

高知県における2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのノロウイルスG における集団発生、小児の散発事例、大人の散発事例株及び不顕性感染株の分子疫学的比較

細見 卓司*・谷脇 妙*・松本 一繁*・鍋島 民*・松本 道明*
依岡 秀典**・濱田 真希***・高橋 啓文***・今井 淳*

Molecular Epidemiologic Comparison among Outbreaks, Sporadic Cases of Children and Adults and Asymptomatic Cases of Norovirus Genogroup Infections in the 2007/2008 season and the 2009/2010 season in KOCHI

Takushi HOSOMI*, Tae TANIWAKI*, Kazushige MATSUMOTO*, Tami NABESHIMA*, Michiaki MATSUMOTO*, Hidenori YORIOKA**, Maki HAMADA***, Takahumi TAKAHASHI***, Atsushi IMAI*

【要旨】 ノロウイルスgenogroup について、2007/2008年シーズンに採取された集団発生・小児の散発・不顕性感染者株、2009/2010年シーズンに採取された集団発生・小児の散発・大人の散発事例株を分子疫学的に解析し比較した。その結果、不顕性感染株に同年に採取された集団発生及び散発株と高い相同性が確認された。採取された遺伝子型は両シーズンともG /2, G /3, G /4, G /13であり、G /4が優勢であった。しかし、2007/2008年シーズンと比較して2009/2010年シーズンはG /4の比率が下がり、G /2、G /3の比率が上昇していた。2007/2008年のG /4は全て2006b類似株であったが、クラスターで2型に分類され、集団発生と散発（小児）でその割合に相違が確認された。2009/2010年シーズンのG /4では、2006b類似株に加え、2008a類似株が確認された。各遺伝子型についてクラスター分類し、検出時期を比較した結果、シーズンをまたがったクラスター、各シーズンを通して流行したクラスター、各シーズンの特定の時期のみ検出されたクラスターがみとめられ、シーズン中におけるノロウイルスの変異と流行の状況が確認された。大人の散発事例と小児の散発事例の流行時期の相違及び大人の散発事例と集団発生の関連性について本調査では明瞭な証拠は確認できなかった。

Key words : ノロウイルスG 、2007/2008年シーズン、2009/2010年シーズン、集団発生、小児の散発事例、大人の散発事例、不顕性感染、N/S領域、シークエンス

Norovirus genogroup , 2007/2008 season, 2009/2010 season, outbreaks, sporadic cases of children and adults, asymptomatic cases, N/S-region, sequence

I はじめに

ノロウイルス (NV) は、プラス一本鎖RNAウイルスであり、分類学上はカリシウイルス科ノロウイルス属ノーウォークウイルスであるが、一属一種であるため一般的にノロウイルスと呼ばれている¹⁾。

NVの遺伝子グループ (G) は大きくG ~ まで分かっているが²⁾、ヒトに主に感染するのはG 、 、 である³⁾。このうち、市中で広く感染が確認されているのはG であり、G は比較的少数例にとどまっている⁴⁾。

現在、遺伝子型の分類は種々提唱されているが、日本では主にカプシドの5'末端のN/S領域の塩基配列により分類されており、G₁は14、G₂は21の遺伝子型に分けられている⁵⁾。

NVは1990年代後半以降、周期的に大流行をきたしており⁶⁾⁸⁾、社会福祉施設などで集団発生や食中毒事件の原因となっている⁴⁾⁷⁾⁹⁾が、近年では2006/2007年シーズンには大きな流行を認め社会的な問題となった¹⁰⁾¹¹⁾。この原因は大部分がG₁/4であり、その主流株がヨーロッパ2006b株であることが報告されている⁴⁾⁷⁾¹²⁾。

2009/2010年シーズンの報告でもNVによる感染事例は大部分がNV G₁によるものであったことが分かっている⁴⁾。主流株は2006/2007年シーズン同様NV G₁/4であるが、2006b株に加え、2008aといったタイプの遺伝子も認められている¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。他の遺伝子型も2006/2007年シーズンに比較するとG₁/2、G₂/3などの遺伝子型の割合が増えている⁴⁾¹⁷⁾。

NVは冬季を中心に流行するが、同時期に不顕性感染が検出されており¹⁹⁻²⁴⁾、不顕性感染の増加が集団感染や食中毒の引き金となることが考えられている²⁰⁾²⁴⁾が分子疫学的な比較を行った報告は少ない。一方で下水といった環境中からもNVは検出され、NVの流行時期に多く検出されている¹⁸⁾。しかし、集団発生事例や散発事例では採取されていない多彩な遺伝子型が認められることが報告されている¹⁸⁾。NV G₁はブタからの検出報告もあるが¹⁵⁾、下水中のこれらの株は主にヒト由来と考えられるため、NVには不顕性感染のみで流行する株の存在も考えられている。以上より、不顕性感染と集団発生・散発事例の関係性の解明については、分子疫学的解析が必要不可欠である。

また、小児間での感染拡大が(大人の)集団発生数増加の引き金になる可能性が考えられており²⁵⁾、我々も2009年の報告で言及した²⁴⁾が、このことを証明する事例等も十分ではない。

今回、不顕性感染・集団発生・散発事例の関連を調べるため、2007/2008年シーズンに採取されたNV G₁の不顕性感染・集団発生・小児の散発事例株のゲノムを解析・比較した。次に、NV G₁の小児と大人の流行の差異と集団発生との関連を調査するため、2009/2010年シーズンのNV G₁の集団発生・小児の散発事例・大人

の散発事例株のゲノムを解析・比較した。また、これらの解析により、高知県の2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G₁流行株の特徴を解析した。

II 調査方法

1 集団発生の調査

NV G₁を原因とする集団発生(食中毒、県外移入事例、有症苦情事例等含む)で2007/2008年シーズン(9月~翌年8月)39件のうち32件、2009/2010年シーズン17件全ての株について解析を行った。

