経口感染に必要なHAV量は 静脈注射の $10^{4.5}$ 倍である

The Journal of Infectious Diseases 2002; 185; 1668-71

CONCISE COMMUNICATION

Relative Infectivity of Hepatitis A Virus by the Oral and Intravenous Routes in 2 Species of Nonhuman Primates

Robert H. Purcell,¹ Doris C. Wong,¹ and Max Shapiro²

¹Hepatitis Viruses Section, Laboratory of Infectious Diseases,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National
Institutes of Health, Bethesda, and ²Bioqual, Rockville, Maryland

Hepatitis A virus (HAV) is naturally transmitted by the fecal-oral route but can also be transmitted intravenously. To determine the relative infectivity of these 2 routes, an infectivity titration of a standard challenge pool of virulent HAV was performed in tamarins and chimpanzees. In both species, 1 oral dose of HAV was equivalent to $10^{4.5}$ intravenous doses. These findings have relevance for attempts to develop live, attenuated HAV vaccines that can be administered orally.

HAVによる食中毒の特徴

✓ 潜伏期間が長い

ウイルス株の分子疫学的解析

原因究明(感染源の共通性など)に有用

感染拡大の防止に貢献

感染源や感染経路の特定が困難

✓ 発症前から患者便に多量のウイルスを排出
感染拡大のリスクが高い
(気付かないうちにウイルスを拡散させる)

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	

1 . 原因施設の特定

2 . H A V 遺伝子の検出

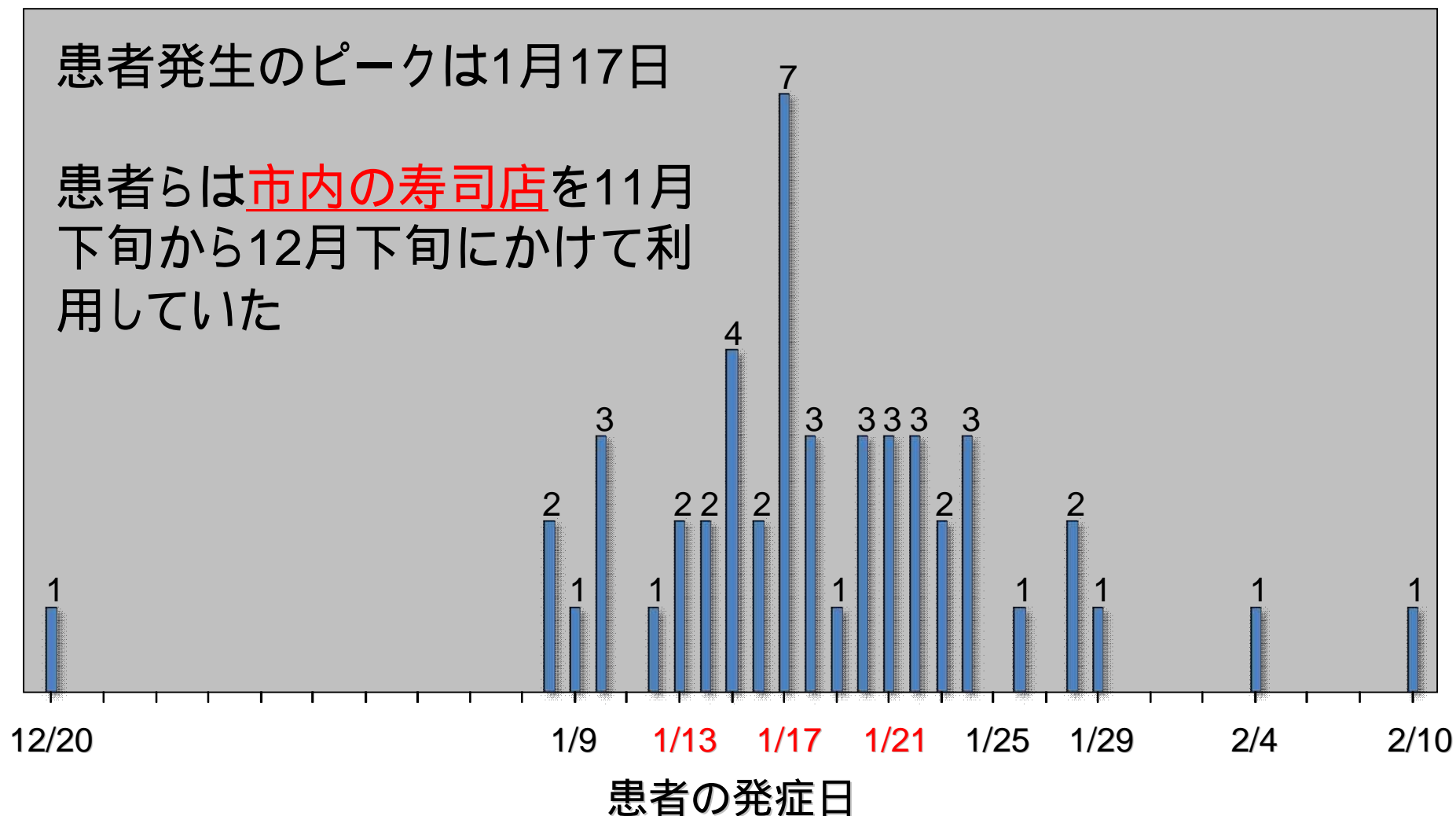
3 . 分子疫学的解析

4 . 食品等の汚染経路

発生の探知 (A型肝炎の発生届)

- (1) 2011年1月21日、4件のA型肝炎発生届を受理
- (2) 同一感染源 (食品や井戸水等) による集団発生を疑い調査を開始
- (3) その後、複数の市内医療機関からA型肝炎発生届を受理
- (4) 千葉市外を含めて患者数は合計49名

