

発症が続く複数遺伝子型の食品由来 A 型肝炎アウトブレイクは、冷凍ベリーが感染源の疑い： 2012 年 10 月～2013 年 4 月 北欧 4 ヶ国で発生

ユーロサーベイランス 18 巻 17 版

2013 年 4 月 25 日

デンマークの食品由来 A 型肝炎アウトブレイクは、他国へ 2013 年 3 月 1 日に通知された。症例対照研究により、スムージー（冷凍果物や野菜等を使った、シャーベット状の飲み物）に入った冷凍イチゴに感染源の疑いがあることがわかった。その後数週間のうちに、ノルウェーとスウェーデンでも、旅行歴のない A 型肝炎患者の増加が確認された。ほとんどの症例で、曝露時に冷凍イチゴを食べたことが報告されている。4 月 17 日までに、北欧 4 ヶ国で 71 症例が認められた。イチゴの特定のタイプ、ブランド、原産国はまだ確認されていない。

アウトブレイクの確認

2013 年 2 月、デンマークでは A 型肝炎ウイルス感染(HAV)の通知症例の登録数が、通常より増加した。患者は兆候が出始めた日からさかのぼって 2～6 週間の間に旅行した履歴はなく、ほかに考えられる HAV リスク要因も見当たらなかった。時を同じくして、2012 年 10 月以降確認された患者 6 人のウイルスは、遺伝子型 1B で、VP3/VP1 と VP1/2A 接合（ジェンバンク GenBank、アクセス番号 KC876797）など、カプシドタンパク VP1 遺伝子の 1231 個のヌクレオチド配列が同じであることが判明した。アウトブレイクの調査が始まった。2013 年 3 月 1 日、食品と水由来感染症用の欧州疫学情報共有システム(EPIS-FWD)に、欧州各国に向けて緊急の問い合わせが掲載された。デンマーク以外の国で HAV 感染の増加例があるかを問うものだった。今回見つかった遺伝子配列はオランダで運営されている国際 HAV 研究所ネットワークでも記録していた。

問い合わせを受け、フィンランド、ノルウェー、スウェーデンが、外国への旅行歴のない HAV 患者の増加を報告してきた（表 1）。それぞれの国は、HAV 遺伝子型 1B を 1 症例またはそれ以上確認したが、どれもデンマークの HAV と同じ遺伝子配列だった。アウトブレイクはいまだに収束していない。

表 1. 2011 年 10 月 1 日－2012 年 4 月 17 日(n=53)と、2012 年 10 月 1 日－2013 年 4 月 17 日(n=180)の、デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド。旅行歴、ウイルスの遺伝子型、およびアウトブレイク症例別の A 型肝炎

TABLE 1

Hepatitis A patients by travel history, virus genotype and outbreak case type, Denmark, Sweden, Norway and Finland, 1 October 2011–17 April 2012 (n=53) and 1 October 2012–17 April 2013 (n=180)

Description	Number of patients							
	Denmark		Sweden		Norway		Finland	
	1 Oct 2011– 17 Apr 2012	1 Oct 2012– 17 Apr 2013	1 Dec 2011– 17 Apr 2012	1 Dec 2012– 17 Apr 2013	1 Oct 2011– 17 Apr 2012	1 Oct 2012– 17 Apr 2013	1 Oct 2011– 17 Apr 2012	1 Oct-2012– 17 Apr 2013
Total	11	64	16	68	23	31	3	17
Travel history								
Travel in foreign country	4	20	8	27	15	15	2	7
No foreign travel	7	43	7	34	7	16	1	10
Unknown	0	1	1	7	1	0	0	0
Genotype								
1A	0	2	4	3	0	6	0	0
1B	6	24	1	8	0	10	0	3
3A	3	2	0	1	0	3	0	0
Unknown ^a	2	36	11	56	23	12	3	14
Outbreak cases^b								
Confirmed	NA	13	NA	8	NA	4	NA	3
Probable	NA	22	NA	12	NA	2	NA	7

NA: not applicable.

^a Typing is still ongoing on some of the patients for whom the viral genotype is currently unknown.