集団発生数は、高知県衛生研究所に病原体検査のため検体が持ち込まれた事例数を用いた。

2 小児の散発事例の調査

感染症発生動向調査の病原体検出調査で検出されたNV G₁について2007/2008年シーズン96株中52株、2009/2010年シーズン90株中49株について解析を行った。

小児の感染性胃腸炎の患者数は、感染症発生動向調査の患者報告数を用いた。

3 不顕性感染株の調査

2009年に報告した²⁴⁾2007年~2008年に実施した社会福祉施設従事者のノロウイルス調査(2007年8~9月:6施設270名、2007年12月:6施設290名、2008年1~2月:5施設251名)概ね同施設同人について3回調査)で、NV G₁が陽性であった検体5件(全て2008年1~2月に検出)のうち、塩基配列解読が成功した4株について解析を行った。

4 大人の散発事例の調査

2009/2010年シーズンで高知市及び須崎市の合計2医療機関において採取された18歳以上の感染性胃腸炎患者の便検体43件中NV G₁は12件検出されたが全株について解析した。

大人の感染性胃腸炎数は須崎市の上記1医療機関で認められた週毎の18歳以上の感染性胃腸炎患者数を使用した。

5 分子疫学解析

厚生労働省の公定法²⁶⁾中のリアルタイムPCR法に基づき検査した結果NV G が陽性であった検体について、公定法に記載されているCOG2F (G2-SKF) /G2-SKRプライマーセットによりポリメラーゼ～カプシドN/S領域を増幅し、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を解読した。遺伝子型決定の際のNV標準株はCalici-Web (<http://teine.cc.sapmed.ac.jp/~calicinew/>)に登録公開されている株 (G /1 Hawaii(U07611), G /2 Melksham(X81879), G /3 SaitamaU201(AB067542), G /3 Tronto(U02030), G /4 Lordsdale(X86557), G /4 Bristol(X76716), G /5 Hillingdon(AJ277607), G /6 SaitamaU3(AB039776), G /7 Leeds(AJ277608), G /8 SaitamaU25(AB067543), G /9 IdahoFalls(AY054299), G /10 Mc37(AY237415), G /11 SaitamaT29GII(AB112221), G /12 SaitamaU1(AB039775), G /13 M7(AY130761), G /14 Kashiwa47(AB078334), G /15 SaitamaKU80aGII(AB058582), G /16 SaitamaT53G (AB112260), G /16, Triffin_1999_US(AY502010), G /17 CSE1(AY502009), G /18 Sw_OHQW101(AY823304), G /19 Sw_OHQW170(AY823306)) を使用し、その他G /4 2006 b参照株としてNijmegen115/2006/NL (EF126966), Kobe034/2006/JP(AB291542), DenHaag89/2006/NL (EF126965)、2008a参照株としてNew Orleans 1805/2009/USA (GU445325), Apeldoorn317/2007/NL (AB445395)) を使用した。カプシド N/S領域のゲノム282 bpについてMEGA4.1²⁸⁾を用いてp-distanceによる近隣接合法で分子系統樹解析を行い、得られた結果については分子系統樹評価のためブートストラップを1,000回実施した。2007/2008年シーズンのG /4株について

は、同領域についてアミノ酸に変換後、同様の解析を行った。

分子系統樹解析後、類似配列を持つ株のクラスターが認められた場合、各クラスターの株についてBLAST検索を行い、GenBank登録株から各クラスターに相同性の高い株を検索し、クラスターのマーカーとした。

III 結 果

1 遺伝子型別の比較

2007/2008年シーズン、2009/2010年シーズンともにG /2、G /3、G /4、G /13が検出された。(表1) また、2007/2008年シーズンでは集団発生でG /4 87.5%、G /2 9.4% G /13 3.1%であり、散発(小児)ではG /4 78.8% G /3 11.5% G /2 7.7% G /13 1.9%と集団発生・散発(小児)ともにG /4が8～9割を占めていた。顕著な相違点として、散発(小児)では1割で認められたG /3が集団発生では認められなかった。不顕性感染では4株中G /4 2株(50%) G /3 2株(50%)であった。

2009/2010年シーズンでは集団発生でG /4 47.1%、G /2 35.3% G /3 17.6%であり、散発(小児)ではG /4 53.1% G /3 26.5% G /2 16.3% G /13 4.1%と、2007/2008年シーズンと比較して、G /4が5割程度に減少し、G /2とG /3が増加して2～3割を占めていたところが顕著な変化として認められた。大人の散発事例では、12株中G /2 4株(33.3%)、G /4 8株(66.7%)と集団発生・散発(小児)に認められた遺伝子型が検出され、検出率も類似していたが、G /3は認められなかった。

表1 2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G の遺伝子型

2007/2008年シーズン										
遺伝子型	集団発生		散発(小児)		計 集団発生+散発(小児)		不顕性感染		総計	
	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)
G II/2	3	9.4%	4	7.7%	7	8%	-	-	7	8.0%
G II/3	-	-	6	11.5%	6	7%	2	50%	8	9.1%
G II/4	28	87.5%	41	78.8%	69	82%	2	50%	71	80.7%
G II/13	1	3.1%	1	1.9%	2	2%	-	-	2	2.3%
計	32	100%	52	100%	84	100%	4	100%	88	100%