患者発生は2011年1月中旬に集中

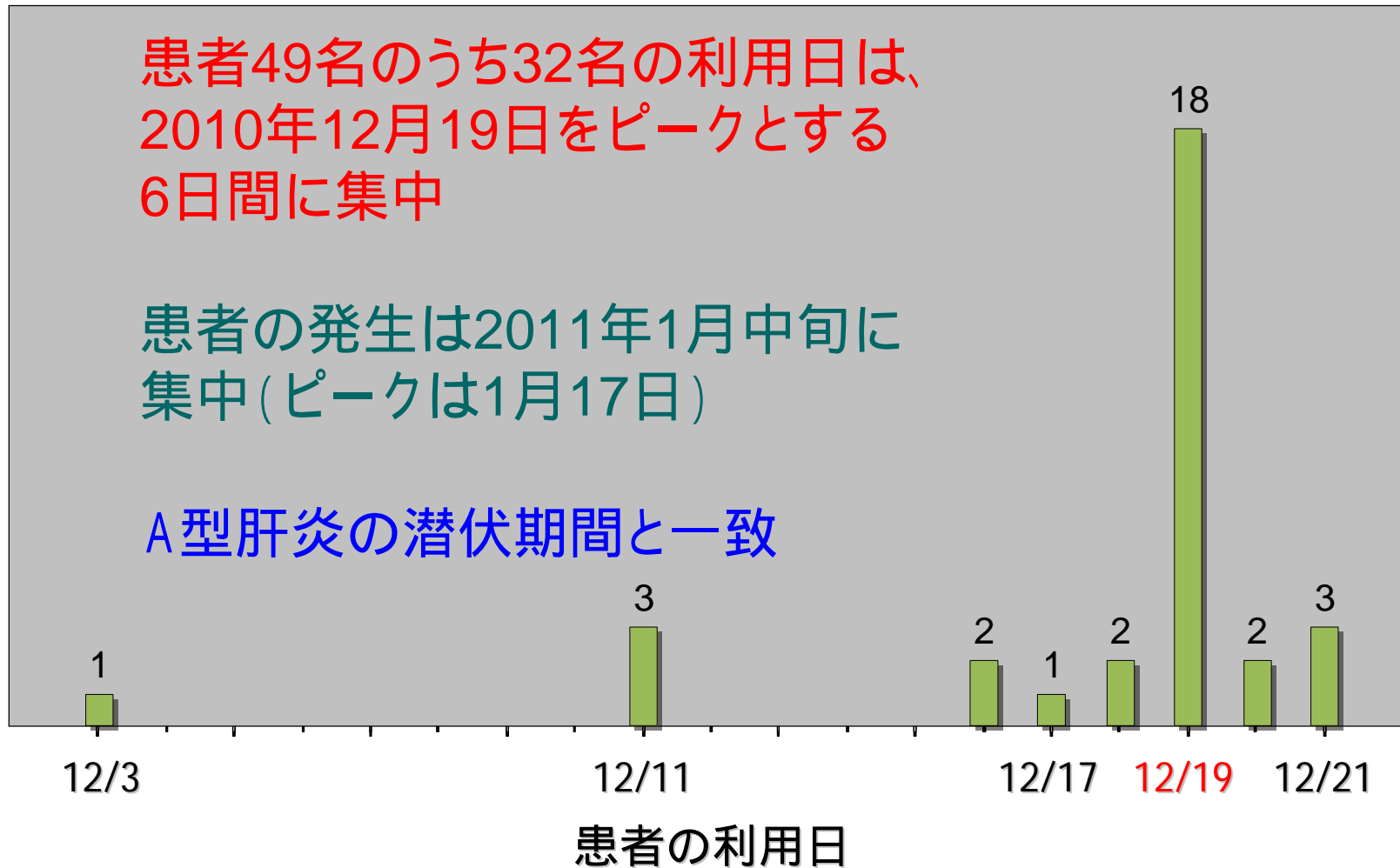


寿司店の利用状況

患者49名のうち32名の利用日は、
2010年12月19日をピークとする
6日間に集中

患者の発生は2011年1月中旬に
集中(ピークは1月17日)

A型肝炎の潜伏期間と一致



原因施設は千葉市内の寿司店

(1) 患者49名が利用

✓2010年11月下旬から12月下旬にかけて利用

(2) 潜伏期間は、22日～61日(平均32.6日)

(3) 患者の症状は、A型肝炎と一致

✓発熱、全身倦怠感、黄疸、肝機能異常、食欲不振

(4) 原因食品は寿司(推定)