^b The number of outbreak cases is a subset of the total number of hepatitis A patients in each country.

http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N17/Lassen_tab1.jpg

下記の症例の定義は、デンマークで定められ、前記の4ヶ国すべてで適用された。ただし、2012年12月1日以降の症例しか含めていないスウェーデンおよび、その他のリスク要因の症例を除外していないフィンランドは除く。

- 可能性症例の定義：HAV感染とHAV IgM抗体陽性に適合する臨床的疾患が認められる、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデンの居住者で、発症の2～6週間前に北欧各国から外国への旅行歴がないか、または、薬物の静脈注射、ホームレス、男性間の性交渉などその他の既知のHAVリスク要因がなく、発症日が2012年10月1日以降。
- 確定症例の定義：KC876797との相違が2%を超えない配列を持つ、HAV遺伝子型IBに分類される可能性症例。
- 以下の症例は除く：IB以外のHAV遺伝子型の患者、遺伝子配列KC876797との相違が2%を超えるHAV遺伝子型IB配列の患者、除外されたHAV患者の家族でHAV型分類ができない患者。
- 二次感染患者：可能性症例あるいは確定症例の患者と密接に接触し、初発患者の発症後2週間かそれ以上経過後発症した可能性症例あるいは確定症例。

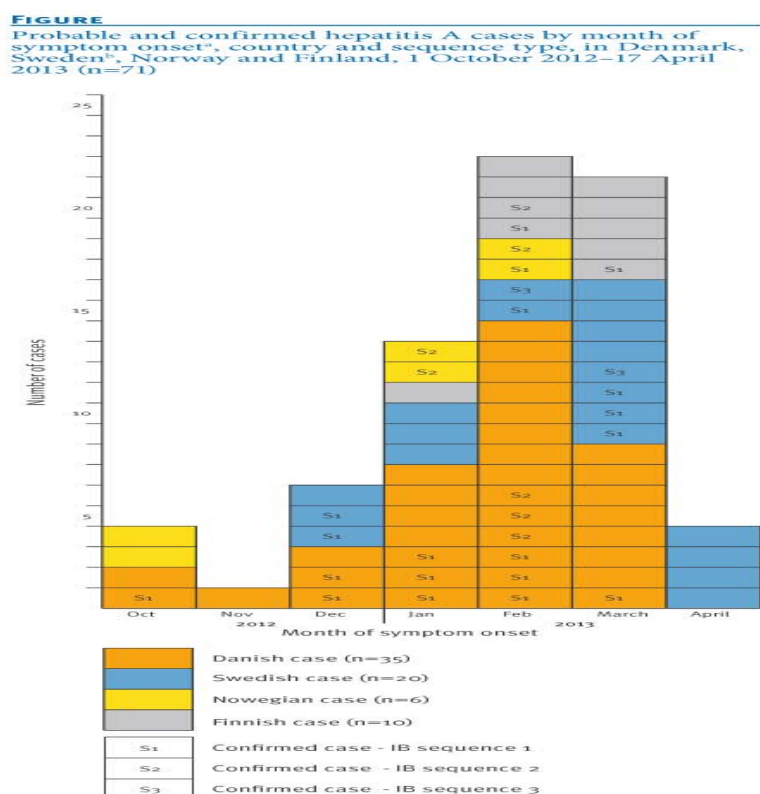
(この日本語訳はすべて仮訳です。御了承ください。)

デンマークのアウトブレイク調査

A 型肝炎はデンマークでは届出疾患であり、医師は国立血清研究所(SSSI、Statens Serum Institut)へ直接報告する。その後地域の研究所と SSI で血清学に基づく診察試験が行われる。ウイルスの型の分類は、SSI の微生物診断とウイルス学の部署だけが担当し、PCR 法によるウイルス RNA の検証的識別のための IgM 陽性診断サンプルを入手して、遺伝子型の分類と配列の特性に関する検査を行っている。今回はウイルス RNA を VP1 領域で抽出、分類し、配列情報を明確にした。検査には、以前に発表されたプライマー配列などを含む、H.Norder 氏提供 (2006 年 12 月 21 日付私信) プロトコルを使った。

2013 年 4 月 17 日時点でデンマークでは、確定症例 13 件、二次感染症例 2 件など、全 35 件の症例が確認されている。21 人は女性で、中央年齢は 22 歳 (幅: 4 歳~66 歳) である。発症日は 2012 年 10 月 1 日から 2013 年 3 月 27 日の間である (下図)。2 つの家族がそれぞれに 2~3 人の感染者を出していたり、仲間 4 人が同時発症したケースなどが含まれる。

図 発症月、国、遺伝子配列別の、A 型肝炎の可能性症例と確定症例。2012 年 10 月 1 日~2013 年 4 月 17 日、デンマーク、スウェーデン、フィンランド。



^a When date of symptom onset was unknown, date of diagnosis or date of sampling was used.

