

# 病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html

ノロウイルス集団食中毒事例：浜松市4，ノロウイルスの分子疫学：北海道5，宮城県7，関東地域8，西日本9，ノロウイルス主要抗原遺伝子の分子進化10，計算科学から見たノロウイルスの進化と方向性11，ノロウイルスの遺伝子型2014年版13，国内で初めて検出されたH275Y/I223R二重耐性変異をもつA(H1N1)pdm09ウイルス16，ベトナム渡航者からの麻疹ウイルス遺伝子型H1の検出：愛知県17，フィリピン渡航者からの麻疹ウイルス遺伝子型B3による集団発生：名古屋市18，2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症患者発生動向と成人患者由来原因菌の血清型分布19，*B. melitensis*による椎間板炎の一例22，本州以南第二例目の犬エキノコックス症：愛知県23，多州にわたる冷凍イチゴ関連ノロウイルス大規模食中毒：ドイツ23，カリフォルニアにおける麻疹：米国24

Vol.35 No. 7 (No.413)

2014年7月発行

国立感染症研究所  
厚生労働省健康局  
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

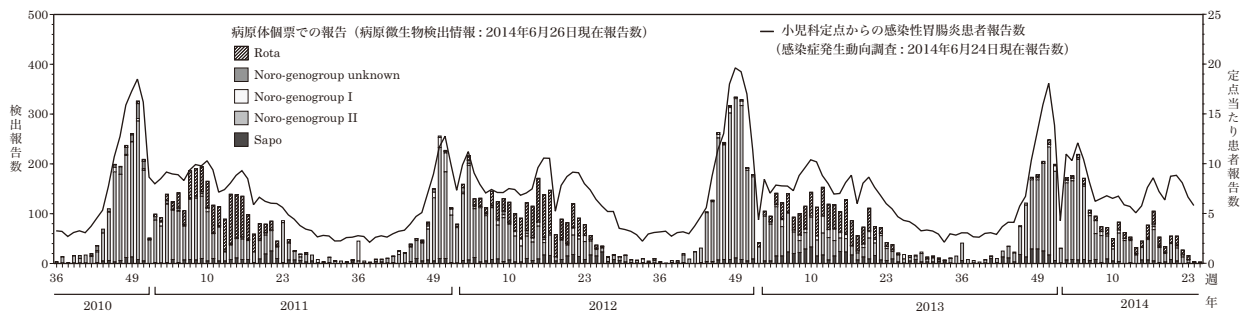
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所。

## ＜特集＞ ノロウイルスの流行 2010/11～2013/14シーズン

図1. 週別感染性胃腸炎患者報告数とノロウイルス、ロタウイルス、サポウイルス検出報告数の推移、2010/11～2013/14シーズン

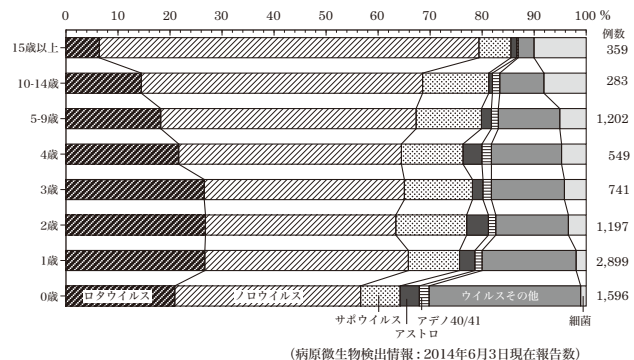


ノロウイルス (Norovirus, 以下 NoV) は RNA ウィルスで、GI～GV の遺伝子群に分けられ、GI と GII が主にヒトに感染する。少なくとも GI には 9, GII には 22 の遺伝子型が存在する (本号 13 ページ)。NoV は糞便および吐物中に大量に排出され、症状消失後 10～21 日間糞便中への排出が続き、1 カ月以上排出が続く事例も報告されている (IASR 31: 319-320, 2010)。NoV は汚染食品を介し食中毒を起こし、嘔吐時の飛沫の吸入や手指を介して人-人感染を起こす。また、NoV を含む吐物等が乾燥して舞い上がった塵や埃から感染する塵埃感染もある (IASR 28: 84, 2007 & 29: 196, 2008)。

1. 感染症発生動向調査における感染性胃腸炎発生状況とウイルス分離状況：NoV による胃腸炎は、全国約 3,000 の小児科定点から報告される感染性胃腸炎 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-18.html>) の一部として報告される。感染性胃腸炎患者数は年末に急増する (図 1, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1647-04gastro.html>)。例年、第 49～51 週にピークを迎えた後 (ピーク時の定点当たり患者報告数/週は 18 人前後)、年初に一時減少した後再増加し、第 5～25 週にかけて緩やかな山型の流行曲線を描く。

NoV を含む感染性胃腸炎病原体は、地方衛生研究所 (地衛研) から感染症サーベイランスシステム (NESID) で「病原体個票」を用い報告されている (IASR 31: 75-76, 2010)。感染性胃腸炎の病原体報告は、NoV が最多であり、続いてロタウイルス、サポウイルスの順となっ

図2. 「感染性胃腸炎」散発例からの年齢別検出病原体内訳、2011～2014年



ている。感染性胃腸炎患者報告数のピーク時である 11～12 月には主に NoV が検出され、1～5 月のなだらかなピーク時には初めは NoV、2 月以降はロタウイルスが多く検出されている (図 1) (IASR 35: 63-64, 2014)。

3 歳以下の小児の各年齢で、NoV は感染性胃腸炎散発例から検出された病原体の約 3 分の 1 を占めていた (図 2)。年齢が上昇するにつれて NoV の占める割合が増加し、15 歳以上では 70% を超えた。

2010/11～2013/14 シーズンに検出された NoV の大部分は GII であった (図 1 および <https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data11j.pdf>)。0～15 歳の感染性胃腸炎患者から検出された NoV の遺伝子型をシーズン別にみると (3 ページ表 1 および IASR 31: 312-314, 2010)、2006/07～2009/10 シーズンは GII/4 が多かったが、2010/11 シーズンは GII/3 が約 50% を占めた。2011/12 シーズン以降は GII/4 が最も多く検出さ (2 ページにつづく)

(特集つづき)

れ、特に2012/13シーズンはGII/4が約78%を占めた。全国の地衛研での分子疫学的解析により、シーズンごとに流行したNoVの遺伝子型が調べられており、2012/13シーズンには海外でも流行がみられたGII/4亜株(Sydney 2012) (IASR 34: 45-49, 2013)の広がりがみられた(本号5~9ページおよびIASR 33: 333-334 & 334-335, 2012)。

2. 集団発生事例からのNoV検出報告: NESIDでは地衛研から「集団発生病原体票」により、食品媒介による感染が疑われる「食中毒」や「有症苦情」、人一人伝播や感染経路不明の胃腸炎集団発生などの事例が報告されている。2010/11~2013/14シーズンには主に11~12月の感染性胃腸炎流行ピーク時にNoV集団感染事例の報告が急増した(図3)。

2010/11~2013/14シーズンに報告された集団発生事例は、517~815事例であった(3ページ表2)。2010/11シーズンには、遺伝子型別が実施された事例中GII/3が多かったが、2011/12シーズン以降はGII/4の検出が多かった。

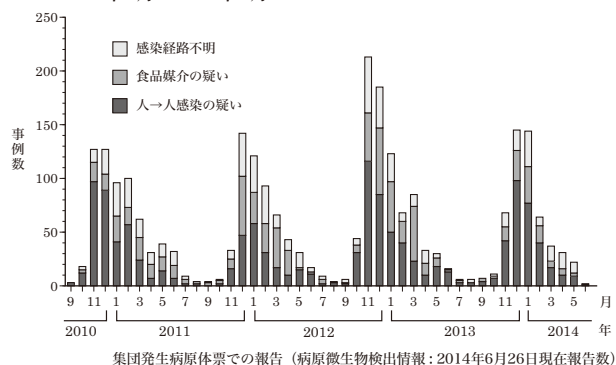
2010/11~2013/14シーズンにNoVが検出された集団発生事例の推定感染経路別の内訳は、食品媒介の疑いが700、人一人伝播が1,256、不明が593であった。推定感染場所が多かったのは、保育所、飲食店、老人ホーム、小学校の順であった。感染経路は保育所、老人ホーム、小学校では人一人伝播が主で、飲食店では食品媒介が主であった(3ページ表2)。

2010/11シーズンには食品媒介が疑われたものが全648事例中141事例であった。人一人伝播が疑われたものは355事例で、シーズン中に報告された全事例の過半数を占めた。推定感染場所では保育所、飲食店、小学校が多かった。遺伝子型GII/3は保育所、小学校で、GII/4は老人ホーム、保育所での報告が多かった(3ページ表2)。

2011/12~2013/14シーズンでは、人一人伝播が疑われたものは、それぞれ212事例、394事例、295事例であった。推定感染場所では、特に2012/13シーズンは老人ホームでの感染が141事例報告された。遺伝子型はGII/4が500事例と多くを占め、そのうち、主として人一人伝播が疑われた老人ホームと保育所はそれぞれ176事例、86事例であり、主として食品媒介が疑われた飲食店は59事例であった(3ページ表2)。

3. 食中毒統計: 厚生労働省(厚労省)の集計する食中毒統計では、NoV食中毒事件についてもまとめられている(IASR 32: 352-353, 2011)。NoV食中毒事件は2010/11シーズン293事件(患者数8,086人)、2011/12シーズン317事件(同10,969人)、2012/13シーズン437事件(同19,709人)、2013/14シーズン228事件(同8,903人)であった(2014年6月2日現在)。最も多かった2012/13シーズンには、患者数500人以上の大規模食中毒事件が3事件(2,035人、1,442人、526人)あった。

図3. 推定感染経路別ノロウイルス感染集団発生の月別推移, 2010年9月~2014年6月



2013/14シーズンには摂取者数8,027人、患者数1,271人の大規模食中毒が発生した(本号4ページ)。

2010/11~2013/14シーズンの食中毒事件ごとの患者数を階層化すると(3ページ図4)、17~32人(327件)が最も多く、次いで9~16人(310件)、33~64人(226件)となっている。また、原因施設をみると、飲食店(906件)が最も多く、次いで旅館(111件)、仕出屋(85件)であった。

4. NoV感染対策と今後の課題: NoVによる食中毒および感染症の発生を防止するためには、感染性胃腸炎の患者発生動向とNoV検出情報に注意することが重要である。厚労省は毎シーズン(2013/14シーズンは2013年11月20日)、「感染性胃腸炎の流行に伴うノロウイルスの予防啓発について」を発出し、注意喚起している([http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/dl/131120\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/dl/131120_1.pdf))。

また、NoVは通年検出されており(前ページ図1)、通年的な衛生管理が重要である。調理従事者による食品汚染による食中毒を防ぐためには、手洗いや食品取り扱い施設での作業衣や手袋着用などを含めた基本的な衛生管理(IASR 33: 137-138 & 334-335, 2012)および調理従事者の健康管理の徹底が望まれる(IASR 34: 265-266, 2013)。食中毒の原因を早期に究明し、拡大を防止するためには、食品からのウイルス検出法の確立・標準化が必要である。

NoVワクチンは「予防接種に関する基本的な計画(平成26年厚生労働省告示第121号)」において開発優先度の高いものと位置づけられている([http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki\\_keikaku/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/index.html))。有効なワクチン開発には、NESIDによる病原体情報の活用とともに、NoV主要抗原遺伝子の変異・進化と抗原多様性(本号10ページ)、や計算科学的手法によるウイルス進化の予測(本号11ページ)等の知見も必要となる。

(特集つづき)

表1. 小児の感染性胃腸炎患者 (0~15歳) からのノロウイルス検出状況, 2010/11~2013/14シーズン

Table 1. Norovirus detection from children 0-15 years of age with infectious gastroenteritis in Japan, 2010/11-2013/14 seasons

検出病原体 Virus	検体採取シーズン* Season*				合計
	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	
Norovirus genogroup unknown	164	83	16	17	280
Norovirus genogroup I	33	122	161	64	380
Norovirus genogroup II	2,118	1,481	1,756	1,491	6,846
Sapovirus genogroup unknown	159	161	245	174	739
Sapovirus genogroup I	65	104	106	67	342
Sapovirus genogroup II	36	50	28	27	141
Sapovirus genogroup III	-	2	1	-	3
Sapovirus genogroup IV	1	2	10	2	15
Sapovirus genogroup V	6	1	-	1	8
Norovirusの遺伝子型(再掲) Genotype of Norovirus					
Norovirus GI not typed	23	54	96	49	222
Norovirus GI/1	-	4	-	-	4
Norovirus GI/2	-	1	1	6	8
Norovirus GI/3	2	1	-	-	3
Norovirus GI/4	-	32	16	3	51
Norovirus GI/6	1	12	38	3	54
Norovirus GI/7	4	2	2	-	8
Norovirus GI/8	1	3	2	-	6
Norovirus GI/9	1	-	-	-	1
Norovirus GI/11	-	-	2	1	3
Norovirus GI/12	-	2	3	1	6
Norovirus GI/13	1	-	1	-	2
Norovirus GI/14	-	11	-	1	12
Norovirus GII not typed	1,281	968	1,043	1,027	4,319
Norovirus GII/1	-	1	-	-	1
Norovirus GII/2	110	57	53	20	240
Norovirus GII/3	453	25	18	56	552
Norovirus GII/4	187	305	558	217	1,267
Norovirus GII/6	4	21	19	116	160
Norovirus GII/7	5	4	8	4	21
Norovirus GII/11	-	-	1	-	1
Norovirus GII/12	20	21	1	-	42
Norovirus GII/13	58	77	50	38	223
Norovirus GII/14	-	2	3	11	16
Norovirus GII/17	-	-	-	2	2
Norovirus GII/others	-	-	2	-	2

\*9月~翌年8月 \*Detection from specimens collected during September through August in the following year

病原体個票での報告(病原微生物検出情報:2014年6月11日現在報告数)  
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports of individual case of pathogen detection, as of June 11, 2014)

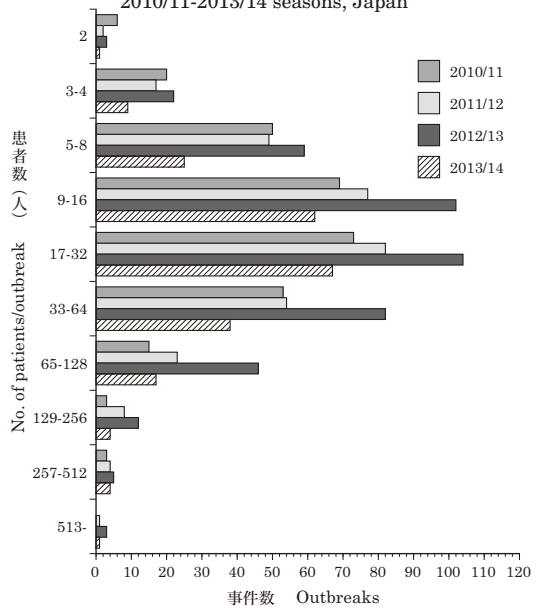
表2. ノロウイルス感染集団発生事例の推定感染場所と推定感染経路, 2010/11~2013/14シーズン

Table 2. Norovirus outbreak settings, 2010/11-2013/14 seasons, Japan

推定感染場所 Suspected place of infection	シーズン Season***	合計 Total	感染経路 Route of infection		GIIの主な遺伝子型 Major genotype of GII												
			食品 Food	人→人 P-to-P	2010/11シーズン						2011/12-2013/14シーズン						
					不明 ND	II/2	II/3	II/4	II/6	II/12	II/13	II/2	II/3	II/4	II/6	II/12	II/13
家庭 Home	13 17 5 1	36	16	13	7	1	-	4	-	-	1	-	-	4	-	-	-
飲食店 Restaurant	102 125 130 48	405	326	12	67	5	5	14	-	3	2	5	1	59	3	6	6
宴会場 Banquet	11 16 10 18	55	38	8	9	-	-	2	-	-	-	1	-	9	1	1	-
ホテル・旅館* Hotel	28 22 25 8	83	55	7	21	3	2	3	1	-	2	-	-	18	1	1	1
福祉・介護施設 Welfare facility	25 17 37 19	98	2	82	14	1	2	5	-	2	1	2	-	34	2	1	1
老人ホーム** Nursing home for the elderly	63 94 141 61	359	7	308	44	2	1	41	-	-	-	2	-	176	-	-	-
病院 Hospital	9 10 14 8	41	4	29	8	-	-	7	-	-	-	1	-	16	-	-	-
小学校 Primary school	88 40 66 45	239	2	189	48	17	21	1	-	2	7	16	1	21	20	9	8
中学校 Junior high school	- 3 6 3	12	4	5	3	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-
高校 High school	3 3 1 3	10	1	7	2	-	1	1	-	-	-	1	-	3	-	-	-
大学 University/college	3 - 1 -	4	1	2	1	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
保育所 Nursery school	171 80 89 112	452	6	399	47	12	57	31	-	1	13	13	8	86	24	13	14
幼稚園 Kindergarten	21 15 25 17	78	5	59	14	2	10	-	-	-	2	5	-	20	2	4	7
事業所 Workplace	4 5 13 3	25	24	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	5	-	-	-
宿舍・寮 Dormitory	5 4 5 2	16	7	5	4	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-
国内ツアー Domestic tour	1 1 4 -	6	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
その他 Others	12 20 20 14	66	26	21	19	1	-	4	-	2	1	4	-	20	2	2	3
不明・記載無し Unknown	89 97 223 155	564	171	109	284	-	1	-	-	1	1	3	-	18	6	1	1
合計 Total	648 569 815 517	2,549	700	1,256	593	44	101	116	1	11	30	54	10	500	61	38	41
食品媒介の疑い Foodborne	141 194 256 109	700															
人→人伝播の疑い Person-to-person	355 212 394 295	1,256															
不明 Not determined	152 163 165 113	593															

\*宴会場を除く, \*\*介護施設を含む, \*\*\*各シーズンは当年9月~翌年8月 Norovirus outbreaks during September through August in the following year  
地方衛生研究所からの「集団発生病原体票」による事例報告数(病原微生物検出情報:2014年6月9日現在報告数)  
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports of outbreak summary as of June 9, 2014 from PHIs)

