



モーニングセミナーから

A型急性肝炎による急性肝不全の1例

荻野 真也¹ 依田 広²

¹近畿大学医学部附属病院 総合医学教育研修センター ²近畿大学医学部消化器内科

A case of acute hepatic failure due to hepatitis A virus infection

Shinya Ogino and Hiroshi Ida

Department of Gastroenterology at Kindai University Hospital

要 旨

急性肝不全は、肝細胞の減少もしくは機能低下によって生体の恒常性が破綻し、肝障害の発症から病状出現まで8週間以内のものをいう。症状として、黄疸、全身倦怠感、肝性脳症、出血傾向などがみられる。原因として、ウィルス感染、自己免疫性、薬剤性などが挙げられる。我が国では、ウィルス感染に起因する症例が多い。今回A型肝炎による急性肝不全の1例を経験した。急性肝不全の鑑別診断を中心に考察を加えて報告する。

Key words : 急性肝炎, 急性肝不全, 劇症肝炎, ウィルス性肝炎, A型肝炎

緒 言

肝臓は、消化管で吸収した栄養の代謝・貯蔵のほか、アルブミンや血液凝固因子などの各種タンパク質の合成、アンモニア分解、薬物の代謝・解毒・排泄など生命維持に必要な多くの役割を担っている。

急性肝不全は、何らかの原因で、肝細胞の減少もしくは機能低下が生じ、生体の恒常性が破綻した状態である。急性肝不全においては、間接ビリルビンの肝細胞におけるグルクロン酸抱合の障害や、胆管への胆汁排泄障害により、血中ビリルビン値が高値となり、黄疸を呈する。また、尿素回路機能が低下し、血中アンモニア濃度が上昇し、意識障害を引き起こすことがあり、これを肝性脳症という。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班によって、診断基準が定義され、「正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR

値1.5以上を示すもの」を診断する。さらに、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。さらに、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する¹。

急性肝不全においては、凝固線溶系の異常により、播種性血管内凝固症候群をきたすこともある²⁻⁴。ひいては多臓器不全になる病態であるため、早急に診断し、治療をおこなう必要がある。

今回、我々はA型肝炎にて急性肝不全をきたした1例を経験したので、鑑別診断・治療につき文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：51歳男性

主訴：全身倦怠感、発熱

現病歴：20xx年5月13日夕方より全身倦怠感が出現

し、悪寒、発熱も伴い、5月14日に近医を受診した。肝酵素の著明高値を認め、PT 活性値39%と重症化が懸念され、当院へ紹介入院となった。

既往歴：アトピー性皮膚炎、2015年に脂肪肝を指摘されるも無治療であった。

家族歴：特記すべき事項なし。

職業：不動産業者。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。海外渡航歴なし。数週間前に北陸地方で刺身を摂取した。生貝・生肉は摂取していない。

薬剤歴：

入院1年前（他院皮膚科にて処方）

オロパタジン塩酸塩、プラセンタ

入院4日前

キューピーゴールドアルファドリンク

入院3日前（近医にて処方）

リンデロン点滴、クリンダマイシン、アモキシシリン、アセトアミノフェン

入院時現症：体温36.4度、血圧121/66 mmHg、脈拍数85回/分、整、呼吸数20回/分、SpO₂ 98% (room air)。意識清明、JCS0、GCSE4V5M6、瞳孔は右3 mm、左3 mmで左右差なく、対光反射は直接間接共に俊敏。眼瞼結膜に貧血なし、眼球黄染なし。表在リンパ節腫脹なし。心雑音は聴取せず、呼吸音清でラ音は聴取せず。腹部は平坦、軟で、圧痛・反跳痛なし。Murphy 徴候なし。