^b Cases in Sweden notified from 1 December 2012 to 17 April 2013.

http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N17/Lassen_fig1.jpg

(この日本語訳はすべて仮訳です。御了承ください。)

ジェンバンクのアクセス番号 KC876797(遺伝子配列 1)の A 型肝炎遺伝子型は 10 症例で確認された。同アクセス番号 KC876798 と KC876799 (遺伝子配列 2)の遺伝子型は、遺伝子配列 1 の 847 塩基対に対して 1.7%の相違があり、仲間 4 人中、3 人で確認された。

2013 年 3 月 4 日、オランダとフランスは、欧州疫学情報共有システム(EPIS-FWD)と HAV 研究所ネットワークを通じて、遺伝子配列 1 が、エジプトから帰国した旅行者の HAV 症例の遺伝子配列に似ていると報じた。遺伝子配列 1 は、2012 年にエジプトから輸入したザクロ種子に関連した、カナダのアウトブレイクの HAV 遺伝子配列とも 98.7%の同一性を示した (2013 年 3 月 18 日付 Dr.Anton Andonov 私信)。さらにこの遺伝子型は、最近エジプトから帰国したヨーロッパの旅行者から検出された遺伝子型と、密接に関連している。遺伝子配列 1 は、ジェンバンクアクセス番号 HQ401265(2010 年スペインから)と 99%一致、アクセス番号 EF190998 (2006 年ハンガリーから) とは 98%一致していた。

疫学的調査

最初の全 11 症例については、通常考えられる曝露—普段の行動や他の食品由来 A 型肝炎アウトブレイクの原因とされた食品 (例: 貝、セミドライトマト、ドライフルーツ、ベリー類、エダマメ) を食べたかなどを確認するために聞き取りによる徹底した質問を行った。この調査で得られた情報や症例の時間的な広がりや考慮に入れ、保存期間の長い食品のリストに出ている食品が感染源であるという仮説を検証するため、症例対照研究を立ち上げた。

症例対照研究は、25 の可能性症例・確定症例と 50 対照(Control)に対して、2013 年 3 月 6 日から 13 日まで電話インタビューで実施された。二次感染症例は含めなかった。対照(Control)は、デンマーク人口登録から識別され、年齢、性別、地域の割合が症例と対照で同じ条件となり、症例:対照が 1:2 となるよう設定した。HAV 感染歴、予防接種歴のある対照(Control)は、電話インタビューを行った段階で除かれた。感染者はインタビューで、発症前 6 週間の曝露について、対照(Control)は電話インタビュー前の 6 週間の曝露について聞かれた。1 症例はのちに HAV 遺伝子型が 1A だったことがわかり、分析から除外された。

24 症例のうち、18 症例は新鮮なスムージーに入った冷凍ベリーを食べており (照合されたオッズ比(MOR) : 12.5; 95%CI: 2.8-55)、20 症例は冷凍イチゴを食べていた (MOR : 15.8; 95%CI: 3.6-69)。統計的に顕著な関連性が 7 種類の食品: 冷凍イチゴ、冷凍ラズベリー、冷凍ブルーベリー、その他の冷凍ベリー、ナツメヤシ、イチジク、そしてサラダ以外の料理またはサンドイッチに入った天日干しトマトに単変量的に見つかった (表 2)。6 症例のみが、天日干しトマト、ナツメヤシ、あるいはイチジクを食べていた。このナツメヤシとイ

チジクについては、対照(Control)の曝露期間にはクリスマスは入っていないが、症例の曝露期間にはクリスマス時期が入っており、デンマークで伝統的にクリスマス時期に乾燥ナツメヤシやイチジクを食べる習慣という、バイアスがかかっているかもしれない。特に症例に関係したスーパーマーケットの流通チェーンはなかった。