✓2010年11月下旬から12月下旬に調理、提供された寿司

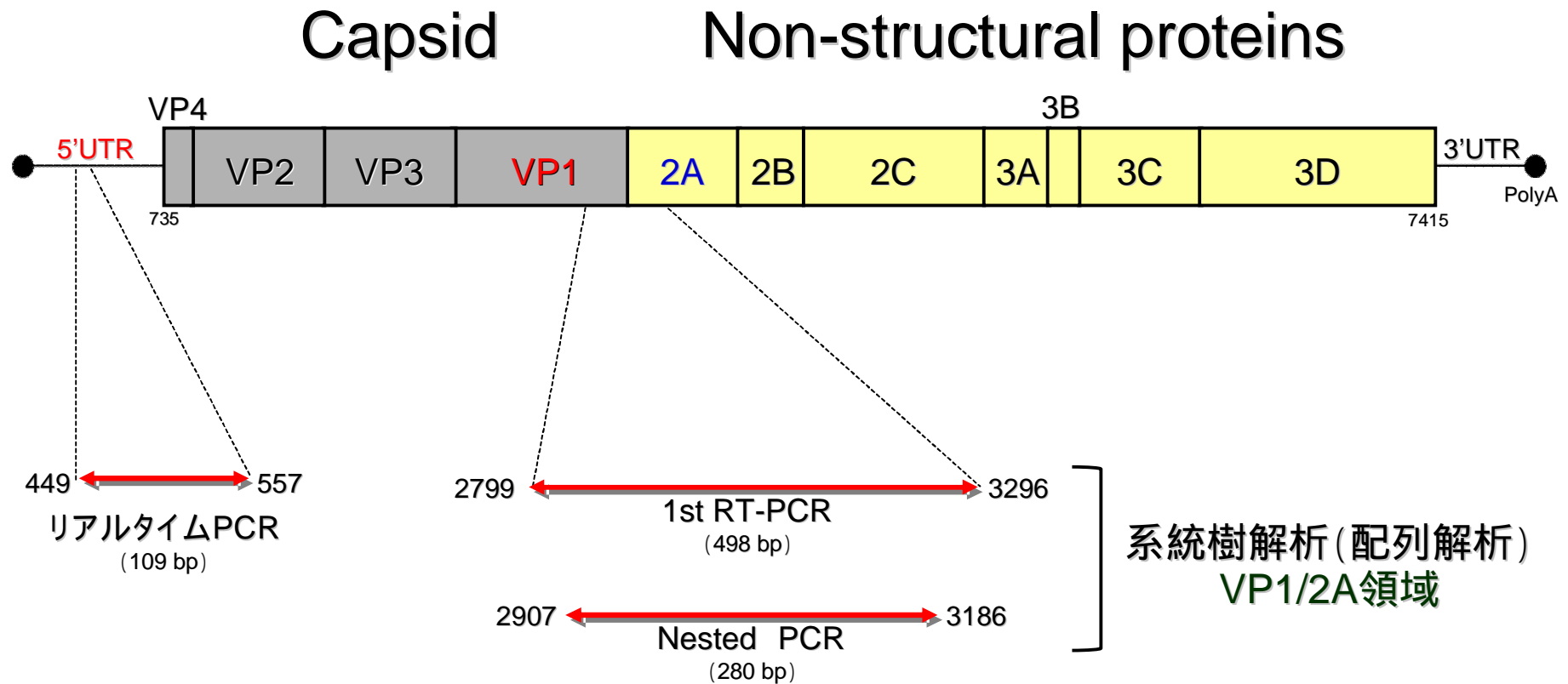
1. 原因施設の特定

2. HAV遺伝子の検出

3. 分子疫学的解析

4. 食品等の汚染経路

HAV遺伝子のPCR増幅部位



厚労省通知(平成21年12月1日付 食安監発 第1201第2号)に準拠

搬入検体

1 糞便検体 (93検体)

- ✓ 患者 (市内33検体)
- ✓ 患者家族 (26検体)
- ✓ 従事者便 (34検体)

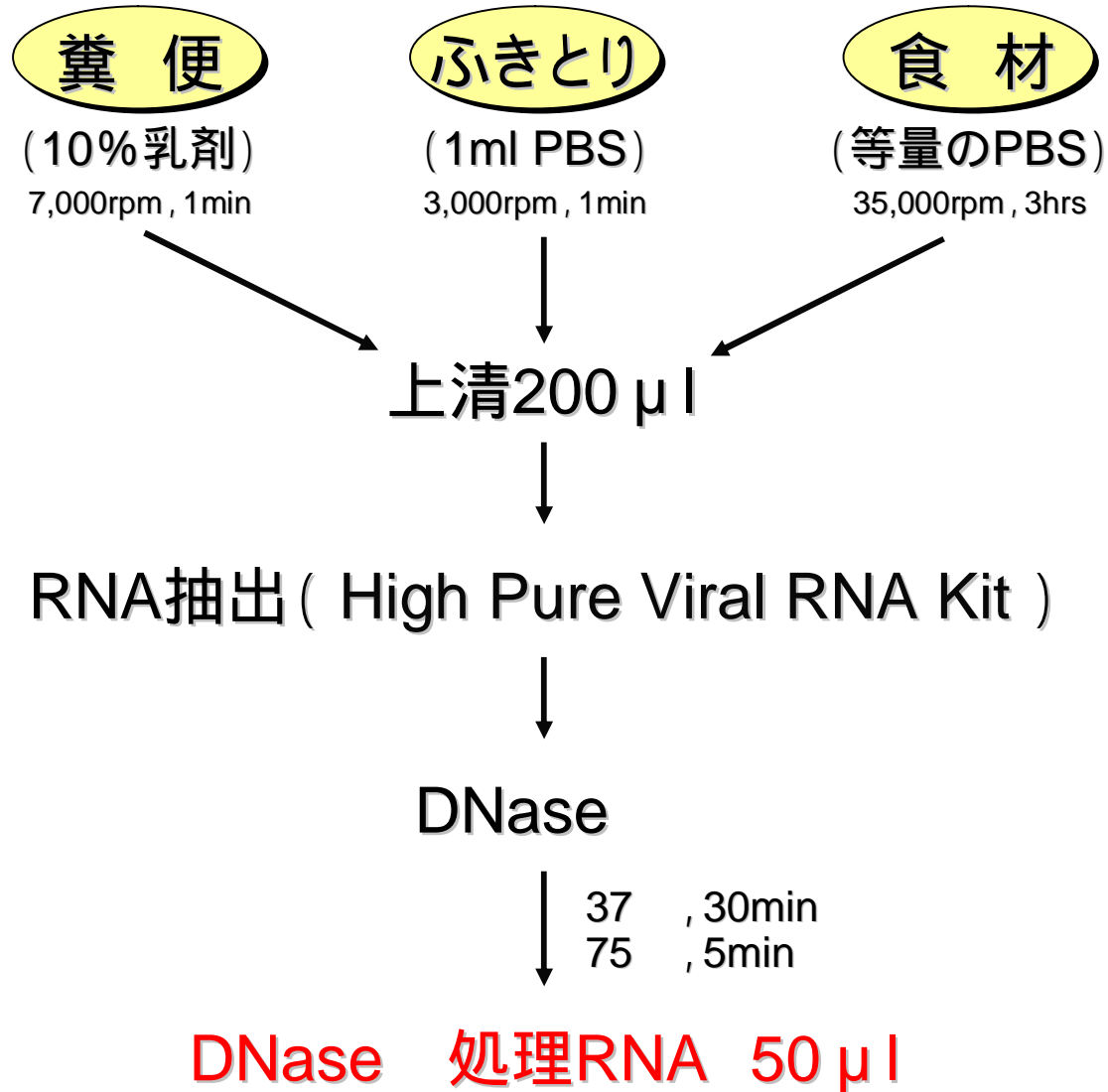
2 ふきとり (6検体)

