

## 迅速アウトブレイク評価

## イタリアの住民および同国への旅行者における A 型肝炎ウイルス感染のアウトブレイク

欧州食品安全機関 (EFSA)

欧州疾病予防管理センター (ECDC)

2013 年 5 月 28 日

## 要約

- ・ 2013 年 1 月 1 日以降、ドイツ、オランダおよびポーランドで試験所検査により確認された HAV 感染 15 症例が報告されている。すべての症例は曝露期間中にイタリア北部のトレントおよびボルツァーノ自治県に旅行していた。同期間中に、イタリアではトレント自治県内と全国レベルの両方で HAV 感染症例の増加があった。症例は可能性のある曝露期間中に EU 外への旅行歴がないため、今のところ EU 加盟 1 ヶ国での曝露発生を伴う EU 加盟数ヶ国に関連するアウトブレイクが強く示唆される。
- ・ 記述疫学により継続的な共通感染源が示唆される。予備的な疫学的および環境的調査から、冷凍ミックスベリーが今回のアウトブレイクの感染媒体である確率が最も高いことが示唆される。
- ・ 多くの症例で、疾病発症前にベリー類の摂取が報告された。加えて、1 症例の住居で冷凍ミックスベリーの袋から HAV が分離された。RNA シーケンス解析と患者のインタビューにより、冷凍ミックスベリーが感染媒体という仮説を確認するさらなる証拠が得られるはずである。イタリアからはヒトおよび食品のウイルス標本に関して、またポーランドからはヒトのウイルス標本に関して、ウイルスシーケンス情報が届く予定である。イタリアは現在、複数州にわたる症例対照研究を開発中である。
- ・ 入手可能な情報によると、さらに症例が識別、報告される見込みが高い。ECDC は加盟諸国に対し、イタリア北部への旅行歴を有する HAV 症例の増加可能性に関して認識を高めること、また EPIS-FWD (食品および水由来疾患に関する疫学情報共有システム) にすべての新たな症例を報告し、ウイルス標本のサブセットをシーケンス解析してイタリア北部における現在のアウトブレイクとの関連性を確認することを勧める。
- ・ HAV アウトブレイクを報告している地域への旅行者には、旅行中の HAV 感染のリスクに備えてワクチン接種が利用できることに気付かせるべきである。加盟諸国はそれぞれの国家指針に従い、二次伝播を避けるために症例と密接に接触する人の能動または受動免疫を考慮してもよいだろう。
- ・ ECDC、EFSA および欧州委員会は影響を受けた諸国と協力して、この出来事の緊密な監視を続け、新たな関連情報が入手でき次第、リスク評価を更新する予定である。
- ・ 北欧 4 ヶ国において、またエジプトから戻った旅行者において、別の HAV 関連アウトブレイク 2 件が同時に調査中である。今のところ、これらのアウトブレイクの間に関連性がある証拠はない。

## 公衆衛生問題

イタリアの住民およびドイツ、ポーランドおよびオランダからイタリアへの旅行者における A 型肝炎ウイルス (HAV) 感染のアウトブレイク。

### 要請の出所と日付

ECDC ラウンドテーブル、2013 年 5 月 22 日

### 相談した専門家

ECDC 内部対応チーム

Ettore Severi、Emmanuel Robesyn、Jaime Martinez Urtaza、Dragoslav Domanovic、Celine Gossner、Johanna Takkinen。

### EFSA 専門家

Ernesto Liebana と Pia Mäkelä

### 相談した外部専門家および謝辞

Mirko Faber (ドイツ、ロベルト・コッホ研究所)、Linda Verhoef (オランダ、国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)); Anna Baumann-Popczyk と Malgorzata Sadkowska-Todys (ポーランド、国立公衆衛生研究所と国立衛生研究所)。

ECDC と EFSA は上記専門家および研究機関の価値ある貢献に感謝する。すべての専門家は「利益関係の宣言」に署名した。個々の専門家が表明した意見はそれぞれの研究機関の意見を必ずしも代表するものではない。