表 2 デンマークの A 型肝炎と消費した食品の関連性についての単変量照合分析
2013 年 3 月 6 日～13 日

TABLE 2
Univariable matched analysis of association of hepatitis A and food consumption^a in Denmark, 6–13 March 2013
(24 cases, 48 controls)

Exposure	Matched odds ratio	95% confidence interval	Number (%) of cases with exposure
Frozen berries in freshly prepared smoothie	12.5	2.8–55	18 (75)
Frozen berries eaten in dessert or ice cream	3.2	1.0–10	8 (33)
Frozen berries eaten in a different way	10.0	1.2–86	5 (21)
Frozen berry type			
Strawberry	15.8	3.6–69	20 (83)
Raspberry	5.6	1.8–17	14 (58)
Blueberry	4.3	1.3–14	11 (46)
Mixed berries ^b	–	–	11 (46)
Other berries	13.9	1.7–110	7 (29)
Other exposures			
Dates	12.8	1.5–110	6 (25)
Figs	4.0	1.0–16	6 (25)
Sun-dried tomatoes ^c	10.0	1.2–86	6 (25)

^a Only statistically significantly associated food items are shown.

^b No controls ate mixed berries.

^c Eaten in dishes other than salads and sandwiches.

http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N17/Lassen_tab2.jpg

結果は直接デンマーク食品獣医当局に通知され、SSI ウェブサイトのニュースとして市民にも報じられた。世界に向けては 2013 年 3 月 14 日ヨーロッパ早期警告システムを通じて警告が発せられた。同時にデンマーク食品獣医当局は、冷凍ベリーはすべて食べる前に最低 1 分加熱するよう勧告した。

フィンランド、ノルウェー、スウェーデンのアウトブレイク調査

2013 年 4 月 17 日時点で 15 の確定症例を含む 36 症例が、フィンランド、ノルウェー、スウェーデンで確認され、4 ヶ国で合計 71 症例となった (表 1)。フィンランドとノルウェーは遺伝子配列 1 と 2 の確定症例を報告した。スウェーデンでは 8 確定症例のうちの 2 症例で、遺伝子配列 1 との相違が 2%、遺伝子配列 2 との相違が 1%ある、HAV 遺伝子型 1B (遺伝子配列 3 と呼ばれる) が発見された。症例の全体的な中央年齢と、確定症例の中央年齢

(この日本語訳はすべて仮訳です。御了承ください。)

はともに 25 歳（幅：3 歳～78 歳）、43 症例は女性である。ノルウェーとスウェーデン（フィンランドは除く）では、男性より女性が罹患していた。月別の感染拡大と HAV 遺伝子配列は、図に示されている。2013 年 4 月 17 日現在、4 月の発症例があるのはスウェーデンだけである。旅行関連の A 型肝炎患者が同時期に増加（表 1）しているが、これは部分的には、エジプトで感染した患者と説明できるだろう。

アウトブレイク調査はスウェーデン、フィンランド、ノルウェーで引き続き行われている。スウェーデンではデンマークで使った症例質問が、全感染者へ送られた。4 月 15 日付で質問に答えた 12 人のうち 9 人が、感染したと思われる時期に冷凍ベリーを食べていた。また質問に答えた確定症例 7 人のうち、5 人が冷凍ベリーを食べたと答えた。フィンランドとノルウェーは全患者に対し、聞き取りで徹底した質問を実施した。フィンランドでは感染時期に 7 人が冷凍ベリーを食べていた。フィンランドの 3 確定症例の全員が、冷凍イチゴを食べ、そのうち 2 人は他の種類のベリー（ラズベリー、ブルーベリー、ミックスベリー）も食べていた。ノルウェーでは 6 症例の全員が、感染したと思われる時期に冷凍ベリーを食べ、4 確定症例の全員が、冷凍イチゴを食べていた。