- ✓ 冷蔵庫、冷凍庫、作業台、客用トイレ、従事者用トイレなど

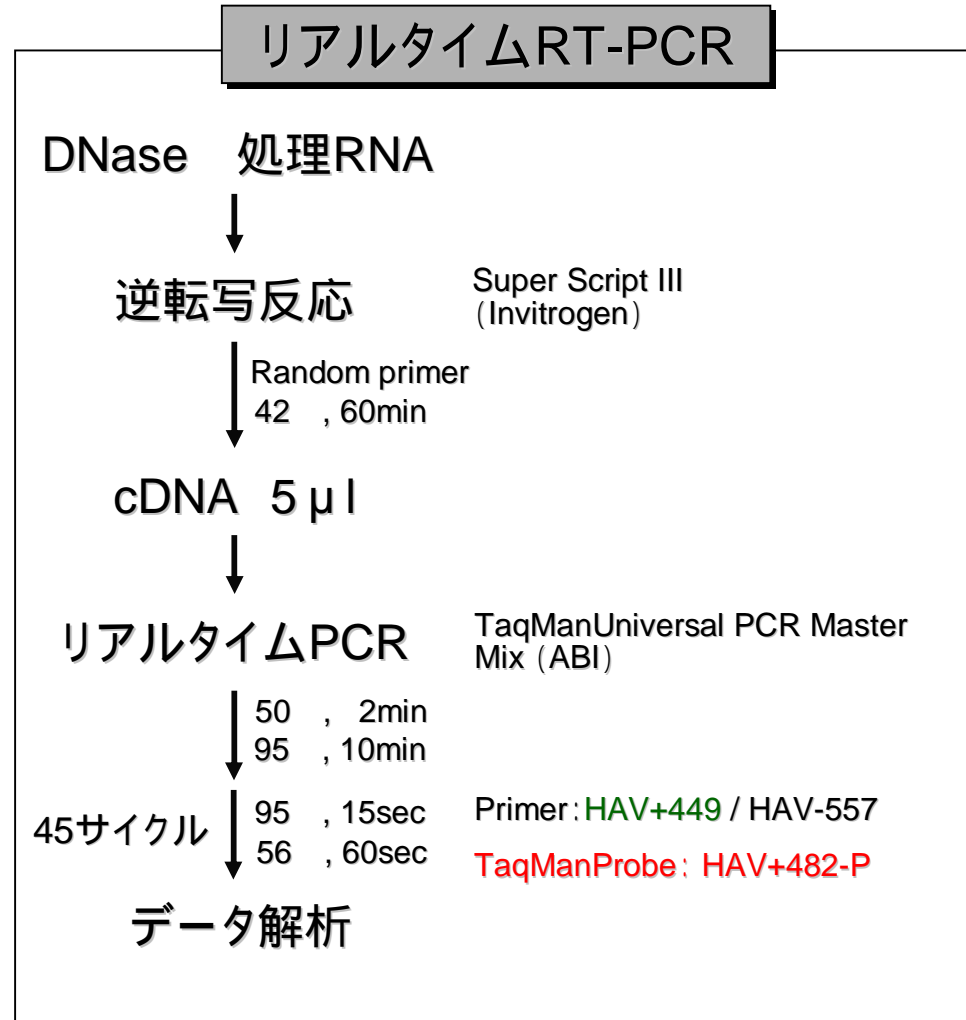
3 参考食材 (5検体)