### 疾病の背景情報

HAV はピコルナウイルス科へパトウイルス属に分類される小型のノンエンベロープ肝親和性ウイルスである。そのゲノムは 7500 塩基の線形プラス鎖 RNA で構成される。遺伝子型は従来、VP1-2A 領域 168 塩基セグメントの分析に基づいて決定される。このシーケンスに基づき、I から VI まで 6 つの HAV 遺伝子型が定義されている。遺伝子型 I、II および III は、サブタイプ A と B に分けられ、ヒトに感染する。遺伝子型の分布に関するデータから、遺伝子型 I が世界的に最も優勢であり、IB より IA の方が頻繁に報告され、遺伝子型 IIIA は中央アジアで優勢であることが示された。米国や欧州西部のような低浸淫性の地域では、遺伝子型 IA が優勢であるが、すべての遺伝子型およびサブタイプが報告されている[1]。

疾病は、特に 5 歳未満の小児では無症候性または軽度の場合が多く、高度に伝染性で平均潜伏期間 28~30 日 (範囲 15~50 日) である。成人では、疾病の発症は通常、突然であり、発熱、倦怠感および腹部の不快感を伴う。黄疸が主症状である。症状は 1~2 週間から数ヶ月続く場合がある。最大 1 年までの長期間の再発性肝炎は症例の 15% で発生する。慢性感染の発生は知られておらず、感染により終身免疫が獲得される[2]。

致死率は低い (0.1~0.3%) が、年齢 50 歳以上の成人または慢性肝疾患の基礎疾患を有

する人では高くなる（1.8%）[2, 3]。最大感染力は潜伏期間の後半（即ち、無症状の間）にあり、ほとんどの症例は黄疸 1 週間後には非伝染性となされる。

HAV は汚染した水、食品を介して、また密接に接触する人の間の糞口経路を通じて（例えば、家庭内接触、性的接触、デイケアセンターや学校において[4-6]）伝播し得る。以下の危険因子またはリスクグループもアウトブレイクにおいて疾病と関連する：汚染した血液製品の使用[7]、薬物を注射する[8-10]または他の違法薬物を使用する[11]人々、男性と性交渉を持つ男性（MSM）[4]、およびホームレスの人々[11, 12]。薬理的治療法は存在しない。個人の衛生の強化、接触の追跡および曝露した人へのワクチン接種などの厳格な管理手段の有効性が証明されている[13, 14]。能動（抗原）および受動（抗血清）免疫は、曝露から 2 週間以内に投与すれば有効である。予防のために幾つかの不活化ワクチンが利用できる。

このウイルスは環境内で、また例えば酸性化や冷凍[15-20]など、食品業界で使用されている幾つかの保存方法に対して非常に抵抗性であり、従って症例が報告された場合は食品媒介伝播の可能性を調査するべきである。

EU 内の HAV に関する通知率は、一部の国ではまだ高い通知率があるものの、1997 年の人口 10 万人当たり 14.0 から 2010 年の 2.6 へ[21, 22]、過去 15 年にわたり着実に減少している。HAV 血清有病率は社会経済的状态および清潔な水／衛生へのアクセスと強く関連しているため、これは生活条件の改善を反映している可能性が最も高い[23]。

EU 内の最も高い通知率は 15 歳未満の若年層で報告されている[22]。秋季にピークを伴う顕著な季節的パターンがあり、これは夏季休暇中に浸淫性の国に旅行した後の増加を反映している可能性がある[22]。EU 人口集団における低発生率は、ワクチン接種率が低い場合に脆弱な人の割合が高くなることにつながり得る。ここに感染がもたらされた場合、ワクチン接種していない、または低年齢時に感染しなかった青少年および若年成人が感染するリスクがある。

近年の幾つかのアウトブレイクでは食品媒介 HAV 伝播が示唆されている。2007～2011 年の間に、EFSA と ECDC は病原体として HAV の強い証拠を伴う 11 件のアウトブレイクを報告した。原因として可能性のある食品媒体は魚および海産物製品（甲殻類、貝類、軟体動物およびこれらを含む製品）、サンドイッチ、野菜、ジュースおよび半乾燥トマトであった[24-28]。加えて、加工が最小限の食品製品は食品媒介アウトブレイクの発生源になる場合がある。例えば、フランスは一次症例のすべてにおいて感染媒体として冷凍半乾燥トマトが同定された 59 症例の HAV 感染アウトブレイクを報告した[29]。半乾燥トマトは 2009 年にオーストラリアで発生した 144 症例の HAV アウトブレイクでも示唆され、2011 年に UK で発生した症例集団でも疑われた[31]。生鮮農産物に関連する幾つかのアウトブレイクでは、食品の収穫または調製に関与した食品取扱者が発生源と同定されている[32]。例えば、2004 年にベルギーで検出された 269 症例のアウトブレイクは生の牛肉の摂取に関連し、分配プラントの感染食品取扱者までさかのぼることができた[33]。

