



福県医発第3097号(地)
平成29年 2月 9日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2017年1月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 白石恒明

(地Ⅲ233)

平成29年2月1日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

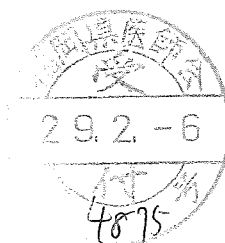
釜菴 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2017年1月号＜特集：ノロウイルス感染症2015/16 シーズン＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

月報

Vol.38 No. 1 (No.443)

2017年1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

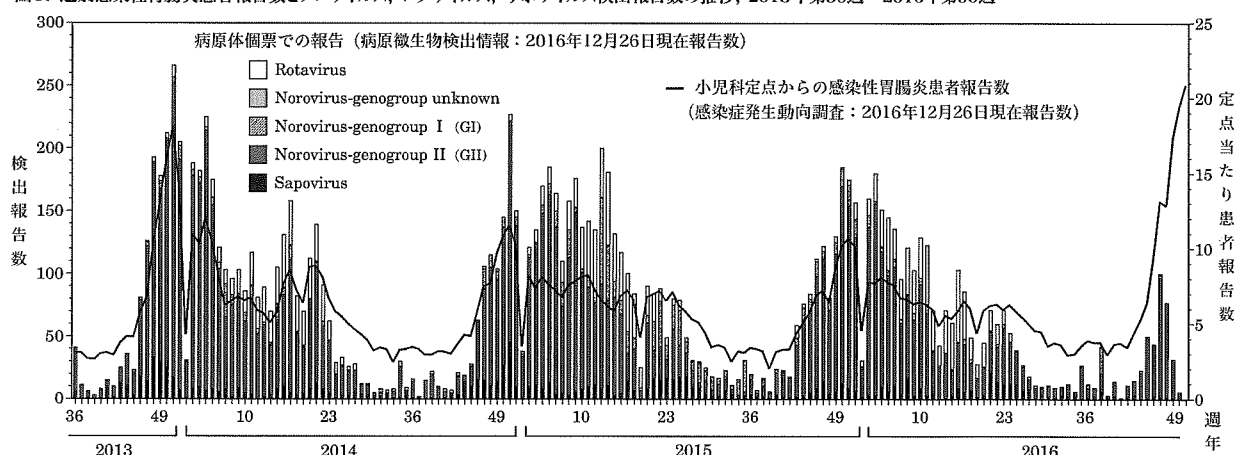
(禁、無断転載)

2015/16シーズンのノロウイルス(NoV) GII.17 検出状況: 福岡市4, GII.17 分子疫学: 東京都5, GII.P.17-GII.17の分子進化: 川崎市6, NoV GII 複数遺伝子型が検出された胃腸炎集団事例: 富山県8, 新規キメラウイルスGII.P21-GII.1: 愛媛県9, NoVの流行と集団免疫10, NoV迅速簡易検出IC法11, HuNoV キャプシド遺伝子の分子進化12, 日本のNoVシーズンにおける遺伝子型組成の予測14, NoVの最新の分子疫学とワクチン開発15, 2016/17シーズンのNoV GII.2の流行: 宮城県17, 千葉県18, 茨城県と川崎市におけるGII.P16-GII.2の分子疫学19, 急性白血病患者に発症した5歳の成人腸管定着ボツリヌス症20, 2016年に多発傾向がみられたレジオネラ症の解析: 秋田県22

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> ノロウイルス感染症 2015/16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, 2013年第36週~2016年第50週



ノロウイルス (Norovirus, 以下 NoV) は一本鎖 RNA ウィルスで, GI~GVII の遺伝子群 (genogroup) に分けられ, GI と GII が主にヒトに感染する。NoV の遺伝子型は, これまで Capsid N/S 領域の配列による遺伝子型別 (表記は GII/4 等) が行われてきたが, 2015/16 シーズンより VP1 領域の配列による新しい型別法による表記を用いている (「ノーウォークウイルス (ノロウイルス) の遺伝子型 (2015年改訂版)」および本文中の比較表を参照; <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrs/5913-pr4274.html>)。

NoV は手指や食品などを介して経口感染し, ヒトの腸管で増殖し, 吐き気, 嘔吐, 下痢, 腹痛を引き起こす。特に乳幼児や高齢者では, 嘔吐・下痢によって脱水症状を起こすこともあるので, 水分摂取と栄養補給が重要である。

感染から発症に至る潜伏期間は24~48時間とされる。NoV は糞便および吐物中に大量に排出され, 症状消失後も数週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 を含む乾燥した吐物等から感染する塵埃感染もある (IASR 28: 84, 2007 & 29: 196, 2008)。NoV による感染性胃腸炎や食中毒は一年を通して発生しているが, 特に冬季に流行する (図1&3 ページ図4)。現在有効

なワクチンはなく, 治療法は対症療法となる。

感染症発生動向調査における感染性胃腸炎患者発生状況とウィルス検出状況: 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」(届出基準; <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-18.html>) の一部として報告される。感染性胃腸炎患者報告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49~52週 (11~12月) にピークを迎え (ピーク時患者報告数10~20人/週), 第5~25週にかけて緩やかに減少する。

地方衛生研究所 (地衛研) は, 病原体定点 (小児科定点の約10%) の胃腸炎患者から採取された便検体および集団発生例の調査などで採取された検体の病原体検査を行っている。検出された病原体は, 感染症サーベイランスシステム (NESID) の病原体検出情報システムに「病原体個票」, 「集団発生病原体票」を用いて報告されている。報告される胃腸炎ウイルスの中では, NoV が最多であり, 続いてロタウイルス, サポウイルスが多い。NoV は感染性胃腸炎患者報告数の増加する11~12月に, ロタウイルスは2月以降に多く検出される (図1, IASR 35: 63-64, 2014)。「感染性胃腸炎」散発例から検出された病原体を年齢別にみると, NoV

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

は4歳以下の小児では約40% (36~49%) で、15歳以上では例数は少ないが約60%を占めた (図2)。

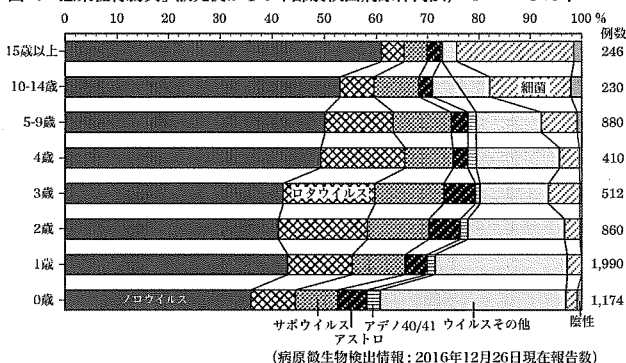
全国の地衛研では、NoVの遺伝子型別を行っている。2015/16シーズン (2015年9月/第36週~2016年8月/第35週) に検出されたNoVの大部分は従来通りGIIで、GIは少数であった (前ページ図1)。2015/16シーズンに、小児 (0~15歳) の感染性胃腸炎患者からのNoV検出数は1,545例で、NoV GIIのうち未型別 (38%) 以外では、GII.4が最も多く (31%)、次いでGII.3 (15%)、GII.17 (5%) であった (3ページ表1)。2015/16シーズンの流行では新たな遺伝子型GII.17 (GII.P17-GII.17 Kawasaki308類似株) の広がりがみられた (本号4~8ページおよびIASR 36: 91-92 & 175-178, 2015 & 37: 182-183, 2016)。NoV感染症はシーズンごとに流行する遺伝子型が異なるほか、年齢群によっても流行する遺伝子型が異なることが報告されている (3ページ図3, 本号10ページ)。

「集団発生病原体票」による報告では、食品媒介疑いの「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 (例: IASR 36: 26-27, 2015) から検出されたNoVが報告されている。NoV感染による集団発生事例の報告は10~11月から増加し、春以降まで続く (3ページ図4)。2015/16シーズンにNoVが検出された集団発生事例は425事例 (2014/15シーズンは575事例) で、そのうち食品媒介が疑われたものは108事例 (25%)、人一人伝播が疑われたものは242事例 (57%) であった。推定感染場所では保育所、飲食店、小学校、高齢者施設の順であった。全425事例中、GII.4が最も多く121事例 (28%)、次いでGII.17が112事例 (26%) であった (3ページ表2)。

食中毒統計: 厚生労働省 (厚労省) の集計する食中毒統計でも、NoVを病因とする食中毒事件について報告されている (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/syokuchu/04.html) (IASR 32: 352-353, 2011)。NoV食中毒事件は2014/15シーズン471件 (患者数14,112人)、2015/16シーズン280件 (同8,093人) であった (速報: 平成28年12月1日報告まで)。2014/15シーズンには、患者数500人以上の大規模食中毒事件が1件 (576人) あった。両シーズンの原因施設別にみると、飲食店が最も多く (560件, 75%)、次いで旅館 (59件, 8%)、仕出屋 (48件, 6%) であった。

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検出情報の把握と分析が欠かせない。厚労省は、「感染性胃腸炎の流行に伴うノロウイルスの感染予防対策の啓発について」を毎シーズン発出し (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000143835.pdf>) (2016/17シーズンは2016年11月22日付)、今シ

図2. 「感染性胃腸炎」散発例からの年齢別検出病原体内訳, 2014~2016年



ズンはさらに2016年12月21日に「感染性胃腸炎の流行状況を踏まえたノロウイルスの一層の感染予防対策の啓発について」 (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/syokuchu/dl/161222-01.pdf) を発出し、注意喚起をしている。

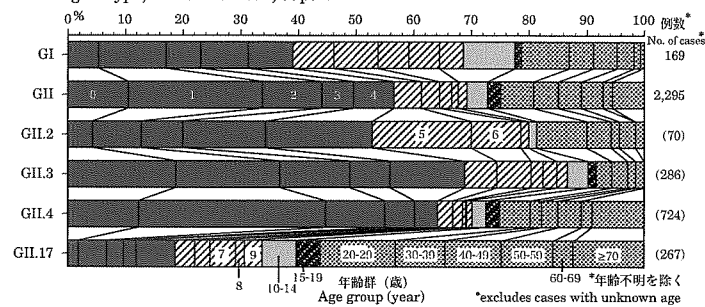
NoVは通年検出されており、非流行期にも集団発生事例は発生しているため (前ページ図1&3ページ図4)、通年的な衛生管理が重要である。調理従事者による食品汚染による食中毒を防ぐためには、手洗いや食品取り扱い施設での作業衣や手袋着用などを含めた基本的な衛生管理 (IASR 33: 137-138 & 334-335, 2012) および調理従事者の健康管理の徹底が望まれる (IASR 34: 265-266, 2013)。食中毒の原因を早期に究明し、拡大を防止するために、厚労省は「ノロウイルスによる食中毒の予防及び調査について」の通知を発出している (生食監発1124第1号, 平成28年11月24日: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000143826.pdf>)。