- ✓ サーモン、ホタテ、マグロ、シメサバ、スジコ

RNAの抽出



リアルタイムPCR

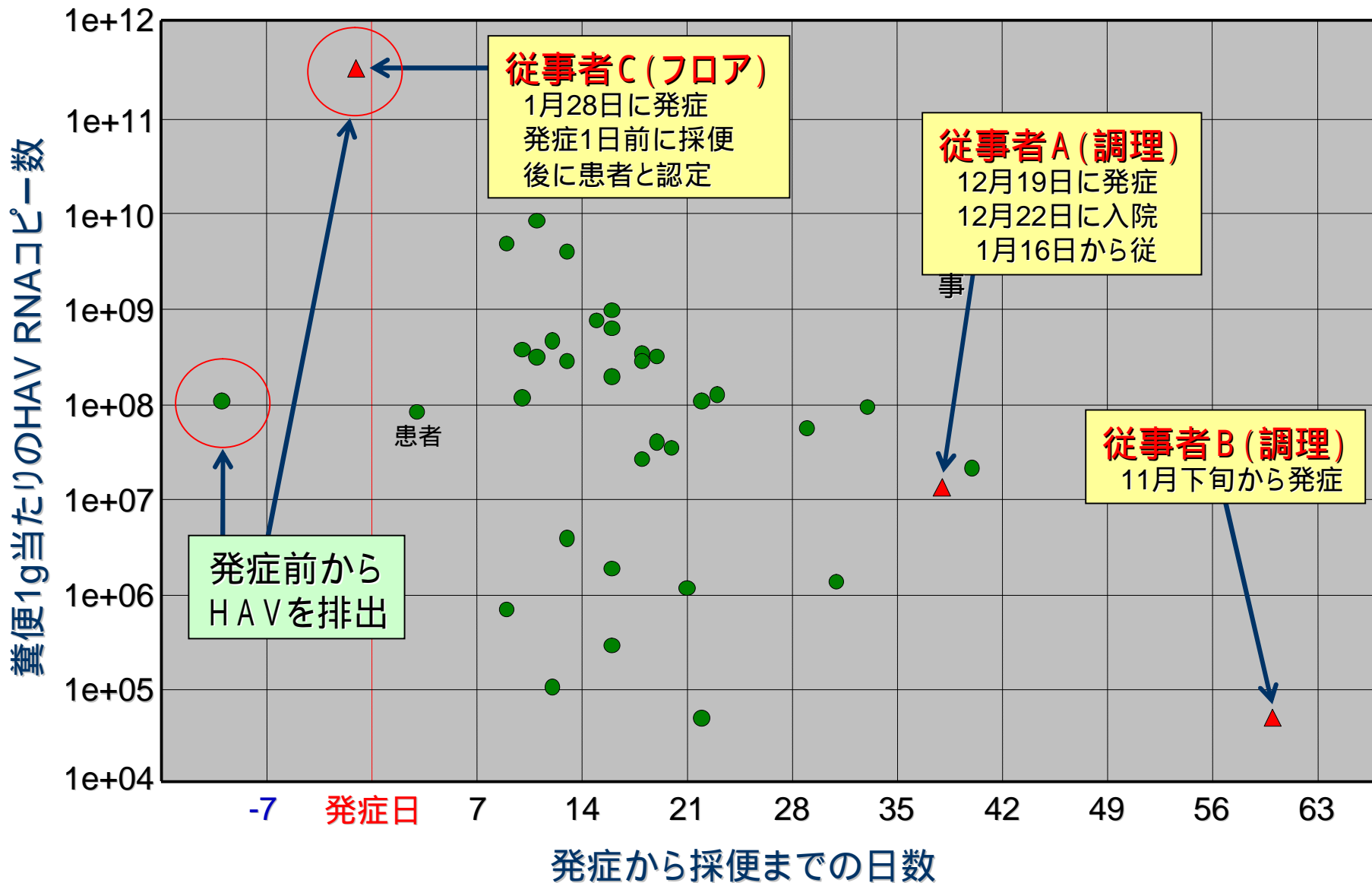


リアルタイムPCRによるHAV遺伝子の検出

検査対象	検体数	陽性数	コピー数(糞便1g)
<u>患者(市内)</u>	33	<u>33</u>	<u>$10^4 \sim 10^9$</u>
患者家族	26	0	
<u>従事者</u>	34	<u>3</u>	<u>$10^4 \sim 10^{11}$</u>
ふきとり	6	0	
参考食材	5	0	

市外(東京都、横浜市、茨城県、千葉県)の患者7名からもHAV遺伝子が検出された。

発症から採便までの日数と遺伝子検出



HAV遺伝子の検出結果

(1) 市内の患者33名からHAV遺伝子を検出

(2) 患者らの家族26名からは不検出

(3) 寿司店の調理従事者2名からHAV遺伝子を検出

✓フロア従事者1名からからHAV遺伝子が検出されたが、当該寿司店の寿司を喫食していたことが判明し、本事件の患者であると認定された(発症日も患者らと一致)