図4. 患者数規模別ノロウイルス食中毒事件数, 2010/11~2013/14シーズン  
Figure 4. Outbreak scale of norovirus food poisoning, 2010/11-2013/14 seasons, Japan



食中毒統計, 2014年は速報値 (2014年6月2日現在報告数)  
(Statistics of Food Poisoning in Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare: Data for 2014 is based on the provisional reports received before June 2, 2014)

<特集関連情報>

浜松市内におけるノロウイルス集団食中毒事例

はじめに

2014年1月15日、浜松市内の小学校等において摂食者数8,027名、患者数1,271名の大規模食中毒が発生した。原因食品は、14日に学校給食で提供された食パンと断定され、病因物質としてノロウイルスGIIが検出された。

本事例は、浜松市内では患者数が過去最多、静岡県内でも過去3番目に多い事例であり、従事者の不顕性感染や学校給食の安全確保の問題等、示唆に富む事例であったためここに報告する。

患者の発生状況

1月16日午前8時40分頃、A小学校の学校医から保健所に、「嘔吐、下痢等の症状を訴える児童が多いように見受けられる」との連絡が入り、その後教育委員会から、A小学校以外からも同様の報告が入っているとの連絡があった。

当初、感染症の疑いもあることから、感染症担当部門と合同の調査チームを編成し、患者調査を行った。集団欠席が報告された学校は、市内で地域的な偏りはみられたが、中学校や高等学校における大規模欠席の報告は無かった。また、体調不良による欠席者は1月16日に突然多数発生していることから、児童に対して病因物質が単一のタイミングで曝露されたことが示唆された。調査したところ、これらの学校すべてが一堂に会する共通のイベント等は無かったため、感染症の可能性は低く、集団食中毒の疑いが強いと考えられた。

原因確定後の患者全体調査の結果、19の学校で計1,768名の体調不良者が発生しており、症例定義によりインフルエンザや二次感染等の患者を除いたところ、摂食者数8,027名、患者数1,271名となった(発病率15.8%)。主な症状は嘔吐(79%)、発熱(67%)、下痢(50%)であった。

原因食品の調査

患者便の検査の結果、複数の患者からノロウイルスが検出され、潜伏期間から14日に学校の給食で提供された食事が原因と疑われた。

学校給食における調理状況等の調査を行ったところ、患者が発生している学校の給食調理はすべて自校方式であり、加熱を要する食品については各学校の調理室でノロウイルスを失活させるのに十分な加熱がされていたことが確認できた。そのため、加熱が行われなかった食品が本事例の原因食品である可能性が高いと考えられ、「食パン」、「牛乳」、「黒豆きなこクリーム」が該当した。食パンは体調不良者が多数発生している学校すべてにおいて同一の業者が製造したものが提供されており、食パンと同一の業者が製造したコッペパンや、他の業者が製造したパンが納品された学校では

体調不良者が発生していないことが判明した。また、牛乳や黒豆きなこクリームは広域流通品であるが、浜松市以外では有症者は報告されていなかった。

以上のことから、本事件の原因食品は、1月13日に製造され、14日に提供された食パンと断定した。

原因施設および従事者の調査

食パンを焼成する際の温度条件は200°C、50分であることから、食品汚染の原因は焼成以降の工程と考えられた。

当該施設では、スライス作業後食パン1枚1枚を手に取り、異物混入を確認する検品作業を行っていた。この入念な検品作業により、食パンに触れる機会が増え、大量の食品が汚染されてしまったことが考えられた。

従事者の手洗いについては、製造室前の手洗いの水流が少なく、トイレの手洗いはセンサー式ではあるが、寒い時期にもかかわらず冷水しか出ないため、手洗いが不十分だった可能性がある。

従事者は帽子、マスク、作業着(上下)、使い捨て手袋を着用して作業に従事していたが、手袋の着用や交換に関する明確なマニュアルは整備されていなかった。

トイレ入室時は専用の履物に交換しており、作業着(上)は脱いで入室しているが、作業着(下)の交換はなかった。作業着については、各自が家庭に持ち帰って洗濯していたため、頻度の点から十分に洗浄されていない可能性や、家庭からのウイルス持ち込みの可能性があった。

従事者の健康チェックは、毎日入室時に自己申告方式で実施しており、当該食パン製造日(1月13日)の従事者に体調不良者はいなかった。また、従事者検便も年2回(学校給食関係の業務を行う従事者は毎月)実施されていた。

その他、井水の水質検査、残留塩素濃度、鼠族・昆虫の防除、施設・設備の清掃等に問題は認められなかった。

検査結果

ノロウイルス検査により、以下の結果が得られた。

1) 患者便: 139名中121名からノロウイルスGIIを検出。

2) 食パン製造所従事者便: 23名中4名からノロウイルスGIIを検出。

3) 学校給食調理従事者便(給食を喫食している): 70名中8名からノロウイルスGIIを検出。

4) 食パン製造所従事者の作業服(上下のうち上のみ)のふきとり検査: 3検体中1検体(便から検出された1名の服)からノロウイルスGIIを検出。

5) 学校給食にて保存されていた検食: 19校154検体中2検体(食パン)からノロウイルスGII、1検体(食パン)からノロウイルスGIを検出。

6) 食パン製造所のふきとり検査: 10検体中1検体

(女子トイレのスリッパ) からノロウイルスGIIを検出。

7) 学校給食調理室のふきとり検査: 36検体中1検体(移動式作業台) からノロウイルスGIを検出。

ノロウイルスGIIが検出された患者便13検体, 食パン製造所従事者の便3検体, 学校給食調理従事者の便7検体, 検食2検体, 食パン製造所ふきとり1検体について遺伝子型別検査を実施した結果, すべてGII/4であった。

食パン2検体から検出されたノロウイルスGIIのウイルス量は, それぞれ2,400, 3,333 copy/gであった。

患者等の便および食品からノロウイルスGIIが検出され, 患者の症状, 潜伏時間等もノロウイルスの性状と一致したことから, 病因物質はノロウイルスGIIであると断定した。なお, 検食やふきとりからノロウイルスGIが検出されたが, 患者等からは検出されておらず, 本事件との因果関係は無いと思われる。

**考 察**

疫学調査および微生物学的検査の結果から, 食パンが食中毒の原因食品であると断定し, 食パンを製造した菓子製造業者に対して1月17日に営業禁止処分を行った。その後, 施設に対して清掃および消毒, 従事者の衛生教育, 体調不良者のチェック方法の改善, 作業着の衛生確保, 手袋交換のマニュアル作成等の指導を行い, 改善が確認されたため1月24日営業禁止を解除した。

当該施設については, 検便, 毎日の健康チェック, 専用の作業着や使い捨て手袋の使用といった基本的な衛生対策はとられていた。しかし, 不十分な手洗いによる手袋の汚染, 手袋交換の頻度が少なかったことによる汚染の拡大, 作業着が不衛生であったことによる汚染等により食中毒が発生したと推測された。衛生対策は講じるだけでは不十分であり, いかに全従事者に対して有効に実施させるかが重要であると思われる。今回, 製造時に従事者の中で体調不良者がいなかったことから, 不顕性感染については特に注意が必要であり, 常に従事者に不顕性感染者がいることを前提とした食中毒防止対策を徹底していくことが重要であろう。

浜松市保健所生活衛生課

古田敏彦 大田邦生 寺田善直

**<特集関連情報>**

**北海道におけるノロウイルスの分子疫学**

我々は, 北海道におけるノロウイルス (NoV) の流行状況を把握するため, 集団胃腸炎事例の患者糞便から検出されたNoVについて分子疫学的解析を行っている。今回は, 2010年9月~2014年3月までの4シーズン(9月~翌年8月までを1シーズンとする) についての結果を報告する。今回の対象は, 感染症事例と調理者を介した食品汚染が原因と考えられた食中毒事例とし, 二枚貝関連の食中毒事例は道内産以外の二枚貝による事例が含まれることから除外した。

NoVはORF1/ORF2ジャンクション領域で組換えを起こすことが知られている。そのため, 一般的に用いられるORF2の塩基配列を基にした遺伝子型に加え, ORF1 遺伝子型の確認も行った。ORF2 遺伝子型は, VP1のSドメイン領域の塩基配列を基に系統樹解析により決定した。遺伝子型番号はKronemanらの分類<sup>1)</sup>に従い, 系統樹解析の参照株はFields Virology 6<sup>th</sup> edition<sup>2)</sup>に掲載された株を使用した。ORF1 遺伝子型の分類は, ポリメラーゼ領域の一部の塩基配列を基にNorovirus Genotyping Tool (<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>) を用いて行った。GII.4 variantの分類は, VP1のP2サブドメインとポリメラーゼ領域の一部の塩基配列を基に系統樹解析により行った。

図1に, 2010/11~2013/14シーズンに北海道で発生した集団胃腸炎の事例数を示した(北海道庁統計)。最近の北海道では冬季と春季の事例発生数にあまり差がみられず, 冬季に明確な発生数のピークを認めたのは, 事例発生数が例年の約2倍となった2012/13シーズンのみであった。いずれも, 発生事例の9割以上が感染症事例であった。

次ページ図2に, 北海道で発生した感染症事例のうち, 当研究所で分子疫学的解析を行った事例について, 検出されたNoVのORF2遺伝子型を示した。GII.4はいずれのシーズンにおいても優勢であったが, その占める割合はシーズンにより大幅な変動がみられた。これは主に高校生以下の年齢層(以下, 低年齢層)からの検出状況によるものであり, 成人~高齢者(以下, 高年齢層)では, すべてのシーズンにおいて検出遺伝子

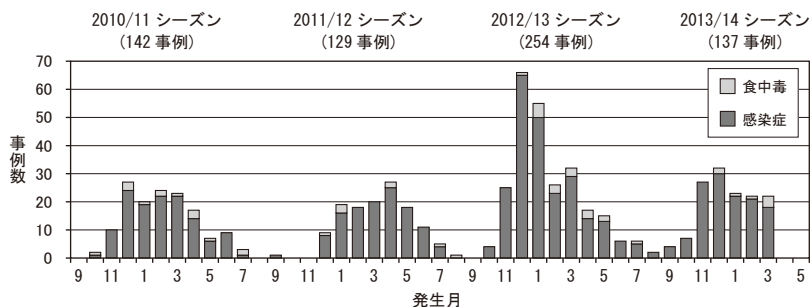


図1. NoVによる集団胃腸炎事例の月別発生数(北海道庁統計)

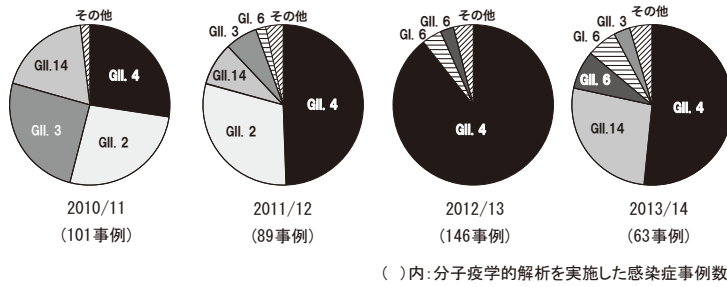


図2. 感染症事例から検出されたNoVの遺伝子型

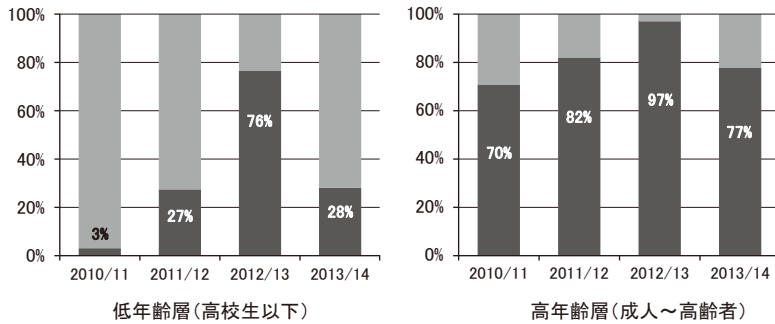


図3. 感染症事例におけるGII.4検出事例の割合

型がよりGII.4に偏る傾向をみせた(図3)。NoVの大きな流行がみられた2012/13シーズンは低年齢層においてもGII.4検出事例の割合が高く、感染症事例全体でみると90%(131/146事例)という非常に高い割合でGII.4株が検出された(図2, 3)。また、4シーズン中に検出されたGII.4株は3種類のvariantに分類されたが(図4)、2012/13シーズンはその92%をSydney 2012が占めており、北海道における2012/13シーズンのNoV流行は、ほぼGII.4 variant Sydney 2012によるものであったことが示された。Sydney 2012はORF1遺伝子型がGII.Peのキメラウイルスであり、北海道では2012年1月に初めて検出された新しいGII.4 variantである。1月以降は2, 3, 5月に1事例ずつから検出されたが、いったん終息し、10月に再度検出された後、11月から急激に検出事例が増加した。Sydney 2012の初めての検出から流行開始までに約10カ月の間隔があったが、この間のSydney 2012の動向を確認することはできなかった。その把握には、下水や散発例からのNoV検出情報が必要であると考えられた。

2012/13シーズン以外の3シーズンでは、主に低年齢層で、GII.4以外の遺伝子型も多数検出された。2010/11シーズンはGII.4とほぼ同じ割合でGII.2, GII.3, GII.14が検出され、2011/12シーズンはGII.2, 2013/14シーズンはGII.14がGII.4に次ぐ優勢遺伝子型であった。ORF1とORF2の遺伝子型の組み合わせをみると、GII.14株のORF1遺伝子型はGII.P7のみであった。GII.3株は、北海道では過去にORF1遺伝子型の組み合わせが異なる5種類の株が検出されているが、2008年1月以降に検出された株はすべてGII.P12\_GII.3であった。一方、GII.2株は、2010年10月まではGII.P7\_

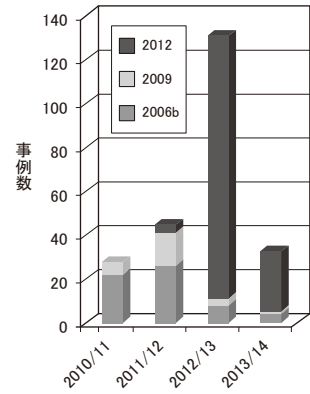


図4. 感染症事例におけるGII.4 variantの検出状況

GII.2が主流(一部GII.P6\_GII.2あり)であったが、2011年1月以降はGII.P16\_GII.2に完全に置き換わっていた。2010/11および2011/12シーズンのGII.2株の流行は、この新規キメラウイルスによるものであった。

調理者を介した食品汚染が原因と考えられる食中毒事例においてはGII.4検出事例の割合が非常に高く、各シーズンそれぞれ2/2, 2/3, 7/7, 5/6事例であり、GII.4以外には2011/12にGII.2, 2013/14にGII.6がそれぞれ1事例から検出されたのみであった。検出されたGII.4 variantの種類は同時期の感染症事例における検出状況(図4)とほぼ一致した。前述のとおり、成人の感染症事例から検出されるNoV遺伝子型はGII.4に偏りがみられる。調理者を介した食品汚染の原因はNoV感染の調理者由来のNoVであることが多いことから、原因となるNoVの遺伝子型は成人の感染症事例における流行遺伝子型を反映すると考えられた。

NoVは毎年冬季を中心に流行を繰り返しているが、主に低年齢層において、シーズンによる優勢遺伝子型の変動が確認された。これには新規GII.4 variantや新規キメラウイルスの出現も関わっていた。一方、高年齢層において検出されるNoVの遺伝子型はGII.4に偏っており、2012/13シーズンのように新規GII.4 variantの出現などにより低年齢層でGII.4が流行した場合は、高年齢層へのNoV GII.4の拡大リスクが増加し、NoVの大流行に繋がる可能性が高くなると考えられた。NoV流行を把握するためには、ORF1およびORF2遺伝子型とvariant分類による解析を継続して実施することが大切である。

謝辞: 検体採取等にご協力いただきました北海道保健福祉部健康安全局ならびに各保健所の関係者各位に

深謝いたします。

参考文献

- 1) Kroneman A, *et al.*, Arch Virol 158: 2059-2068, 2013
- 2) Green KY, In Fields Virology 6<sup>th</sup> eds, pp 582-608, 2013

北海道立衛生研究所感染症部ウイルスグループ  
吉澄志磨 後藤明子 石田勢津子  
北海道上川総合振興局保健環境部保健行政室  
試験検査課 山口博美

<特集関連情報>

過去4シーズンに宮城県内で検出されたノロウイルス遺伝子の分子疫学

2010/11~2013/14シーズンに宮城県感染症対策事業で収集された感染性胃腸炎集団発生事例の患者検体を用い、N/S領域の遺伝子配列をもとにノロウイルス(NoV)流行株の分子疫学調査を行った。宮城県内(仙台市を除く)ではこの4シーズンにNoVを原因とした感染性胃腸炎の集団発生が計128件届けられた(表1)。施設別の発生割合は幼稚園・保育所が最も高く58.6%で、以下小学校、老人保健施設、中学校・高校の順であった。幼稚園・保育所での発生はシーズンに関係なく最も多く、乳幼児におけるNoVの感染予防の難しさが確認された。

遺伝子群別では128事例中GI群が8事例(6.3%)であったのに対し、GII群が120事例(93.7%)と圧倒的に多かった。検出されたNoVの遺伝子型を表2に示す。遺伝子型の決定にはNorovirus Genotyping Tool Version 1.0<sup>1)</sup>を用いた。すべてのシーズンで検出されたのはGII.4(GII/4)型とGII.6(GII/6)型で、特にGII.4(GII/4)型は遺伝子型を決定できた事例の約4割を占めていた。検出されたNoV遺伝子型のシーズン

表1. NoVによる感染性胃腸炎のシーズン別・施設別発生状況

シーズン 発生施設	シーズン				合計	うち GII.4型*
	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14		
幼稚園・保育所	30	11	12	22	75 (59%)	18 (26%)
小学校	16	1	2	8	27 (21%)	4 (17%)
中学校・高校	3	1	1	1	6 (4.7%)	1 (25%)
障害者施設	2	-	-	-	2 (1.6%)	1 (100%)
老人保健施設	3	1	8	4	16 (13%)	12 (92%)
その他	-	1	1	-	2 (1.6%)	3 (100%)
合計	54 (42%)	15 (12%)	24 (19%)	35 (27%)	128 (100%)	39 (35%)