2012 年 8 月と 11 月には、オランダは HAV 遺伝子亜型 IA 感染の 2 集団を報告し、症例の多くはストロベリーに曝露していた（EPIS-FWD における緊急調査）。ベリー類は 1987 年の HAV 感染アウトブレイク - UK、スコットランドで冷凍ラズベリーの摂取に関連して HAV 感染 24 症例が報告された - および 1997 年に米国ミシガン州で報告されたアウトブ

レイク - 冷凍ストロベリー の摂取に関連して 153 人が影響を受けた - でも示唆された [35]。2004 年には、欧州 9 ヶ国においてエジプトから戻った旅行者の HAV 感染が 300 症例以上発生した大規模アウトブレイクでオレンジジュースが示唆された [36]。

食品および飼料に関する緊急警告システム (RASFF) データベースによると、1999～2013 年の間に食品の 21 標本が HAV に汚染していることが判明した。HAV は EU 6 ヶ国 (ベルギー、チェコ共和国、ドイツ、イタリア、オランダおよびスペイン) において以下の食品項目について発見された: 貝類 (例えばカキ、イガイ、クラムおよびホタテガイ)、半乾燥トマト、デザート、冷凍ストロベリー、ストロベリーヨーグルトケーキおよび冷凍ミックスベリー。

## 出来事の背景情報

### 疫学および微生物学的調査の結果

2013 年 5 月 8 日、ドイツは EPIS-FWD にイタリア北部トレントおよびボルツァーノ自治県にあるスキーリゾートへの旅行歴を持つ人の HAV 感染 7 症例を報告した。

ドイツの報告に続き、さらにオランダとポーランドがそれぞれ 1 件と 5 件、トレント自治県の異なる村およびホテルへの旅行歴を持つ HAV 症例を報告した。警告に続き、2013 年にイタリアはトレント自治県で HAV 26 症例を報告し、そのうち 11 症例は 5 月に報告された。以前の 2 年間には同県で HAV 症例の報告はなかった。またイタリアは 2013 年 3 月から 5 月の間に、2012 年の同時期と比較して全国的な HAV 感染の 70% 増加も報告している。ドイツは 5 月 21 日と 24 日にさらに 2 症例を報告し、いずれの症例もボルツァーノ自治県に旅行していた。

ECDC は影響を受けた加盟国と協力して、このアウトブレイクに関する症例定義を作成した (付属文書を参照)。

ドイツ、ポーランドおよびオランダからの症例は 2 月下旬から 4 月中旬の間にイタリアを訪れており、ほとんどの症例が 3 月中旬頃であった。疾病の発症時期は 3 月下旬から 5 月初旬にわたった。症例はトレントおよびボルツァーノ自治県にある少なくとも 6 ヶ所の異なる村に滞在していた。地元当局はこれらの症例で報告された宿泊施設を訪れ、従業員にインタビューした。ホテルはシーズン中休み (mid-season break) のために現在は休業している。供給された食品目に関する情報は分析中である。

イタリアで報告された症例の一部からの予備的情報では、可能性のある危険因子としてトレントまたはボルツァーノ自治県への旅行歴、あるいは冷凍ミックスベリーの摂取が示唆されている。イタリア北部で私的な夕食に出席したイタリア人の 4 症例は、ベリー類の摂取を報告した。夕食を用意した症例の住居の冷凍庫で発見されたミックスベリーにおいて、HAV が識別された。

ヒトおよび食品の標本に含まれていた A 型肝炎ウイルスの遺伝子型とシーケンスを決定するために、ヒトと食品両方の試験所検査が行われている。

遺伝子型とシーケンスに関する情報は現在、オランダの症例についてしか入手されていない。この症例は遺伝子型 IA に関連し、要請に応じて EPIS-FWD または ECDC からシ