肝臓を剣状突起下に3 cm 触知した。

腹部超音波検査所見（図1）：肝実質やや粗。胆嚢内腔虚脱し、胆嚢壁肥厚あり。胆道拡張なし。腹水なし。腹部単純CT（図2-A、B）：肝実質濃度軽度低下、



図1. 腹部超音波検査

肝実質やや粗、胆嚢内腔虚脱、胆嚢壁肥厚あり、胆道拡張なし、腹水なし。

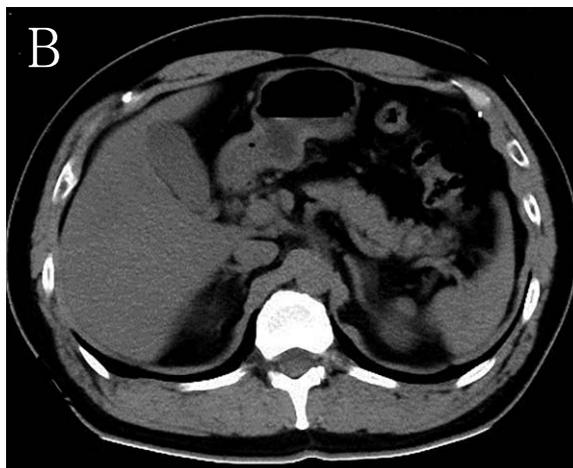
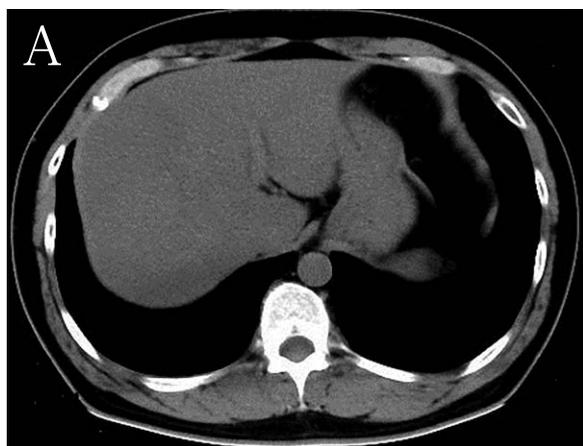


図2 (A)(B). 腹部単純 CT

肝実質濃度軽度低下、やや不均一、胆道拡張なし、腹水なし。

やや不均一。胆道拡張なし。腹水なし。

血液検査所見（表1）：AST 5,013 IU/L, ALT 6,185 IU/Lと著明高値，T-Bil 2.2と軽度の黄疸あり，アンモニア値は正常であった。PT-INRは1.6とプロトロンビン時間の延長を認め，血小板減少もみられた。

鑑別診断・臨床経過

本症例は，AST 5,013 IU/L, ALT 6,185 IU/Lと異常高値であった。ASTは肝臓，心臓，骨格筋，腎臓，赤血球など広範な領域の細胞に分布し，ALTは主に肝細胞に局在している⁵。本症例では，AST<ALTであり，胆道系酵素上昇は軽度であり，画像検査にて胆道拡張を認めなかったため，肝細胞の急性炎症が主な病態と考え，急性肝炎と判断した。さらに，PT-INRが1.5以上と高度の凝固能延長を認め，初発症状出現から8週間以内のため，前述の診断基準に従い，急性肝不全と診断した。また，肝性脳症が認められなかったため，急性肝不全-非昏睡型とした。

次に急性肝炎の原因について鑑別診断を進めていった。急性肝炎の鑑別疾患として，ウィルス性肝炎，自己免疫性肝疾患，アルコール性肝障害，薬剤性肝障害が挙げられる。各種血清学的検索を行った。

まず，ウィルス性肝炎であるが，HBs-Ag(-)，HBV-DNA(-)，HBc-IgM(-)でありB型肝炎は否定した。また，HCV-RNA(-)でありC型肝炎は否定した。EBV VCA-IgG(±)，EBV VCA-IgM(-)，EBV EBNA-IgG(±)より，EBVは未感染と判断した。CMV-IgG(+)，CMV-IgM(-)より，CMVは既感染であった。入院時にはHA-IgM結果が未着であったため，A型肝炎との診断には至っ