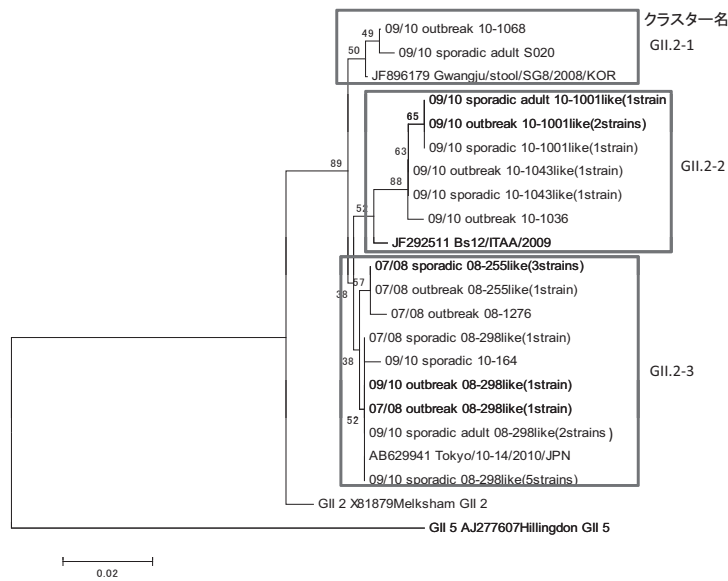
2009/2010年シーズン										
遺伝子型	集団発生		散発(小児)		計 集団発生+散発(小児)		散発(大人)		総計	
	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)	株数	(%)
G II/2	6	35.3%	8	16.3%	14	21%	4	33.3%	18	23.1%
G II/3	3	17.6%	13	26.5%	16	24%	-	-	16	20.5%
G II/4	8	47.1%	26	53.1%	34	52%	8	66.7%	42	53.8%
G II/13	-	-	2	4.1%	2	3%	-	-	2	2.6%
計	17	100%	49	100%	66	100%	12	100%	78	100%

2 各遺伝子型のクラスター分類

各遺伝子型についてクラスター別に分類したところ、G /2 3 クラスター (G .2-1~3) G /3 3 クラスター (G .3-1~3) G /4 9 クラスター (G .4-1~9) G /13 1 クラスター (G .13) に分けられた。また、併せて各クラスターに属するGenBank登録株をクラスターのマーカーとした。クラスターを形成しな

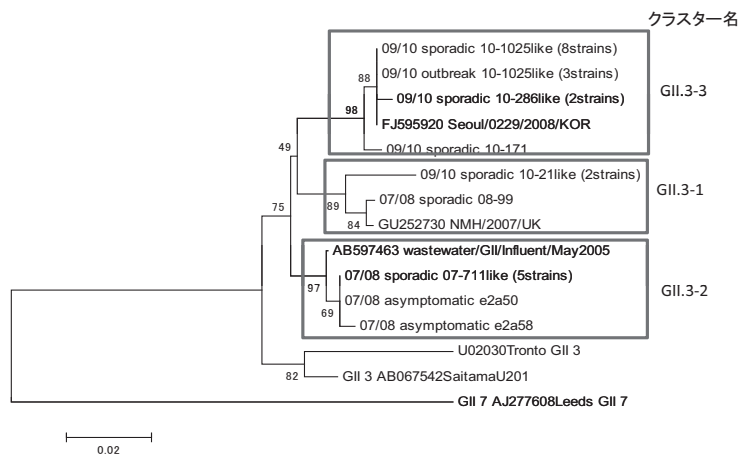
いものについては、othersと表記した (図1-1~1-4、表2)。

G /4については、G .4-9はNew Orleans 1805/2009/USA(GU445325)及びApeldoorn317/2007/NL(AB445395)と同一のクラスターに属しており、2008a類似株であることが認められた。その他のすべてのG /4株は2006b類似株であった (図1-3、表2)。



採取株の凡例
 07/08:2007/2008年シーズン 09/10:2009/2010年シーズン outbreak:集団発生 sporadic:
 散発(小児) sporadic adult:散発(大人) (strain):株数 ※括弧なしは単独株

図1-1 2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G /2 分子疫学系統樹とクラスター分類



採取株の凡例
 07/08:2007/2008年シーズン 09/10:2009/2010年シーズン outbreak:集団発生 sporadic:
 散発(小児) asymptomatic:不顕性感染 (strain):株数 ※括弧なしは単独株

図1-2 2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G /3 分子疫学系統樹とクラスター分類

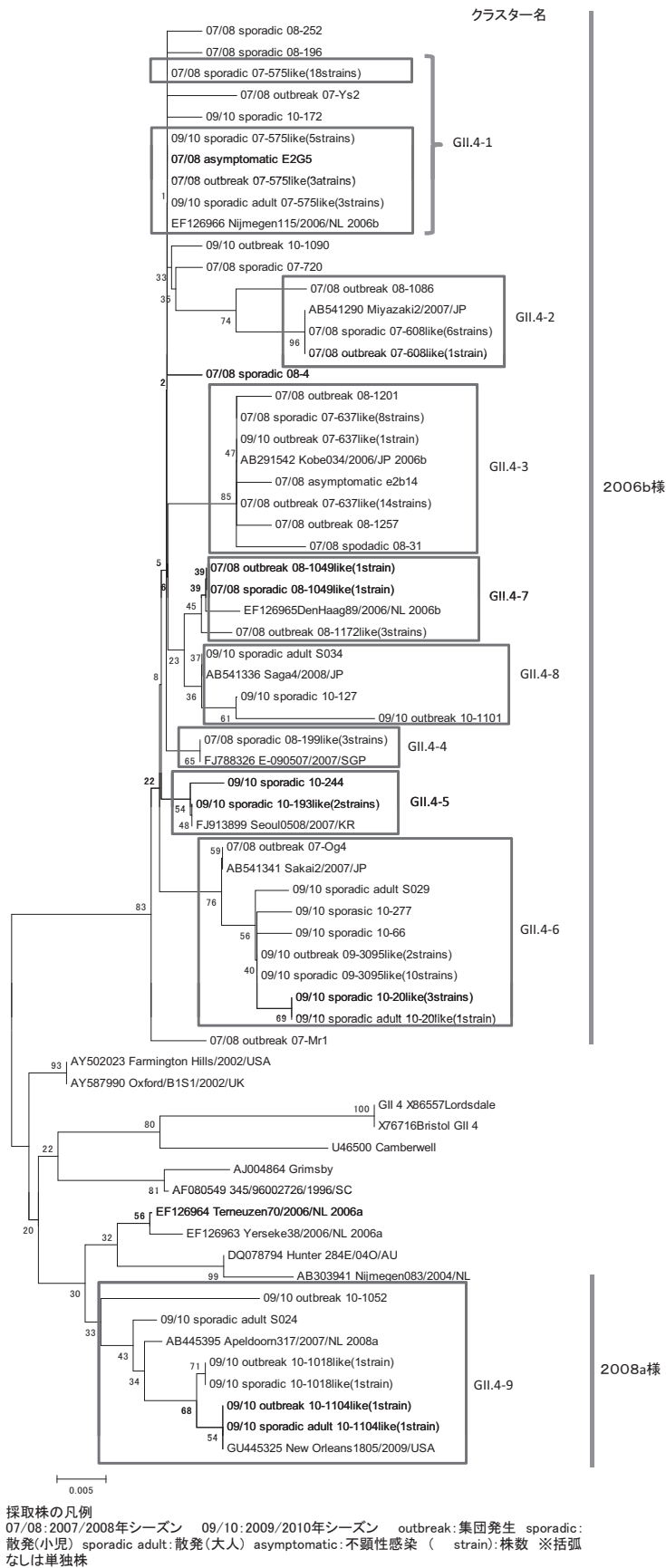
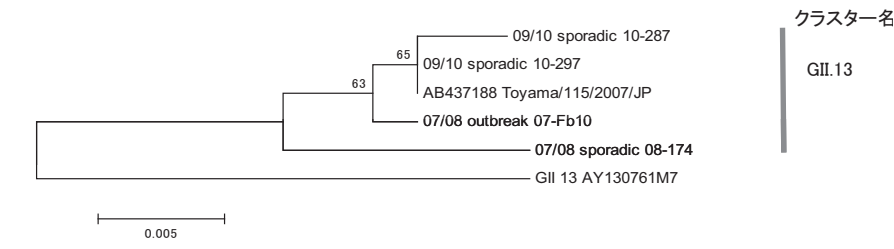