一ケンスが入手可能である。この症例がイタリア訪問中にベリー類を食べたという報告はなかった。

2013年5月24日時点で、トレントおよびボルツァーノ自治県に関連してA型肝炎41症例が報告されており、ドイツ9症例、ポーランド5症例、オランダ1症例およびイタリアのトレント自治県26症例である。

## その他の情報

現在、EU/EEA諸国に影響を及ぼしているHAVアウトブレイクがさらに2件ある。1件は北欧4ヶ国で発生中であり[37]、輸入冷凍ストロベリーが疑わしい感染媒体である。2件目のアウトブレイクはエジプトから戻って来た欧州数カ国の旅行者が関連し[38]、食品媒介伝播が疑われるが、今のところ特定の食品は示唆されていない。これらの2件は、これまでのところ無関係のアウトブレイクであり、独自のアウトブレイク株に関連することが判明している。現時点で、同様の株はイタリア北部に影響を及ぼしているアウトブレイクでは識別されていない。

2012年11月には、2件のRASFF通知がストロベリーに関連した：

ドイツからの通知 2012.1603：ドイツからのストロベリーヨーグルトケーキ中のA型肝炎ウイルス

ベルギーからの通知 2012.1534：中国からの冷凍ストロベリーキューブ中のA型肝炎ウイルス

中国からの汚染した冷凍ストロベリーの標本は、ベルギーの食品当局とオランダの公衆衛生試験所がシーケンス解析のために分け合ったが、さらなるタイピングのためにウイルスを分離することはできなかった。

2013年5月17日、イタリアの食品当局から、イタリア北部でHAV汚染が判明した冷凍ミックスベリーに関してRASFF通知（通知2013.0694）が送達された。この冷凍ミックスベリーはイタリア産で、ポーランド、ブルガリア、カナダおよびセルビアからの生ベリー材料を伴った。通知を受けて、この冷凍ミックスベリーの配給業者は全国の市場からこれらを回収した。製品とレーサビリティの調査が現在行われている。

## EUに関する脅威評価

ドイツ、ポーランドおよびオランダから、イタリア北部トレントおよびボルツァーノ自治県の異なる村への旅行者におけるHAV感染のアウトブレイクが報告されている。イタリアは2013年初頭以降、トレント自治県内および全国レベルでのHAV通知の増加を報告している。

症状発生が経時にわたって分布していることから、3月中旬頃に感染した非イタリア人症例の大半に関して共通の、継続的アウトブレイク源が示唆される。症状発生が5月初旬という直近の症例がドイツ、イタリアおよびポーランドから報告されているため、このアウトブレイクはまだ進行中であることが示唆される。症例の報告における遅れと、平均1ヶ

月の潜伏期間を考慮すると、さらに多くの症例が報告されることが予想される。

症例の多くで報告されたベリー類の摂取、冷凍ベリー類の以前の陽性 HAV 所見、および HAV 症例の冷蔵庫から HAV に汚染された冷凍ミックスベリーが識別されたことは、このアウトブレイクの発生源が食品媒介性であるという仮説を強化する。

ヒトおよび食品標本からの株の遺伝子型および RAN シーケンス解析により、症例とベリー類との関連性を裏付けるさらなる証拠が得られる可能性がある。加えて、進行中の疫学的研究から、冷凍ミックスベリーがこのアウトブレイクにおける感染媒体であるという仮説を確認するさらなる証拠が得られる可能性がある。

分配業者による冷凍ミックスベリーの自発的な回収により、イタリア北部の住民および同地域への旅行者に関する感染リスクは低下している。しかし、特定のベリー種はまだ同定されていない上、冷凍ベリーの保存寿命が長いこと、当初バッチの一部はまだしばらくの間流通を続ける、あるいは家庭内冷蔵庫に保存される確率が高い。さらに、汚染地点は不明である。従って、この先数週の間さらなる HAV 症例が見込まれる。