ていなかった。

次に，自己免疫性肝疾患であるが，抗核抗体40倍未満，IgG正常かつ男性であり，積極的に自己免疫性肝炎を疑う所見に欠けた。また，抗ミトコンドリア抗体正常より，原発性胆汁性胆管炎も否定的であった。

次に，アルコール性肝障害であるが，アルコール多飲歴がなく，否定的と考えた。

最後に，薬剤性肝障害だが，定期内服している薬剤やサプリメントから，肝障害をきたす被疑薬として，オロパタジン塩酸塩，クリンダマイシン，アモキシシリン，アセトアミノフェンが挙げられた^{6,7}。入院当初は薬剤性肝障害も疑っていた。

急性肝不全非昏睡型であるが，肝細胞の高度の炎症がこのまま持続すれば，肝不全が進行し，昏睡型に移行することが懸念されたため，治療は，各種ウイルスマーカーの結果を待たずして，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1,000 mg/日点滴静注を3日間）を行った。入院2日目にHA-IgM陽性と判明し，急性A型肝炎との診断に至った。第4類感染症であり，直ちに管轄保健所に届け出を行った。

A型肝炎は慢性化しないことが知られているため，AST値の推移をみながらステロイド投与量を比較的急速に減量していった。

臨床経過を図3に示す。ASTは急速に低下し，ALTは緩やかな低下であった。生理的半減期がALTの方がASTより長いことによるものと考えられ，肝炎は鎮静化した。それに伴いPT活性値は回復傾向となり，100%以上となった。自覚症状についても，倦

表1. 入院時血液検査所見

WBC	4,690/ μ L	AST	5,013 IU/L	HA-IgM	(+)
Neut	74.80%	ALT	6,185 IU/L	HBs-Ag	(-)
Ly	18.80%	LDH	4,136 IU/L	HBV-DNA	(-)
Mono	6.20%	γ GTP	391 IU/L	HBc-IgM	(-)
Eo	0.00%	ALP	268 IU/L	HCV-RNA	(-)
RBC	542 \times 10 ⁴ / μ L	Alb	3.6 g/dL	EBV VCA-IgG	(±)
Hb	16.6 g/dL	ChE	297 IU/L	EBV VCA-IgM	(-)
Ht	48.00%	T-Bil	2.2 mg/dL	EBV EBNA-IgG	(±)
Plt	11.5 \times 10 ⁴ / μ L	D-Bil	1.4 mg/dL	CMV-IgG	(+)
CRP	3.7 mg/dL	NH3	28 μ mol/L	CMV-IgM	(-)
PT (%)	41.80%	AMY	34 IU/L	抗核抗体	40未満
PT (INR)	1.6	GLU	136 mg/dL	IgG	1,087
Fib	370 mg/dL	Crea	1.15 mg/dL	IgG4	44
D-dimer	11.2 μ g/mL	BUN	17 mg/dL	IgM	141
		eGFR	54	抗ミトコンドリア抗体	1.6
		Na	138 mEq/L	AFP	1
		K	4.1 mEq/L	PIVKA	17