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_iryoku/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も欠かせない。また、NoVの主要抗原遺伝子の変異・進化と抗原多様性、計算科学の手法によるウイルス進化の予測等の解析がなされている (本号12~17ページ)。

2016/17シーズン速報: 小児の感染性胃腸炎からのNoV検出数は209例で、そのほとんどがGIIである (3ページ表1)。遺伝子型内訳では、GII.2が43例、GII.6が21例等であった。前シーズンと比較しGII.2の報告が増加している (本号17~20ページ)。集団発生病原体票では157事例が報告されている (3ページ表2&図4)。うち74事例 (47%) でGII.2が報告され、その推定感染場所としては保育所、小学校、幼稚園が多かった。ノロウイルス等検出状況は<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-noro.html>に掲載されている。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

図3. ノロウイルスGI, GIIおよびGII.2, GII.3, GII.4, GII.17検出例の年齢分布, 2015/16シーズン
Figure 3. Age distribution of cases with detection of norovirus by genogroup and predominant genotype, 2015/16 season, Japan



病原体個票での報告 (病原微生物検出情報: 2016年12月26日現在報告数)
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on case-based pathogenic agent reports, as of December 26, 2016)

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
2015/16~2016/17シーズン

Table 1. Number of norovirus detections from children 0-15 years of age with gastroenteritis in Japan, 2015/16-2016/17 seasons

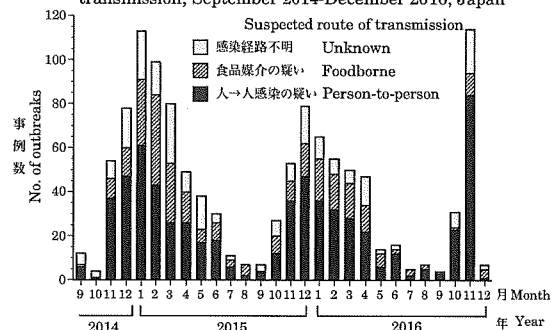
検出病原体 Virus	検体採取シーズン* Season*		合計 Total
	2015/16	2016/17	
Norovirus genogroup unknown	1	6	7
Norovirus genogroup I	105	20	125
Norovirus genogroup II	1,439	183	1,622
Sapovirus genogroup unknown	130	12	142
Sapovirus genogroup I	65	8	73
Sapovirus genogroup II	42	2	44
Sapovirus genogroup IV	13	-	13
Sapovirus genogroup V	1	-	1
Norovirusの遺伝子型(再掲) Genotype of Norovirus			
Norovirus GI not typed	42	19	61
Norovirus GI.2	15	1	16
Norovirus GI.3	38	-	38
Norovirus GI.4	4	-	4
Norovirus GI.5	4	-	4
Norovirus GI.6	2	-	2
Norovirus GII not typed	588	95	683
Norovirus GII.1	1	-	1
Norovirus GII.2	37	43	80
Norovirus GII.3	233	5	238
Norovirus GII.4	474	16	490
Norovirus GII.6	23	21	44
Norovirus GII.7	2	1	3
Norovirus GII.13	2	-	2
Norovirus GII.17	79	2	81

*9月~翌年8月

*Specimens collected during September through August of the following year
病原体個票での報告 (病原微生物検出情報: 2016年12月26日現在報告数)
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on case-based pathogenic agent reports, as of December 26, 2016)

図4. 推定感染経路別ノロウイルス感染集団発生月の別推移,
2014年9月~2016年12月

Figure 4. Number of reported norovirus outbreaks by suspected route of transmission, September 2014-December 2016, Japan



集団発生病原体票での報告 (病原微生物検出情報: 2016年12月26日現在報告数)
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on outbreak summary reports, as of December 26, 2016)

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, 2015/16~2016/17シーズン

Table 2. Reported norovirus outbreaks by suspected location of infection and route of transmission, 2015/16-2016/17 seasons, Japan

推定感染場所	Suspected place of infection	シーズン***		合計	感染経路			各シーズンのGIIの主な遺伝子型															
		Season***			Route of transmission			Predominant genotype of GII, by season															
		2015	2016		Food	人→人	不明	2015/16								2016/17							
/16	/17	II.1	II.2	II.3				II.4	II.6	II.7	II.17	II.2	II.3	II.4	II.6								
家庭	Home	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-				
飲食店	Restaurant	43	7	50	45	1	4	-	-	2	7	-	-	18	2	-	1	-	-				
宴会場	Banquet room	8	1	9	6	-	3	-	-	1	3	-	-	-	-	-	1	-	-				
ホテル・旅館*	Hotel	13	-	13	10	2	1	-	-	1	6	-	-	3	-	-	-	-	-				
福祉・介護施設	Welfare facility	16	2	18	1	15	2	-	-	-	9	-	-	6	1	-	-	-	-				
高齢者施設**	Nursing home for the elderly	33	3	36	2	30	4	-	-	-	12	-	-	10	1	-	-	-	-				
病院	Hospital	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-				
小学校	Primary school	37	18	55	-	45	10	-	-	3	4	-	-	7	9	-	1	-	-				
中学校	Junior high school	1	1	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-				
高校	High school	2	-	2	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-				
保育所	Nursery school	90	63	153	1	141	11	1	5	17	31	3	-	7	23	1	1	3	-				
幼稚園	Kindergarten	8	20	28	-	21	7	-	-	2	3	-	-	1	7	-	-	-	-				
事業所	Workplace	2	-	2	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-				
宿舍・寮	Dormitory	3	-	3	-	2	1	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-				
国内ツアー	Domestic tour	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-				
その他	Others	4	2	6	2	3	1	-	-	-	1	1	1	-	1	-	-	-	-				
不明・記載無し	Unknown	163	39	202	54	88	60	-	2	11	41	2	-	55	28	-	1	3	-				
合計	Total	425	157	582	124	353	105	1	7	37	121	7	1	112	74	1	5	6	-				
食品媒介の疑い	Foodborne (Food)	108	16	124																			
人→人伝播の疑い	Person-to-person (P-to-P)	242	111	353																			
不明	Not determined (ND)	75	30	105																			

*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 NoV outbreaks reported during September through August of 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: 2016年12月26日現在報告数)
(Infectious Agents Surveillance Report: Data based on outbreak summary reports from PHIs, as of December 26, 2016)

<特集関連情報>

福岡市におけるノロウイルス (NoV) GII.17 の検出状況

当市では、2015年1月に初めてノロウイルス (NoV) GII.17を検出し、それ以降感染症および食中毒事例から継続的に検出したので、その概要について報告する。

当市において、感染性胃腸炎の集団および散発事例が発生した場合、原因究明および感染拡大防止のために、当研究所にて検査を実施しており、その事例は、食中毒調査事例と社会福祉施設等における感染症調査事例に分類される。食中毒調査事例では行政処分等を行う場合があることから、有症者便、施設の利用者便、利用施設の従業員便、食品、拭き取り検体等、多くの検体が搬入される。一方で感染症調査事例では、病院で原因が判明しなかった有症者の代表的な検体のみが搬入されることから、食中毒調査事例と比較して検体が少ない傾向にある。NoVの検査は、COG1F/G1SKR および COG2F/G2SKR を用いた RT-PCR 法で実施している。遺伝子型は、事例終了後概ね1月以内にPCR増幅産物のダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、近隣結合法 (NJ法) による系統樹

解析および Norovirus Genotyping Tool (<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>) により決定している。

2010年9月以降のNoV検出状況を表1、2に示す。2015年1月～2016年3月までに、NoVは36事例 (食中毒調査事例34件、感染症調査事例2件) から検出され、そのうちNoV GII.17が検出された事例は18件で、半数を占めていた。表3に2015年1月～2016年3月までにウイルスを検出した36事例の遺伝子型を示す。GII.17以外の遺伝子型 (GI.2, GI.3, GI.5, GI.6, GII.2, GII.3 および GII.4) は、すべて食中毒調査事例から検出された。

NoV GII.17を検出した18事例の概要を表4に示す。食中毒関係のGII.17は16事例から検出され、そのうち7事例についてはGII.17の他、GI.2, GI.3, GI.6, GII.3 および GII.4 も同時に検出され、複数の遺伝子型が混在していた。さらに、そのうち3事例 (事例8, 14および16) については同一検体から2つの異なる遺伝子のNoVが検出された。なお、NoV GII.17が検出され、疫学調査の結果から食中毒の原因施設が特定された事例は6件 (事例3, 6, 9, 10, 14および17) あったが、いずれも原因食品の特定には至らず、食品残品から

表1. 過去のNoV検出状況 (事例数, 2015/16シーズンは3月末)

シーズン	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16
事例数	12	12	31	22	25	15

表2. 近年のNoV検出状況 (事例数)

年	2015												2016		
月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
ノロウイルス事例	7	2	4	2	5	1	—	—	—	—	2	—	4	3	2
GII.17 事例 (内数)	4	2	2	2	—	—	—	—	—	1	—	2	1	2	2

表3. NoV検出36事例における各遺伝子型 (一部重複, 2015.1～2016.3)

遺伝子型	GI.2	GI.3	GI.5	GI.6	GII.2	GII.3	GII.4	GII.17	計
事例数	5	5	1	2	4	2	7	18	44

表4. NoV GII.17検出18事例の概要

事例	発生年月	検体数	陽性数	GII.17 検出数	その他の遺伝子型
1 食中毒	2015年1月	14	3	3	
2 感染症	2015年1月	1	1	1	
3 食中毒	2015年1月	21	12	10	GI.2, GII.3
4 食中毒	2015年1月	4	2	2	
5 食中毒	2015年2月	1	1	1	
6 食中毒	2015年2月	21	7	7	
7 食中毒	2015年3月	3	3	3	
8 食中毒	2015年3月	1	1	1	GI.3 (同一検体から検出)
9 食中毒	2015年4月	43	21	21	
10 食中毒	2015年4月	9	5	4	GI.2
11 食中毒	2015年10月	8	7	1	GII.4
12 食中毒	2015年12月	8	6	4	GI.2, GI.6
13 食中毒	2015年12月	9	1	1	
14 食中毒	2016年1月	5	5	5	GI.2 (同一検体から検出)
15 食中毒	2016年2月	6	6	6	
16 食中毒	2016年2月	2	1	1	GI.6 (同一検体から検出)
17 食中毒	2016年3月	103	8	8	
18 感染症	2016年3月	3	3	3	