図 1 - 3 2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G /4 分子疫学系統樹とクラスター分類



採取株の凡例
 07/08:2007/2008年シーズン 09/10:2009/2010年シーズン outbreak:集団発生 sporadic:
 散発(小児) (strain):株数 ※括弧なしは単独株

図1 - 4 2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンのNV G /13 分子疫学系統樹

表2 2007/2008年シーズンと2009/2010年シーズンのNV G クラスター別の株数

遺伝子型	クラスター	類似株	GII/4分類	2007/2008年シーズン				2009/2010年シーズン				総計 (%)									
				集団発生 (%)	散発(小児) (%)	不顕性感染 (%)	合計 (%)	集団発生 (%)	散発(小児) (%)	散発(大人) (%)	合計 (%)										
G II /2	GII 2-1	JF896178 Gwangju/stool/SG8/2008/KOR						1	5.9%		1	8.3%	2	2.6%	2	1.2%					
	GII 2-2	JF292511 Bs12/TAA/2009					4	23.5%	2	4.1%	1	8.3%	7	9.0%	7	4.2%					
	GII 2-3	AB629841 Tokyo/10-14/2010/JPN		3	9.4%	4	7.7%			1	5.9%	6	12.2%	2	16.7%	9	11.5%				
G II /3	GII 3-1	GU252730 NMH/2007/UK			1	1.9%															
	GII 3-2	AB597463 wastewater/GII/Influent/May2005-b/JPN			5	9.6%	2	50.0%	7	8.0%											
	GII 3-3	FJ595920 Seoul/0229/2008/KOR								3	17.6%	11	22.4%	0.0%	14	17.9%					
G II /4	GII 4-1	EF126966 Nijmegen115/2006/NL		3	9.4%	18	34.6%	1	25.0%	22	25.0%										
	GII 4-2	AB541290 Miyazaki2/2007/JP		2	6.3%	6	11.5%			8	9.1%	5	10.2%	3	25.0%	8	10.3%				
	GII 4-3	AB291542 Kobe034/2006/JP		16	50.0%	9	17.3%	1	25.0%	26	29.5%			1	1.3%	27	16.3%				
	GII 4-4	FJ788326 E-090507/2007/SGP				3	5.8%			3	3.4%					3	1.8%				
	GII 4-5	FJ913899 Seoul0508/2007/KR									3	6.1%			3	3.8%					
	GII 4-6	AB541341 Sakai2/2007/JP		1	3.1%				1	1.1%			2	11.8%	15	30.6%	2	16.7%			
	GII 4-7	EF126965 Den Haag89/2006/NL		4	12.5%	1	1.9%			5	5.7%					19	24.4%				
	GII 4-8	AB541336 Saga4/2006/JP									1	5.9%	1	2.0%	1	8.3%	3	3.8%			
	GII 4-9	GU445325 New Orleans 1805/2009/USA	2008a								3	17.6%	1	2.0%	2	16.7%	6	7.7%			
GII 4-others	-	2008b	2	6.3%	4	7.7%			6	6.8%	1	5.9%	1	2.0%	2	2.6%	8	4.8%			
G II /13	GII 13	AB437188 Toyama/115/2007/JP		1	3.1%	1	1.9%			2	2.3%			2	4.1%	2	2.6%				
合計				32	100%	52	100%	4	100%	88	100%	17	100%	49	100%	12	100%	78	100%	166	100%

■ 2007/2008年及び2009/2010年シーズンの両方で認められたもの
 ■ 2007/2008年シーズンのみで認められたもの
 ■ 2009/2010年シーズンのみで認められたもの

3 各クラスターが検出されたシーズンの相違

G .2-3、G .3-1、G .4-1、G .4-3、G .4-6、G .13については、2007/2008年シーズン、2009/2010年シーズンの両方で確認されたが、G .3-2、G .4-2、G .4-4、G .4-7については2007/2008年シーズンのみ、G .2-1、G .2-2、G .3-3、G .4-5、G .4-8、G .4-9は2009/2010年シーズンのみで認められた。

2007/2008年シーズンではこのうち、クラスターG .4-1 25.0 % (22/88)、G .4-3 29.5% (26/88)を占めていたが、2009/2010年シーズンではそれぞれ10.3% (8/78)、1.3% (1/78)と減少していた。一方でG .4-6については、2007/2008年シーズンでは1.1% (1/88)であったが、2009/2010年シーズンでは24.4% (19/78)と増加が確認された (表2)。