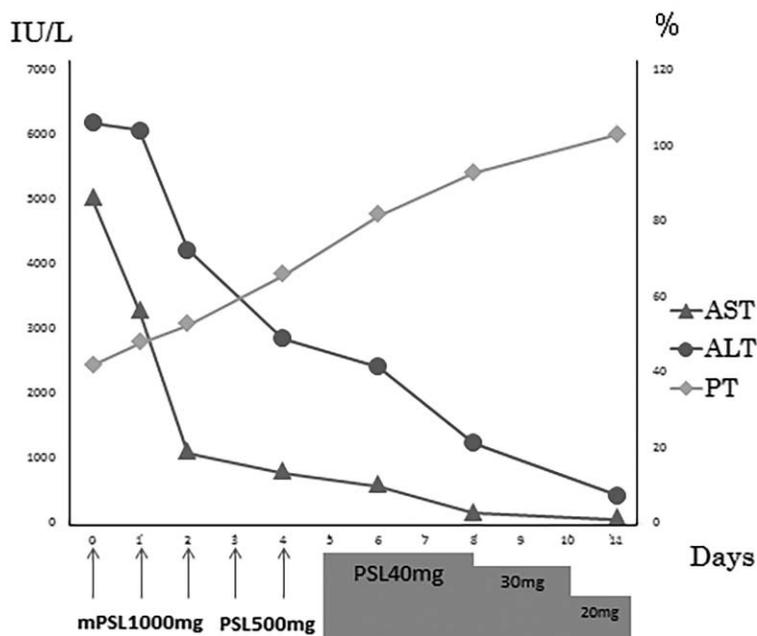


図3. 臨床経過

(mPSL: メチルプレドニゾロン, PSL: プレドニゾロン)

怠感消失し、食欲良好で、全身状態も良好であり、第11入院病日に軽快退院となった。その後、外来で経過観察し、肝機能の正常化を確認した。

考 察

急性肝炎は肝細胞の急性炎症を主徴とする疾患であり、ウイルス性、自己免疫性、薬剤性など種々の原因がある。診断に際しては、問診が最も重要であり、さらに、血液検査や画像検査を行い診断を進めていく。腹部超音波検査において胆嚢壁の肥厚がみられていた(図1)が、胆嚢壁肥厚は、ALTが500 IU/L以上の高値例、黄疸が高度の症例、A型急性

肝炎においてみられることが多いとされる⁸。胆嚢壁肥厚をきたす機序としては、胆汁産生量の低下や門脈圧の上昇などが考えられる。Murphy徴候の有無や血液検査所見とも併せ、急性胆嚢炎の所見と見誤らないようにすることが重要である。図4、図5に急性肝炎の診療に重要なポイントをまとめた。これに従って、入院時に各種検査を行った。入院時点では、原因不明の急性肝炎であり、当院紹介時のPT活性値が40%以下であり、劇症肝炎への移行が懸念された。

劇症肝炎とは、急性肝炎の超重症型であり、1981年の犬山シンポジウムにおいて次のように定義され

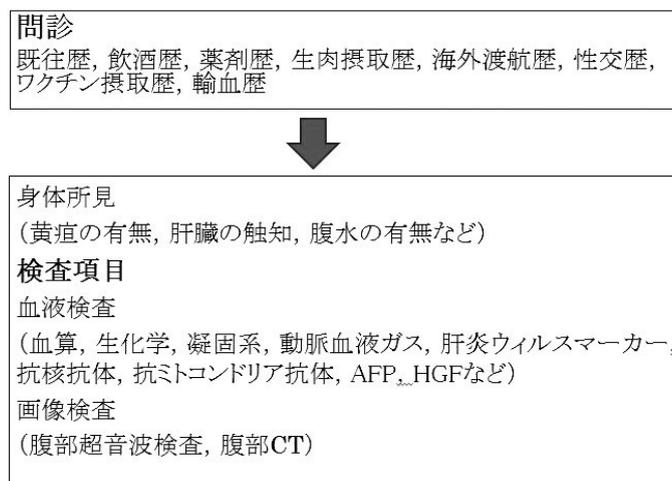


図4. 急性肝炎を疑う際の問診事項と検査項目

A型急性肝炎	B型急性肝炎	C型急性肝炎	E型急性肝炎
HA-IgM	HBe-IgM	HCV-RNA	HE-IgA

図5. 各種ウィルス性急性肝炎の診断マーカー

た：「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン活性が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」を劇症肝炎とし（図6-A）、この期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類される。また、肝性脳症出現までの期間が8～24週の症例は遅発性肝不全に分類される⁹。近年、肝炎以外の肝障害も包含し、さらに国際的にはPTの指標としてINRが用いられていることも鑑み、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班によって、急性肝不全の診断基準が定義された。「正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」を急性肝不全と診断する（図6-B）。さらに、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がⅠ度までの「非昏睡型」と、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する（図6-C）。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