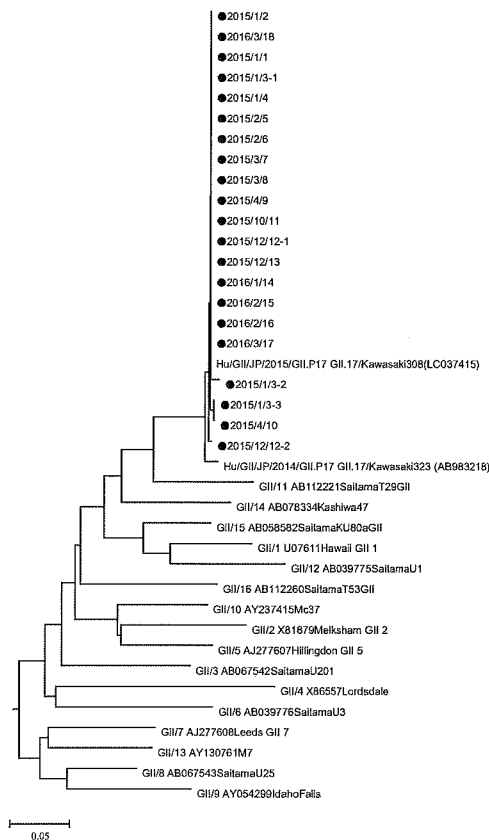


図. 検出されたNoV GII.17の系統樹

(●:福岡市で検出したGII.17株, 発生年/発生月/事例番号-枝番号)

NoVが検出された事例もなかった。感染症調査事例(事例2:1名, 事例18:3名)は, 2015年1月と2016年3月に発生し, 4名と少ない検体ではあったが, 全員からGII.17のみが検出された。

検出されたNoV GII.17の系統樹解析(338bp)の結果を前ページ図に示す。検出されたNoV GII.17株はすべてKawasaki308類似株で, 4つのクラスターを形成した。また, 各事例間に地理的・時間的な偏りはなく, 疫学調査においても関連性は認められなかった。食中毒関係の2事例(事例3, 12)においては, 同一事例の異なる検体から, 異なるクラスターのGII.17株(事例3: 2015/1/3-1, 2015/1/3-2, 2015/1/3-3, 事例12: 2015/12/12-1, 2015/12/12-2)を検出した。

今後も, 検出されたNoVの分子疫学解析を行い, 各シーズンにおける流行の傾向等を監視していくことが, 食中毒や感染症の原因究明と拡大防止のために重要であると思われる。

福岡市保健環境研究所

古川英臣 松藤貴久 財津修一 中牟田啓子

福岡市保健福祉局食品安全推進課

庄嶋貴之 高塚公章 日高千恵

福岡市保健福祉局保健予防課

古賀順也 植山 誠 執行陸実

<特集関連情報>

東京都におけるノロウイルス GII.17 流行の分子疫学

2015年以降, ノロウイルス (NoV) の新規遺伝子型 GII.P17-GII.17の流行が世界的な話題となり, 国内および海外諸国で本遺伝子型の流行が広く報告されている。今回, 東京都における過去3シーズンのGII.17の流行状況について報告する。

食中毒あるいはヒト・ヒト集団感染が疑われ, 東京都健康安全研究センターに検査依頼があった事例(他自治体で発生した食中毒等の関連調査での検体も含む)のうち, NoV陽性となったのは2013/14シーズンは196, 2014/15シーズンは251ならびに2015/16シー

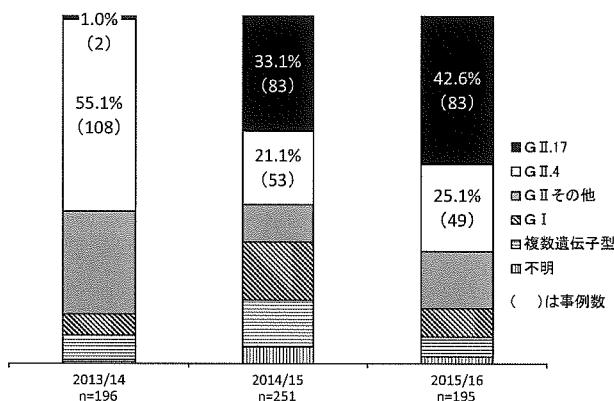
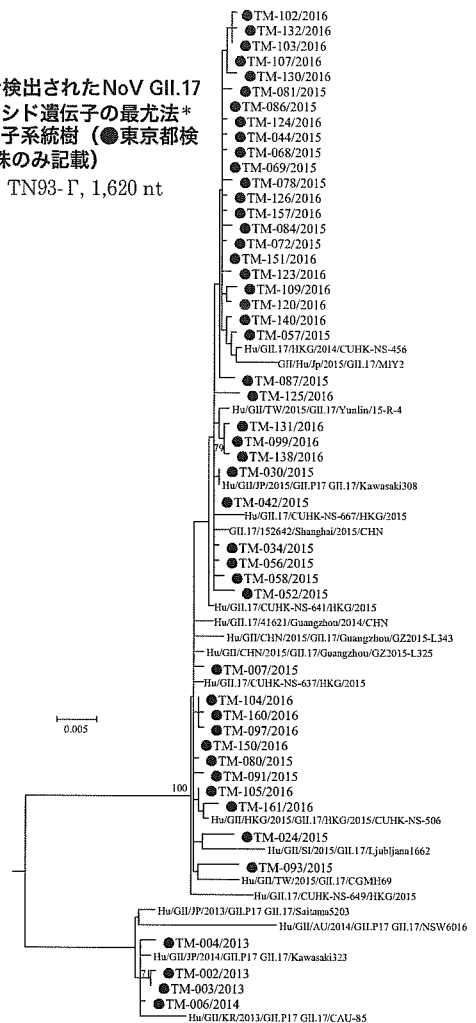


図1. 検出されたNoV遺伝子型の割合 (2013/14~15/16シーズン, 東京都)

図2. 東京都で検出されたNoV GII.17のキャプシド遺伝子の最尤法*による分子系統樹 (●東京都検出: 主な株のみ記載)

*最尤法, TN93-Γ, 1,620 nt



ズンは195事例であった。これら642の事例を対象にN/S領域の遺伝子増幅およびダイレクトシーケンスを実施し¹⁾, 得られた塩基配列情報を元にNorovirus Genotyping Tool Version1.0による遺伝子型別を行った(図1)²⁾。GII.17は2013/14シーズンにはわずか2事例(1.0%)の検出であったが, 次の2014/15シーズンには33.1%(83/251), さらに2015/16シーズンでは42.6%(83/195)から検出され, この2シーズンにおいては最多遺伝子型となった。一方, GII.4は2013/14シーズンには55.1%と半数以上を占めていたが, 2014/15, 2015/16シーズンではそれぞれ21.1%(53/251), 25.1%(49/195)となり, GII.17の検出割合を下回っていた。さらに, GII.17検出例のうち全長解析を行った87例(2012/13シーズンに検出された2例含む)はすべてGII.P17-GII.17であり, 系統樹上, 5例がHu/GII.P17-GII.17/Kawasaki323/2014/JP(Kawasaki323株)と同一のクラスターに属していたが, 82例はHu/GII.P17-GII.17/Kawasaki308/2015/JP(Kawasaki308株)と同一のクラスターに属していた(図2)。Kawasaki323株と同一のクラスターに属していた検体は2012/13シーズンに検出された2例および2013/14シーズンに検出された2例と2015年8月に検出された1例であった。既報によ

表2. 2015/16シーズンの川崎市におけるノロウイルス月別陽性事例数 (RdRp_VPI 遺伝子型)

遺伝子型	2015/16 シーズン											
	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月
GII.P6_GII.6	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
GII.P9_GII.9	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GII.P2_GII.2	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GII.P12_GII.3	-	-	1	1	1	-	-	-	-	1	-	-
GII.Pe_GII.4	-	-	-	1	6	1	-	-	1	-	-	-
GII.P16_GII.4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
GII.P7_GII.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
GII.P17_GII.17	-	2	1	-	2	5	2	1	-	-	-	-
GII.P21_GII.21	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

では GII.4 が 26 事例と最も多く、次いで GII.6 が 14 事例で、GII.17 による患者は 2014 年 3 月に 1 事例のみ確認された。2014/15 シーズンでは、2014 年 11 月～2015 年 1 月までは 2013/14 シーズンと同様に GII.4 が最も多く検出されていたが、2015 年 1 月から GII.17 が検出され始め、2 月ならびに 3 月には GII.4 を上回る検出事例数となった。2015/16 シーズンでは、GII.17 がシーズン初めの 10 月から検出されており、シーズンを通して 14 事例と最も多く、GII.4 は 11 事例で 2 番目に事例数の多い遺伝子型であった (前ページ表 1)。また、2015/16 シーズンにおいて検出された GII.17 はすべて GII.P17 との組み合わせであり、他の遺伝子型との組換え株は確認されなかった (表 2)。

HuNoV GII の VPI 領域の系統樹から、GII.17 は主に 2005 年以前に検出されている株 (クラスター III) と 2013/14 シーズン以降に検出されている株の 2 つのクラスターに分岐しており、2013/14 シーズン以降の検出株はさらに 2 つのサブクラスター (クラスター I および II) を形成していることがわかる (図)。また、2013/14 シーズン以降に世界的に検出されている GII.17 の多くはクラスター I に分類され、クラスター II に属する株は限られている。さらに、2013/14 シーズン以降に検出された GII.17 の共通祖先と考えられる株が 1970～1982 年の間に東京都で検出されている⁴⁾。

ヒトは幼少期から様々な遺伝子型の HuNoV の曝露を受けることで HuNoV に対する免疫を獲得していき、年齢とともに獲得免疫が増強されること、そしてその免疫を回避するように抗原性が変化した遺伝子型が成人を中心に新たな流行を引き起こすことがわかっている⁵⁾。また、本ウイルスは上述した変異により受容体を含む宿主接着因子との結合能が変化することも示唆されている⁶⁾。GII.4 の本格的な流行は、国内においては 2003/04 シーズン以降に起こっており⁷⁾、オランダでの 5 歳以下を対象にした血清疫学調査でも 1963 年ならびに 1983 年において GII.4 とは異なる遺伝子型の抗体陽性率が最も高いことが示されている⁸⁾。このことから、GII.4 は変異によって感染率を急激に増加させる独自の進化を辿ってきたことが推察される。したがって、GII.17 においてもクラスター II と分岐してクラスター I が形成されていく過程で感染性を増加させるアミノ酸変異が起り、成人層を含む広い年齢層で感染が拡大した可能性が考えられる。