4 各シーズンにおける各クラスター検出期間

各クラスターの検出時期について (表3)、2007/

2008年シーズンではG .4-1、G .4-3は概ね流行時期を通して認められたが、G .2-3:2008年4~7月、G .4-2:2007年11月~2008年1月、G .4-4:2008年3~4月、G .4-7:2008年1~3月については限局された時期に検出された。

2009/2010年シーズンでは、G .2-3、G .3-3、G .4-1、G .4-6、G .4-9は概ね流行時期を通して検出されたが、期間を限局して検出されたクラスターとして、G .2-2:2010年1~2月、G .3-1:2010年1月、G .4-5:2010年3~4月、G .4-8:2010年2~3月が認められた。

5 2007/2008年シーズンのG /4の解析 (集団発生と散発 (小児) の比較)

2007/2008年シーズンのG /4のN/S領域282bpについてアミノ酸に変換し、分子系統樹解析を行った結果、G .4-1、G .4-2、G .4-4、G .4-6、G .4-7及び

表3 各クラスターの月別検出数

クラスター	2007年		2008年							2009年2010年					総計		
	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	12月	1月	2月	3月		4月	5月
GII.2-1											1			1			2
GII.2-2													6	1			7
GII.2-3							2	3		1	1	3	4	1	1		16
GII.3-1				1									2				3
GII.3-2			1	4			2										7
GII.3-3													4	3	2	3	14
GII.4-1	2		4	10	4	2						1	5	1	1		30
GII.4-2		3	3	2													8
GII.4-3		1	3	7	12	1	1	1						1			27
GII.4-4						1	2										3
GII.4-5													2	1			3
GII.4-6		1									3	6	7	2	1		20
GII.4-7				1	2	2											5
GII.4-8													1	2			3
GII.4-9												1	3	1	1		6
GII.4-others			3	1		1	1						1	1			8
GII.13		1			1												4
総計	2	5	15	26	19	9	6	4	1	1	7	24	22	14	7	4	166

G .4-othersの一部 (Nijmegen115/2006/NL(EF126966)類似株) (クラスター1) とG .4-3 (Kobe034/2006/JP(AB291542)類似株) (クラスター2) 及びその他に分けられた (図2)。これらの違いは45番目のアミノ酸1箇所、クラスター1がGlutamine、クラスター2がThreonineであった。集団発生 (28株) 中では、クラスター1 12株 (42.9%)、クラスター2 16株 (57.1%) とややクラスター2が多く、ことに、集団発生のピーク (1~2月) 後半である2月では9株中8株 (88.9%) と大部分をクラスター2が占めた。一方、散発 (小児) (41株) では、クラスター1 30株 (73.2%)、クラスター2 9株 (22.0%) (その他 2株 (4.9%)) でクラスター1が優勢であり、その傾向は概ねシーズンを通じて同様であった (図3)。

統計学上の比較では、集団発生・散発 (小児) 間におけるクラスター1、2の比率の比較では、合計で有意な差が認められた ($p < 0.05$ マン・ホイットニ検定 (片側))。各月の集団発生・散発 (小児) 間の比較では2月のみ有意な差が認められた ($p < 0.05$ マン・ホイットニ検定 (片側))。2月を除く合計の比較では、有意な差は認められなかった。即ち、2月のデータが全体の有意差に影響していた。

一方、2009/2010年シーズンは、更にアミノ酸配列が変異した株が認められて分岐がやや多彩になったこと (資料未掲載)、集団発生の遺伝子型のバリエーションが増えたことから十分なサンプル数を確保できなかったため、同様の解析は実施できなかった。

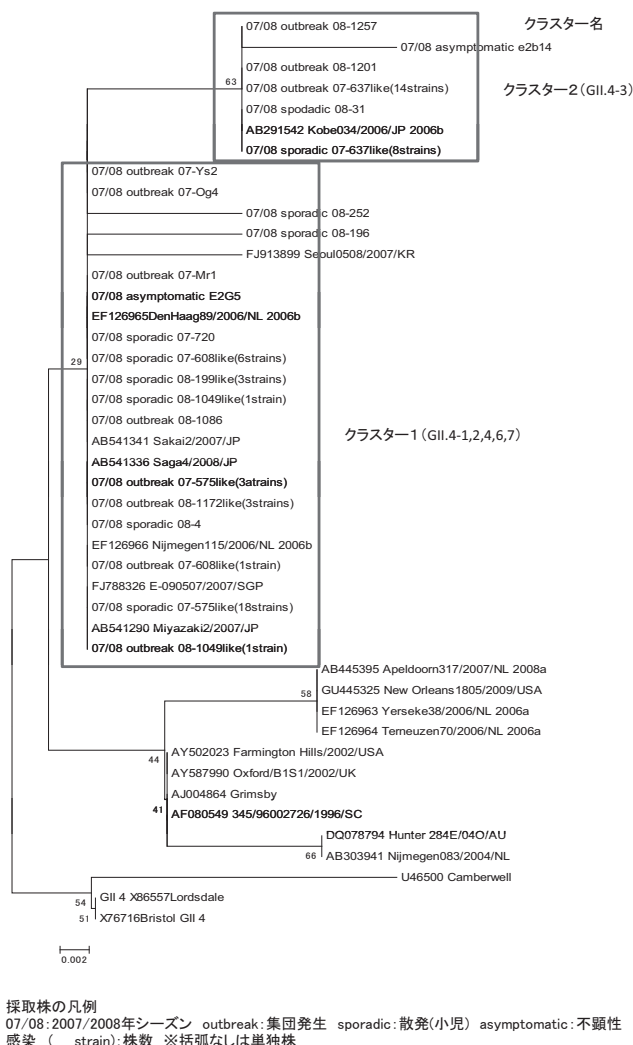
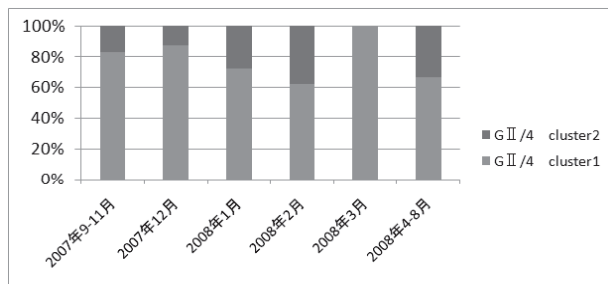