本症例は入院当初、急性肝不全の診断基準をみたし、脳症をとまわず、非昏睡型の段階であった。血清マーカーの結果が未着であり、当初肝障害の原因が血清学的に特定できていなかった。また、凝固能低下のため、肝生検も行えない状況であった。病態未確定の段階でのステロイド投与は議論の余地があるが、肝酵素著明高値、PT-INR 1.5以上という急性肝不全の診断基準を満たす状況において治療の遅れは、さらなる病態の悪化、すなわち、昏睡型へ移行することが懸念された。急性肝不全に対して、高用量ステロイドが有効性を示すことは立証されており^{10,11}、サイトカインストームや肝細胞のアポトーシスを抑制するために、劇症化を予防できるとされる。そこで本症例においては診断未確定のままステロイド投与を開始することとした。

その結果、ステロイド投与翌日のAST値は急速に低下し（図3）、ステロイド投与によって、肝細胞の破壊を効果的に抑制することができた。その後、脳症の出現もなく、経過良好であった。

ステロイドによる副作用には十分な注意を払う必要がある。特に、ステロイド投与により、せん妄や不眠が出現することがあり、脳症と慎重に区別する

必要がある。ステロイドは免疫抑制作用があるため、感染症にも注意が必要である。ステロイド投与前に、感染巣のチェック（口腔内、胸部、肝・胆道系、腎・尿路系）が必要である。本症例では経過中感染症の悪化や精神症状の悪化はみられなかった。劇症肝炎の患者に、ステロイドパルス療法後に、サイトメガロウイルス関連性胃潰瘍をきたしたという報告もある¹²。ステロイドによって、肝炎の遷延化を伴うのではないかと、また、ステロイド投与中止後に、肝炎が再燃するのではないかという懸念もある。B型肝炎に関しては、日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインにおいて、「肝炎の改善を目的にステロイドやグリチルリチン製剤を投与することは肝炎の遷延化、慢性化につながる可能性があり慎むべきである¹³。」と明記しており、核酸アナログやインターフェロン非投与下でのステロイド投与を行うべきではない。

本症例ではステロイド投与開始後にA型急性肝炎であることが判明した。A型肝炎による劇症肝炎に対するステロイド投与の検討は少ないが、小児の劇症肝炎において、ステロイド投与群（プレドニン換算で1 mg/kg/日）と非投与群との比較では、ステロイド投与群は有意に生命予後がよかったとの報告がみられる¹⁴。本症例においてもステロイド投与によって、肝炎の鎮静化とともに、肝機能はすみやかに改善し経過良好であった。

急性肝炎において肝細胞破壊が阻止できなければ、肝萎縮が進行し、肝機能もそれにともない悪化する。その場合、重要なマーカーはPT活性と直接ビリルビン値を総ビリルビン値で除した値（D/T比）である。PT活性はリアルタイム性の高い肝機能のマーカーであり、D/T比はビリルビン抱合能を反映する。これらは急性肝炎の初期には連日、ときには数時間の間隔をおいて頻回に測定すべきである。画像検査にて肝萎縮が進行するような症例も、劇症化もしくは急性肝不全昏睡型に移行する予兆である¹⁵。昏睡型に至れば肝細胞壊死を阻止し、血漿交換ないし血液濾過透析で肝再生を待ちつつ、肝移植も考慮する必要がある。肝移植に関しては、急性肝不全症例の予後予測が重要とされる¹⁶。厚生労働省研究班は、スコアリングシステムによる劇症肝炎の予後予測システムを報告している¹⁷。本症例において、スコアを計算すると全項目が0点であり、合計が0点となり、予測死亡率がほぼ0%に該当する。入院時点では肝