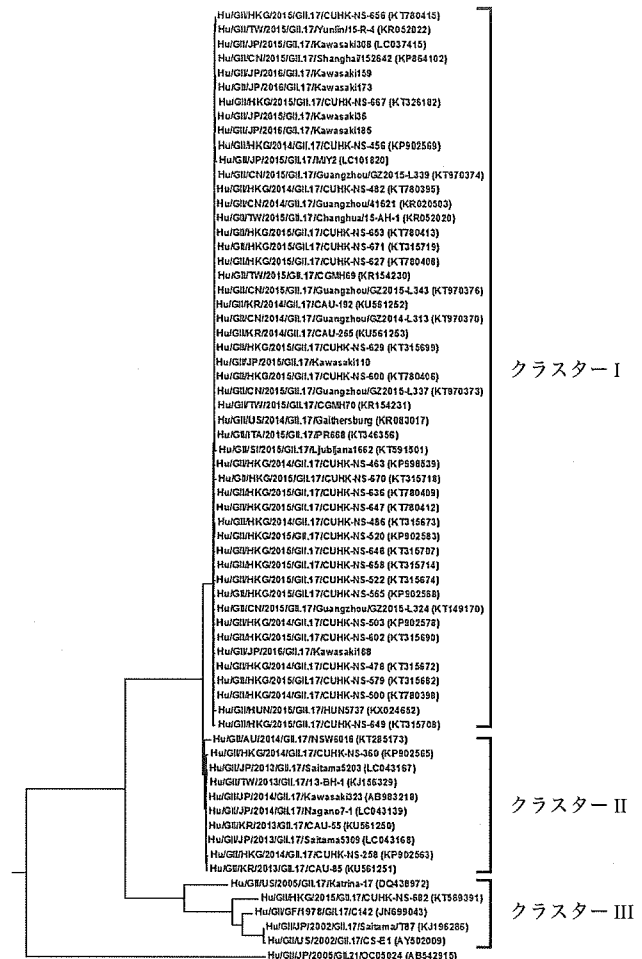


図. ノロウイルス GII.17 の VPI 全長遺伝子における系統樹解析

今後、GII.P17-GII.17 の感染者数がさらに増加し GII.P17-GII.17 に対する抗体を持つ集団が多くなると、GII.4 のように抗原性が変化した新たな変異株が出現しやすくなることが想定されるため、今後の GII.P17-GII.17 の変異過程を注意深く監視する必要がある。

引用文献

- 1) Hoa Tran, *et al.*, J Clin Virol 56: 185-193, 2013
- 2) Matsushima, *et al.*, Euro Surveill 20, pii=21173, 2015
- 3) de Graaf, *et al.*, Euro Surveill 20, pii=21178, 2015
- 4) Mori, *et al.*, Jpn J Infect Dis, in press, 2016
- 5) Sakon, *et al.*, J Infect Dis 211(6): 879-888, 2015
- 6) Bull and White, Trends Microbiol 19: 233-240, 2011

- 7) Iritani, *et al.*, J Med Virol 82: 2097-2105, 2010
 8) van Beek, *et al.*, J Gen Virol 97: 2255-2264, 2016

川崎市健康安全研究所

松島勇紀 石川真理子 清水智美 駒根綾子
 清水英明 松尾千秋 岡部信彦

<特集関連情報>

ノロウイルス GII の複数の遺伝子型が検出された胃腸炎集団事例 — 富山県

富山県内の高等教育機関の学生寮において胃腸炎集団事例が発生し、患者からノロウイルス (NoV) GII の複数の遺伝子型が検出されたので、その概要を報告する。

2016年6月11日、県内の医療機関から管轄保健所に、県西部に位置する当該施設において発熱・嘔吐の症状を呈した寮生が複数いるとの情報があつた。保健所が調査を行ったところ、学生寮において6月7日～11日の間に胃腸炎症状を呈した寮生が7名確認された(表)。寮生は食事のほとんどを寮の食堂で喫食していたが、前記患者7名以外の寮生、寮の食堂の調理員14名および検食を喫食した教職員2名の健康状態に異常はみられなかった。また、寮の食堂での食事以外で有症者全員に共通する食事がないこと、患者の発症時間が一峰性でないこと等疫学調査の結果から、本事例は食中毒の可能性は低いと判断された。

病原体検索のため、6月13日に採取した患者5名の糞便が当所に搬入された。リアルタイムPCR法によるNoV検査を行った結果、5名中3名からNoV GIIが検出された。これら3名の検体から得たcDNAについて、ポリメラーゼ領域およびカプシド領域の境界領域を増幅するプライマー1421f/NV2oR¹⁾を用いてPCRを行った後、ダイレクトシーケンス法により増幅産物の塩基配列を決定した。得られた配列のポリメラーゼ領域(ORF1領域の3'末端側499塩基)およびカプシドN/S領域(ORF2領域の5'末端側282塩基)について、Norovirus Genotyping Tool Version 1.0 (<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool#/>)を用いて遺伝子型別を実施したところ、3名中2名(患者No.2, 6)から検出された配列はGII.P7-GII.6型、1名(患者No.7)から検出された配列はGII.P17-GII.17型に分類された(表)。2名から検出されたGII.P7-GII.6株の塩基配列は、解析を行った領域において100%一

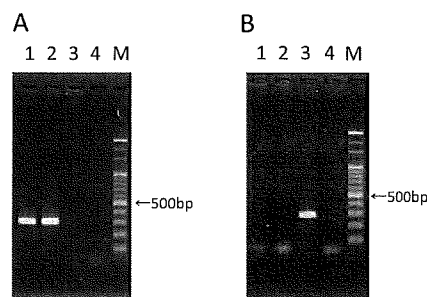
致した。

いずれの検体も、ダイレクトシーケンス法では混合波形は確認されなかったが、2種類の遺伝子型の共感染の可能性も否定できない。そこで、検出された2種類の株それぞれに特異的なフォワードプライマー〔参照株 Lordsdale/93/UK (X86557) の nucleotide position 5059-5078 に相当〕とリバースプライマー(同株の nucleotide position 5373-5351 に相当)を作成し(推定PCR産物: 315bp)、NoV 陽性の3名の検体よりPCR法による検出を試みた。その結果、共通プライマー1421f/NV2oRによりGII.P7-GII.6を検出した2名は、GII.P7-GII.6株特異的プライマーによるPCRでのみ増幅産物が確認され(図A, レーン1, 2)、共通プライマーでGII.P17-GII.17を検出した1名は、GII.P17-GII.17株特異的プライマーによるPCRでのみ増幅産物が確認された(図B, レーン3)。したがって、これら患者3名は両遺伝子型の共感染ではないことが示された。

以上から、GII.P7-GII.6が検出された2名とGII.P17-GII.17が検出された1名(患者No.7)は感染経路が異なる可能性が示唆された。さらに、患者No.7の行動調査では発症日の2日前まで寮に不在であったことも勘案すると、当該患者から検出されたGII.P17-GII.17が集団感染を起こしたかは不明であり、複数の患者から検出されたGII.P7-GII.6が、本事例の胃腸炎集団発生に関与したものと推察された。

本事例の発生月には、県西部の異なる保健所管内の高等学校においても胃腸炎集団事例1例からNoV GIIが検出されており、その遺伝子型は本事例とは異なるGII.Pe-GII.4であった。よって、これら2事例に関連は認められず、県西部ではこの時期に複数の遺伝子型のNoV GIIが流行していたと考えられた。

本事例は、使用するトイレや共同浴場の使用など集団感染と推定される感染経路が存在し、集団胃腸炎患者からリアルタイムPCR法により同一遺伝子群のNoV



A. GII.P7-GII.6株特異的プライマーによるPCR
 B. GII.P17-GII.17株特異的プライマーによるPCR
 1: 患者No.2 (GII.P7-GII.6 検出)
 2: 患者No.6 (GII.P7-GII.6 検出)
 3: 患者No.7 (GII.P17-GII.17 検出)
 4: 陰性コントロール
 M: 100bp DNA ladder

図. 株特異的プライマーを用いたPCR法によるNoV共感染の有無の確認

表. 患者の発生状況およびウイルス検出状況

患者番号	発症日	検体採取日	検出ウイルス
1	2016/6/7	2016/6/13	陰性
2	2016/6/7	2016/6/13	NoV GII.6
3	2016/6/9	2016/6/13	陰性
4	2016/6/9	未採取	未検査
5	2016/6/10	未採取	未検査
6	2016/6/11	2016/6/13	NoV GII.6
7	2016/6/11	2016/6/13	NoV GII.17

が検出されたものの、遺伝子型が異なる患者が確認されたことから、複数の感染経路が推定される事例であった。2016年4月1日付の厚生労働省通知²⁾により、NoV食中毒調査ではウイルスの遺伝子群 (GI, GII) だけでなく、遺伝子型の確認まで求められており、NoVが原因と疑われる食中毒事例や胃腸炎集団事例における遺伝子解析の必要性が改めて認識された。

参考文献

- 1) Nakamura K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 62 (5): 394-398, 2009
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課長通知, 「食中毒対策の推進について」, 生食監発0401第1号, 平成28年4月1日
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzentan/0000120186.pdf>

富山県衛生研究所ウイルス部

稲崎倫子 名古屋真弓 米田哲也

佐賀由美子 板持雅恵 稲畑 良

小淵正次

富山県厚生部健康課

三井千恵子 新保孝治 加納紅代

<特集関連情報>

愛媛県における地域流行から検出された新規キメラウイルス GII.P21-GII.1 について

はじめに

感染性胃腸炎の主な原因であるノロウイルス (NoV) は、遺伝子変異やゲノム組換えによる新しい変異株の出現を繰り返し、地域流行や世界的な流行を起こしている。特に、近年、ORF1とORF2のjunction領域で遺伝子組換えを起こした変異株の流行が報告されている。愛媛県では、2000年以降報告数の少なかったNoV GII.1が2008/09シーズンに多数検出されたことから、検出されたGII.1について分子疫学的解析を行い、新しいキメラウイルスを同定したので報告する。

愛媛県におけるGII.1の流行

2008年10月～2009年9月に、感染症発生動向調査の小児科定点医療機関等で採取された感染性胃腸炎患者糞便337検体から199例 (59.1%) のウイルスが検出され、NoVが102例で最も多く、そのうちGIIが96例で大部分を占めていた。GIIは、2008年11月～2009年2月に多く検出され、この間に検出されたウイルスの69.6% (102例中71例) を占めていた。この71例の遺伝子型は、GII.4が31例 (43.7%), GII.1が24例 (33.8%), GII.3が7例 (9.9%), GII.6が5例 (7.0%), GII.14が2例 (2.8%), 型別未実施が2例 (2.8%) であった。GII.4は1～2月に集中して検出され、一方、GII.1は12月が最も多く、2月まで検出された。GII.1は2004/05および2005/06シーズンに各4例検出されたが、このような