(5) ふきとり検体からは不検出

(6) 参考食材からも不検出

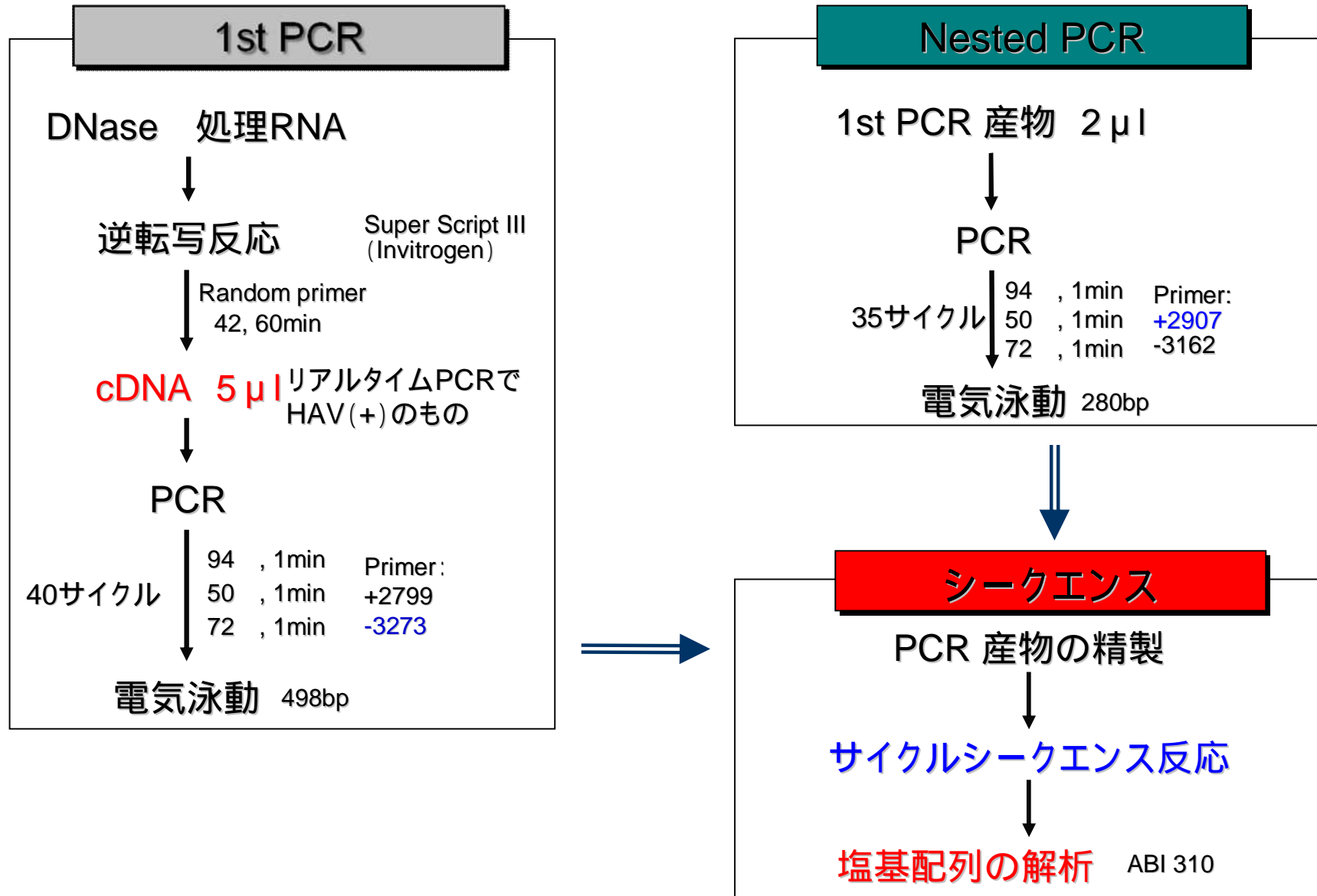
1. 原因施設の特定

2. HAV遺伝子の検出

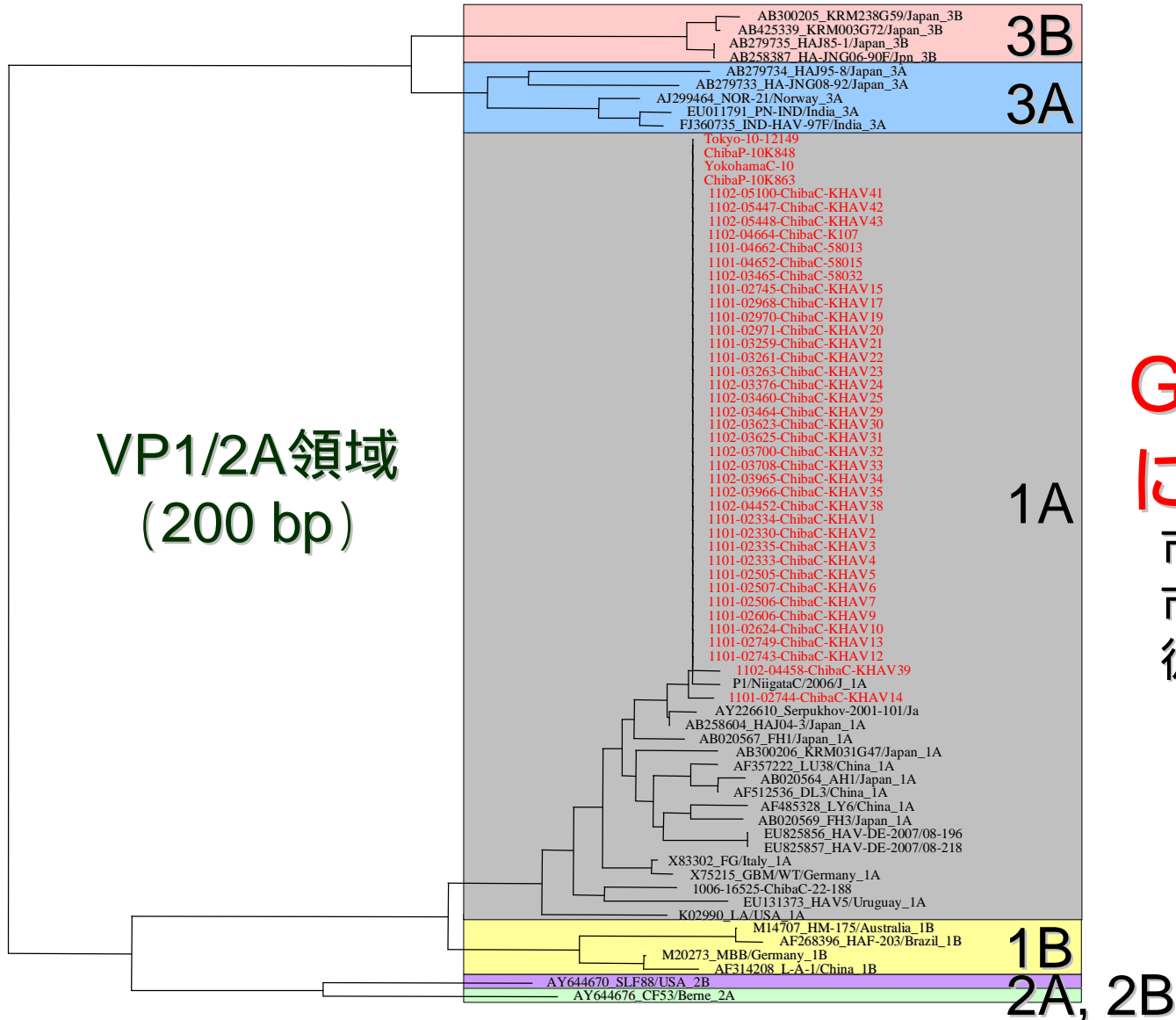
3. 分子疫学的解析

4. 食品等の汚染経路

RT-PCRとシーケンス



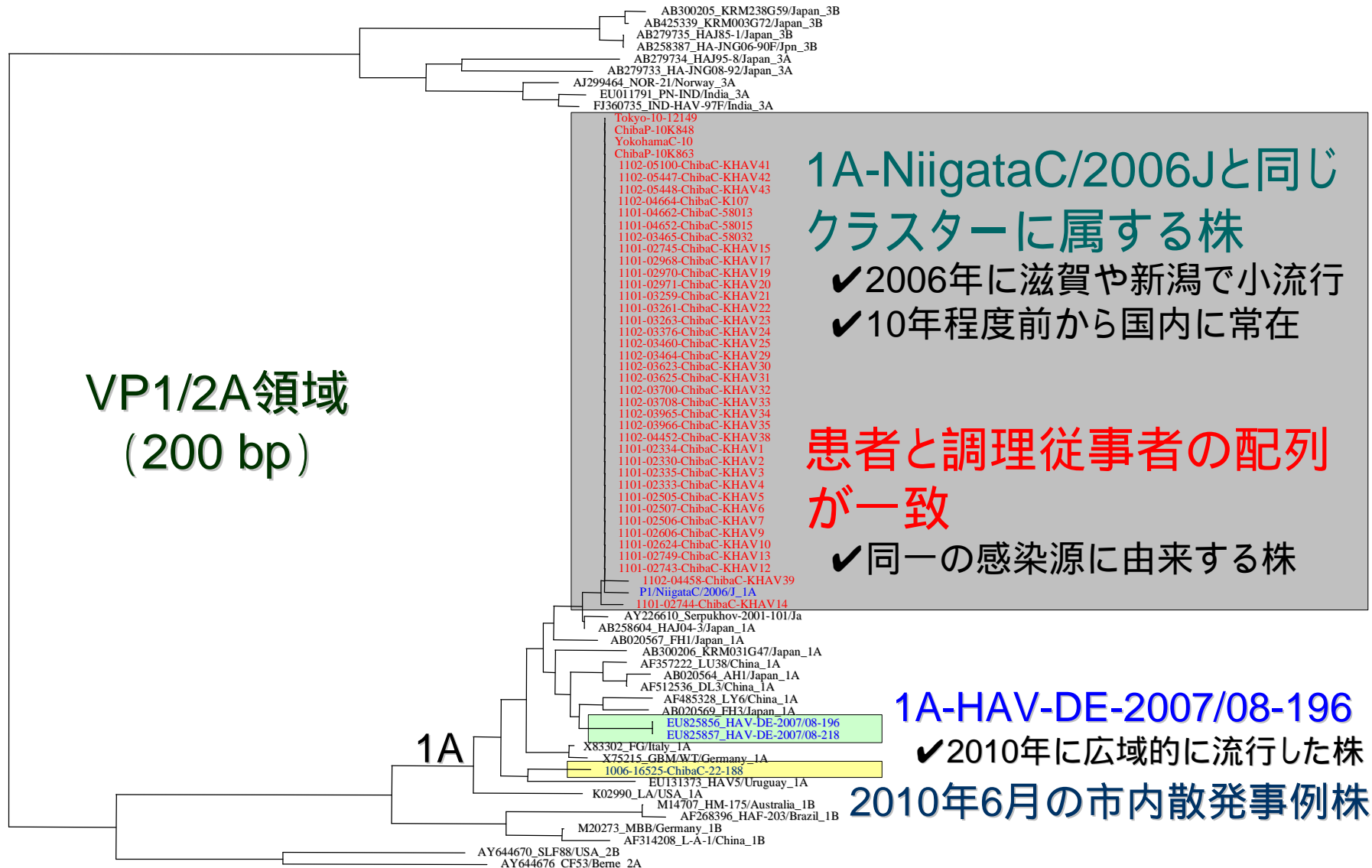
HAV遺伝子の系統樹解析 1



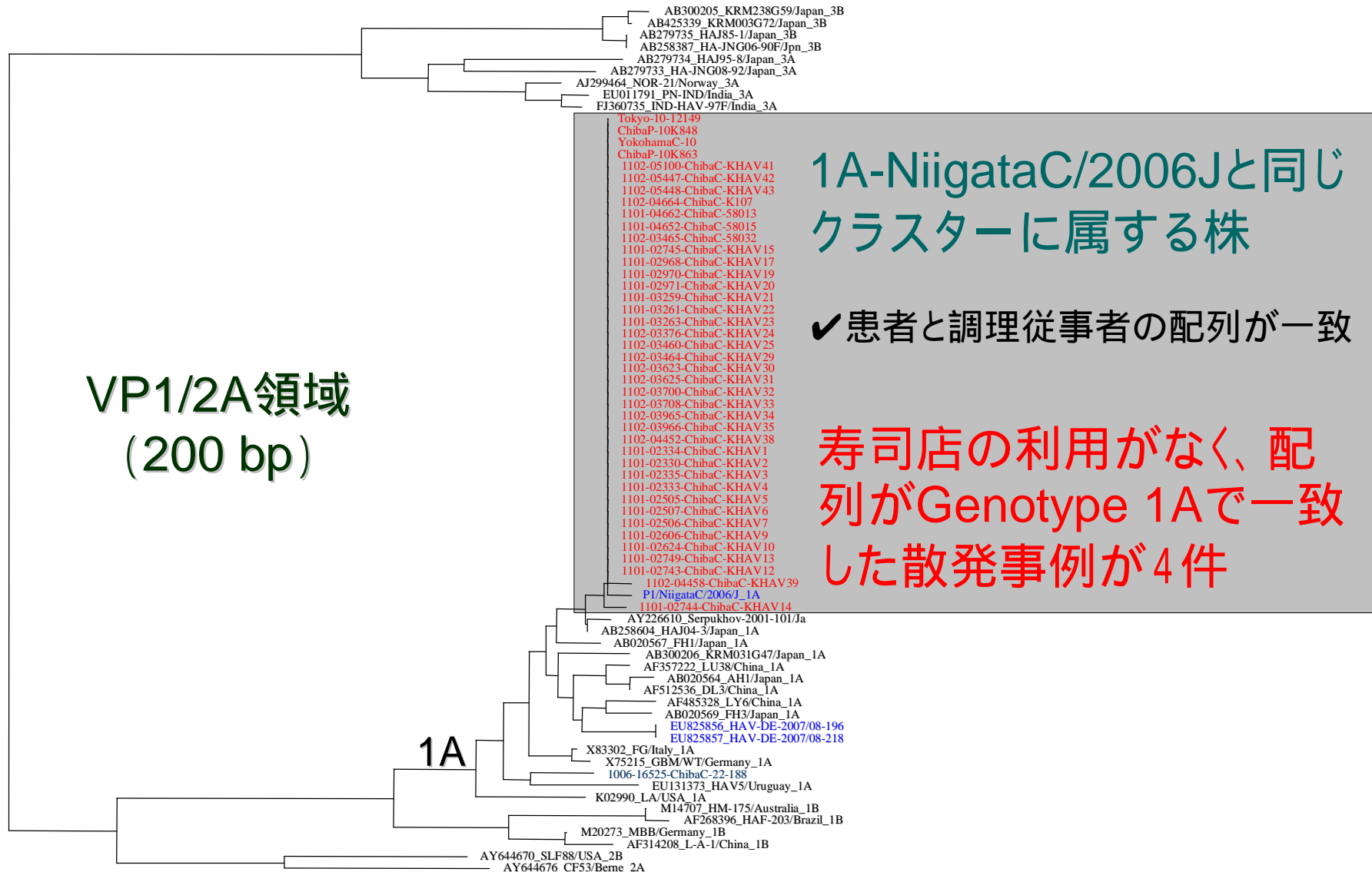
Genotype 1A
に分類

市内の患者33名
市外の患者 4名
従事者 3名

HAV遺伝子の系統樹解析 2



HAV遺伝子の系統樹解析 3



分子疫学的解析の結果

- (1) 市内の患者33名と従事者3名の配列は全て一致し、Genotype 1Aに分類(同一感染源の可能性)
- (2) 市外患者(東京都、横浜市、茨城県、千葉県)の配列もGenotype 1Aで一致
- (3) 2006年に滋賀や新潟で小流行した株(1A-NiigataC/2006J)と同じクラスター(10年程度前から国内に常在していた株)
- (5) 2010年に日本で広域的に流行した株(1A-HAV-DE-2007/08-196)とは異なる
- (6) 2010年6月、千葉市内での散発事例から検出された1株とは異なる
- (7) 寿司店の利用がなく、配列がGenotype 1Aで一致した4件の散発事例(大阪市、長野市、埼玉県、千葉市)があった。

1. 原因施設の特定

2. HAV遺伝子の検出

3. 分子疫学的解析

4. 食品等の汚染経路

原材料汚染の可能性はない

- (1) 同一食材を使用している他店(74店舗)において、同様の苦情なし
- (2) 主な原材料仕入れ先に同様の苦情なし