EU/EEA 数ヶ国における現在のアウトブレイクにより、帰国後の感染旅行者を介した二次伝播のリスクが若干高くなる。感染食品の取扱い者および家庭内接触を介した伝播を考慮すべきである。また、無症状または潜伏期のウイルス血症ドナーを介した HAV 伝播のリスクもある。影響を受けた地域では、潜在的な血液ドナーに対し、リスクグループおよび可能性のある HAV 曝露歴に関する病原体特異的なスクリーニング用質問を識別するために、標準的な病原体非特異的な質問を行うべきである。影響を受けていない地域では、影響を受けた地域（トレントとボルツァーノ）への最近の（供血の前 30 日間）旅行歴に関する一時的な質問を血液ドナー質問票に導入すべきである。肯定的な曝露および旅行歴がある場合はドナーの検査を行い、陽性であれば暫定的に 1 年間据え置くべきである [39]。

影響を受けた諸国の公衆衛生および食品当局と ECDC は、さらなる症例を防ぐために、感染媒体の同定に向けて協力して取り組んでいる。

最近の症例に関し、また新たな症例が発生した場合、ECDC はこのアウトブレイクのために特別に作成された疫学的症例定義の使用を推奨する。

ECDC はイタリア北部のトレントおよびボルツァーノ自治県への旅行歴を持つ HAV 症例の増加が発生している全加盟国に対し、HAV RNA シーケンス解析を行うこと、またその結果を EPIS-FWD で入手できるオランダのシーケンス解析結果と照合することを奨励する。

イタリアから戻ったオランダ人症例から分離されたウイルスの遺伝子型および RNA シーケンスは、現在北欧諸国に影響を及ぼしている非旅行関連 HAV アウトブレイクで分離された株について解明されたシーケンスタイプとは異なることに注意すべきである。EU/EEA 数ヶ国に影響を及ぼしているエジプト旅行関連のアウトブレイクで分離された株にも、同じことが該当する。結果的に、現時点では、同時発生した 3 件のアウトブレイクについて関連性は確立されていない。しかし、オランダの症例が散発性症例であり、イタリア北部の現在のアウトブレイクとは関連しない可能性もある。

## 結論と勧告

2013年1月1日以降、ドイツ、オランダおよびポーランドで試験所検査により確認された HAV 感染 15 症例が報告されている。すべての症例は曝露期間中にイタリア北部のトレントおよびボルツァーノ自治県への旅行歴を有する。同期間中、イタリアではトレント自治県内と全国レベルの両方で、HAV 感染症例の増加があった。症例は可能性のある曝露期間中に EU 外への旅行歴がないため、今のところ EU 加盟 1 ヶ国での曝露発生を伴う EU 加盟数ヶ国に関連するアウトブレイクが強く示唆される。

記述疫学により継続的共通感染源が示唆される。予備的な疫学および環境的調査から、冷凍ミックスベリーが今回のアウトブレイクの感染媒体である確率が最も高いことが示唆される。

多くの症例で、疾病発症前にベリー類の摂取が報告された。加えて、1 症例の住居で冷凍ミックスベリーの袋から HAV が分離された。RNA シーケンス解析と症例のインタビューにより、冷凍ミックスベリーが感染媒体という仮説を確認するさらなる証拠が得られるはずである。イタリアからはヒトおよび食品のウイルス標本に関して、またポーランドからはヒトのウイルス標本に関して、ウイルスシーケンス情報が届く予定である。イタリアは現在、複数州にわたる症例対照研究を開発中である。

入手可能な情報によると、追加症例が識別、報告される見込みが高い。ECDC は加盟諸国に対し、イタリア北部への旅行歴を有する HAV 症例の増加可能性に関して認識を高めること、また EPIS-FWD にすべての新たな症例を報告し、ウイルス標本のサブセットをシーケンス解析してイタリア北部における現在のアウトブレイクとの関連性を確認することを勧める。

HAV アウトブレイクを報告している地域への旅行者には、旅行中の HAV 感染のリスクに備えてワクチン接種が利用できることに気付かせるべきである。加盟諸国はそれぞれの国家指針に従い、二次伝播を避けるために症例と密接に接触する人の能動または受動免疫を考慮してもよいだろう。

ECDC、EFSA および欧州委員会は、影響を受けた諸国と協力して、この出来事の緊密な監視を続け、新たな関連情報が入手でき次第、リスク評価を更新する予定である。

北欧 4 ヶ国において、またエジプトから戻った旅行者において、別に HAV 関連アウトブレイク 2 件が同時に調査中である。今のところ、これらのアウトブレイクの間に関連性がある証拠はない。