\* ( )内の値は遺伝子型が特定できた事例に占めるGII.4型の割合である

表2. 感染性胃腸炎事例で検出されたNoVの遺伝子型

シーズン	GI							GII							計
	GI.2	GI.3	GI.4	GI.11	GI.14	不明	GII.2	GII.3	GII.4	GII.6	GII.12	GII.13	GII.14	不明	
2010/11	-	-	-	-	-	-	19	16	3	1	2	1	-	12	54
2011/12	-	1	-	-	-	1	2	-	6	1	-	-	4	-	15
2012/13	1	-	-	-	-	-	2	-	15	1	-	-	3	2	24
2013/14	-	-	2	1	1	1	-	1	15	11	-	-	-	3	35
計	1	1	2	1	1	2	23	17	39	14	2	1	7	17	128

ごとの特徴をみてみると、GII.2(GII/2)型やGII.3(GII/3)型は年の経過とともに検出数が減少したのに対し、GII.6(GII/6)型は2013/14に11事例(36.7%)で検出され急増した。これらの傾向は全国の調査結果<sup>2)</sup>と一致しており、急増したGII.6(GII/6)型については今後注視する必要があると思われる。一方、全国ではすべての年でGII.4(GII/4)型が最も多かったのに対し、本県では2010/11シーズンにはGII.2(GII/2)型やGII.3(GII/3)型の方が多かった。

GII.4(GII/4)型の亜株の検出状況(図1)をみると、2012年以前はDen Haag 2006b亜株が7事例と最も多かった。しかし、同年9月に関東圏から修学旅行に来た高校生からSydney 2012亜株が県内で初めて検出され、その後次第に増加し、2013/14シーズンはSydney 2012亜株のみが検出された。

さらに、発生施設別のGII.4(GII/4)型の検出状況について調べた結果(表1)、保育園・幼稚園、小学校、中学校および高校で発生した事例ではGII.4(GII/4)型の検出割合が24.2%(95件中23件)であったのに対し、老人保健施設では13件中12件がGII.4(GII/4)型によるものであった。これは年齢層により流行しやすい遺伝子型が異なり、特に乳幼児や小児は様々な遺伝子型による流行が発生しやすいことを示唆している。

県内では2014年4~5月に、過去4シーズンの同時期の約2倍の11事例の感染性胃腸炎の集団発生があり、うち10事例からNoV遺伝子が検出されている。東日本大震災の多くの被災者は仮設住宅での生活が続いており、NoVをはじめ感染症が流行しやすい環境にある。今後とも継続した注意喚起が必要である。

参考文献

- 1) Kroneman A, *et al.*, J Clin Virol 51: 121-125, 2011
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センター, “シーズン別ウイルス検出状況, 由来ヒト: 胃腸炎ウイルス”, 2003/04~2013/14 (<https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data96j.pdf>) (参照2014.5.31)

宮城県保健環境センター微生物部

植木 洋 木村俊介 鈴木優子 阿部美和  
菅原直子 渡邊 節

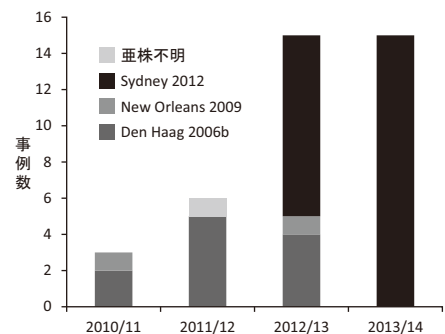


図1. 過去4シーズンに検出されたGII.4亜株

国立感染症研究所感染症疫学センター  
木村博一  
同 ウイルス第二部 片山和彦

<特集関連情報>

2010~2013年に関東地域で検出されたノロウイルスの分子疫学解析

ノロウイルス (NoV) は、冬季におけるウイルス性食中毒の主要な病原体であり、幼児から高齢者まで幅広い年齢層に感染して胃腸炎症状を引き起こす。検出される NoV の遺伝子型の構成割合はシーズンごとに変化していることが知られている<sup>1)</sup>。2006/07シーズン以降、全国的に GII/4 2006b 変異株の流行が続いていたが、2009/10シーズン以降は他の genotype の検出が増える傾向にあった。また、2012/13シーズンには GII/4 で新たな変異株が出現し、大きな流行を引き起こしたとされている。

今回、2010/11シーズン~2013/14シーズンまでの関東地域における NoV の動向を把握するため、食中毒事例および急性胃腸炎患者等から検出された NoV の分子疫学解析を行ったので、その結果を報告する。

2010年9月~2014年3月までの4シーズンに栃木県、群馬県、埼玉県、神奈川県で発生した、集団胃腸炎事例(食中毒を含む)から検出された NoV 234株および、感染症発生動向調査等において感染性胃腸炎患者から検出された NoV 165株について、ウイルス性下痢症マニュアルに従い N/S 領域を増幅し、ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定後、既報に基づいて遺伝子型を決定した<sup>2,3)</sup>。

検出された NoV 399株の解析の結果、GI は43株、GII は356株であった。GI の検出割合は2011/12シーズンが16%であった以外は、各シーズンとも10%前後であった (GII と重複して検出されたものも含む)。一方、GII は84~93%の事例で検出された。4シーズンに検出された GI および GII の遺伝子型別検出状況を表に示した。GI では2011/12シーズンに GI/6, GI/14 が、また、2013/14シーズンに GI/6 が比較的多く検出されたが、その他の遺伝子型では目立った集積はなかった。また、4シーズンを通じて検出された遺伝子型はなく、全体では10種の遺伝子型が検出された。一方、GII では2010/11シーズンにおける検出割合は GII/4 が42%、GII/2 が27%、GII/3 が23%であり、3種の遺伝子型が

混合して流行した状況であった。2011/12シーズン以降において、GII/4 の検出割合は、それぞれ61%、78%、72%となり、GII/4 主体の流行であった。さらに、2006/07シーズン以降流行の続いていた GII/4 2006b 変異株の検出割合は減少し、特に、2012/13シーズン以降は、検出された GII/4 のほとんどが Sydney/NSW0514/2012/AU (JX459908) に近縁であった。他の遺伝子型では GII/13 が4シーズンを通して検出され、2013/14シーズンには GII/6 も22%の株から検出された。全体では12種の遺伝子型が検出された。

本研究の結果から、2012/13シーズン以降、関東地域において GII/4 変異株 (Sydney 2012) が検出ウイルスの主流となっていた。世界的にも2012年後半に NoV の活動が活発化しており、Sydney 2012 の出現がその一因ではないかと考えられている<sup>4)</sup>。GII/4 Sydney 2012 は2つの GII/4 変異株のキメラウイルスであることが報告されており、近年、異なる genotype 間だけでなく、このような変異株間のキメラウイルスもしばしば出現している。今後、キメラウイルスの出現や流行ウイルスの把握のためには解析領域を広げるとともに、国立感染症研究所と地方衛生研究所による統一的な NoV サーベイランス体制を整備し、監視体制を強化することが必要であろう。

参考文献

- 1) Motomura K, *et al.*, J Virol 84 (16): 8085-8097, 2010
- 2) 国立感染症研究所, ウイルス性下痢症診断マニュアル (第3版)
- 3) 下痢症ウイルス情報サイト GatVirusWeb, <http://teine.cc.sapmed.ac.jp/~gatvirus/>
- 4) van Beek J, *et al.*, Eurosurveillance 18 (1): 8-9, 2013

栃木県保健環境センター  
水越文徳 鈴木尚子 船渡川圭次  
群馬県衛生環境研究所  
塚越博之 丹羽祥一 小澤邦壽  
埼玉県衛生研究所  
小川泰卓 富岡恭子 篠原美千代  
神奈川県衛生研究所  
鈴木理恵子 近藤真規子 黒木俊郎  
川崎市健康安全研究所  
松島勇紀 石川真理子 清水英明

表. ノロウイルスの遺伝子型別検出状況

Season	GI										GII											
	1	2	4	6	7	8	11	12	13	14	2	3	4	5	6	7	11	12	13	14	15	16
2010/11	1	-	2	-	3	2	1	-	-	-	21	18	33	-	-	2	-	2	2	1	-	-
2011/12	-	-	-	4	1	1	1	-	-	5	2	4	38	-	3	1	-	3	9	1	-	1
2012/13	-	-	1	3	2	-	2	1	2	3	8	-	86	2	6	-	1	-	5	-	1	1
2013/14	-	1	1	5	-	-	-	-	-	1	-	1	76	-	23	-	-	-	3	2	-	-
Total	1	1	4	12	6	3	4	1	2	9	31	23	233	2	32	3	1	5	19	4	1	2



<特集関連情報>

西日本におけるノロウイルスの分子疫学

ノロウイルスは、高齢者福祉施設、医療機関、学校、保育園・幼稚園における感染性胃腸炎の集団発生の主要な原因となっている。ノロウイルスの流行もインフルエンザウイルスと同様に、パンデミックと呼んでもおかしくない世界的大流行を引き起こすことが明らかとなっており、その原因となる可能性のあるウイルスの抗原性や病原性の変化を解析することが重要と思われる。近年、ウイルス様粒子 (virus like particle) の構造解析<sup>1)</sup>、ウイルスが細胞表面の糖鎖に結合するために重要な領域や抗体が認識する可能性のある epitope のアミノ酸配列の変化が報告された<sup>2,3)</sup>。また、全長ゲノム (約7.5 kb) 配列の情報も蓄積されつつあり、ウイルスゲノム間の組換えが大流行を起こすウイルス出現の要因となっている可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。組換えのホットスポットは ORF1 と ORF2 の境界にあるが、一部 ORF2 の N/S 領域の 3' 部分での組換えも確認されていることから、遺伝子型タイピングの領域と抗原性を有する P2 subdomain をコードする領域との非連続性も考慮する必要が出てきた。このことは、従来行われてきた N/S 領域による遺伝子タイピングのみでウイルスの全体像を把握することが困難であり、今後の全ゲノム解析の重要性を提起しているが、本稿では、従来通り N/S 領域の配列情報について、大阪府立公衆衛生研究所 (10例以上の集団発生)、広島県立総合技術研究所保健環境センター (食中毒、集団発生および散発事例)、山口県環境保健センター (食中毒および集団発生)、愛媛県立衛生環境研究所 (食中毒、集団発生および散発事例)、福岡県保健環境研究所 (食中毒事例) において検出された GII ノロウイルスの遺伝子型についてまとめた。

各シーズンに流行した GII ウイルスの遺伝子型

各自治体における集団発生、定点医療機関からの散発事例、食中毒事例において検出されたウイルスの遺伝子型を集計し、年度において検出数10事例を超えた遺伝子型のみを表示した (図1)。その検出数から、西日本において2010年度と2012年度に流行があったことが示唆された。2010年度の流行は GII/4 と GII/3 によるものであった。GII/4 はすべての自治体で多く検

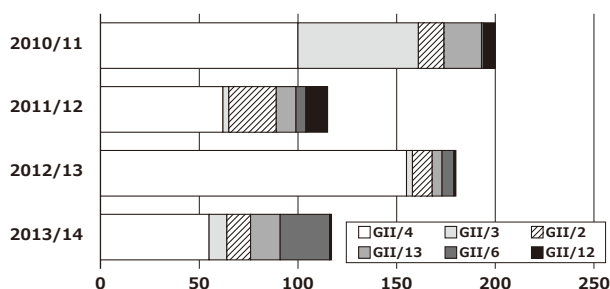


図1. 2010~2013年度までのノロウイルス遺伝子型別検出数

出されたが、GII/3は主に大阪府で検出され、山口県、愛媛県で少数検出されたが、広島、福岡両県での検出例はなかった。2010年度、大阪府での保育園・幼稚園のノロウイルス集団発生事例の約48% (36事例) が GII/3 によるものであった。一方、同じ年度、高齢者福祉施設等における GII/3 の検出は4事例のみであり、約88% (36事例) が GII/4 によるものであった。このことから、年齢層におけるノロウイルス遺伝子型感受性に差があることが示唆された (左近ら、投稿中)。さらに、2012年度の流行では、保育園・幼稚園、高齢者福祉施設ともに検出された遺伝子型のほとんどは GII/4 であり、すべての年齢層で GII/4 が大流行したと思われる。これは、この流行が新しいノロウイルス GII/4 Sydney 2012 亜株によるものであったことと関連があるものと思われる。2013年度に、GII/6 が愛媛県、広島県でそれぞれ11事例、10事例報告され、地域的流行があったが、他の自治体における検出数は大阪府3事例、山口県1事例で、福岡県では検出されなかった。また、2013年度に GII/13 が愛媛県で6事例、広島県で3事例検出されたが、大阪府、山口県、福岡県では検出されなかった。このように遺伝子型によっては地域における流行のばらつきがあったと思われる。

GII/4 遺伝子型ノロウイルス亜株流行の変遷

SK primer で増幅される N/S 領域 282 bp によって GII/4 の亜株を正確に同定することは、ゲノム内における組換えが起こる可能性があること、亜株間の変異数が少ないことから困難であると思われる。しかし、2000年代後半以降に流行した亜株間におけるこの領域での遺伝子配列の違いは、Minerva 2006b←10 bp→New Orleans 2009←7 bp→Sydney 2012←9 bp→Minerva 2006b であり、流行株において変異の蓄積もそれほど進んでいないことから大まかな振り分けは可能である。本稿では、各地方衛生研究所で検出された GII/4 の配列 278 bp (5085-5363) および代表的な亜株として Minerva 2006b, New Orleans 2009, Sydney 2012 の相同配列部分を用い、最尤法により系統樹を作成し、各亜株に振り分けられた数を集計し、年度ごとの検出数の割合をグラフに表した (図2)。たとえばここでは、Apeldoorn 2008a に類似する配列は、Minerva 2006b に振り分けられている。ちなみに前者の ORF2 領

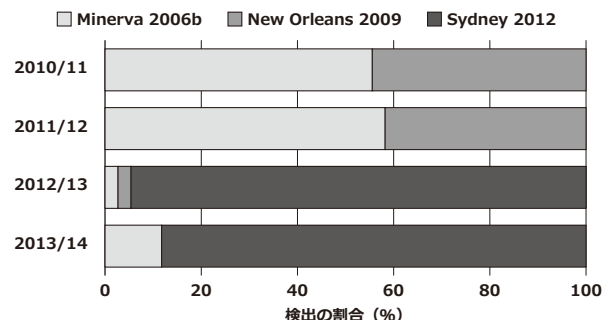


図2. 2010~2013年度までの GII/4 亜株の変遷

域は後者に由来すると考えられている<sup>4)</sup>。この集計による Minerva 2006b, New Orleans 2009, Sydney 2012 に相同性の高い配列の合計検出数はそれぞれ101, 66, 65 であり, 2010, 2011年度は Minerva 2006b と New Orleans 2009 に類似したウイルスが流行したが, 2012年度以降はほぼ完全に Sydney 2012 亜株類似ウイルスに置き換わったと考えられた。ただし, 組換え等の可能性を考慮すると, この亜株への振り分けがすべて正しいと限らないのは前述したとおりであり, 今後, ノロウイルスの流行状況をより正確に把握するためには, 亜株の詳細な解析を考慮に入れたノロウイルスの全ゲノム遺伝子配列データの蓄積と, それらを標的とした解析が重要である。

参考文献

- 1) Prasad BV, *et al.*, Science 286: 287-290, 1999
- 2) Debbink K, *et al.*, J Infect Dis 208: 1877-1887, 2013
- 3) Lindesmith LC, *et al.*, J Virol 87: 2803-2813, 2013
- 4) Eden JS, *et al.*, J Virol 87: 6270-6282, 2013

山口県環境保健センター

調 恒明 岡本(中川)玲子 村田祥子

戸田昌一

大阪府立公衆衛生研究所

左近直美 上林大起

広島県立総合技術研究所保健環境センター

重本直樹 福田伸治 久常有里 谷澤由枝

高尾信一

愛媛県立衛生環境研究所

青木里美 山下育孝 四宮博人

福岡県保健環境研究所

芦塚由紀 吉富秀亮 千々和勝己

<特集関連情報>

ノロウイルス主要抗原遺伝子 (VP1 gene) の分子進化

ノロウイルス (NoV) は, カリシウイルス科, ノロウイルス属に属するウイルスである。NoVのゲノムは, 3つの ORF (open reading frame, ORF1-3) によって構成され, ウイルスキャプシドおよび主要抗原である VP1 蛋白 (viral protein 1) は ORF2 にコードされている。さらに, ヒトに感染する NoV には, ORF1 にコードされているポリメラーゼ (RNA dependent RNA polymerase, RdRp) あるいは VP1 遺伝子の系統解析から, 2つの遺伝子群 (genogroup), GI および GII に分類されている<sup>1-3)</sup>。さらに, これらの遺伝子群の NoV は, GI では9 遺伝子型 (GI.1~GI.9), GII では22 遺伝子型 (GII.1~GII.22) に細分類されることが示唆されている<sup>2)</sup>。NoV は, 単に多種類の遺伝子型のウイルスが存在するだけでなく, 抗原性も多様であることが示唆されている<sup>1-3)</sup>。この原因には, 抗原性を反映すると考えられる VP1 蛋白の隆起 (突出) 部分, 通称 P2 領域 (protruding 2 domain) を構成する部位にアミノ酸変

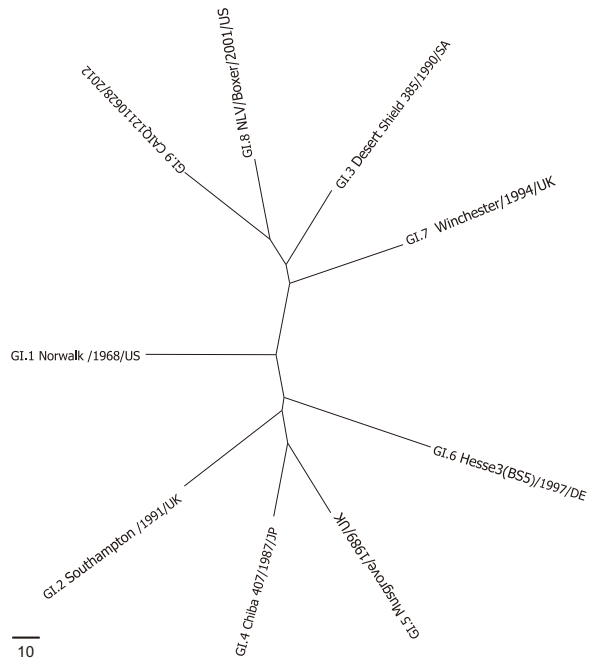


図1a. NoV GI参照株VP1遺伝子分子系統樹(MCMC法, unrooted)