- (3) 加工済みで仕入れる穴子を使用した寿司のみを喫食して発症した利用者がいる

調理従事者が寿司を汚染した

(1) 調理従事者2名による食品の直接的な汚染

- ✓従事者A(12月19日発症、12月20日入院、1月16日に復帰)
- ✓従事者B(11月下旬発症)
- ✓患者が喫食したメニューに偏りが無い(季節メニューに特化していない)

(2) 汚染された調理施設等による食品の間接的な汚染

- ✓手袋の利用なく、手酢缶の水が従事者により汚染された？
- ✓清掃や消毒の不備
- ✓調理従事者が施設等を定常的に汚染し、ウイルスが濃縮されていた？

調理従事者2名による食品の直接的な汚染

	従事者A	従事者B	従事者C
発症日	12月19日 (12月20日入院、1月16日復帰)	11月下旬 (受診なし)	1月28日 (患者らと同じ時期)
RNAのコピー数	1.4×10^7 コピー/g (1月26日採取)	5.3×10^4 コピー/g (1月26日採取)	3.5×10^{11} コピー/g (1月27日採取)
遺伝子型	1A (患者と配列一致)	1A (患者と配列一致)	1A (患者と配列一致)
担当	持ち帰り寿司の調理	穴子寿司のにぎり	主にフロア
患者発生への関与	12月19日に寿司店を利用した患者が多い	11月下旬にのみ利用した患者がいる	日頃から寿司を喫食していた(本事件の患者)
食品汚染への関与	12月19日の法事で持ち帰り寿司を喫食し、発症したグループあり	穴子寿司のみを喫食した子供が、12月19日に発症した	なし

従事者CのRNA量は $3.5 \times 10^{11}/g$ であった

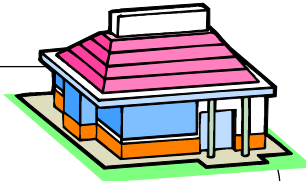
従事者CのRNA量は $3.5 \times 10^{11}/g$ であったことから、手指に付着する糞便の量を $0.00001g$ ($10 \mu g$)とした場合、この糞便には 3.5×10^6 のHAVが含まれていることになる。