図2 2007/2008年シーズンのNV G /4 アミノ酸変換後の分子疫学系統樹とクラスター分類

NV GII/4散発(小児)株の クラスター1,2



NV GII/4集団発生株の クラスター1,2

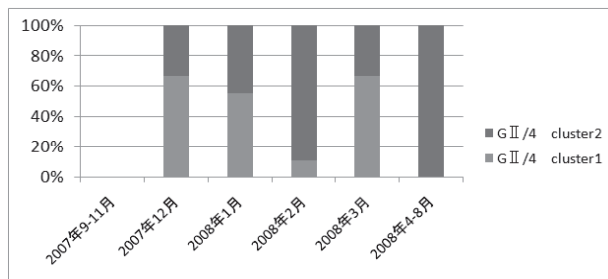


図3 2007/2008年シーズンのG II/4の散発、集発株の クラスター1、2の割合 (月別)

6 2007/2008年シーズンの不顕性感染のクラスター解析と集団発生・散発(小児)株との比較

社会福祉施設従事者からNV G II/4は、8～9月及び12月では検出できず、いずれも1～2月のみから5株検出(いずれも不顕性感染者)し(表4)、このうち4株でゲノムの解析を行うことができた。採取されたNV G II/4は、G II/4 2株(50.0%)、G II/3 2株(50.0%)であり、G II/4はG II.4-1、G II.4-3がそれぞれ1株、G II.3-2が2株であった。これらの塩基配列は2007/2008年シーズンに検出された集団発生及び散発(小児)株と同一～高い相同性(p-distance:0.000～0.004)を有していた(表5、図1-2、図1-3)。ただし、このうち、G II.4-3に属していたe2b14株(2008年2月採取)については、同施設で2008年1月初旬にNV G II/4の集団発生が認められており、そのクラスターは同じG II.4-3であった。ただし、e2b14株保持者は、集団発生時の患者ではなかった。

表4 社会福祉施設従事者の不顕性感染数

時期	調査人数	施設数	NoV G II	
			保持者	%
非流行期 (2007年8～9月)	270	6	0	0%
流行期1 (2007年12月前半)	290	6	0	0%
流行期2 (2008年1～2月)	251	5	5	2.0%

表5 社会福祉施設従事者(不顕性感染者)のNV G II株のシーケンス結果

株名	採取月	施設	遺伝子型	サブクラスター	他株との相同性最高値(p-distance)		備考
					集団発生株	散発株	
e2a50	2008年1月	A	G II/3	GII.3-2	-	0	
e2a58	2008年1月	A	G II/3	GII.3-2	-	0.004	
e2b14	2008年2月	B	G II/4	GII.4-3	0.004	0.004	B施設で1月初旬に集団発生あり(GII.4-3)
E2G5	2008年1月	G	G II/4	GII.4-1	0	0	

7 2009/2010年シーズンにおける大人の散発事例と
集団発生及び小児の散発事例株の比較

散発（大人）検出株のクラスターと同一クラスターの集団発生・散発（小児）株数を月別に分類した（表6）。同一クラスターで比較した場合、7クラスター中散発（大人）株が散発（小児）株出現の翌月に認められたものが4クラスター（G .2-3、G .4-1、G .4-6、G .4-8）、集団発生と同時期に検出されているものが3クラスター（G .2-2、G .2-3、G .4-8）認められた。

また、G .4-9は散発（小児）では49株中1株（2.0%）であったが、集団発生と散発（大人）ではそれぞれ17株中3株（17.6%）、12株中2株（16.7%）と相違があり、散発（大人）は集団発生に類似していた

（表2）。しかし、検体数が少ないため、統計学上の有意差は認められなかった。

感染症発生動向調査の同地域での感染性胃腸炎の小児の患者数と大人の患者数を比較したところ、NVによるものと考えられる2007年第51週～2008年第6週のピークは重なっていた（図4）。

8 2007/2008年から2009/10年シーズンの集団発生に
おける小児関係施設と小児以外関係施設の比較

2007/2008年シーズンでは小児関係施設は流行始めと終盤（2007年11、12月、2008年4～7月）に認められた。2009/2010年シーズンでは流行初め（2010年1、2月）に認められた。ただし、2009/2010年シーズンはシーズン途中から検査体制の変更があり、感染性胃

表6 2009/2010年シーズンのNV GII 散発（大人）と集団発生・散発（小児）のクラスター株数 月別比較

クラスター	分類	2009年				計
		12月	1月	2月	3月	
GII.2-1	集団発生				1	1
	散発(小児)					0
	散発(大人)	1				1
GII.2-2	集団発生		4			4
	散発(小児)		1	1		2
	散発(大人)	1				1
GII.2-3	集団発生		1			1
	散発(小児)	3	1	1	1	6
	散発(大人)	2				2
GII.4-1	集団発生					0
	散発(小児)		1	2	1	5
	散発(大人)		3			3
GII.4-6	集団発生			2		2
	散発(小児)	3	5	4	2	15
	散発(大人)	1	1			2
GII.4-8	集団発生				1	1
	散発(小児)			1		1
	散発(大人)				1	1
GII.4-9	集団発生		1	1		3
	散発(小児)				1	1
	散発(大人)			2		2