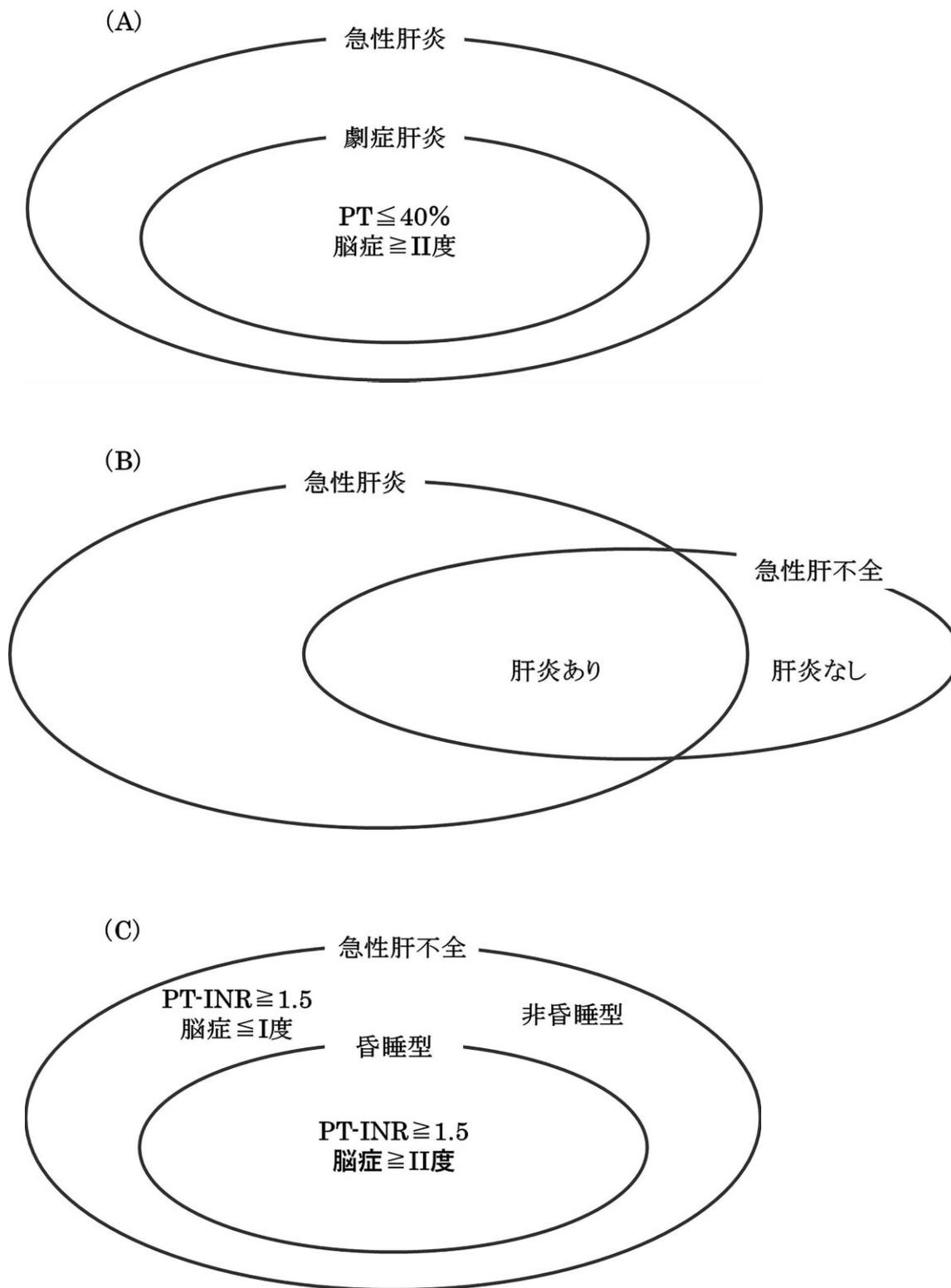


図 6 (A)(B)(C). 急性肝炎, 劇症肝炎, 急性肝不全昏睡型, 非昏睡型の疾患概念の包含図

移植適応はなく、保存的加療にて改善することが見込まれた。

急性肝不全の予後は、劇症化予知・早期治療や血漿交換・血液ろ過透析などの集学的治療の進歩とともに改善しつつあるが、いまだ不十分である。1990年代以降は生体部分肝移植を実施する症例があり、2010年の臓器移植法改正後は脳死肝移植が増加したが、それでも救命率は急性型50%、亜急性42%、遅発性16%であり、未だ救命できない症例が多いのが現状である¹⁸。