2013 年 3 月 18 日から 21 日まで、ノルウェーは患者 10 人と 25 対照(Control)に照合した症例対照研究を行った。症例は、HAV 感染者あるいは HAV 確定症例に疫学的に関係のある人であり、発症日前の 2 ヶ月間に旅行歴がなく、初発患者とされ、発症日が 2012 年 11 月 1 日から 2013 年 2 月 21 日までの間という条件に合う人である。対照(Control)は、ノルウェー人口登録から識別され、年齢、性別、そして地域が症例と照合された。統計的に明らかな関連を示す食品は見つからなかった。しかしこれは、症例対照研究が、少ない症例という限られた情報で行われたことが原因である。冷凍ベリーの喫食は、MOR2.7 (95%CI: 0.5-16) で、感染者 6 人が冷凍ベリーを食べたと報告している。MOR はブラックベリー (MOR : 15.8; 95%CI: 3.6-69)、冷凍イチゴ (MOR : 7.4; 95%CI: 0.8-64)、冷凍ラズベリー (MOR : 3.1; 95%CI: 0.5-18) でも増加した。遺伝子型については、のちに症例対照研究の感染者 11 人中 4 人しか、アウトブレイクの症例定義に合致していないことがわかった。冷凍ベリーとは明らかな関連性はないと言えるだろう。

食品試料の遡り調査と研究所の検査

感染者が食べた冷凍ベリーの特定のタイプやブランドを確認するために、現在は遡り調査が行われている。遡り調査は、感染者の家庭や他のデンマーク国内の家庭の冷凍庫にあるベリー情報に基づいて実施される。スーパーマーケットからレシートにいたるまで購入歴も調べられる。現在までの研究所検査では、デンマーク、スウェーデン、ノルウェーの確定症例の患者 7 人の家庭から入手したベリーは HAV 陰性という結果だった。フィンランドの確定症例の患者 2 人から入手したベリー試料の検査結果は保留である。

公衆衛生対策

4月11日、デンマーク、フィンランド、スウェーデンの食品当局は、冷凍ベリー、輸入ベリーはすべて食べる前に熱処理をするよう勧告を出した。4月12日、ノルウェー食品当局と国立公衆衛生研究所は、輸入冷凍ベリーは食べる前にゆでれば HAV 感染リスクを減らせると発表した。欧州疾病予防管理センター(ECDC)は2013年4月16日緊急アウトブレイク評価を公開し、欧州委員会などほかのヨーロッパ各国へ当アウトブレイクについて通知した。

議論

これは北欧国初の食品由来 HAV 感染アウトブレイクである。デンマークの症例対照研究の結果は、明らかに冷凍ベリー（特にイチゴ）が感染源の疑いがあるとしている。冷凍ベリーは以前も HAV 感染アウトブレイクの感染源として特定されている。デンマーク以外の北欧各国の疫学調査や最初に行った聞き取り調査も、この結果を裏付けている。スウェーデンとフィンランドはこの有力な仮説をさらに検証するため、症例対照研究の実施を検討している。

入手した証拠から感染源が冷凍ベリーの喫食であることはわかったが、現在継続中の調査は、アウトブレイクの原因となったベリーの特定の一つのタイプやブランド（または複数のタイプやブランド）の確認を主要目的としている。感染者宅から回収したベリーの遡り調査や全4ヶ国から集めた購入歴の情報の比較検討は続いており、4ヶ国はその情報を共有している。

HAV 遺伝子型 1B で、相違が最高でも 2%—少数のヌクレオチドの違いに相当する—の 3 種類の配列が、感染源に関係すると思われる。考えられる解釈のひとつは、ベリーはいくつかの近縁の遺伝子型ウイルスに汚染されているということである。HAV 感染アウトブレイクは、単一遺伝子型と配列のウイルスでは、しばしば発生しているが、一方で、複数遺伝子型のウイルスによるものは、地域的に HAV が流行していた国から輸入した食品による感染アウトブレイクとして過去に発生したことが記録されている。

冷凍食品の保存期間の長さを考えれば、28日～30日（幅：15日～50日）にもなる HAV の長い培養期間と感染通知の遅れによって、4ヶ国ではまだ感染者は発生すると考えられる。このため、4ヶ国の国立公衆衛生研究所と食品当局は、感染源の特定と感染拡大防止を目的に、密接に協力している。この協力体制は、欧州疾病予防管理センター(ECDC)と欧州食品安全機関(EFSA)関与のもとで実施されている。