散発(大人)で認められないクラスターは表示していない。

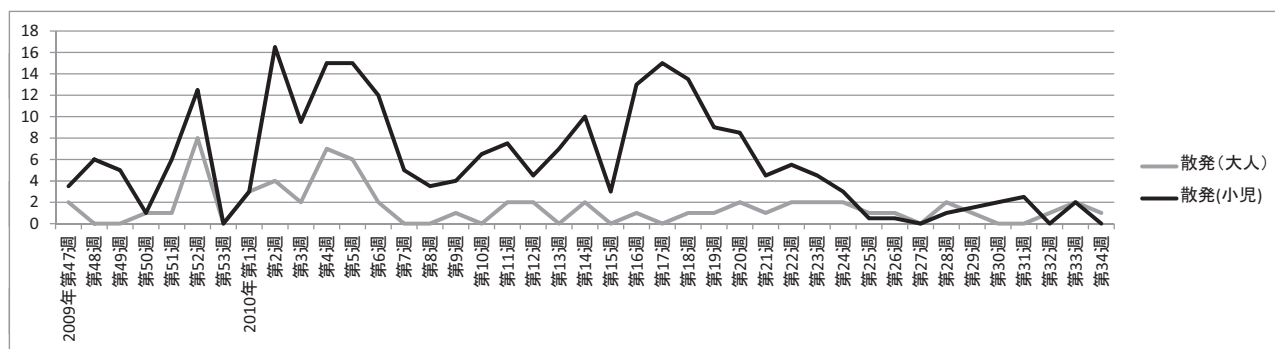


図4 2009/2010年シーズンの同一地域における1 定点当たりの感染性胃腸炎患者報告数

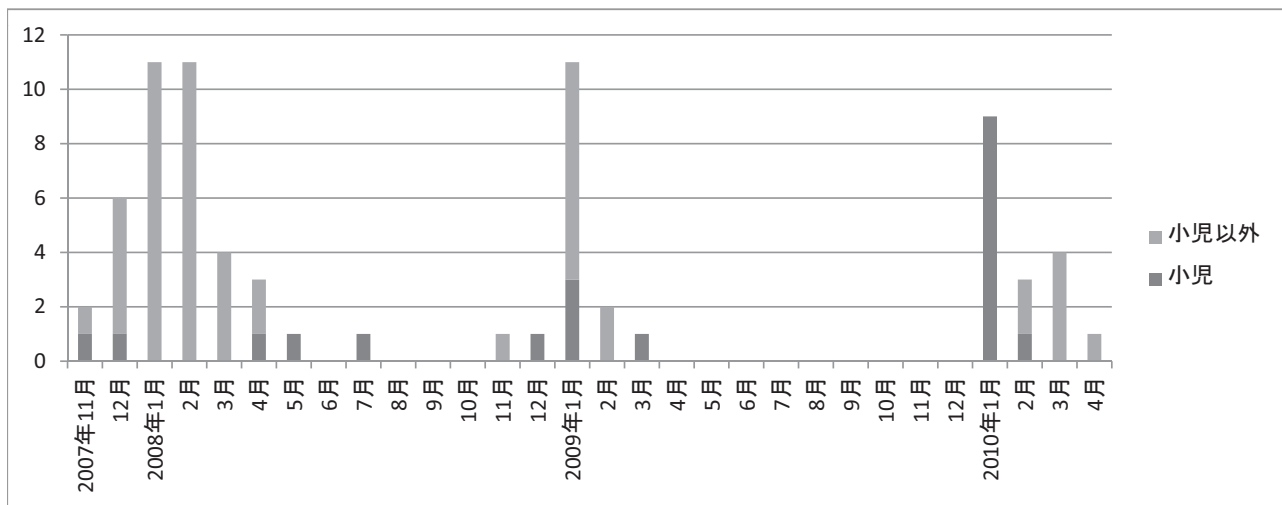


図5 高知県の集団発生施設数 (小児施設と小児以外関係施設の比較)

腸炎の集団発生の原因をすべては調査しない方針となったため、シーズンを通じた傾向が調査できているわけではない。一方で2008/2009年シーズンでは明瞭な傾向は認められなかった (図5)。

IV 考 察

NV G について、2007/2008年シーズンに採取された集団発生・小児の散発・不顕性感染者株、2009/2010年シーズンに採取された集団発生・小児の散発・大人の散発事例株を分子疫学的に解析し比較したが、まず、2007/2008年シーズンの不顕性感染株と集団発生・散発 (小児) の比較では、不顕性感染株と集団発生及び散発株間に高い相同性が確認された。ただし、不顕性感染株の集団発生株類似株2株中、1株についてはウイルス保持者の施設が1ヶ月前に同一クラスターに属するNVの集団発生があったことから、調査した株が集団発生時の株である可能性があるため、この株の解釈には注意が必要である。しかし、もう一株のウイルス保持者の施設では集団発生は確認されていない。不顕性感染の増加と集団発生の増加との関連性については指摘されているところであるが⁽⁹⁻²⁴⁾、本データは分子疫学的にこのことを支持するデータであると考えられる。

NVの流行の遺伝型は変化しており、2006/2007年で

はほぼG /4が主流であったが、その後G /2、G /3の割合が増加してきていることが報告されている⁴⁾¹⁷⁾。本県の状況も、同様であったことが確認された。またG /4では2006/2007年シーズンでは2006b類似株が主流であり⁴⁾⁷⁾¹²⁾、2009/2010年では新しく2008a類似株が認められていることが報告されている¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が、このことについても本県においても同様であった。

NVは頻繁に塩基配列を変化させて流行していくことが確認されている¹²⁾²⁷⁾。今回、本研究においても各遺伝子型を分子系統樹に従いクラスターに分け、その検出時期をプロットした場合、シーズンをまたがって認められたもの、1シーズンのみであるがシーズンを通して検出されたもの、各シーズンの特定の時期のみ検出されたものが認められた。このことは、頻繁にゲノムを変化させつつ、適応したものが長く流行を続ける現象を示すものと推察された。一方でこのことは毎年、場合によっては年に複数回NVに感染する可能性を示しているとも考えられる。