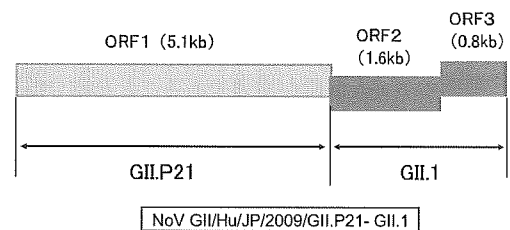


図. NoV GII.1 EH-42/2009株のゲノム構造

多数の検出は、1999/2000シーズン以降の10年間で認められず、2008/09シーズンに特異な地域流行と考えられた。

GII.1 流行株の分子疫学解析

GII.1に分類された24株について、ORF2のN/S領域の塩基配列をダイレクトシーケンス法により決定して系統樹解析したところ、すべて同一のクラスターを形成し、塩基配列の相同性は98.9～100%で近縁であった。次に、このうちの18株について、ORF1のポリメラーゼ領域からORF2のN/S領域を増幅して塩基配列を決定し、遺伝子型別を行った結果、18株すべてでポリメラーゼ領域がGII.P21、N/S領域がGII.1のキメラウイルスであることが明らかにされた。さらに、これらの株についてポリメラーゼ領域の遺伝子解析を行うと、塩基配列の相同性は99.4～100%で、N/S領域と同様に非常に近縁であった。

次世代シーケンサーを用いたGII.1 EH-42/2009株の解析

これらの株の1株については、次世代シーケンサー (イルミナ社 MiSeq) (NGS) を用いてウイルスの全長解析を行い、これまでに報告のないタイプのNoVであることが判明した。NGS解析を行ったEH-42/2009株は、ORF1がNorovirus GII/Hu/JP/2007/GII.P21_GII.21/Kawasaki/YO284 (KJ196284) と塩基配列において高い相同性 (94.5%) を示し、遺伝子型GII.P21と最も近縁であったが、ORF2とORF3は塩基配列の相同性がそれぞれ69.1%, 65.3%と低かった。一方、EH-42/2009株のORF2, ORF3は、遺伝子型GII.P1-GII.1の代表株であるHawaii/71/US (U07611) のORF2, ORF3と近縁であった。これらの結果より、EH-42/2009株は、新規キメラNoV GII.P21-GII.1と考えられた (図)。

おわりに

愛媛県において地域流行したNoV GIIは、ORF1のポリメラーゼ領域がGII.21、ORF2 N/S領域がGII.1に型別されたことから、ORF1とORF2のjunction領域で遺伝子組換えを起こしたウイルスであることが示唆された。このうち1株について、NGSによる全長解析を行った結果、ORF1がGII.21、ORF2およびORF3がGII.1で、新しいGII.P21-GII.1のキメラウイルスであることが明らかにされ、このキメラウイルスの出現が地域流行に関与していたと考えられた。今回の結果は、

従来行われてきた ORF2 N/S 領域の塩基配列に基づく遺伝子型別だけでなく、ORF1 ポリメラーゼ領域を含む広範囲のゲノム解析が重要であることを示している。

謝辞：AMED「下痢症ウイルスの分子疫学と感染制御に関する研究」班、愛媛県の保健所・医療機関、国立感染症研究所ウイルス第二部、同感染症疫学センターの関係者の皆様に深謝いたします。

愛媛県立衛生環境研究所

山下育孝 溝田文美 山下まゆみ

越智晶絵 四宮博人

国立感染症研究所ウイルス第二部

Doan Hai Yen 片山和彦

同感染症疫学センター

木村博一

<特集関連情報>

ノロウイルスの流行と集団免疫

ノロウイルス (NoV) に対するヒトの防御免疫は、持続期間や多様な遺伝子型に対する交差反応性など、解明されていない点が多い。個体レベルで感染防御免疫を最も直接的に研究した例として、ボランティアに対するノロウイルス曝露実験がある。その結果、免疫の持続期間は同一のウイルスに対して6カ月～2年程度と考えられている。一方で、数理モデルに基づく計算ではそれよりも長い期間が推定されている¹⁾。我々は地域の疫学研究を通じて集団免疫がノロウイルス流行にどのように関与するかについて、新しい知見を得た²⁾。本稿では、NoVに対する集団免疫に関し、我々の知見を中心に概説する。

我々は大阪府において2002年以降長期にわたり、感染性胃腸炎の系統的な疫学に関する研究を実施している。これには3つの柱がある。「感染症発生動向調査」に基づいて主に小児科の病原体定点病院で散発性胃腸炎と診断された症例、「社会福祉施設等における感染症等発生時に係る報告について」(平成17年2月22日健発第0222002号 薬食発第0222001号 雇児発第0222001

号 社援発第0222002号 老発第0222001号) に基づき保健所に届け出された社会福祉施設等における10人以上の感染性胃腸炎患者集団発生事例、あるいは「食品衛生法」に基づき保健所に届け出された食中毒(疑い)事例である。2002年4月～2012年3月までに、上述した調査対象から得られたNoV陽性の症例および事例を年齢によって4群に分類した。A群は年齢0～14歳の散発性胃腸炎症例、B群は0～14歳の集団発生事例、C群は15～64歳の食中毒事例ならびにD群は65歳以上の集団発生事例である。A、CあるいはD群で年度別に検出された主なNoV遺伝子型は全世界で流行している遺伝子型GII.4であった。一方、B群では遺伝子型GII.2, GII.3, GII.4およびGII.6が検出された(図)。これは、この群では幼少期の集団生活の場で多様な遺伝子型のNoVに感染していたことを意味する。また、シーズンごとに主要なNoVの遺伝子型が異なり、同一の遺伝子型が再度主たる流行を形成するまで2～6年を要した。このことは、保育所や小学校等では、遺伝子型特異的な集団免疫が次のシーズンに同じ遺伝子型のノロウイルス流行を阻止することができると推測される。さらに、B群から得られた発生経過表から年齢別に有意期間を解析すると、これらに有意な逆相関の関係があることが示された($p < 0.00001$)。これは幼少期に多様な遺伝子型の曝露を受け、獲得免疫が年齢とともに増強することが推察される。NoVに再感染した際、異なる遺伝子型であっても過去の感染遺伝子型に対する特異的IgAが速やかに誘導されるという知見からも、繰り返される感染により過去の免疫が増強されていることが示唆される。

同一施設で繰り返し感染性胃腸炎の集団発生が報告されることも多い。研究期間内、B群では38施設から93事例の届け出があり、同一施設での再発生数は55回であった。同じ遺伝子型が続けて検出される確率は有意に低く($p = 0.00016$)、さらに再発は異なる遺伝子型が原因で生じることが明らかになった。これもノロウイルスに対して遺伝子型特異的な集団免疫が持続する可能性を示唆している。

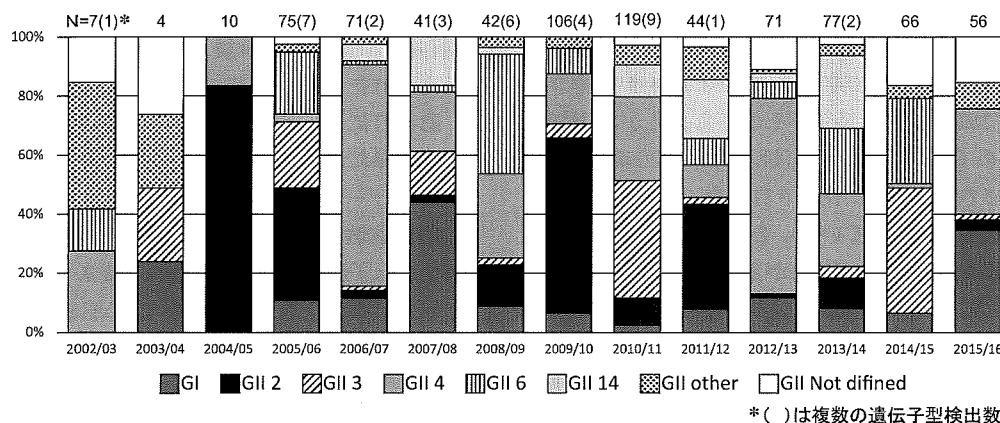


図. 小児(<15歳)集団胃腸炎(B群)の年別検出遺伝子型

さらに、B群の年齢構成を細分化し解析すると、2歳まではGII.4が主要な検出遺伝子型であることがわかった。乳幼児期は両親からの感染機会が多いため、成人層に広く流行しているGII.4が主要な遺伝子型となっていると考えられ、D群でもGII.4が主要な検出遺伝子型になる理由は、乳幼児と同様に高齢者施設へのノロウイルス持ち込みが成人層によるためと推察された。成人層は人口構成比のうえで最も多く、単シーズンで全員が感染することは考えにくく、さらに、変異型のGII.4は2～4シーズンおきに現れるため、GII.4の流行が成人層で遷延するのはこれらの要素が重なるためと考えられる。2014/15シーズン以降、GII.17が成人層（食中毒）の主要な遺伝子型となりつつあり、高齢者施設における集団発生の原因としても検出が増加傾向にある。しかし、小児においてはあまり検出されていない。これを考慮すると、成人層での流行は高齢者層へと広がり、その後乳幼児、さらに小児集団へと広まる可能性がある。このように、ノロウイルスの流行と集団免疫に関する様々なユニークな知見を得ることができる点で、我々の地域の疫学研究は極めて優れている。今後、培養系の技術が進展するに従い、集団免疫に関する理解はより深まることが期待される。

参考文献

- 1) Simmons, 2012
http://pid.emory.edu/ark:/25593/bt84c
- 2) Sakon, *et al.*, J Infect Dis 211 (6): 879–888, 2015
大阪府立公衆衛生研究所 左近直美
名古屋国際医療センター 駒野 淳

<特集関連情報>

ノロウイルスの迅速簡易検出法（イムノクロマト法）

ノロウイルスの診断法は遺伝子診断法（RT-PCR, リアルタイムPCR, LAMPなど）とともに抗原・抗体反応による抗原診断（イムノクロマト法, 酵素抗体法, BLEIA法など）がある。外来・ベッドサイドで迅速・簡易診断とするならイムノクロマト法（IC法）が一番扱いやすい。

最初のICキットはGII.4 Loadsdale株のウイルス様粒子（VLP）を家兎に免疫したポリクローナル抗体を用いた。RT-PCRに比較し感度は73%に落ちるが、特異度は91%であった¹⁾。その後、マウスのモノクローナル抗体でGI, GII両方あるいはそれぞれに反応する抗体を用いてGI, GIIを1つのラインで、またはそれぞれのラインで判定するキットが出現し、感度・精度