劇症肝炎の原因は、ウイルス感染症 (HAV, HBV, HCV, HEV)、自己免疫性肝疾患、薬剤性、アレルギー性などが挙げられる。特に、HAVはHBVやHCVと比較して劇症化は低いとされており¹⁹、A型肝炎による推定死亡率は0.14~2.0%とされている²⁰⁻²²。

A型肝炎ウイルスは、毎年世界で推定100万人が感染しているとされており、2015年には、おおよそ11,000人が死亡している²³⁻²⁵。A型肝炎の特徴として、感染経路は経口感染 (生水、生牡蠣など)、糞口感染があり、潜伏期間は2~7週間である。症状は発熱、倦怠感、食欲不振、下痢、悪心、腹部の不快感、褐色尿、黄疸などが挙げられる²⁶。慢性化はせず、ワクチンで予防できる。4類感染症であり、直ちに保健所へ届け出る必要がある。HAVは全世界に分布し、WHOによると、東南アジア・中南米・アフリカといった地域が流行域である²⁷。潜伏期間が2~7週間であるため、これらの地域に旅行し、帰国した際に発症することがあり、輸入感染症の一つである。本症例では、問診にて海外渡航歴はなしであった。もし、A型肝炎のリスクのある地域に海外渡航をする可能性があれば、A型肝炎はワクチンで予防できるので、ワクチン接種を推奨する²⁸。A型肝炎ワクチンは不活化ワクチンであり、接種回数は3回とされている。

国立感染症研究所調べより感染症発生動向調査におけるA型肝炎の報告数 (2012年第1週から2018年第33週までの発生動向) が報告されているが²⁹、数年前に比べて、2018年にA型肝炎の報告者数が激増している。これは経口感染だけではなく、男性同性愛者による性的感染により増加していると報告されている。日本だけではなく、海外でもA型肝炎の性的感染の増加が報告されている^{30,31}。

本症例では、A型肝炎の原因は、生活歴に魚介類の摂取歴があり、それが感染源であると考えていたが、確定するには至らなかった。A型肝炎の診療に際しては、可能であれば性交歴も聴取することが望ましい。ただし、聴取に際しては患者のプライバシーに十分な配慮する必要がある。

HCVの発見後は、C型肝炎の分子機構の解明が主流となり、直接作用型抗ウイルス薬の開発に至る陰で、A型肝炎についてはワクチンが開発されたことも相まって、その重症化の分子機構は十分には解明されてこなかった。しかし、近年になり再びA型肝炎研究が盛んになりつつある。急性A型肝炎患者の末梢単核球や、劇症肝炎患者の摘出肝から単離したリンパ球を解析した報告³²では、A型肝炎患者のCD4+CD25+Foxp3+制御性T細胞 (Treg) において、転写因子Foxp3の発現が低下、ROR γ tの発現が増加し、ヘルパーT17細胞 (Th17) 様の特徴を呈し、腫瘍壊死因子 (TNF) 産生能が亢進していた。また、末梢血中TNF産生Treg細胞数はトランスアミナーゼレベルと相関することも判明した。近年、我が国では戦後の衛生環境の改善とともに、中高年以下のHAV抗体保有者は激減している³³。2018年には死亡例を含むA型肝炎が流行し、A型急性肝炎の重症化は大きな課題である。今後、重症化にかかわる分子生物学的機序のさらなる解明が求められる。

結 語

A型急性肝炎にともなう急性肝不全非昏睡型の1例を経験し、鑑別診断と治療について述べた。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