2007/2008年シーズンでは、G /4は前記のとおり全て2006b類似株であったが、クラスターで2型に分類され、集団発生と散発 (小児) でその割合に相違が確認された。特に流行最盛期で、その割合が逆転しており、このことは両株の性質に差異があること、集団発生と散発 (小児) では発生の機序に相違があることを示唆しているのではないかと考えられる。

集団発生において、小児関係施設がそれ以外の施設

に先立つ傾向があり、若年層をケアすることで流行をコントロールできる可能性が示唆されている²⁵⁾。2009年の我々の報告においても、小児間の流行がNV蔓延の引き金になることを指摘していた²⁴⁾。今回、大人の散発事例と小児の散発事例の検出時期の差を分子疫学的及び疫学的に検討したが、2007/2008年シーズン及び2009/2010年シーズンの集団発生において小児関係施設がそれ以外の施設に先立って発生していたこと、大人の散発株において、クラスターG .4-9 (2008a類似株) の検出割合など、大人の散発が小児の散発よりも集団発生に近い特徴が認められる等、大人の散発事例と集団発生との関連が伺えるデータがあったものの、例数が少なく、小児の感染拡大が大人の感染拡大に先立つ明瞭な証拠は認められず、より多くの例数を検討することが必要であると考えられた。

V 文 献

- 1) Societies, T.V.D.i.t.I.U.o.M.2010. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy. <http://www.ictvonline.org/>.
- 2) Zheng, D.P., et al.:Norovirus classification and proposed strain nomenclature., *Virology*. 346 : 312-23, 2006.
- 3) Hansman, G.S., et al.:Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J Gen Virol.*, 87, 909-19, 2006.
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター, ノロウイルス感染集団発生 2009/10シーズン (2010年4月1日現在報告数), 病原微生物検出情報 (IASR) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/noro.html>
- 5) 片山和彦: ノロウイルスの遺伝子型. 病原微生物検出情報 (IASR) <http://idsc.nih.go.jp/pathogen/refer/norokaisetu1.html>
- 6) Siebenga, J.J., et al.:Epochal evolution of G .4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol.*,81, 9932-41, 2007
- 7) Glass, R.I., et al.:Norovirus gastroenteritis., *N Engl J Med*, 361, 1776-85, 2009.
- 8) 佐藤博徳: ヒトノロウイルスの生存戦略, *ウイルス*, 60(1), 2010.
- 9) 戸梶彰彦ら: 高知県下で多発した老人ホーム・福祉施設でのノロウイルスの集団感染について (2005~2006), *高知衛研報*, 52, 35-38, 2006.
- 10) 厚生労働省. 2010. 病因物質別食中毒発生状況. 食中毒統計資料(2) 過去の食中毒発生状況 <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html>.
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター. ノロウイルス感染症. 病原微生物検出情報 (IASR) .2010. <http://idsc.nih.go.jp/disease/norovirus/index.html>.
- 12) Motomura, K., et al.:Identification of monomorphic and divergent haplotypes in the 2006-2007 norovirus G /4 epidemic population by genomewide tracing of evolutionary history. *J Virol*, 82, 11247-62. 2008.
- 13) 田村務ら: G .4ノロウイルスの新変異株Apeldoorn317/2007/NLに近縁なノロウイルスによる胃腸炎の発生. *新潟県保健環境科学研究所年報*, 25, 78-82, 2010.
- 14) Motomura, K., et al.:Divergent evolution of norovirus G /4 by genome recombination from May 2006 to February 2009 in Japan, *J Virol*, 84, 8085-8097, 2010.
- 15) Nakamura, K., et al.:Frequent detection of noroviruses and sapoviruses in swine and high genetic diversity of porcine sapovirus in Japan during Fiscal Year 2008. *J Clin Microbiol*, 48, 1215-22,, 2010.
- 16) 吉澄志磨ら: ノロウイルスによる胃腸炎集団発生について, *道衛研所報*, 60, 61-65, 2010.
- 17) 重本直樹, 谷澤由枝, 福田伸治: 2009/2010年シーズンのノロウイルス感染症・食中毒事例から検出された遺伝子型について. *広島県総合技術研究所保健環境センター研究報告*, 18, 1-6, 2010.
- 18) 小原真弓ら: 富山県におけるノロウイルス・サポ

- ウイルス検出状況. 成22年度厚生労働科学研究費補助金(食の安心・安全確保推進研究事業)「食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究」研究協力報告書
- 19) Phillips, G., et al.: Prevalence and characteristics of asymptomatic norovirus infection in the community in England. *Epidemiol Infect*, 138(10), 1454-8, 2010.
 - 20) Okabayashi, T., et al.: Occurrence of norovirus infections unrelated to norovirus outbreaks in an asymptomatic food handler population, *J Clin Microbiol*, 46(6), 1985-1988, 2008.
 - 21) 高田好穂ら: 調理従事者におけるノロウイルス保有率調査について. *食品衛生研究*, 60(10), 41-44, 2010.
 - 22) 日比野竜: 食品取扱従事者関連のノロウイルス検査について. *浜松市保健環境研究所年報*, 17, 30-32, 2006.
 - 23) 寺村渉ら: 東京都におけるノロウイルス食中毒予防対策について. *食品衛生研究*, 58(11), 41-45, 2008.
 - 24) 細見卓司ら: 高知県の社会福祉施設従事者におけるノロウイルス及びサポウイルスの保持状況について - 事前対応型ノロウイルス感染症対策事業 - . *高知衛研報*, 55, 25-30, 2009.
 - 25) 片山和彦: ノロウイルス感染症研究の現状と課題. *食品衛生研究*, 60(10), 15-26, 2010.
 - 26) 平成15年11月5日付け食安監発第1105001号(最終改正平成19年5月14日食安監発第051400 4号)厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知「ノロウイルスの検出法について」
 - 27) Fukuda S.: Chronological observation of observation of Shell domain of norovirus G .4 major structural protein VP1, *Jpn J Infect Dis*, 63, 376-378, 2010.
 - 28) Tamura K., et al.: *Mol Biol Evol*, 24, 1596-9, DOI:10. 1093/molbev/msm092, 2007.