異が頻繁に生じることがあげられる<sup>2)</sup>。したがって, NoVの抗原性の変化に関する研究を行うには, VP1 遺伝子の詳細な遺伝学的解析が必須となる。さらに, 野外株の分子疫学解析も重要であると思われる(本号5~10ページ参照)。

一般に, ウイルスゲノムの進化 (変異) は, ゲノムを構成する核酸の種類, ゲノムサイズおよびゲノム構造などが影響すると考えられる。また, 宿主側の要因, たとえば生体防御の圧力も進化に影響することが示唆されている。最近, ウイルス遺伝子の塩基配列を基盤とした, 分子進化解析法が急速に進展しつつある。本稿においては, NoVの分子進化の主要な指標となりうる VP1 遺伝子の時系列系統解析および進化速度に関する知見を概説する。

時系列系統解析および進化速度の推定は, ベイジアン・マルコフ鎖モンテカルロ法 (Bayesian Markov chain Monte Carlo method, MCMC法) によって行った<sup>4,5)</sup>。VP1 遺伝子全長配列を基盤とした NoV GI および GII の各遺伝子型の参照株の分子系統樹を図1に示す。図1aに示すように NoV GI は, GI.3, GI.7, GI.8 と GI.9 あるいは GI.2, GI.4, GI.5 と GI.6 は同じ進化方向を示し, GI.1のみは両者と異なる方向を示した。一方, GII は, 次ページ図1bに示すような放射状進化を示しているが, おおよそ2つの異なる進化方向で各遺伝子型の参照株が進化したことが示唆される。また, 時系列系統解析により, GI 参照株は西暦1885年頃, GII 参照株は西暦1542年頃に起源がさかのぼれることが推定された。さらに, GI 参照株の推定進化速度は,  $1.07 \times 10^{-2}$  substitutions/site/year で, GII 参照株においては,  $2.2 \times 10^{-3}$  substitutions/site/year であることがわかった。これらの進化速度は, A型インフルエンザウイル

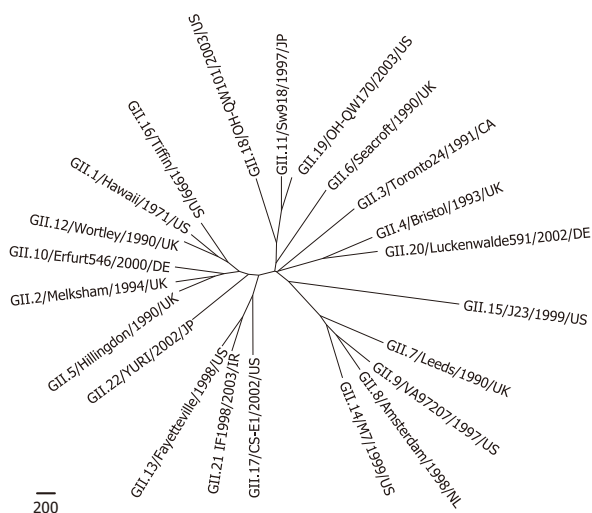


図1b. NoV GII参照株VP1遺伝子分子系統樹 (MCMC法, unrooted)

スのHA遺伝子, RSウイルスG遺伝子あるいはライノウイルスVP4/VP2領域などの進化速度に近似していると考えられる<sup>5)</sup>。以上のことから, NoV GIおよびGIIのVP1遺伝子は進化の方向性や進化の様式は異なるが, ともに非常に速い速度で進化し, これらのことがNoVの抗原性の多様性に関与していることが推察される。今後, さらに多数の野外株を用いた詳細な本ウイルスの分子進化・分子疫学に関する研究が必要であろう。

参考文献

- 1) Katayama K, *et al.*, *Virology* 299: 225-239, 2002
- 2) Kroneman A, *et al.*, *Arch Virol* 158: 2059-2068, 2013
- 3) Green K, *Fields Virology* 6<sup>th</sup> eds pp582-608, 2013
- 4) Drummond A, *et al.*, *BMC Evol Biol* 7: 214, 2007
- 5) Kushibuchi I, *et al.*, *Infect Genet Evol* 18: 168-173, 2013

国立感染症研究所感染症疫学センター

木村博一 石岡大成 大石和徳

同 ウイルス第二部 片山和彦

同 病原体ゲノム解析研究センター

関塚剛史 山下明史 黒田 誠

群馬県衛生環境研究所

塚越博之 小林美保 小澤邦寿

北海道立衛生研究所 吉澄志磨

青森県環境保健センター 古川紗耶香

宮城県保健環境センター 植木 洋

栃木県保健環境センター 水越文徳

埼玉県衛生研究所 篠原美千代

神奈川県衛生研究所 鈴木理恵子

静岡県環境衛生科学研究所 佐原啓二

大阪府立公衆衛生研究所 左近直美

広島県立総合技術研究所保健環境センター

重本直樹

熊本県保健環境科学研究所 原田誠也

川崎市健康安全研究所

清水英明 石川真理子 岡部信彦

山口県環境保健センター

岡本玲子 調 恒明

愛媛県立衛生環境研究所

山下育孝 四宮博人

横浜市立大学医学部微生物学 梁 明秀

<特集関連情報>

計算科学から見たノロウイルスの進化と方向性

近年, 分子の構造機能情報の蓄積, 計算機の演算能力の向上, 情報処理技術の進展などに伴い, 蛋白質・核酸の高次構造, 酵素反応, 分子間相互作用, 複合体分子構造などを高精度で計算機を用いて再現・予測する計算科学が急速に進展している。これまで, 我々は計算科学に基づく解析技術が, 培養が困難なRNAウイルスや易変異性RNAウイルスの構造特性と形質変化の迅速予測に役立つことを示してきた。本稿では計算科学から見たノロウイルスの進化と方向性について述べる。

ウイルス性食中毒・急性胃腸炎の原因ウイルスであるノロウイルスの, 世界で流行する遺伝子型はGII.4が主流である。ノロウイルスの世界的大流行は新型GII.4の出現と平行している。ノロウイルスGII.4の多様性解析を行うと, ウイルス粒子表面に位置するキャプシド蛋白質にアミノ酸変異が蓄積されている。これは, 中和抗体などから逃れるために抗原変異が必要だと考えられるからである。その一方で, このキャプシド蛋白質は感染受容体と相互作用する。したがって, 中和抗体などから逃れ, かつ感染受容体との相互作用を保つために, キャプシド蛋白質のアミノ酸変異には, 機能的制約および構造的制約に基づく規則性がある。

GII.4のキャプシド蛋白質推定エピトープ部位A~E<sup>1)</sup>において変異したアミノ酸残基を調べ, その座位をキャプシド蛋白質二量体にマップした(次ページ図)。2004変異株(Hunter284E/040/AU)を基準に1回変異した座位をシアン, 2回変異した座位をオレンジ, 3回変異した座位をマゼンタ, 4回変異した座位を深紅で表している(残念ながら印刷版はグレースケールであるため, 複数回変異するほど濃いグレーとなるようにした, カラー版はwww.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/413/graph/df41371.gifを参照)。変異した座位はキャプシド蛋白質の上部, すなわち, ウイルス粒子表面の血液型抗原相互作用部位(次ページ図のHBGA interaction site)の近傍に位置している。ウイルス粒子表面に露出している部位は中和抗体などから逃れるために, 変異が蓄積すると考えられる。推定エピトープ部位A~Eの16の座位のうち, 2006b変異株で1回変異した座位は9つ, 2007a変異株で1回変異した座位は5つ,

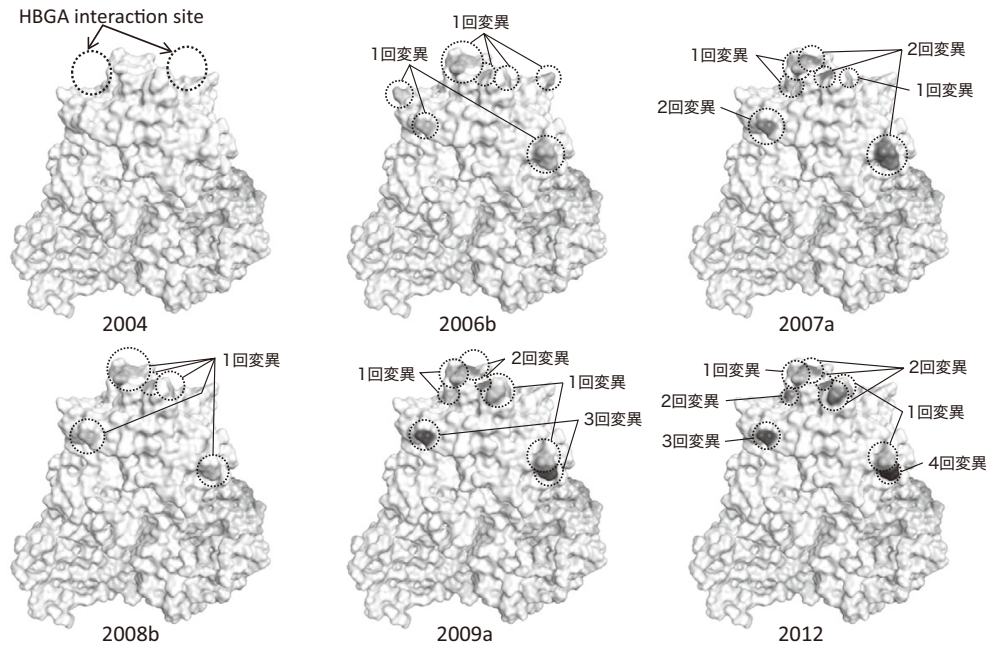


図. NoV GII.4エピトープ部位の変異

2回変異した座位は5つ、2008b変異株で1回変異した座位は8つ、2009a変異株で1回変異した座位は7つ、2回変異した座位は1つ、3回変異した座位は2つ、2012変異株で1回変異した座位は5つ、2回変異した座位は3つ、3回変異した座位は1つ、4回変異した座位は1つであった。時を経て出現した変異株ほど複数回変異した座位を多く持つ。これは、同じ座位が中和抗体などから淘汰圧を受けていることを示唆している。

2012変異株において複数回変異した座位の構造的特徴を調べた。2回変異した残基番号294, 368, 372は、いずれも推定エピトープ部位Aに属する。推定エピトープ部位Aは、キャプシド蛋白質突端のβシートを結ぶループおよびβシートの一部である。294および372はループに、368はβシートに位置する。3回変異した残基番号340は推定エピトープ部位Cに属し、βヘアピンの先端のループに位置する。4回変異した残基番号413は推定エピトープ部位Eに属し、ループに位置する。したがって、複数回変異した座位5つのうち4つは変異を許容しやすいループに位置し、1つは変異を許容しにくいβシートに位置する。

次に、我々はノロウイルスキャプシド蛋白質の変異による構造安定性の変化を計算科学により評価した。2012変異株において複数回変異した座位の5つのうち、ループに位置する3つおよびβシートに位置する1つがエネルギー的に不安定となる変異であり、ループに位置する1つが安定となる変異であった。ゆえに、推定エピトープ部位の変異は、エネルギー的に不安定になるものが多いと考えられる。したがって、推定エピトープ部位以外の変異に、エネルギー的に安定となる補償変異が存在すると推定される。ここでいう補償変異とは、ある変異によりエネルギー的に不安定となっ

た場合、そのエネルギー的損失を補償し、安定化に寄与する他の残基の変異のことである。この補償変異はウイルス複製の過程でランダムに生じ、その変異が致命的でなければ許容されると考えられる。

ノロウイルスのキャプシド蛋白質はウイルス粒子最外殻にあり、中和抗体などから逃れるために変異が生じる。これは進化の仮説の一つである赤の女王仮説の例といえるかもしれない。赤の女王仮説とは、1973年にL. van Valenにより提唱された、「競争型共進化において、種が存続するためには進化し続ける必要があり、進化をやめるとその種は絶滅する」という仮説である<sup>2)</sup>。これはルイス・キャロルの童話「鏡の国のアリス」に登場する「赤の女王」の有名な台詞「その場にとどまるためには、全力で走り続けなければならない」に喩えて「赤の女王仮説」と呼ばれる。この赤の女王仮説によると、ノロウイルスのキャプシド蛋白質は中和抗体などから逃れるために進化し続けると考えられる。補償変異がランダムに生じるとすると、進化の方向性はランダムに決定される。そのため、進化の方向性を予測することは現段階では困難である。しかしながら、ランダムに生じた変異が構造安定性の維持のために許容されるかどうかは、計算科学により予測することが可能である。今後、我々はリスク評価の観点から、その予測法の精度の向上を試みる予定である。

参考文献

- 1) Lindesmith LC, *et al.*, PLoS Pathog 8 (5): e1002705, 2012
- 2) Van Valen L, *Evol Theory* 1: 1-30, 1973

国立感染症研究所  
 病原体ゲノム解析研究センター  
 横山 勝 佐藤裕徳

## &lt;特集関連情報&gt;

ノーウォークウイルス (ノロウイルス) の遺伝子型  
2014年版

## はじめに

ノーウォークウイルス (ノロウイルス) は、1972年に Kapikian 博士らによって1968年に米国オハイオ州ノーウォーク地方の小学校で発生した集団急性胃腸炎に由来する検体から、免疫電顕法 (immune electron microscopy: IEM) によって発見された<sup>1)</sup>。以来、IEM法による観察によって、このノーウォークウイルスに反応する抗体が反応するウイルスと、形態はほぼ同じだが、この抗体が認識できない、つまり、抗原性が異なる2種類のウイルスの存在が明らかになった<sup>2)</sup>。後に、これら2種類のウイルスを、ノーウォークウイルス (Norwalk virus; NV, 現在のノロウイルス genogroup I)、ノーウォーク様ウイルス (Norwalk like virus; NLV, 現在のノロウイルス genogroup II) として区別したことが、ノーウォークウイルス分類の歴史の始まりといえる。

1992年にバイラー医科大学 (BCM) の Estes 教授の博士研究員であった Jiang 博士によって NV のゲノムの構造と全塩基配列が報告され<sup>3)</sup>、続いて、1993年には英国サザンプトン大学の Lambden 博士らによって NLV のゲノムの構造と全塩基配列が報告された<sup>4)</sup>。ゲノム塩基配列と構造の解明により、NV と NLV は、同じ遺伝的背景を持つウイルスであり、抗原性の異なるタイプであることが明らかになった。その後、ウイルスキャプシド (VP1) を構成する蛋白質コード領域 (ORF2) をバキュロウイルスに組み込み、昆虫細胞で発現させることで、ウイルス様中空粒子 (VLPs) を作出できることが報告されると<sup>5)</sup>、NV、NLV それぞれに抗原性の異なるウイルスが複数存在することが明らかになった。これが、現在のキャプシド蛋白質コード領域 (VP1; ORF2) を用いた遺伝子型分類のきっかけとなった<sup>6, 7)</sup>。

ノーウォークウイルス (ノロウイルス, NoV) に限らず、すべてのウイルスは、電子顕微鏡で可視化しても、クライオ電子顕微鏡観察により3Dイメージを再構築しても、ウイルス粒子自身に血清型番号や、遺伝子型番号などが付いているわけではない。血清型や遺伝子型は、我々人類が何らかの目的を持って分別した結果なのである。

2011年以降、ノロウイルスサイエンティフィックコミッティー (NoV S.C.) により、NoV の流行のメカニズムをより深く研究する目的で、2000年以降、2006/07シーズン、2012/13シーズンに大流行した NoV の GII/4 亜株を分別すること、NoVゲノムにコードされる非構造タンパク質部分の特徴を反映させ、遺伝子組換え (genome recombination) にも対応させることを考慮に入れた新規遺伝子型分別法が開発され、2013年

に Archives of Virology に発表された。本稿では新しい NoV の新しい genotyping 法を解説するとともに、従来我々が提唱し、使用されてきた Capsid NS 領域 (region D) によるタイピング法<sup>6, 7)</sup>との比較表を示した。

なお、我々が通常使用している“ノロウイルス”という呼び名は、ウイルス属名を示すものであり、ウイルス種名を示すものではない。ノロウイルス属に他のウイルス種が発見されると、この呼び方を改める必要が出てくるが、マウスに感染するノーウォークウイルスをマウスノロウイルス (Murine Norovirus)<sup>8)</sup>と呼ぶこと、ノーウォークウイルスを表す言葉として、ノロウイルスが多くの学術論文に使用されている。この慣例に従い、以降本稿ではノロウイルス (NoV) を使用する。

## 新しい遺伝子型分類法 (genotyping)

ウイルスの Family (科) と Genus (属) は、形態学的特徴、病原性、ゲノムの構造などを加味して、国際ウイルス命名委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV, <http://www.ICTVonline.org/index.asp>) が決定する。ノロウイルスは、ICTV のウイルスデータベース; ICTVdB の、カリシウイルスの項目 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/12000000.htm>) に、カリシウイルス科に属する一つのウイルス属として定義されている。カリシウイルス科 (Caliciviridae) には、現在5つのウイルス属 (genus) の存在が認定されている。ノロウイルス属 (Norovirus)、サポウイルス属 (Sapovirus)、ベジウイルス属 (Vesivirus)、ラゴウイルス属 (Lagovirus)、ネボウイルス属 (Nebovirus) である。ノロウイルス属 (Norovirus) は、ノーウォークウイルス種 (Norwalk viruses) を唯一の種 (Species) として持つ。ICTV は、Species 以下の分別方法には関与しない。NoV S.C. は、ICTV の関与しない Species 以下の分別方法に関して議論を繰り返し、合意に基づいて“Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping”<sup>9)</sup>をまとめた。以下に内容を概説する。