この糞便が1回だけ200mlの水に投入されると1ml中に 1.75×10^4 のHAVを含む溶液となる。

また、 10^4 のウイルス粒子を摂取するためには、約0.6mlの水を経口的に摂取すれば良い計算となる。

食品等の汚染経路

千葉市 寿司店



従事者A

12月19日発症



従事者B

11月下旬発症

調理施設の汚染

ウイルスが濃縮
されていた？



手酢缶



穴子

患者49名

市内41名 市外8名



12月20日～2月10日発症



法事
(12月19日)



11月下旬～12月
下旬に利用



従事者C

1月28日発症



11月下旬のみ利用



12月19日発症



埼玉県

2010年11月



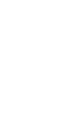
大阪市

2010年5月



長野市

2010年12月



千葉市

2011年2月

まとめ1

- (1) 原因施設は千葉市内の寿司店(3日間の営業停止)
- (2) 患者と調理従事者から検出されたHAVの塩基配列が一致
- (3) 食品(寿司)は調理従事者により直接、または調理施設等を介して間接的に汚染
- (4) 調理従事者への感染経路については不明
- (5) 寿司店の利用がなく、配列がGenotype 1Aで一致
 - ✓ 4件の散発事例(大阪市、長野市、埼玉県、千葉市)
 - ✓ 感染ルートは不明

まとめ2

(1) 探知から1週間で原因施設を特定

- ✓ 医療機関からの迅速な届出
- ✓ 入院患者の調査への理解と協力
- ✓ 食品安全課と感染症対策課との連携
- ✓ 研究所の速やかな検査対応(従事者からのHAV検出)

(2) HAVの分子疫学的解析の情報共有

- ✓ 潜伏期間(本事例においても平均32.6日)の長い、A型肝炎の感染源や感染経路の特定に貢献
- ✓ 原因究明や感染拡大の防止に有用