は向上した。さらにロタウイルスとノロウイルスを同一キットで同時に調べ得るキットが市販された。わが国では現在のところ6社によるキットがある。GEテストイムノクロマト-ノロ, クイックナビ-ノロ2, クイックチェイサー-Noro, イムノキャッチ-ノロ, ラピッドエスピー-ノロ, IPライン-デウオ「ノロ・ロタ」がある。また海外ではRIDA クイック-ノロウイルスがある²⁾。

市販のキットで、ウイルスRNA濃度と比較した論文は多くはないが、 10^{10} コピー数/ml以上あればICキットでほぼ確実に検出可能である。 $10^6 \sim 10^9$ コピー数/mlでは概ね検出が可能だが、 10^5 コピー数/mlでは半数程が検出できない（表1）。IC陰性は特定の遺伝子型によりみられた。

ノロウイルスのICキット作製に当たって次のような難しさがある。(1) ノロウイルスは細胞培養が難しく、バキュロウイルスを用いた人工的なVLPを抗原としている。現在GII.4 variantが頻度では多いので、GII.4を中心に、GII.3, GII.6など比較的頻度が多い遺伝子型にも反応する、できればより広い遺伝子型の抗原に反応するモノクローナル抗体を得る。(2) より少ないノロウイルス抗原と反応を示す反応系を用いる。RIDA クイック-ノロウイルスは反応にビオチン・ストレプトアビジンを用いている。(3) 試薬によっては、直腸便・流腸便でも検出できるとしているが、直腸便ではウイルス量が十分に取られていない偽陰性、流腸便ではグリセリンによる偽陽性のことがあるので、できるだけ直接に便からが望ましい。重要な検体では遺伝子診断法で確認する。(4) 吐物に存在するウイルス量は 10^5 /ml程度であるため、現時点では吐物からノロウイルスを診断するICキットはない。

2014～2015年にアジアを中心に新型GII.17がみられるようになった。上海では2014年12月以降～2015年にかけて、GII.17がGII.4より多くみられた³⁾。わが国のノロウイルス食中毒としてはGII.17の割合が従来のGII.4と拮抗しているが、我々の6都市の小児科クリニックの状況ではノロウイルス遺伝子型の10%に過ぎない（Thongprachum A私信）。ノロウイルスに繰り返し罹患した症例ではGII.17罹患の前のGII.4の時にGII.17の血清IgG, IgA抗体も上昇していた（Ushijima H私信）。また、下水の中にはGII.17が頻繁に見出されていることから、今後ノロウイルスの主流になることも否定できない。

GII.17の症例に市販のICキットを用いて診断したところ、検出感度が他の遺伝子型と比較し、偽陰性となることがあるとわかった⁴⁻⁶⁾。通常GII.4は 10^7 コピー数/g以上存在すればICキットで陽性になるが、GII.17

表1. ウイルスコピー数/mlとA社イムノクロマトの反応(陽性一致率 91% : 91/100)

判定	$10^5 \sim 10^6$	$10^6 \sim 10^7$	$10^7 \sim 10^8$	$10^8 \sim 10^9$	$10^9 \sim 10^{10}$	$10^{10} \sim 10^{11}$	$10^{11} \sim 10^{12}$
IC陽性	3	6	8	17	27	28	2
IC陰性	4	1	1	2	1	0	0

表2. ノロウイルスGII.17の3株に対する各社のキットの反応(文献6改変)

IC tests	12868 (8.06 x 10 ⁹ コピー数/g)				HU-2015 (1.90 x 10 ⁹ コピー数/g)				12860 (2.50 x 10 ⁸ コピー数/g)			
	Undiluted	1:10	1:100	1:1000	Undiluted	1:10	1:100	1:1000	Undiluted	1:10	1:100	1:1000
クイックナビ TM -ノロ2	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
クイックナビ TM -ノロ2 (改良型)	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
イムノキャッチ [®] -ノロ	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
クイックチェイサー [®] -Noro	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
GEテスト イムノクロマト-ノロ「ニッスイ」	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
RIDA クイック ノロウイルス	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-
ラピッドエスピー [®] 《ノロ》	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
IPライン [®] デュオ「ノロ・ロタ」	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-

* 僅かに陽性

の場合は10⁸⁻⁹ コピー数/g 以上でなければ検出できなかった。わが国のICキットでは、お互いの差は少なかったが、RIDA クイック-ノロウイルスが感度において良かった(表2)。このことは、厚生労働省からの通達でノロウイルス感染症の迅速診断法の注意点の中に含まれている。なお海外の試薬は、輸入の認可を求めているので市販されていない。早急にGII.17に対してもGII.4並みの感度のキットが望まれる。

2016年の10月以降のノロウイルスからはGII.4, GII.17以外のGIIもみられ、イムノクロマト反応の評価を続ける必要がある。

参考文献

- 1) Okame M, *et al.*, Kansenshogaku Zasshi 77 (8): 637-639, 2003
- 2) Ushijima H, *et al.*, The Norovirus, Academic Press, pp155-162, 2016
- 3) Pan L, *et al.*, Gut Pathog 8: 49, 2016
- 4) Khamrin P, *et al.*, Euro Surveill. 2015; 20 (28): pii=21185
- 5) Théry L, *et al.*, Euro Surveill. 2016; 21 (4): pii=30115
- 6) Ushijima H, *et al.*, JJID (in press)

日本大学医学部病態病理学微生物学分野

牛島廣治 Aksara Thongprachum 沖津祥子

<特集関連情報>

ヒトノロウイルス (HuNoV) キャプシド遺伝子の分子進化について

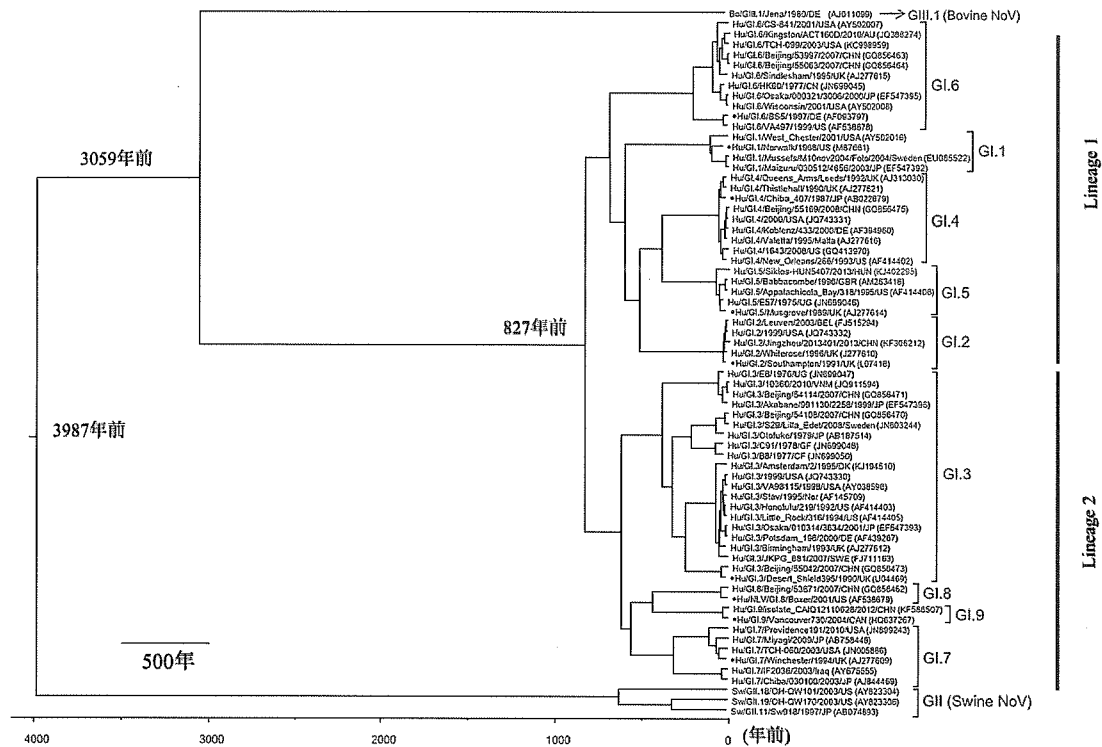
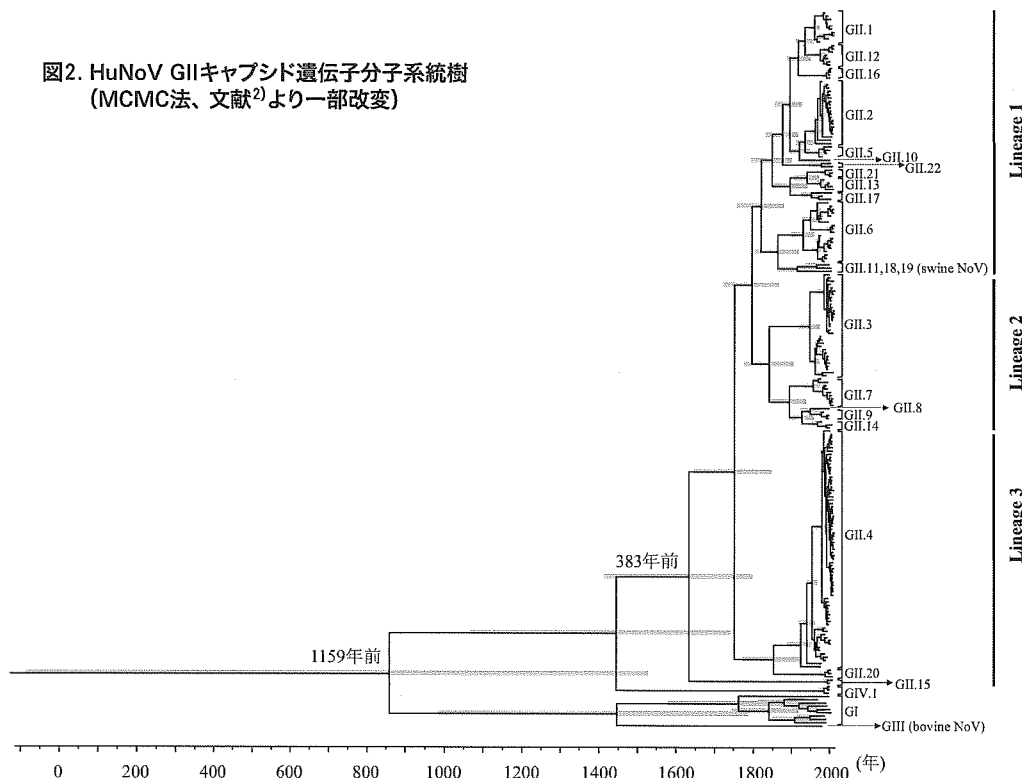
1. はじめに

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) を有し、3つの構造蛋白と7つの非構造蛋白をコードしている。NoVは