NoV は、約7,500塩基のプラス1本鎖RNAをゲノムに持つウイルスである。NoV のゲノムには3つの蛋白質コード領域 (open reading frame; ORF) が存在しており、ORF1; 非構造蛋白質、ORF2: 構造蛋白質 (キャプシド蛋白質; VP1)、ORF3; 構造蛋白質 (VP2) をコードしている。NoV のゲノム塩基配列は多様性に富んでおり、ゲノム塩基配列の相同性に基づき5種類の genogroup (GI, II, III, IV, V; これらのうちGVはマウスノロウイルス; MNV) に分類されている。

## a) ORF2 (キャプシド蛋白質; VP1 コード領域) の遺伝子型分類

これまで、5種類の genogroup 以下のクラス、つまり NoV の遺伝子型は、ウイルスの抗原性の違いを推定するために、VP1 の完全長塩基配列を pairwise distance のカットオフ値に基づいて決められていた。それを

簡便に再現するため、VP1のN末端領域の約300塩基 (Capsid N/S region) を標的にして簡便な遺伝子型分類が行われていた。しかし、解析に利用できるノロウイルスの塩基配列データが増加したため、この分類方法で分別できない遺伝子型が増加しつつあった。

“Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping”では、Pairwise distanceによる分子系統解析を否定するわけではないが、矛盾無く分子遺伝学的にNoVの遺伝子型分類を行うためには、ベイジアン法もしくは最尤法 (Maximum-likelihood analysis) を用いることが望ましいことを示した。また、Fields Virology 6<sup>th</sup> editionと同調を図り、ORF2の全長塩基配列を用いたgenotypingによりNoV GIに9つの遺伝子型 (GI.1~9)、GIIには、22種類の遺伝子型 (GII.1~22) の存在を明らかにした。さらに、本方法のもう一つの利点は、GII.4などに認められた亜株 (variants) の分類を実施できる点にある。Maximum-likelihoodによる分子系統解析では、2006~2007年冬期から2009~2010年冬期の流行の主流を担ってきた78.4%のGII.4亜株を分類可能であり<sup>10</sup>、GII.4 Sydney 2012亜株も例外ではない。これは、ベイジアン法を用いた場合でも同様であった。

#### b) ORF1 (非構造蛋白質コード領域) のポリメラーゼコード領域の遺伝子型分類

NoVでは、ORF1-2ジャンクション領域を基点とする遺伝子の組換えが頻発する。遺伝子組換えを起こしたキメラウイルスの存在を考慮に入れ、NoVを理解するためには、ORF1-2ジャンクション領域を含むようにORF1からORF2にかけて連続した断片となるように逆転写PCR (RT-PCR) で増幅して分子系統解析する必要がある。

“Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping”では、ORF1の最下流にコードされているRNA dependent RNA polymerase; RdRp or polymeraseの部分の1,300ntとORF2/VP1領域を対照にし、それぞれの遺伝子型分類を行うことを提案した。同時に両領域の遺伝子型を表現可能な新規命名法を提唱した。この提案は、NoVの分子進化をよりよく理解し、キメラウイルス出現がヒト集団でのNoVの流行にどのように関係するのかを調べるために有用である。また、我々のグループは、NoV非構造タンパク質の一種p22 (3A-like protein) の機能解析の結果、p22が細胞の蛋白質の小胞輸送システムを乱し、細胞にダメージを与えことを示した<sup>11,12</sup>。これらの発見もまた、非構造タンパク質領域を標的とした遺伝子型分類がNoVの病原性発現機構の研究に有用であることを示唆している。

RdRp領域を用い、ベイジアン法もしくはMaximum-likelihoodで遺伝子型分類を行うと、166株は、12個のクラスターと12以上の1株のみの遺伝子配列からなる

枝に分岐した。これらクラスターの幾つかは、いかなるVP1領域とも関連性の無いクラスターであった。また、異なるVP1領域と繋がるクラスター (たとえばRdRp領域がGII.11のクラスターは、VP1領域がGII.11のクラスターとは勿論のこと、GII.19のクラスターとも繋がっていた) が存在した。これらは、キメラウイルスの存在を示している。

#### c) NoV S.C. の遺伝子タイピングツールを用いた遺伝子型分類

さて、それでは実際の遺伝子型分類をどのように行うのかを示す。まずは、ORF1の最下流のRdRp領域からORF2のできればストップコドンまでをRT-PCRで増幅する。その後、塩基配列を決定し、NoV遺伝子型分類ツール (<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>) にインターネットでアクセスする。ガイドに従い、配列をコピー&ペーストして、解析開始ボタンを押すと、RdRp領域、VP1領域の遺伝子型が表示される。RdRp領域、VP1領域のどちらか片方、もしくは両方にN.A.が表示された場合、新規遺伝子型の可能性があるため、できる限りの配列を決定し (RdRp領域はできるだけRdRp全長以上、VP1領域以降は、少なくともORF2全長のゲノム塩基配列)、論文をまとめるとともに、NoV S.C.に連絡を取り、新規遺伝子型番号をもらおうと良い。

ORF1の部分配列、ORF2, 3の部分配列の解析にもNoV遺伝子型分類ツールは対応しているため、ゴールドスタンダードとして使用されているSKシリーズプライマー増幅産物を用いた場合でも、利用可能である。ORF1-2ジャンクション領域を含む200-250塩基程度の短い配列の場合、正確な遺伝子型分類が実行できない場合がある。その際には、配列長を延長してから再解析することを勧める。来年までには、NoVのゲノム末端から上流約3~4.5 kbを増幅可能なユニバーサルPCRプライマーセットを公開する予定である。このプライマーセット増幅領域は、現在までに論文に掲載されたほとんどすべてのPCR標的領域をカバーするため、大変有用と思われる。今しばらくお待ちいただきたい。

#### d) NoVの命名法

“Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping”で、推奨される標準株の遺伝子型表記方法は、ウイルスグループ/宿主/分離国/分離年/RdRp領域タイプ-VP1領域タイプ/株名のように表記するのが望ましい。下記に表記例を示した。

“norovirus GII/Hu/FR/2004/GII.P12-GII.3/Paris23”

“norovirus GII/Hu/FR/2004/GII.12/Paris”

従来の国内、ならびにIASRで用いられてきた表記方法と標準株、NoV S.C.による標準株の関係を次ページ表1にまとめた。また、GII.4については、それぞれ

表1. Genotype標準株の一覧

	VP1全長核酸配列に基づく遺伝子型			Capsid N/S領域の核酸配列に基づく遺伝子型			Capsid N/S領域の核酸配列に基づく遺伝子型 (遺伝子型番順)		
	Genotype number	Accession number	Strain name	Genotype number	Accession number	Strain name	Genotype number	Accession number	Strain name
Genogroup I	GI.1	M87661	Norwalk/68/US*	GI/1	M87661	Norwalk/68/US*	GI/1	M87661	Norwalk/68/US*
	GI.2	L07418	Southampton/91/UK*	GI/2	L07418	Southampton/91/UK*	GI/2	L07418	Southampton/91/UK*
	GI.3	U04469	DesertShield/90/US	GI/3	U04469	DesertShield/90/US	GI/3	U04469	DesertShield/90/US
	GI.4	AB042808	Chiba407/87/JP*	GI/11	AB058547	SaitamaKU8GI/99/JP	GI/4	AB042808	Chiba407/87/JP*
	GI.5	AJ277614	Musgrove/89/UK	GI/14	AB112100	SaitamaT25GI/01/JP	GI/5	AJ277614	Musgrove/89/UK
	GI.6	AF093797	Hesse(BS5)/98/GE*	GI/4	AB042808	Chiba407/87/JP*	GI/6	AF093797	Hesse(BS5)/98/GE*
	GI.7	AJ277609	Winchester/94/UK	GI/5	AJ277614	Musgrove/89/UK	GI/7	AJ277609	Winchester/94/UK
	GI.8	AF538679	Boxer/01/US**	GI/9	AB039774	SaitamaS2UGI/99/JP*	GI/8	AB081723	WUGI/00/JP*
	GI.9	HQ637267	Vancouver730/2004/CA	GI/6	AF093797	Hesse(BS5)/98/GE*	GI/9	AB039774	SaitamaS2UGI/99/JP*
Genogroup II	GII.1	U07611	Hawaii*	GII/1	U07611	Hawaii*	GII/1	U07611	Hawaii*
	GII.2	X81879	Melksham	GII/2	X81879	Melksham	GII/2	X81879	Melksham
	GII.3	U02030	Tronto	GII/3	AB067542	SaitamaU201*	GII/3	AB067542	SaitamaU201*
	GII.4	X76716	Bristol	GII/4	X86557	Lordsdale/93/UK*	GII/4	X86557	Lordsdale/93/UK*
	GII.5	AJ277607	Hillingdon/90/UK	GII/5	AJ277607	Hillingdon/90/UK	GII/5	AJ277607	Hillingdon/90/UK
	GII.6	AJ277620	Seacroft/90/UK	GII/6	AB039776	SaitamaU3*	GII/6	AB039776	SaitamaU3*
	GII.7	AJ277608	Leeds/90/UK	GII/7	AJ277608	Leeds/90/UK	GII/7	AJ277608	Leeds/90/UK
	GII.8	AF195848	Amsterdam	GII/8	AB067543	SaitamaU25*	GII/8	AB067543	SaitamaU25*
	GII.9	AY038599	VA97207/97	GII/9	AY054299	IdahoFalls	GII/9	AY054299	IdahoFalls
	GII.10	AF427118	Erfurt/546/00/DE	GII/10	AY237415	Mc37*	GII/10	AY237415	Mc37*
	GII.11	AB074893	SwNov/Sw918/97/JP	GII/11	AB112221	SaitamaT29GII	GII/11	AB112221	SaitamaT29GII
	GII.12	AJ277618	Wortley/90/UK	GII/12	AB039775	SaitamaU1*	GII/12	AB039775	SaitamaU1*
	GII.13	AY113106	Fayettevil/98/US**	GII/14	AB078334	Kashiwa47	GII/13	AY130761	M7/99/US
	GII.14	AY130761	M7/99/US**	GII/13	AY130761	M7/99/US	GII/14	AB078334	Kashiwa47
	GII.15	AY130762	J23/1999/US**	GII/19	EF630529	Hokkaido299	GII/15	AB058582	SaitamaKU80aGII
	GII.16	AY502010	Triffin/1999/US	GII/15	AB058582	SaitamaKU80aGII	GII/16	AB112260	SaitamaT53GII
	GII.17	AY502009	CSE1/2002/US	GI/12	AB058525	SaitamaKU19aGI/00/JP	GII/17	AF195847	Alphatron***
	GII.18	AY823304	SwNov/OH0W101/2003/US	GII/11	AB112221	SaitamaT29GII	GII/18	AB083780	Akita-Yuri
	GII.19	AY823306	SwNov/OH0W170/2003/US				GII/19	EF630529	Hokkaido299
	GII.20	EU373815	Luckenwalde591/2002/DE						
	GII.21	AY675554	IF1998/2003/IR	GII/16	AB112260	SaitamaT53GII			
	GII.22	AB083780	YURI/JP	GII/18	AB083780	Akita-Yuri			

\*Full-length genome sequence

\*\*Unpublished

\*\*\*GIV

従来の遺伝子型番号と、NoV S.C.による遺伝子型番号が異なるものを太字で示した

表2. 歴代の亜株の標準株

Proposed epidemic variant name	GenBank no. *
US95_96	AJ004864 **
Farmington_Hills_2002	AY485642 ***
Asia_2003	AB220921 ***
Hunter_2004	AY883096 **
Yerseke_2006a	EF126963 **
Den Haag_2006b	EF126965 **
NewOrleans_2009	GU445325 ***
Sydney_2012	JX459908 ***

\* GenBank accession number of the first submitted capsid sequence of this variant

\*\* Capsid sequence

\*\*\* Complete genome

歴代の亜株の標準株を表2にまとめた。

## おわりに

NoV S.C.によって推奨されるNoVの遺伝子型分類法は、本稿読者の研究者が論文をまとめる際に重要である。できる限り、このガイドラインに従って株表記を行うこと、表1, 2に示したNoV S.C.によって推奨される標準株を加えて分子系統解析を行うことが、国際的なNoVの分子系統解析のデータ共有を進めることに繋がる。しかし、国内の厚生労働省の食中毒統計、感染症サーベイランス; NESID上の遺伝子型表記、IDWR, IASRでの遺伝子型表記は、徐々に切り替えていく予定ではあるが、しばらくは従来通りの表記との併用を行うつもりである。研究者の皆さんには、ご迷惑をおかけして申し訳ないのだが、自身の考えで従来法、新法のどちらかに表1, 2を利用して換算していただき、表記をお願いできると幸いである。

## 参考文献

- 1) Kapikian AZ, *et al.*, J Virol 10 (5): 1075-1081, 1972
- 2) Dolin R, *et al.*, J Infect Dis 146 (2): 184-189, 1982
- 3) Jiang X, *et al.*, Science 250 (4987): 1580-1583, 1990
- 4) Lambden PR, *et al.*, Science 259 (5094): 516-519, 1993
- 5) Ball JM, *et al.*, Arch Virol Suppl 12: 243-249, 1996
- 6) Katayama K, *et al.*, Virology 299 (2): 225, 2002
- 7) Kageyama T, *et al.*, J Clin Microbiol 41 (4): 1548-1557, 2003
- 8) Karst SM, *et al.*, Science 299 (5612): 1575-1578, 2003
- 9) Kroneman A, *et al.*, Arch Virol 158 (10): 2059-2068, 2013
- 10) Kroneman A, *et al.*, J Clin Virol 51 (2): 121-125, 2011
- 11) Sharp TM, *et al.*, PLoS ONE 5 (10): e13130, 2010
- 12) Eden JS, *et al.*, J Virol 85 (20): 10894-10898, 2011

国立感染症研究所ウイルス第二部 片山和彦

## &lt;速報&gt;

**日本国内で初めて検出された H275Y/I223R 二重耐性変異をもつノイラミニダーゼ阻害剤耐性インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルス**

日本国内におけるノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの検出率は、2008/09シーズンの0.5%から2012/13シーズンの1.8%まで、5シーズンにわたってわずかながら増加傾向にあった<sup>1,2)</sup>。2013/14シーズンは、流行の主流がA(H1N1)pdm09であったこと、また、2013年11月～2014年初頭にかけて、札幌市を中心にNA阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの地域流行があったことから<sup>3-6)</sup>、全国地方衛生研究所と国立感染症研究所(感染研)では、耐性ウイルスの監視体制を全国的に強化した。その結果、2014年6月2日の時点で、NA阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの検出率は4.3%と例年より高いことが明らかになった<sup>2)</sup>。

日本国内で検出された耐性ウイルスはいずれもNA蛋白にH275Y耐性変異をもち、オセルタミビル(商品名タミフル)およびペラミビル(商品名ラピアクタ)に耐性を示す一方で、ザナミビル(商品名リレンザ)およびラニナミビル(商品名イナビル)に対しては感受性を保持していた。しかし2014年4月に、日本国内の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいて初めてH275Y耐性変異に加えてI223R耐性変異をもち、オセルタミビルおよびペラミビルに高い耐性を示し、さらにザナミビルおよびラニナミビルに対しても感受性が低下したA(H1N1)pdm09ウイルスが広島県で検出されたので報告する。

I223R耐性変異を単独でもつA(H1N1)pdm09ウイルスは、これまでにNA阻害剤投与例から検出されており、I223R耐性変異はNA蛋白の活性部位を縮小させることでNA阻害剤との結合力を低下させ、オセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルに対して緩やかな感受性の低下を示すことが報告されている<sup>7-9)</sup>。一方、H275Y/I223R二重耐性変異をもつA(H1N1)pdm09ウイルスは、2009年に米国ペンシルバニア州で検出され、感受性株に比べてオセルタミビルに対して約9,000倍、ペラミビルに対して約13,000倍、ザナミビルに対しても約20倍感受性が低下していた<sup>10)</sup>。今回、広島県で検出されたH275Y/I223R二重耐性変異ウイルスは、オセルタミビルに対して約12,000倍、ペラミビルに対して約5,500倍、ザナミビルおよびラニナミビルに対しても約20倍感受性が低下しており、H275Y耐性変異ウイルスに比べて、オセルタミビルに対して約50倍、ペラミビルに対して約70倍、ザナミビルおよびラニナミビルに対しても約15倍程度さらに感受性が低下していることが明らかになった。

広島県で検出されたH275Y/I223R二重耐性変異ウ

イルスについて、HAおよびNA遺伝子の塩基配列を2013/14シーズンに日本国内で検出されたH275Y耐性変異ウイルスと比較した結果、札幌市を中心に地域流行した耐性ウイルスとは由来が異なることが明らかになった。

2009年にH275Y/I223R二重耐性変異ウイルスが検出されたペンシルバニア州の症例は、自己免疫疾患のため免疫抑制剤による治療を受けていた14歳の女児で、インフルエンザ発症直後にはNA阻害剤感受性ウイルスが検出されたが、11日間のオセルタミビル治療投与後にH275Y/I223R二重耐性変異ウイルスが検出された。一方、今回の広島県の症例は70代の女性で、2014年3月31日にインフルエンザを発症しペラミビルを投与されたが効果が得られず、2014年4月4日にラニナミビルを投与された後に軽快した。H275Y/I223R二重耐性変異ウイルスは2014年4月4日に採取された検体から検出された。その後同病院では80代の女性からH275Y耐性変異ウイルスが1株検出されたが、I223R耐性変異をもたず、H275Y/I223R二重耐性変異ウイルスの伝播は認められていない。米国からは2009年の検出例以降、H275Y/I223R二重耐性変異ウイルスの検出報告はなく、日本国内におけるH275Y/I223R二重耐性変異ウイルスの検出率も0.007%と極めて低い。したがって、現時点ではこのウイルスが流行する可能性は低いと考えられるが、今後もこのような高度耐性ウイルスの出現には注意が必要である。