参 考 文 献

1. 持田 智. 急性肝不全：概念、診断基準とわが国における実態. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112: 813-821.
2. 滝川 康裕, 小野寺 美緒, 柿坂 啓介, 宮本 康弘, 稲葉 宏次, 鈴木 一幸: 急性肝不全におけるDIC. 2008年第19巻第2号 p. 226-234
3. Maruyama I, Bell E, Majerus PW: Thrombomodulin is found on endothelium of arteries, veins, capillaries, and lymphatics, and syncytiotrophoblast of human placenta. J Cell Biol 101: 363-371, 1985.
4. Mochida S, Arai M, Ohno A, Yamanobe F, Ishikawa K, Matsui A, Maruyama I, Kato H, Fujiwara K: Deranged blood coagulation equilibrium as a factor of massive hepatic necrosis following endotoxin administration in partially hepatectomized rats. Hepatology 29: 1532-1540, 1999.
5. 金井 正光 編: 臨床検査法提要改訂第32版, 東京, 金原出版, 2005
6. Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, Baggish JS, Parenti DL et al: Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. Curr Med Res Opin. 2006 Nov; 22(11): 2137-2148.
7. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW and Hiatt JR:

- Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 43: 342–349, 2009.
8. Suk KT et al: *J Clin Ultrasound* 2009; 37(3): 144–148
 9. 劇症肝炎の診断基準. 「A型肝炎, 劇症肝炎: 第12回犬山シンポジウム」中外医学社, 東京, 1982, p110–230
 10. Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, et al: Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure. *Hepatology.* 44: 491–501; 2014
 11. Jamuna Karkhanis, Elizabeth C. Verna, Matthew S. Chang, R. Todd Stravitz, Michael Schilsky, William M Lee, Robert S Brown, Jr et al: Steroid use in Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2014 Feb; 59(2): 612–621.
 12. Tamura J, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T et al: Cytomegalovirus-associated gastric ulcer: a diagnostic challenge in a patient of fulminant hepatitis with steroid pulse therapy. *BMJ Case Rep.* 2013 Aug 30; 2013.
 13. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Viral genotypes and response to interferon in patients with acute prolonged hepatitis B virus infection of adulthood in Japan. *J Med Virol.* 2002; 68: 522–528
 14. H. M. Zakaria, T. A. Salem, H. A. El-Araby, R. M. Salama, D. Y. Elbadry, A. M. Sira et al: Steroid therapy in children with fulminant hepatitis A.
 15. 武藤泰敏, 富田栄一: 急性肝炎重症型の診断と治療. 治療, 69: 1553, 1564, 1987.
 16. 持田 智. 我が国における急性肝不全の実態. 日本内科学会雑誌第105巻第8号, 1464–1471.
 17. Naiki T, et al: Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatology Res* 42: 68–75, 2012.
 18. 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編
 19. Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y et al: Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatology Res.* 2013 Feb; 43(2): 97–105.
 20. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29; 338(5): 286–90.
 21. Lemon SM. Type A viral hepatitis: new developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1059–1067
 22. Hepatitis surveillance report no. 55. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994: 9–27.
 23. Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Harakawa T, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, Tanaka J et al: Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. *Scientific Reports.* 2019 Feb 6; 9(1): 1493.
 24. Fiore, A. E., Prevention of hepatitis A Through Active or Passive Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 23 (2006)
 25. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. (World Health Organization (WHO), Geneva, 2017)
 26. Michelle Lai, Sanjiv Chopra, et al: Hepatitis A virus infection in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis
 27. WHO international and health 2012
 28. CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink book: Course Textbook, 12th Edition Second Printing, 2012
 29. 2012年第1週から2018年第42週までの感染症発生動向調査におけるA型肝炎の報告 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1558-disease-based/a/hepatitis/hepatitis-a/idsc/idwrsokuhou/8423-hepa-181120.html>
 30. Lorenzo Ortega R, O Donnell Cortés B, Ortiz González Serna R, Gallardo García V, López Hernández B, et al: Changes in Hepatitis A epidemiological pattern in Andalucía: 2007–2017: *Esp Salud Publica*, 2018 May 9; 92
 31. Kaslow, R. A., Stanberry, L. R., Duc, L. and James, W. *Viral infections in humans: epidemiology and control.* Vol.5th edition, 417–438 (2014)
 32. Choi YS et al, *Gastroenterology* 2018; 154: 1047–1060
 33. Yamamoto C et al, *Scientific Reports* 2019; 9: 1043