さらに、主要抗原であるキャプシド蛋白をコードするキャプシド遺伝子の系統解析により7つの遺伝子群 (GI-GVII) に分類され、ヒトでは主にGIおよびGIIが感染し、急性胃腸炎を起こす。VP1遺伝子は、NoVのキャプシドをコードし、ウイルスの感染性や抗原性に関与する重要な蛋白である。本稿では、これまでの我々の既報^{1,2)}を基に、ヒトNoV (HuNoV) GIおよびGIIのキャプシド遺伝子の分子進化について概説する。

2. ヒトNoV GIキャプシド遺伝子の分子進化

HuNoV GIキャプシド遺伝子の分子進化を明らかにするため、GenBankから網羅的にGIの各遺伝子型 (GI.1~GI.9) のキャプシド遺伝子全長配列を入手した。さらに、他のNoV種との共通起源に関するデータを得るため、ウシNoV GIII (BoNoV GIII) およびブタNoV GII (SwNoV GII) のキャプシド遺伝子全長配列を加え、計69株 (GI: 65株, GIII: 1株, GII: 3株) をデータベースとし、ベイジアン・マルコフ鎖モンテカルロ法 (MCMC法) を用いた時系列系統解析を行った。その結果、HuNoV GIとBoNoV GIIIの共通始祖ウイルスとSwNoV GIIの始祖ウイルスは約4,000年前に分岐したことが推定された (次ページ図1)。その後、約3,000年前にHuNoV GIとBoNoV GIIIの共通始祖は分岐し、その後HuNoV GIはおおよそ800年の間に明瞭な2つの系統 (lineage) および9つの遺伝子型に分岐したと推定された (次ページ図1)。また、解析遺伝子の進化速度は、1.25×10⁻³ substitutions/site/yearと非常に速いことがわかった。次に、我々は既報と同様に複数の方法 (SLAC, FEL, IFELおよびMEME) を用いて正の選択 (positive selection)・負の選択 (negative selection) 解析も行った³⁾。その結果、HuNoV GIキャプシド遺伝子では、負の選択部位が400以上推定されるのに対し、正の選択部位は一つもなかった。さらに、時系列ゲノム動態の推移を解析する目的で、ベイジアン・スカイラインプロット (BSP) 解析を行っ

図1. HuNoV GIキャプシド遺伝子分子系統樹 (MCMC法、文献¹⁾より一部改変)図2. HuNoV GIIキャプシド遺伝子分子系統樹 (MCMC法、文献²⁾より一部改変)

た。BSP解析結果から、HuNoV GIでは約500年前から、 10^3 以上のポピュレーションサイズを保ち続けていることから、このウイルスは高度にヒトに順化 (adaptation) していることも推定された。

3. HuNoV GIIキャプシド遺伝子の分子進化

次に、HuNoV GIIキャプシド遺伝子の分子進化を明らかにするために、GenBankからHuNoV GIIの各

遺伝子型 (GII.1~GII.22) のキャプシド遺伝子を網羅的に入手した後、HuNoV GI, HuNoV GIV, SwNoV GIIおよびBoNoV GIIIを加えて、HuNoV GIと同様の解析を行った。図2に示すように、HuNoV GIとBoNoV GIIIの共通始祖ウイルスとSwNoV GIIおよびHuNoV GIVの共通始祖ウイルスが分岐した後、HuNoV GIIは約550年前にHuNoV GIVから分岐し

たことが推定された。その後さらに HuNoV GII は、約 380 年かけて、3 つの lineage および 22 の遺伝子型に分岐したと推定された。また、その進化速度は 3.76×10^{-3} substitutions/site/year と HuNoV GI と同程度の速度であることが推定された。また、正・負の選択解析では、HuNoV GII キャプシド遺伝子は、HuNoV GI と同様に 400 以上の負の選択部位を持ち、2 カ所の正の選択部位 (aa 6 および aa435) を有することが推定された。さらに、BSP 解析では HuNoV GII は約 380 年前から 10^3 以上のポピュレーションサイズを持ちながら、ヒトに順化していることが示唆された。

4. まとめ

これらの結果から、HuNoV GI と GII は同じ胃腸炎の原因ウイルスではあるものの、それぞれ異なる種の BoNoV GIII あるいは SwNoV GII から分岐したと推定され、長期間の時系列的進化を経て、ヒトの世界に順化し、流行を広めてきたことが推定される。また、正あるいは負の選択解析では HuNoV GI キャプシド遺伝子には正の選択部位は認めなかったが、GII では 2 カ所所有していた。この結果から、HuNoV GII キャプシドは HuNoV GI に比し、より強い宿主免疫の選択圧を受けているとも考えられる。また、HuNoV GI と HuNoV GII キャプシド遺伝子は、遺伝学的多様性に富んでおり、同じ遺伝子群でも遺伝子型により胃腸炎患者からの検出率に大きな差がある。今後、HuNoV の分子進化をより明らかにするためには、遺伝子型別の詳細な解析を行い、各遺伝子型におけるゲノム進化の特徴を詳細に解析していく必要があると考える。

参考文献

- 1) Kobayashi M, *et al.*, Sci Rep 5: 13806, 2015
- 2) Kobayashi M, *et al.*, Sci Rep 6: 29400, 2016
- 3) Kimura H, *et al.*, Infect Genet Evol 43: 398-406, 2016

国立感染症研究所

長澤耕男 楠 英樹 黒田 誠 木村博一

群馬県衛生環境研究所

小林美保 塚越博之 猿木信裕

川崎市健康安全研究所

松島勇紀 石川真理子 清水英明 岡部信彦

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

岩手県食肉衛生検査所 高橋知子

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

茨城県衛生研究所 本谷 匠

神奈川県衛生研究所 鈴木理恵子

名古屋市衛生研究所 柴田伸一郎

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

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

熊本県環境生活部環境局環境保全課

西村浩一

宮崎県小林食肉衛生検査所 岩切 章

横浜市立大学医学部微生物学

小澤邦寿 梁 明秀

杏林大学 皿谷 健

東京家政大学 森田幸雄

名古屋市立大学 鈴木善幸

北里大学北里生命科学研究所 片山和彦

<特集関連情報>

日本のノロウイルスシーズンにおける遺伝子型組成の予測

ノロウイルスは急性胃腸炎の原因ウイルスである。ウイルス粒子は直径約 38nm の正二十面体対称でエンベローブはない。ゲノムは線状非分節型プラス一本鎖 RNA、約 7,500 塩基長で ORF1~ORF3 を含む。ORF1 は NS1/2 と NS3~NS7、ORF2 は VP1、ORF3 は VP2 をコードしている。VP1 は S ドメインと P ドメインからなり抗原性を決定する。VP1 で構成される VLP と P ドメインで構成される P 粒子はノロウイルスに対するワクチンの候補と考えられている¹⁾。

ノロウイルスは VP1 のアミノ酸配列の類似性により GI~GVII の遺伝子群に分類され、GI、GII、GIV がヒトに感染することが知られている。さらに、GI は GI.1~GI.9、GII は GII.1~GII.22、GIV は GIV.1 と GIV.2 の遺伝子型に分類され、毎シーズン複数の遺伝子型が組成を変化させながら同時に流行している²⁾。したがって、ワクチンを開発するにあたっては、次シーズンに流行する遺伝子型を予測する必要があると考えられる³⁾。

インフルエンザウイルスの研究において、あるシーズンに流行したウイルス株の頻度が次シーズンにどのように変化するかをその株の適応度を用いて予測する、いわゆる適応度モデルが提唱された⁴⁾。ここで適応度は、そのシーズンまでに流行した株による交差免疫の影響などを考慮して定義される。

この適応度モデルをノロウイルスに適用するにあたり、つぎのモデル 1~モデル 5 を考える。モデル 1 では対象とする株と同じ遺伝子型の株による交差免疫のみを考慮する。モデル 2 ではモデル 1 に加えて交差免疫は毎年 20% ずつ減弱すると仮定する。モデル 3 ではモデル 1 に加えて交差免疫は VP1 のアミノ酸配列が 1 座位異なるごとに一定の割合で減弱すると仮定する。モデル 4 ではモデル 2 とモデル 3 を組み合わせる。モ

デル5ではモデル4に加えてすべての遺伝子型の株による交差免疫を考慮する。

モデル1～モデル5の有効性を検証するために、2008/09シーズン～2014/15シーズンの遺伝子型頻度をそれぞれの前シーズンまでの実測値を用いて予測したところ、特にモデル3では常に50%以上の割合で前シーズンからの遺伝子型頻度の増減を正しく予測できていた(図)。

以上の結果より、ノロウイルスシーズンにおける遺伝子型頻度の増減はある程度正確に予測できることが明らかとなった。ちなみに2015/16シーズンにはGII.3とGII.4が減少してGII.17が増加すると予測された。ここで紹介したノロウイルス遺伝子型頻度予測システムはNOROCASと命名して、予測結果を<http://www.nsc.nagoya-cu.ac.jp/~yossuzuk/norocast.html>から公開している⁵⁾。

謝辞：共同研究者である国立感染症研究所の Doan Hai Yen 先生、木村博一先生、片山和彦先生、愛媛県立衛生環境研究所の四宮博人先生、山口県環境保健センターの調恒明先生に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kocher J, Yuan L, Future Virol 10: 899-913, 2015
- 2) Thongprachum A, *et al.*, J Med Virol 88: 551-570, 2016
- 3) Lopman B, Global burden of norovirus and prospects for vaccine development. Centers for Disease Control and Prevention, 2015
- 4) Luksza M, Lassig M, Nature 507: 57-61, 2014
- 5) Suzuki Y, *et al.*, Microbiol Immunol 60: 418-426, 2016

名古屋市立大学大学院

システム自然科学研究科 鈴木善幸

<特集関連情報>

ノロウイルスの最新の分子疫学とワクチン開発

背景

感染症発生動向調査における感染性胃腸炎発生状況によると、毎年、わが国では10月下旬～11月中旬に患者数が増加し初め、12月にピークを迎える。感染性胃腸炎の原因となるウイルスには、ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルスなどが含まれているが、ヒトに感染するノロウイルス (HuNoV) は、冬季の感染性胃腸炎の最大の原因となっているウイルスである。1972年に米国NIHのアルバート・カピキアン博士によって発見¹⁾されて以来40年以上の月日が流れたにもかかわらず、感染モデル動物が無いこと、効率の良い株化培養細胞を用いた増殖培養システムが開発されていないことから、研究が遅れていた。近年、幾つかのマイ