オセルタミビルとペラミビル、ザナミビルとラニナミビルはそれぞれ同様の作用機序をもつ。NA阻害剤耐性ウイルスは同様の作用機序をもつ薬剤に対して交叉耐性を示すため、臨床経過から薬剤耐性が疑われる場合には、交叉耐性の無い別の作用機序を持つ薬剤への変更を速やかに検討すべきである。日本国内の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスで検出されたすべての耐性変異ウイルスは、感染研において詳細な解析を行っており、耐性ウイルスの検出状況は毎週公表されている<sup>2)</sup>。抗インフルエンザ薬の選択に際しては、各地域における耐性ウイルスの検出状況に注意を払うことも必要であろう。

オセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルは研究用試薬を購入し、ラニナミビルは第一三共株式会社から研究用に提供を受けた。

## 参考文献

- 1) Takashita E, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 7 (6): 1390-1399, 2013
- 2) 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
- 3) IASR 35 (2): 42-43, 2014
- 4) IASR 35 (2): 43-45, 2014
- 5) IASR 35 (3): 76-78, 2014
- 6) Takashita E, *et al.*, Euro Surveill 19 (1): pii=20666,



- 2014  
 7) van der Vries E, *et al.*, N Engl J Med 363 (14): 1381-1382, 2010  
 8) Eshaghi A, *et al.*, Emerg Infect Dis 17 (8): 1472-1474, 2011  
 9) van der Vries E, *et al.*, PLoS Pathog 7 (9): e1002276, 2011  
 10) Nguyen HT, *et al.*, Clin Infect Dis 51: 983-984, 2010

国立感染症研究所  
 インフルエンザウイルス研究センター  
 高下恵美 江島美穂 藤崎誠一郎 中村一哉  
 白倉雅之 菅原裕美 佐藤 彩 小田切孝人  
 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター  
 伊藤琢生  
 広島県立総合技術研究所保健環境センター  
 高尾信一 島津幸枝 谷澤由枝 重本直樹

<速報>

ベトナム渡航者からの麻疹ウイルス遺伝子H1型の検出 — 愛知県

2014年5月28日現在、全国の麻疹患者累積報告数(第1週~21週)は既に343例に達しており、2012年と2013年の年間報告数をすでに上回っている<sup>1)</sup>。これらの多くはフィリピンからの輸入麻疹もしくは関連事例で、遺伝子型は主にB3型である。愛知県(名古屋市を除く)では2014年1~5月までに12例の検体から麻疹ウイルス遺伝子を検出し、その内訳はB3型が10例とH1型が2例だった。B3型10例のうち3例にはフィリピンへの渡航歴があった。H1型の2例はベトナムから帰国した患者とその家族であったため、ウイルス遺伝子検査およびウイルス分離の概要を報告する。

**患者1:** 39歳男性、麻疹含有ワクチン(MCV)接種歴なし。前月より滞在していたベトナムから帰国した5月6日に発熱、5月9日に発疹出現。5月12日に検体採取。

**患者2:** 1歳男児、MCV接種歴なし。患者1の同居家族。5月17日に発熱し、5月20日発疹出現およびコプリック斑陽性。5月17日と5月20日に検体採取。

患者1と2より採取された血液(全血)、尿、咽頭ぬぐい液を検体として、RT-nested PCR法による麻疹ウイルス遺伝子検出およびVero/hSLAM細胞を用いたウイルス分離を試みた。PCRの結果、すべての検体より麻疹ウイルスNおよびH遺伝子が増幅され、N遺伝子増幅産物の塩基配列を決定した。N遺伝子の部分塩基配列(456bp)は患者1と2で同一であり、系統樹解析の結果、H1型に分類された(図)。この塩基配列は2013年ベトナムから報告された配列Mvs/Lao Cai. VNM/28.13(450bp)と100%相同であったが、2013年

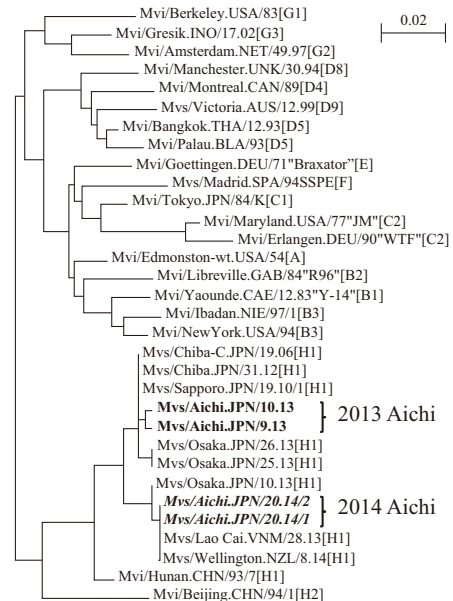


図. 麻疹ウイルスN遺伝子(456bp)の配列に基づく分子系統樹

2月と3月に本県で決定された中国からの輸入症例由来H1型とは異なっていた(図)。また、患者1の1検体(尿)、患者2の5月17日に採取された尿検体を除く5検体の計6検体より麻疹ウイルスが分離された。

4月20日現在、世界保健機関西太平洋地域からの2014年累積確定麻疹患者数は中国、フィリピン、ベトナムの順に多く、ベトナムからは936人の報告がある<sup>2)</sup>。遺伝子型をみると、中国はH1型、フィリピンはB3型が多いが、ベトナムからはD8型、B3型、H1型が報告されている<sup>2)</sup>。2012年以降国内からは、福島県による台湾からの輸入例を発端としたアウトブレイク<sup>3)</sup>や千葉県(中国渡航歴)・東京都(渡航歴なし)<sup>4)</sup>、大阪府(中国渡航歴)<sup>5)</sup>の散发例にH1型の報告がある。さらに2014年3月には静岡県でベトナムからの輸入例も報告されている<sup>6)</sup>。今回本県で検出されたH1型は以前国内で報告された中国輸入例などと異なる塩基配列であること、ベトナムから帰国した日に発症していることからベトナムからの輸入麻疹と考えられる。

本県で2014年に海外渡航歴を有した麻疹患者4名のうち3名はMCV接種歴なし、1名は不明であった。2013年12月以降、本県のみならず全国でフィリピンやベトナムなど東南アジアで麻疹ウイルスに感染した人による輸入麻疹のリスクが高まっており、今後も輸入麻疹への備えが必要である。2015年の麻疹排除に向けて輸入麻疹との関連や感染経路の特定に有用な分子疫学的解析の重要性が、ますます高まると思われる。

参考文献

- 1) 感染症発生動向調査: 麻しん累積報告数(6月4日アクセス)  
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/measles/measles2014/meas14-21.pdf>
- 2) WHO Western Pacific Region Office (WPRO),

Measles-Rubella Bulletin Vol. 8 Issue 4 (April 2014)

http://www.wpro.who.int/immunization/documents/MRBulletinVol8Issue04.pdf

3) IASR 33: 242-244, 2012

4) IASR 麻疹ウイルス分離検出状況2012年

http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ma/2084-measles/idsc/iasr-measles/3245-iasr-measles-130207.html

5) IASR 麻疹ウイルス分離検出状況2013年

http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/iasr-measles-v/2014v/20140428iasr/IASR-2013.gif

6) IASR 麻疹ウイルス分離検出状況2014年 (5月27日アクセス)

http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/iasr-measles-v/2014v/20140428iasr/IASR-2014.gif

愛知県衛生研究所

安井善宏 尾内彩乃 伊藤 雅 安達啓一  
中村範子 廣瀬絵美 小林慎一 山下照夫  
皆川洋子

豊田市保健所

荒ヶ田智子 浅井康浩 加藤勝子 竹内清美

<速報>

フィリピン渡航者からのB3型麻疹ウイルスによる  
集合住宅内での集団発生事例 — 名古屋市

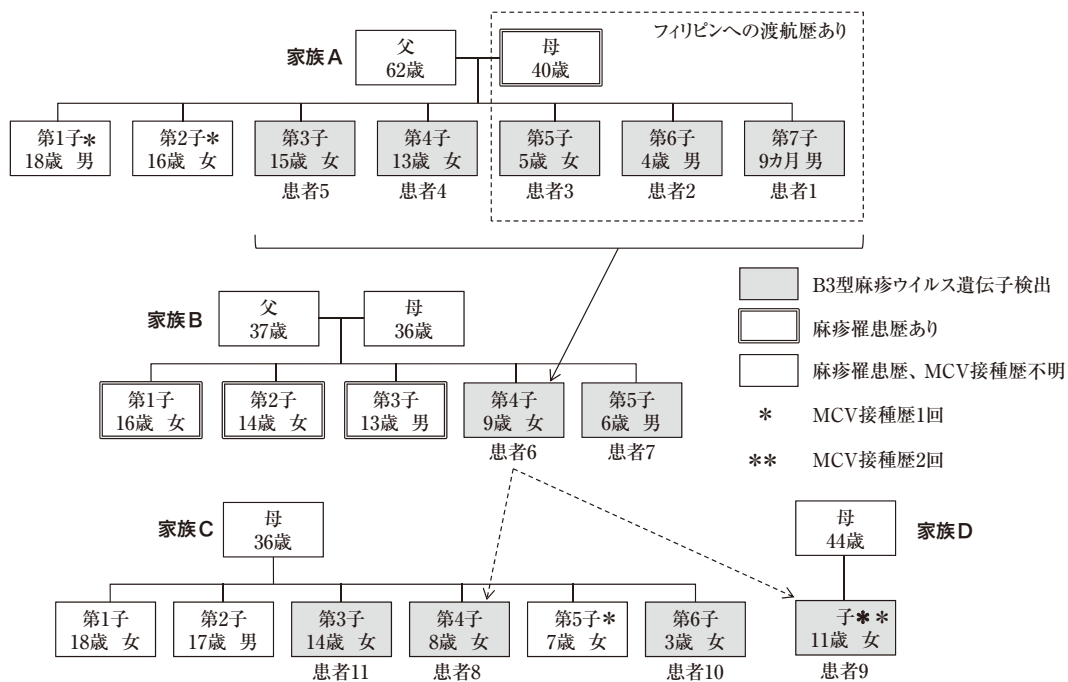
名古屋市において、フィリピン渡航者3名を発端とするB3型麻疹ウイルスによる集合住宅内での集団発

生事例が確認されたので報告する。家族および患者番号は発生届受理順に付番した。

概要：患者は全員同じ集合住宅に住む4家族25名中11名であった。年齢は0歳9か月～15歳で、麻疹含有ワクチン(MCV)未接種者が10名、2回接種者が1名であった。2014年3月中旬にフィリピンから帰国した3名が発症した後、複数の棟にわたって患者が発生し、同年4月下旬に発症した患者を最後に感染は終息した。

経時的発生状況：家族A～Dにおける麻疹発生状況および推定された感染源を図1に示し、発症日別流行曲線を次ページ図2に示した。最初に発症した3名は、2014年2月18日～3月14日にかけてフィリピンに渡航していた家族Aであった。0歳9か月男児(患者1)と4歳男児(患者2)が3月28日に発熱、その後、咳、鼻水、結膜充血、発疹が出現し、3月29日に臨床診断により麻疹と診断され、31日に発生届が提出された。31日夕方、3月20日より同様の症状が認められた5歳女児(患者3)も麻疹と診断を受けた。家族AのMCV未接種者2名に対し早急にγ-グロブリン製剤を投与したが、13歳女児(患者4)、15歳女児(患者5)とともに4月1日に発症した。

その後、家族Bにおいて9歳女児(患者6)が4月9日に、6歳男児(患者7)が4月14日に発症した。また、家族Cにおいて8歳女児(患者8)が4月16日に、家族Bと同じ棟に住む家族Dにおいて11歳女児(患者9)が4月25日に発症した。聴き取り調査により患者8は患者6との接触が疑われ、患者9にはMCV接種2回の記録が確認された。家族Cにおいては3歳女児(患者



疫学調査により他家族への感染源と推定された患者は実線矢印(→)で示し、接触が疑われた患者は破線矢印(--->)で示した

図1. 家族A～Dにおける麻疹発生状況および感染源の推定

10) と14歳女児 (患者11) に4月21日にγ-グロブリン製剤を投与したが、それぞれ4月27日と28日に発症した。患者9は発熱およびカタル症状が認められず、患者10および11はカタル症状が認められなかったため、修飾麻疹と診断された。

**ウイルス遺伝子検査:** ウイルス遺伝子検査は、国立感染症研究所の麻疹検査マニュアル (第2版) に従って実施した。11名の患者から採取した血液、咽頭ぬぐい液、尿を用いて、RT-PCR法による麻疹ウイルスN遺伝子およびH遺伝子の検出を行った。その結果、患者全員において1検体以上からN遺伝子およびH遺伝子の増幅が確認された。N遺伝子の増幅産物を用いて、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定したところ、患者全員から得られた塩基配列 (493bp) はすべて同一であり、系統樹解析を行った結果、B3型麻疹ウイルスに分類された。

**関係機関の対応:** 患者3は発熱前日に保育園に登園していたため、保健所は4月1日に保育園を通じて園児の接触状況および予防接種歴を確認した。その後保育園は保護者への麻疹発生の情報提供を行い、MCV未接種者への勧奨チラシを配布した。

家族Aは集合住宅に住んでおり、住宅内での感染拡大が懸念された。保健所は流行状況およびMCV接種勧奨のチラシを4月16日に集合住宅掲示板に掲示し、回覧版で各家庭への回覧を依頼した。また、区内の保健・医療・教育機関および関係者にも情報提供を行った。名古屋市健康福祉局保健医療課では、4月16日に名古屋市ホームページに注意喚起とMCV接種勧奨を掲載した。

患者6～9が通う小学校では学校行事を延期した。また、担任や学区担当保健師の家庭訪問などによる接種勧奨実施の結果、MCV未接種者5名が全員接種するに至った。

**考察:** 今回の事例は、集合住宅内のMCV未接種児を中心として麻疹感受性者が蓄積されていたことが、主に家族内および集合住宅内での感染拡大につながったと考えられた。

患者3名は発熱やカタル症状を欠いた修飾麻疹であった。2名 (患者10, 11) は発症する6～7日前にγ-グロブリン製剤の投与を受けていたため非典型的な経過をとったと考えられた。また、1名 (患者9) は2回のMCV接種歴があったことから、接種後に麻疹ウイルスに曝露されないことでブースター効果が得られず、感染防御に十分な抗体価が維持できなかったsecondary vaccine failureが考えられた。

昨年末から、フィリピンからのB3型を中心として、

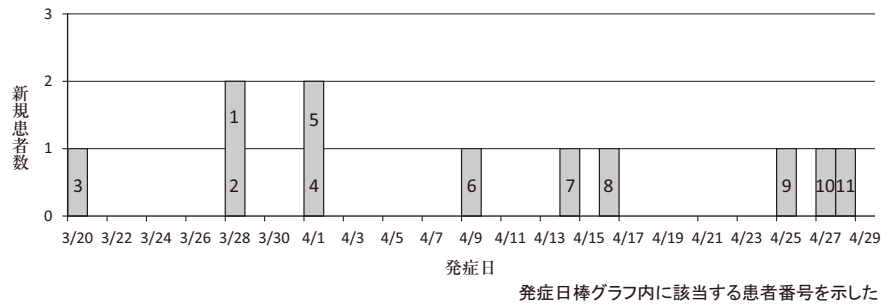


図2. 患者発症日の分布

全国的に麻疹ウイルス輸入症例が増加している<sup>1)</sup>。名古屋市においても2013年12月にオーストラリアからB3型1例、2014年に入ってから6月10日現在までに、今回の事例を除いてフィリピンからB3型2例、インドネシアからD9型1例の輸入麻疹症例が確認された。

今回の事例では、麻疹の輸入症例が感受性者のいる集団でいったん発生した際の伝播力の強さを改めて感じさせられた。麻疹の感染拡大を防ぐためには、地域全体の予防接種率を高め、麻疹感受性者を減少させることと、患者発生を感知した際の地域住民や関係機関と連携した迅速な対応が重要であると実感した事例であった。

#### 参考文献

- 1) IASR 35: 93-95, 2014

名古屋市衛生研究所

小平彩里 横嶋玲奈 柴田伸一郎 平田宏之

名古屋市緑保健所

鈴木範子 中川正子 徳田陽子 川田剛之

西浦茂美 田中裕三 稲葉静代

名古屋市健康福祉局保健医療課

丸山佳紀 林 昌徳

#### <速報>

#### 2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布

#### —成人における血清型置換 (serotype replacement) について—

**背景:** 7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は2009年10月にわが国で承認され、2010年11月に小児に対するPCV7の公費助成が開始された。その後、2013年4月からPCV7は5歳未満の小児を対象に定期接種化 (A類) され、さらに2013年11月からはPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に切り替わった。一方、2014年10月からは65歳以上と、60歳以上65歳未満の者で心臓、腎臓もしくは呼吸器の機能の障害またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害を有する者として厚生労働省令で定める者の高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の定期接種化が予定されている。さらに、2014年6月にPCV13の65歳

表1. 年齢層別に見た侵襲性肺炎球菌感染症の症例数、罹患率、致命率

年齢グループ	症例数	死亡患者数	致命率 (%)	罹患率 (人/10万人年)
5歳未満	327	1	0.31	6.13
5~14歳	38	1	2.63	0.33
15~64歳	365	29	7.95	0.45
65歳以上	751	78	10.39	2.43
全年齢	1,481	109	7.36	1.15

以上の成人に対する適応が追加された。このような状況から、小児・成人における肺炎球菌ワクチンの効果を監視する目的で、2013年4月、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) が感染症法に基づく感染症発生動向調査において5類感染症全数把握疾患 (以下、5類全数把握疾患) となった。また、2013年度から厚生労働省指定研究班「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」(成人IPD研究班: 研究代表者: 大石和徳) が発足し<sup>1)</sup>、10道県における成人IPD患者の原因菌の血清型分布の調査を開始した。また、厚生労働省の感染症流行予測調査事業として、2013年度からIPD患者の感染源調査が始まり、2013年度は大阪府で実施された。今回、2013年度のIPD患者発生動向と成人IPD患者由来の原因菌の血清型分布について報告する。

**方法:** 感染症サーベイランスシステム (NESID) に2013年4月1日~2014年3月31日までに登録された症例に対し、患者の性別・年齢、症状や診断状況および病型などの疫学情報を既報<sup>2)</sup>に従って集計した。また、医療機関でIPD患者の血液、髄液検体から分離された肺炎球菌株を収集し、国立感染症研究所細菌第一部および大阪府立公衆衛生研究所において、血清型を決定した。

**結果:** 2013年4月からの1年間の総IPD報告症例数は1,481例であった。表1にはIPD年齢別の症例数、罹患率、および届出時点での致命率を示した。図1にはIPDの年齢別構成を臨床病型別に示した。年齢構成は、5歳未満の小児と60歳以上の高齢者に症例の集積があり、二峰性の分布を示した。男性が57.9%を占めた。IPDの罹患率 (人/10万人・年) は5歳未満が6.13、65歳以上では2.43であり、高齢者の罹患率は5歳未満の小児より低かった。一方、致命率では5歳未満が0.31%と低いのにに対し、65歳以上では10.39%と高かった。5歳未満では、菌血症 (67.6%) が最多で、菌血症を伴う肺炎、髄膜炎がそれに続いた。一方、65歳以上では、菌血症を伴う肺炎が47.2%を占め、菌血症は34.8%、髄膜炎は17.8%

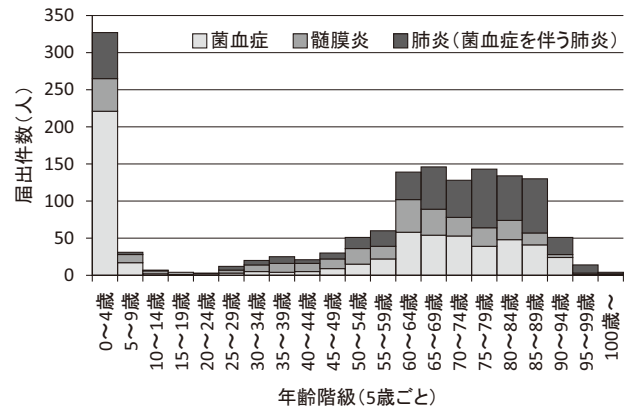
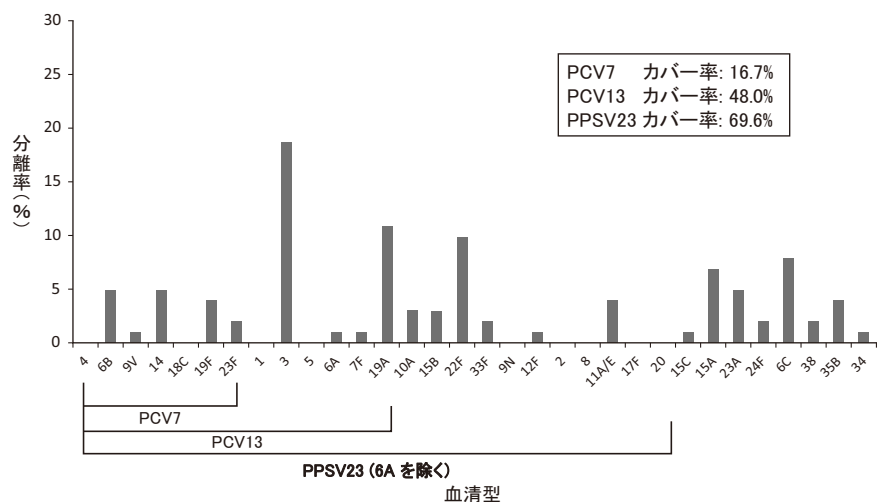


図1. 2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向と臨床像

であった。

2013年度に10道県における感染症発生動向調査では213例の成人IPDが届けられたのに対し、成人IPD研究班で収集できた菌株は65株であった。一方、感染症流行予測調査事業においては大阪府で37株が収集された。これらを合計した102株の血清型分布を図2に示す。分離株のうちPCV7含有血清型はいずれの血清型も5%以下の分布で、PCV7のカバー率は16.7%であった。PCV7非含有でPCV13含有血清型の分離株数は血清型3が18.6%を占め、19A (10.8%) がそれに続き、PCV7およびPCV13のカバー率は16.7%、48.0%であった。PCV13非含有でPPSV23含有血清型の分離株数は22F (9.8%) が最も多く、PPSV23のカバー率は69.6%であった。



PCV7, PCV13, PPSV23はそれぞれのワクチンの含有血清型を示す

図2. 2013年度に分離された侵襲性肺炎球菌感染症患者由来の原因菌の血清型分布 (n=102)

考 察 : 2013年度のわが国のIPDの小児, 高齢者における罹患率, 致命率, および主要な臨床病型を明らかにした。2007年から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(庵原・神谷班)において, 5歳未満の人口10万人当たりのIPD罹患率は, 2008~2010年に比較して2013年度までに57%減少し, 10.8とされている<sup>3)</sup>。一方, 今回明らかになった2013年度の感染症発生動向調査では, 5歳未満の小児の人口10万人当たりのIPD罹患率は6.13であり, 庵原・神谷班の結果より低かった。この結果は, 庵原・神谷班研究における高い菌血症症例の捕捉率に起因すると推察される。また, 感染症発生動向調査では5歳未満の小児の致命率は0.31%と低いのに対し, 65歳以上の高齢者の致命率は10.39%と高かった。ただし, これは届出時点での致命率であり, 過小評価されている可能性は否定できない。

わが国における5歳未満のIPDの臨床像は菌血症が大半を占めていた。今回の成人IPD症例の臨床像では菌血症を伴う肺炎が約5割を占めた。また, 髄膜炎の症例数は小児より成人において多く認められた。

庵原・神谷研究班における小児IPD症例から分離された肺炎球菌の血清型分布の検討では, PCV7公費助成前にはPCV7含有血清型である6B, 14, 23F, 19Fの順に多かったのに対して, PCV7公費助成・定期接種化後の2013年には, 血清型はPCV7非含有血清型である19A, 24F, 15A, 15Cの順に多かった<sup>2)</sup>。結果的に, PCV7公費助成前のIPDの原因菌の血清型カバー率は77.2%であったのに対し, 公費助成・定期接種化後には4%にまで著明に低下している。既に海外で報告されているように<sup>3, 4)</sup>, わが国の小児IPDにおけるPCV7導入後の血清型置換が明確になっている。このような非PCV7血清型によるIPDの増加に対応して, 2013(平成25)年11月からはPCV7に代わってPCV13が小児用定期接種ワクチンとして導入され, 今後は少なくとも血清型19AによるIPDは減少すると予想される。

一方, 小児に対するPCV7の導入後に小児IPDのみならず, 成人IPDも減少し, さらに成人IPDの原因菌における血清型置換が報告されている<sup>5, 6)</sup>。今回, 成人IPD研究班と感染症流行予測事業で2013年度に収集した原因菌は102株と少ないものの, 2006~2007年に実施された国内の成人IPD患者の血清型分布成績と比較して<sup>7)</sup>, PCV7含有血清型(4, 6B, 14, 19F, 23F)頻度の減少とPCV7非含有血清型(3, 19A, 22F, 6C, 15A)頻度の増加が認められた。PPSVのカバー率は85.4%から69.6%まで低下している。今回明らかになった成人IPDの原因菌の血清型置換は, 2010年11月以降の小児に対するPCV7の公費助成導入に伴う集団免疫効果に起因することが推察される。

このようにわが国においてもPCV7の定期接種化後

に小児IPDのみならず成人IPDの原因菌の血清型置換が認められた。また, 2013年11月に小児の定期接種ワクチンがPCV7からPCV13に置き換わったことから, 今後, 成人IPDの原因菌におけるPCV7非含有, PCV13含有血清型の変化が予想される。成人IPDにおいては, 今後の感染症発生動向とともに, 原因菌の血清型の動向を継続して監視する必要がある。

謝辞 : 感染症発生動向調査に対する地方感染症情報センター, 保健所, 医療機関のご協力, 感染症流行予測調査事業に対する大阪府と大阪府立公衆衛生研究所のご支援, 成人IPD研究班にご協力いただいている関連行政機関に感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/ibi.html>)
- 2) IASR 35: 46-48, 2014
- 3) 庵原俊昭, 菅 秀, 浅田和豊, Hib, 肺炎球菌, HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究(厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 庵原俊昭) 平成25年度 総括・分担研究報告書 p7-13, 2014年3月
- 4) Weinberger DM, *et al.*, Lancet 378: 1962-1973, 2011
- 5) Miller E, *et al.*, Lancet Infect Dis 11: 760-768, 2011
- 6) Richter SS, *et al.*, Emerg Infect Dis 19: 1074-1083, 2013
- 7) Chiba N, *et al.*, Epidemiol Infect 138: 61-68, 2010  
大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課 河原隆二  
成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究班: 青柳哲史(東北大学大学院医学研究科), 高橋弘毅(札幌医科大学), 武田博明(山形済生病院), 田邊嘉也(新潟大学医歯学総合病院), 笠原 敬(奈良県立医科大学感染症センター), 西 順一郎(鹿児島大学大学院医学研究科), 藤田次郎(琉球大学医学部), 丸山貴也(国立病院機構三重病院), 山崎一美(国立病院機構長崎医療センター), 横山彰仁(高知大学医学部), 渡邊 浩(久留米大学医学部)  
国立感染症研究所感染症疫学センター  
牧野友彦 高橋琢理 大日康史 松井珠乃  
砂川富正 石岡大成 奥野英雄 佐藤 弘  
新井 智 木村博一 多屋馨子 大石和徳  
国立感染症研究所細菌第一部 常 彬 大西 真  
国立感染症研究所真菌部 金城雄樹

## <国内情報>

### *Brucella melitensis* による椎間板炎の一例

家畜ブルセラ菌によるブルセラ症は、日本では家畜が清浄化していることから、現在は輸入症例のみの報告となっているが、世界的には重要な人獣共通感染症である。特に中国では2002年頃から報告数が急増し、東北部を中心に年間3.5万人を超えている<sup>1)</sup>。今回 *B. melitensis* による椎間板炎症例、また、予防投薬を受けた検査担当で *B. canis* に対する抗体陽性の者を経験したため合わせて報告する。

#### 症例

43歳男性、中国人。吉林省延吉市出身。中国人の妻が日本で仕事をしており、10年前から頻回に来日している。

#### 現病歴

2014年1月8日より起立時に腰痛を自覚するようになり、1月11日に近医を受診し、レボフロキサシン (LVFX) およびNSAIDsの坐薬を処方され帰宅となった。その後腰痛が増悪し、また、食欲低下となり体動困難となったため、1月30日に当院へ救急搬送となった。来院時腰部以下に痺れ、膝関節の痛みと知覚鈍麻を自覚し、体動困難であった。腰椎MRIにてL4分離すべりおよびL4/5に椎間板から上下椎体に及ぶ浮腫像および脊柱管内に膿瘍を疑う占拠性病変がみられ、椎間板炎の疑いで同日入院となった。

#### 入院後経過

2月4日から38°C台の発熱がみられたが、2月5日にL4/5の後方除圧、脊柱管ならびに椎間板の洗浄・デブリドマンを施行、そしてL4/5の不安定性を補うためにL3とS1の内固定を施行した。周術期抗菌薬として、2月5～8日までセファゾリン (CEZ) 3g/日を投与していた。しかし術後も発熱が持続、また、術中採取した椎間板内膿・肉芽からグラム陰性桿菌が検出されたことから、2月9日からセフェピム (CFPM) 3g/日へ変更となった。しかしその後も発熱は続き、2月17日までは38～40°C、それ以降は37°C台前後で推移していた。また、2月10日に施行した血液培養からも同様のグラム陰性桿菌が検出された。当院微生物検査室では菌名確定ができず、外注検査を依頼したところ、2月14日に *Ochrobactrum anthropi* と判明したため、抗菌薬をLVFX 500mg/日へ変更した。しかし、発熱が持続したこと、問診により中国で羊を飼育しており、毎日ミルクを加熱せず飲み、また、出産を介助していたことが判明したため、ブルセラ症を疑い2月28日に保健所へ行政検査を依頼した。3月7日に分離菌は東京都健康安全研究センターにて *Brucella melitensis* と同定された。また、血清診断によりブルセラ凝集反応が *B. abortus*: 160倍以上、*B. canis*: 320倍と高値であったことから *B. melitensis* による椎間板炎および菌血症と診

断した。3月8日からドキシサイクリン (DOXY) 200mg/日とリファンピシン (RFP) 600mg/日の内服加療へ抗菌薬を変更した。その後解熱し、全身状態も改善したため退院となり、外来で内服を継続となった。

#### 検体を取り扱った医療従事者への対応

検体を取り扱った臨床検査技師4名については、予防投薬としてDOXY 200mg/日とRFP 600mg/日の3週間投与が推奨されている<sup>5)</sup>ことから、これを実施した。また、臨床検査技師に加え、手術執刀医、手術室看護師、および手術室清掃関係者に対し抗体検査を施行したところ、臨床検査技師1名の抗体価が *B. abortus*: 40倍未満、*B. canis*: 320倍と、*B. canis* のみ高値だった。犬との接触歴はなく、自覚症状もなかったが、予防投与期間から治療期間である6週間へ延長した。抗体価の再検は1回目の抗体価が陽性だった者は1回目から2, 6, 12, 24週、陰性だった者2, 4, 12週後に行い、症状の有無を確認する方針となった。

#### 考察

ブルセラ症は本邦では1999年4月～2012年3月にかけて19例報告されている<sup>2)</sup>。そのうち7例が、家畜ブルセラ菌感染による輸入例であるが、検査室内感染は報告されていない。安全キャビネットが普及するまでは実験室・検査室感染が最も多かった細菌の一つであり、検査室感染の10.8%を占めていたといわれている<sup>3)</sup>。検査室内感染のリスクとしては、生菌を安全キャビネットの外で取り扱う、マスクや手袋等の个人防护具 (PPE) の不装備、培養プレートのにおいをかぐ、血液培養ボトルや試験管の破損等がいわれている<sup>4, 5)</sup>。特に、コロニーのにおいを嗅ぐ習慣がある検査技師は多く、日常的に行われている可能性がある。本症例でもリスク行為として、この行為に加え、安全キャビネットの外で扱っていた。その他、本症例に関わった手術執刀医や手術室看護師は、脊椎の手術であり、一般的な手術より嚴重な感染予防対策、PPEの装着を行っており、感染のリスクは低いと考えた。抗体検査でも、全員陰性であったため、予防内服は行わなかった。また、性的接触のあった妻も抗体陰性であった。

本症例は当初 *O. anthropi* による椎間板炎・椎体炎と診断していた。しかし *O. anthropi* は免疫能低下患者や院内感染の起炎菌として多く、本症例では入院歴がないこと、LVFXの効果が乏しいことから病歴を洗い直し、ブルセラ症を疑った。*Brucella* 属と *Ochrobactrum* 属は近縁な菌であり、誤った菌名で報告されることがあるといわれているため注意が必要である<sup>6)</sup>。1999年4月～2012年3月における家畜ブルセラ菌感染7例中1例のみで局所症状 (腸腰筋膿瘍) が報告されているが、本症例では、ブルセラ症の局所症状として、一般的とされる椎間板炎・椎体炎を示していた。このように外科的処置が必要な場合には、特に医療従事者・検査従事者の注意が必要である。今後、流行地域からの

渡航者の増加や、食文化の多様性によるナチュラルチーズや生乳の摂取増加により、症例が増加する可能性が懸念される。

#### 参考文献

- 1) IASR 33: 192-193, 2012
- 2) IASR 33: 183-185, 2012
- 3) Pike RM, Health Lab Sci 33: 41-66, 1976
- 4) 今岡浩一, 化学療法の領域 28 (12): 138-148, 2012
- 5) CDC, MMWR 57 (2): 39-42, 2008
- 6) Horvat T, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 1165-1168, 2011

東京医科大学病院感染症科・渡航者医療センター  
佐藤昭裕

東京警察病院整形外科

冬賀秀一 堀田緒留人 須原靖明 尾関拓磨

同 感染制御室

丸茂一義 金井尚之 莊子久美子 宇田川郁子  
満下 恵

国立感染症研究所獣医科学部 今岡浩一

#### <国内情報>

##### 本州以南第2例目の届出となった犬のエキノコックス(多包条虫)症 ― 愛知県

エキノコックス症は、感染症法では4類に指定され、動物由来感染症の対策強化を図った2003年10月の一部改正により、犬の感染事例についても診断した獣医師に届出が義務づけられるようになった。今回、愛知県内における野犬の寄生虫調査中、本症に感染した個体を発見し、北海道以外の都府県では第2例目となる届出を行ったので、その概要を報告する。

当該個体は、2014年3月11日に知多郡阿久比町で捕獲後、県動物保護管理センター知多支所に収容された中型雑種の雄成犬である。腸管寄生虫の保有状況を調べる目的で直腸便を検査したところ、多数の条虫卵が検出された。虫卵は酪農学園大学においてテニア科に属する条虫類のもの形態学的に同定され、さらに詳細な種鑑別のため、国立感染症研究所で遺伝子検査が実施された。12SリボソームRNA領域のnested PCR法を行い、得られた増幅断片(250bp)の塩基配列を解読した結果、北海道由来の多包条虫 *Echinococcus multilocularis* と完全に一致したことから (accession number AB936073), 4月4日、所管の半田保健所への届出がなされた。

エキノコックス症の原因種のうち、わが国に常在が認められるのは多包条虫で、その流行地は北海道のみに限局する。そのため、感染症法に基づき届け出られた犬の感染例は、2005年に埼玉県で発見された例<sup>1)</sup>を除けば、いずれも北海道で発生した事例であった。しかし、これまでの疫学調査の結果、本種が種々の家畜

の人為的移動に伴って国内各地へ持ち込まれていることが明らかにされており<sup>2-4)</sup>、とくに犬は遠隔地への伝播において主要な役割を果たす動物と考えられている<sup>4,5)</sup>。

当該犬にはマイクロチップや鑑札等の装着がなく、北海道との関連を含め、その由来を確認することはできなかった。したがって現在のところ、今回の例が何らかの理由によって生じた感染個体の侵入を検知したものなのか、あるいはすでにその生活環が局地的に定着しているのかは不明である。だが、本届出の契機は糞便中に排泄された虫卵を検出したことである。このことは、当該犬がヒトをはじめ、さまざまな中間宿主への感染源となり得ていたことを意味する。野生動物間に流行巣を形成した多包条虫の根絶はきわめて困難であり、その拡大前に適切な処置をとることが望ましい。そのためには早急に感受性動物を対象とした疫学調査を進め、エキノコックス症の侵入実態を把握する必要がある。

#### 参考文献

- 1) IASR 26: 307-308, 2005
- 2) IASR 30: 243-244, 2009
- 3) IASR 31: 210-212, 2010
- 4) Morishima Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 12: 1292-1294, 2006
- 5) 土井陸雄, 他, 日公衛誌 50: 639-643, 2003

空と太陽どうぶつ病院 登丸優子  
酪農学園大学 福本真一郎  
国立感染症研究所 森嶋康之

#### <外国情報>

##### 多州にわたる冷凍イチゴ関連ノロウイルス大規模食中毒, 2012年 ― ドイツ

2012年9月20日~10月5日にかけて、ドイツで過去最大の食中毒が発生した。原因物質としてノロウイルスが同定された。2つの症例対照研究と2回の調査が3つの異なる連邦州の中学校で実施された。

ドイツの5州390施設から胃腸炎の症例約11,000例が報告された。主な施設は学校や保育所で、1つの大きなケータリング会社がほぼ独占的に給食を供給していた。2つの解析疫学では、最も可能性の高い因子としてイチゴを含む料理が同定され、オッズ比は2.6~45.4であった。料理はケータリング会社の地域の複数の厨房で調理され、集団発生のピークの2日前に学校で提供されていた。患者の発生したすべての施設では、中国から輸入された同一ロットの冷凍イチゴが使用されていた。アウトブレイクの原因食品は1週間以内に特定され、適時にリコールが行われたために、このロットの総量の半分以上が消費されずに済んだ。この事例は、世界規模で食品が流通する時代に大規模食中毒の発生するリスクを例示している。食の安全を確保するため

には、適時のサーベイランスと疫学調査が重要である。

(Euro Surveill. 2014; 19 (8): pii=20719)  
(担当: 感染研・金山敦宏)

#### カリフォルニアにおける麻しん, 2014年1月1日～4月18日 — 米国

麻しんは感染性の高い急性のウイルス疾患で、重篤な合併症や死を招きうる。合併症のない急性の麻しんに罹患した患者であっても感染から数年後に神経変性疾患や亜急性硬化性全脳炎を発症するリスクがわずかにある。麻しんは米国では2000年に排除されたと宣言された(12か月以上の継続的な感染が阻止されることと定義されている)。しかしながら、麻しんの輸入症例や国内での小規模な感染は発生し続けている。2014年1月1日～4月18日の間にかけて、カリフォルニア州では58例の麻しんの確定症例の報告があり、1995年以降の同時期と比較すると最多の報告数であった。患者の年齢は5か月～60歳におよび、3例(5%)は12か月未満、6例(10%)は1～4歳、17例(29%)は5～19歳、そして32例(55%)は20歳以上であった。4月18日現在、12例の入院があり、死亡例は報告されていない。2000～2013年の期間で、カリフォルニアにおける麻しんの年間報告症例数の中央値は9例であった(範囲: 4～40例)。

58症例のうち、54例(93%)は輸入関連と分類された。内訳は、13例の輸入例、13例の疫学的に輸入と関連づけられた症例、18例のウイルス学的に最近輸入されたと予想される症例、そしてそれら18例に関連付けられる10例の症例である。13例の輸入例は、フィリピン(8例)、インド(2例)、シンガポール(1例)、ベトナム(1例)、西ヨーロッパ(1例)から帰国した米国在住者である。対照的に、2013年にはカリフォルニアで8例の麻しん輸入症例が報告されたが、いずれもフィリピン由来ではなかった。58例中47例は12例の麻しんのクラスター(同時期あるいは同じ場所で起こった2例以上の症例)と関連づけられ、それらは9例のアウトブレイク(同時期あるいは同じ場所で起こった3例以上の症例)を含んでいた。11例の感染は医療施設で起き、11例中6例は医療従事者であった。そのほかの感染が起こった環境は家庭や教会のデイケアセンターや航空機、学校などであった。

58例中52例は、検査診断により確定された(44例はPCR、8例はIgM抗体による)。そして6例は検査診断例に疫学的な関連があることによって確定された。同定された遺伝子型は、D8(7例)とフィリピンで流行しているB3遺伝子型(32例)であった。遺伝子型D8の7例のうち5例は海外旅行をしていたと報告されている。残る2例は疫学的に輸入症例と関連付けられた。感染源が不明な4例のうち2例の遺伝子解析は実行中

である。

58例のうちほとんどがワクチン未接種[25(43%)]あるいは接種歴の記録がなかった[18(31%)]。未接種例25例のうち、19(76%)は信条上の理由により接種を拒否しており、3例(12%)は年齢が12か月以下で定期接種の年齢に達しておらず、3例(12%)は未接種の原因が判明していない。2例の小児と9例の成人を含む11例(19%)の患者は、麻しん・流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)・風しんの3種混合(MMR)ワクチンの2回以上の有効な接種をされているという記録があった。3例の医療従事者は曝露前から免疫を有していることが血清学的に示されているという記載があった。そしてもう1例は発症前の接触者調査において、免疫を有することが血清学的に示されていることが明らかになった。

旅行中に曝露された人は全員、旅行前にワクチンを受けられる年齢に達していた(麻しんの流行地域に渡航する乳児は月齢6～11か月の間に接種できる)。未接種渡航者の6例中5例は信条上の理由で接種を行っていなかった。そのうちの1例は旅行の期間、妊娠中であったためMMRワクチン接種適応でなかった。6例の成人はワクチン接種記録がなく、1例は2回の有効な接種をされていた。

米国では2014年1月1日～4月18日までの期間において、129例の麻しんの症例が報告されたが、これは同時期と比較すると1996年以降最多であった。34例の輸入症例のうち、17例はフィリピンへあるいはフィリピンからの渡航者であった。フィリピンは麻しんの爆発的流行を経験しており、1月1日～2月28日の間に69例の死亡例を含む約20,000例の確定症例あるいは疑い症例が報告された。このアウトブレイクによる米国への輸入例の増加とそれに続いた国内感染は、麻しん流行地域への渡航者に年齢に応じた適切な接種を確実に行うこと、ならびに国レベルと地域レベルにおいてともに高い接種率を維持することの重要性を明らかにした。

1956年以後に生まれたすべての米国在住者は確実にMMRワクチンを接種する、あるいは血清学的に抗体を有していることを確認するべきである。1956年以後に生まれ、血清学的に抗体を有していない人に対しては、北アメリカと南アメリカの外へ渡航する場合、ワクチンの推奨は以下の通りである。6～11か月の乳児にはMMRワクチン1回接種、12か月以上の小児と成人には最低28日以上間隔を空けて2回接種をすることである。麻しんが疑われる患者の迅速な同定と適切な院内感染予防対策によって医療機関内での感染を減らすことができるだろう。

(CDC, MMWR, 63 (16): 362-363, 2014)

(担当: 感染研・大桃すみれ, 有馬雄三)

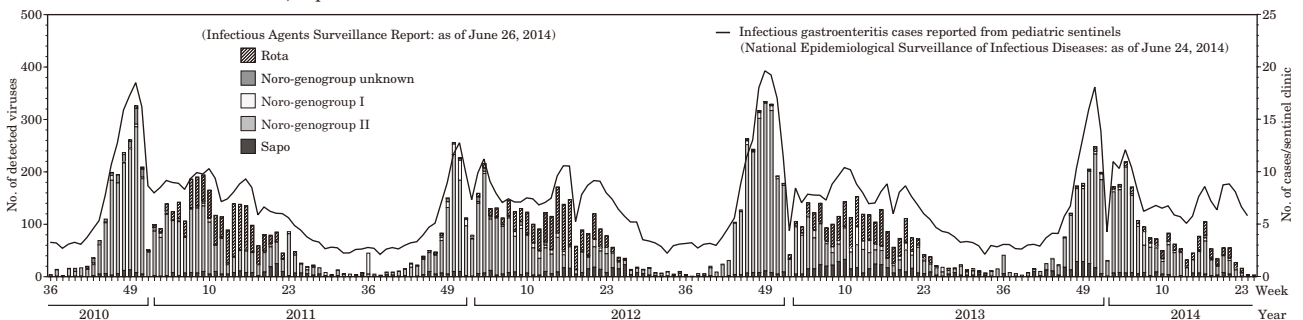


Norovirus food poisoning outbreak in Hamamatsu City, January 2014.....	164	Detection of genotype H1 measles virus isolated from a traveler returning from Viet Nam, May 2014–Aichi Prefecture .....	177
Molecular epidemiology of norovirus in Hokkaido Prefecture, 2010/11-2013/14 seasons.....	165	Measles genotype B3 outbreak in a residential community following an imported case returning from the Philippines, March 2014–Nagoya City.....	178
Molecular epidemiology of norovirus in Miyagi Prefecture during the past 4 seasons .....	167	Trends in invasive pneumococcal diseases in FY2013 –serotype distribution and replacement among adult patients in Japan .....	179
Molecular epidemiology of norovirus detected in the Kanto area, 2010-2013 .....	168	Transmission of <i>Brucella melitensis</i> infection in a laboratory setting following an imported case diagnosed with discitis, January 2014.....	182
Molecular epidemiology of norovirus in western Japan, 2010/11- 2013/14 seasons.....	169	Detection of the second case of a dog infected with <i>Echinococcus</i> <i>multilocularis</i> in Honshu, March 2014–Aichi Prefecture.....	183
Molecular evolution of norovirus antigen gene VP1 .....	170		
Computational analysis of the evolution of norovirus .....	171		
Genotypes of Norwalk virus (norovirus) as of 2014 .....	173		
First isolation of neuraminidase inhibitor-resistant influenza virus A(H1N1)pdm09 with H275Y and I223R double mutations in Japan, April 2014 .....	176		

## &lt;THE TOPIC OF THIS MONTH&gt;

## Epidemiology of Norovirus in Japan, 2010/11-2013/14 seasons

Figure 1. Weekly number of reported cases of infectious gastroenteritis per sentinel clinic and detection of norovirus, rotavirus and sapovirus, 2010/11-2013/14 seasons, Japan



Norovirus (NoV) is an RNA virus with 5 genogroups GI–GV, among which GI and GII cause human infection. GI genogroup contains at least 9 genotypes and GII genogroup is composed of 22 genotypes (see p. 173 of this issue). Persons infected with norovirus shed large quantities of virus in stool and vomit; virus is present in patients' stool for 10–21 days (occasionally for >1 month) after disappearance of clinical signs and symptoms (IASR 31: 319–320, 2010). NoV causes food poisonings. Person-to-person transmission occurs through contact (often via contaminated fingers) or inhalation of droplets of fresh vomit or dried-up vomitus (IASR 28: 84, 2007 & 29:196, 2008).

**1. Notification of infectious gastroenteritis reported under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) and detection/isolation of NoV:** Infectious gastroenteritis that includes NoV infection is reported from approximately 3,000 pediatric sentinels in Japan (<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/409/de4091.pdf>). Each year, the number of infectious gastroenteritis cases increase towards the end of the calendar year forming a sharp peak at week 49 to 51, with approximately 18 cases reported per sentinel per week; after a temporary decline, NoV activity increases again, forming a broad arch shaped curve, from week 5 to 25 of the next year (Fig. 1; <http://www.nih.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/1647-04gastro.html>).

Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) report isolation/detection of causative agents of infectious gastroenteritis, including NoV, to NESID using a case-based reporting form (IASR 31: 75–76, 2010). Among the reported pathogens, NoV is the most commonly reported, followed by rotavirus and sapovirus. NoV is dominant from November/December and continues to be reported through May, although rotavirus becomes more common from February (Fig. 1) (IASR 35: 63–64, 2014).

Among pathogens reported to NESID as causative agents of sporadic cases of infectious gastroenteritis, NoV occupies about one third of the pathogens detected from children 3 years old or younger (Fig. 2). With increase in age, the proportion of NoV increases.

NoV detected during the 2010/11–2013/14 seasons was mostly of GII type (Fig. 1 & <https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data11e.pdf>). Among NoVs detected from infectious gastroenteritis patients 0–15 years of age, GII/4 was dominant in the 2006/07–2009/10 seasons but GII/3 became the most frequent (50%) in the 2010/11 season (Table 1 in p. 163 of this issue & IASR 31: 312–314, 2010). Since the 2011/12 season, GII/4 once again became more dominant, and made up nearly 80% of the NoV detected during the 2012/13 season; many of the outbreaks during this season were due to the GII/4 variant (Sydney 2012) (see p. 165, 167, 168 & 169 of this issue and IASR 33: 333–334 & 334–335, 2012), which was epidemic abroad (IASR 34: 45–49, 2013).

**2. NoV detected from outbreak cases:** Information of pathogen detection in food poisonings, complaints attributed to foods, as well as outbreaks of gastroenteritis due to person-to-person transmission are reported from PHIs as outbreak events.

(Continued on page 162')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 2. Distribution of viruses and bacteria detected from sporadic infectious gastroenteritis, by age, 2011-2014

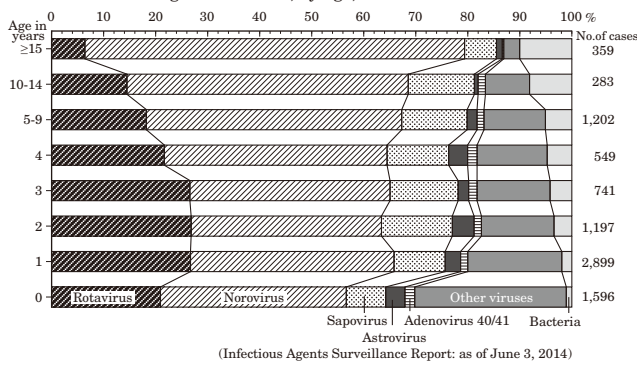
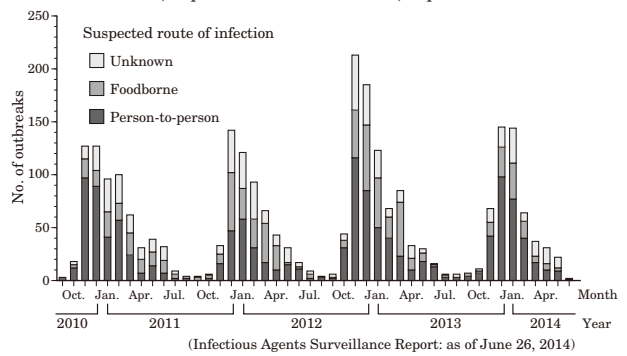


Figure 3. Number of reported norovirus outbreaks by suspected route of infection, September 2010- June 2014, Japan



During the 2010/11-2013/14 seasons, 517-815 outbreaks were reported annually (Table 2 in p.163 of this issue). November and December were high seasons (Fig. 3). Among outbreaks with known genotype information, GII/3 was the most common during the 2010/11 season, while GII/4 became dominant since the 2011/12 season.

For the 2010/11-2013/14 seasons, foods were responsible for 700 outbreaks, person-to-person for 1,256 and 593 outbreaks were of unknown cause. The place most frequently suspected as the source of infection was nursery schools, followed by restaurants, nursing homes for the elderly, and primary schools. Person-to-person transmission was frequent in nursery and primary schools and nursing homes for the elderly. Foodborne infection was most frequently attributed to restaurants (Table 2 in p. 163 of this issue).

During the 2010/11 season, foods were suspected in 141 of the 648 outbreaks. Person-to-person transmission was most common and suspected for 355 outbreaks, accounting for more than half of the outbreaks; frequently suspected locations were nursery schools, restaurants and primary schools. GII/3 was frequently found in nursery and primary schools while nursing homes for the elderly was more associated with GII/4.

For the 2011/12-2013/14 seasons, person-to-person transmission was suspected for 212, 394, and 295 outbreaks in each respective season. During the 2012/13 season, nursing homes for the elderly were suspected for 141 outbreaks. GII/4 was dominant and responsible for 500 outbreaks; among them, 176 and 86 outbreaks occurred in nursing homes for the elderly and nursery schools, respectively, where person-to-person transmission is suspected as the main route of infection. There were 59 outbreaks associated with restaurants.

**3. Statistics of Food Poisoning:** Statistics for food poisoning managed by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) contains data on NoV-related events (IASR 32: 352-353, 2011, <http://idsc.nih.gov/iasr/32/382/tpc382.html>). The number of NoV-related events was 293 (8,086 patients) in 2010/11, 317 (10,969 patients) in 2011/12, 437 (19,709 patients) in 2012/13, and 228 (8,903 patients) in 2013/14 (as of June 2, 2014). In the 2012/13 season, the number of patients per outbreak exceeded 500 in three events (2,035, 1,442 and 526, respectively). In the 2013/14 season, there was a large-scale outbreak involving 8,027 persons, causing food poisoning in 1,271 persons (see p. 164 of this issue).

During the 2010/11-2013/14 seasons, the most frequent number of patients per event was 17-32 (327 events) followed by 9-16 (310 events) and 33-64 (226 events). The place most frequently suspected as the source infection was restaurants (906 events), followed by hotels (111 events) and caterers (85 events).

**4. Preventive measures and challenges:** In order to improve and promote prevention of norovirus infection, MHLW issues a public notice every season (in November 20, 2013 for the 2013/14 season) ([http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/dl/131120\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/dl/131120_1.pdf)). For NoV prevention, attention should be paid to trends in infectious gastroenteritis and NoV detection information.

Infection control including hand washing, proper clothing and use of gloves in food handling areas and other standard hygienic measures should be implemented (IASR 33: 137-138 & 334-335, 2012). Health condition of food handlers should be monitored and maintained through implementation of regular health checks (IASR 34: 265-266, 2013). These measures should be maintained throughout the year as NoV activity is continuous. For rapidly identifying the cause of food poisoning and for preventing further spread, standardized methods for detecting virus from foods need to be established.

Development of NoV vaccine is identified as a high priority for the MHLW's master plan for immunization (MHLW, notification number 121, 2014; see [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/kihonteki\\_keikaku/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/index.html)). Effective vaccine development requires comprehensive information, such as pathogen information obtained through NESID, knowledge on antigen variability and mutation/evolution of the major antigen determinant gene(s) (see p. 170 of this issue), and computational prediction of virus evolution (see p. 171 of this issue).

*The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.*