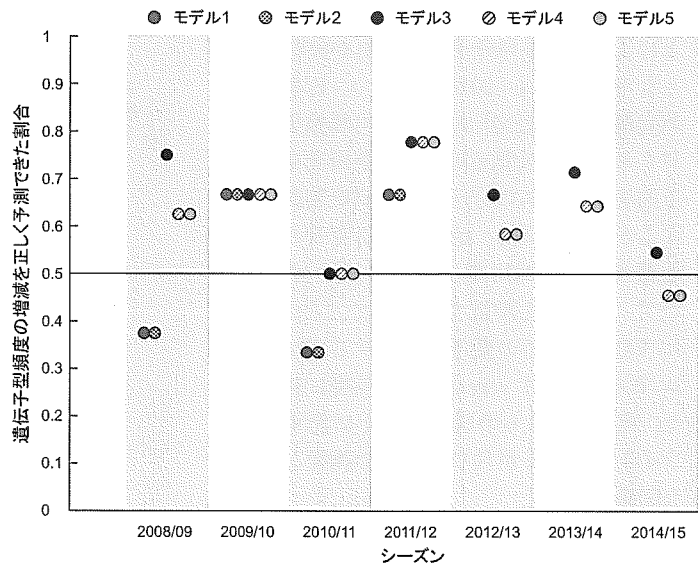


図4. モデル1～モデル5が遺伝子型頻度の増減を正しく予測できた割合(文献5より改変)

ルストーンとなる技術構築、発見がもたらされ急速に研究が進展し始めた。ここでは、分子疫学とワクチン開発に関する話題を提供する。

分子疫学研究の進展

次世代シーケンサー (NGS) の登場により、劇的な進歩が分子疫学研究分野にもたらされた。NGSのワークフローの最大の特徴として、標的特異的なプライマーセットを必要とせず、検体から調製されるcDNA、DNAライブラリーの塩基配列をすべて読み切ってしまう圧倒的な解析能力がある。つまり、下痢症ウイルス感染の疑われる便検体がある場合、まずNGS解析を行い、そのリードデータの中からウイルスのゲノム配列を見つけ出す万能検出機器として利用可能である。さらに、便検体中にある程度のウイルス粒子 (10^6 個/g stool) が存在すれば、ゲノム全長もしくは、ほぼ全長の塩基配列を解析可能であり、異なるウイルスの混合感染、同一ウイルス種、グループの混合感染も問題無く解析可能である。しかし、シーケンサー自体が1,800万円ほどと高価なこと、1ランあたりにかかる価格が数10万円 (ライブラリー調製試薬、シーケンス用フローセルキットを含む) にかかることから、普及の障害となっていた。しかし、我々は96サンプルの同時処理方法を導入し、シーケンサーさえあれば1検体およそ5,000～7,000円程度での解析を可能とした。これにより、ノロウイルス、サポウイルスそして11本のゲノムセグメントを有するロタウイルスの全ゲノムシーケンスデータを、特異的なプライマーを使用することなく、一度のNGSのランで96検体分解析できるようになったのである。

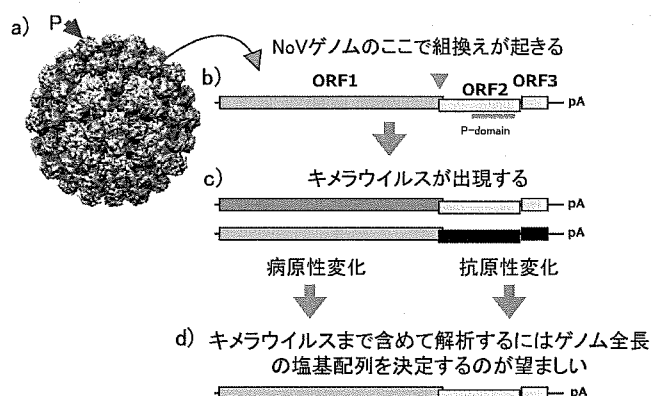
それに加え、コンピューターの解析速度の向上と新たなアルゴリズム、統計解析理論が生かされたゲノムの分子進化の解析マルコフ連鎖モンテカルロ法とベイ

ズ法、スカイラインプロットを導入することにより、時系列分子系統解析が実行可能となった。2014～2016年度まで、日本医療開発機構 (AMED) の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の下痢症ウイルスの分子疫学と感染制御に関する研究を展開し、地方衛生研究所の協力を得て2003～2016年までのノロウイルスのゲノム進化を解析することで、ノロウイルスの遺伝子型の変遷を予測するプログラム NOROCAST version 1²⁾の開発に成功した。実は、これらの成果は以下に記すノロウイルスの第一世代ワクチンの開発と密接な関係がある。

ノロウイルス第一世代ワクチンの開発

NoV には、主に genogroup I～V まで (GI～GV) 5つの genogroup が存在している。NoV の GI, GII, GIV がヒトに感染する HuNoV である。GI には9種類、GII には22種類の genotype が報告されている³⁾。異なる genotype は、異なる抗原性を示すと考えられている。HuNoV の感染性粒子中 (図a) には、全長約7,600塩基の一本鎖 (+) RNA ゲノムがある。ゲノム上には、ウイルスの複製に関与する非構造蛋白質、ウイルス粒子を形成する構造蛋白質 VP1, VP2をコードする3つのオープンリーディングフレーム (ORF) が存在する (図b)。HuNoV の粒子表面の微細な突起は、VP1のプロトウルーディング領域 (P-domain) によって形成されている (図b)。粒子表面に位置する P-domain のアミノ酸配列が多様性に富むため、HuNoV は多様な抗原性を示す。HuNoV は、ORF1とORF2のジャンクション領域で、ゲノムの組換えを起こすことが知られている。つまり、HuNoV は、ウイルスの粒子を形成する構造蛋白質遺伝子をスワップできるメカニズムを備えており、このゲノムの組換えが、NoV の遺伝的多様性を増大させている (図b, c, d)。さらに、HuNoV P-domain は、宿主の免疫からの圧力を常時受けており、粒子構造上の制約の範囲内において自由にアミノ酸を変化させ、抗原性を変えている。このようなHuNoVの特徴が、ウイルス様中空粒子 (VLP) を抗原とする第一世代ワクチンの開発の最大の障壁となっている。

HuNoV 研究で著名な米国ペイラー医科大学のメアリー・エステス教授らは、1990年代に、組換えバキュロウイルスを利用した昆虫細胞発現系を用い、HuNoV の VLP の作製に成功した。以来、VLP は、株化培養細胞で増殖させることができない HuNoV の抗原性の研究、特異的抗体の作製、抗原検出システムの構築、粒子形状の研究などに用いられてきた。VLP は HuNoV の感染性粒子と同じ外部構造を有し、同じ抗原性を持つと信じられてきたが、実際は、VLP と感染



ORF1のタイプが、病原性だけでなく、ゲノム全体の進化速度に関与し、キャプシドの抗原性変化を間接的に加速する可能性がある。

図. HuNoVの抗原性変化とキメラウイルス出現のメカニズム

- HuNoVと粒子上に存在する突起部分(P)を示した。
- 粒子中に含まれるゲノムとその構造を模式的に表した。粒子状の突起部分をコードしている領域をP-domainとして表した。
- キメラウイルス出現前に、同一細胞に2種類のゲノムが放出された状態を想定した。
- 組換えの起きたゲノムを示した。

性粒子の形状比較は、行われていない。しかし、先駆者の示唆している類似性を信じるのであれば、VLPをワクチン成分として使用し、HuNoVに対するワクチンを開発可能なはずである。

武田薬品工業は、米国リゴサイト社を合併し、ノロウイルス GI.1, GII.4 の VLP を含む 2 価のワクチン開発を行っている。このワクチンは、筋肉注射で接種され、接種対象者体内にこれらの種類の VLP に対する抗体を誘導する。誘導された抗体は、GI.1, GII.4 VLP が HBGA に結合することを物理的に阻害し、結合効率を下げることで報告されている。さらに、ボランティアに依頼した実際のウイルスチャレンジ試験においても、プラセボ群に対するワクチン接種群の感染率の低下と重症化率の顕著な低下が報告された^{4,5)}。しかし、遺伝子型の異なる HuNoV のチャレンジに効果があるか否かは、これからの検討課題として積み残されている。ワクチンの作用機序についても同様であり、何故上記のような効果が得られるのか、明らかにされていない。

このように VLP を抗原として用いる第一世代ワクチンに関して、現在、複数の国内外の企業が参入に関するプレスリリースを行っており、今後の実用化を目指した開発に期待がかかる。デンカ株式会社が取り組んでいる植物の葉に VLP を発現させる技術は、1 平方メートルからグラム単位の VLP を生産可能である。そのため、発現にかかるコストが圧倒的に安く、短時間で高収量を得ることができるため、一度に数種類の VLP をブレンドした多価ワクチン製剤の製造に適している。しかし、多価ワクチンのブレンドには、インフルエンザワクチンのような、流行予測システムが必須である。HuNoV のように 30 種類以上の抗原性の異なる遺伝子型に対応するためには、かなりの精度で少なくとも 1 年前までには、流行株を予測し、ワクチンのブレンドを決定する必要がある。国立感染症研究所で

は、前述の研究事業による全日本の下痢症ウイルスの分子疫学研究だけでなく、「HuNoV ワクチンシーズの開発」も行ってきた。今後、我々が保有する多数のHuNoV-VLP ライブラリーとそれぞれを認識し分別可能なモノクローナル抗体をワクチンシーズとして企業にライセンス供給し、今後予測精度を向上させつつ開発が進む流行予測プログラムにより、ワクチンの実用化を加速する予定である。

本特集号では、他稿をノロウイルス感染制御に向け、今なにが進んでいるのかにも注意を払いつつ読んでいただけると幸いである。

引用文献

- 1) Kapikian AZ, *et al.*, J Virol 10(5): 1075-1081, 1972
- 2) Suzuki Y, *et al.*, Microbiol Immunol 60: 418-426, 2016
- 3) Fields Virology 6th edition
- 4) Atmar RL, *et al.*, J Infect Dis 209: 1017-1022, 2014
- 5) Riddle MS and Walker RI, Vaccine 2016 Jun 3; 34 (26): 2895-2899, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.077, Epub 2016 Mar 29

北里生命科学研究所北里大学感染制御科学府
ウイルス感染制御学 I 片山和彦

<速報>

宮城県内で流行しているノロウイルス (NoV) の遺伝子型について

宮城県における感染性胃腸炎の定点医療機関当たりの患者報告数は、2016年第41週を境に急増し、第46週現在30.66人(昨年同期と比較して7倍)となった(図1)。ノロウイルス (NoV) による感染性胃腸炎事例数を過去同時期と比較すると、2014/15シーズンが0事例、2015/16シーズンが5事例の報告に対し、今シーズン(2016/17)は2016年11月21日現在28事例と多く、県内ではNoVによる感染性胃腸炎が流行している。

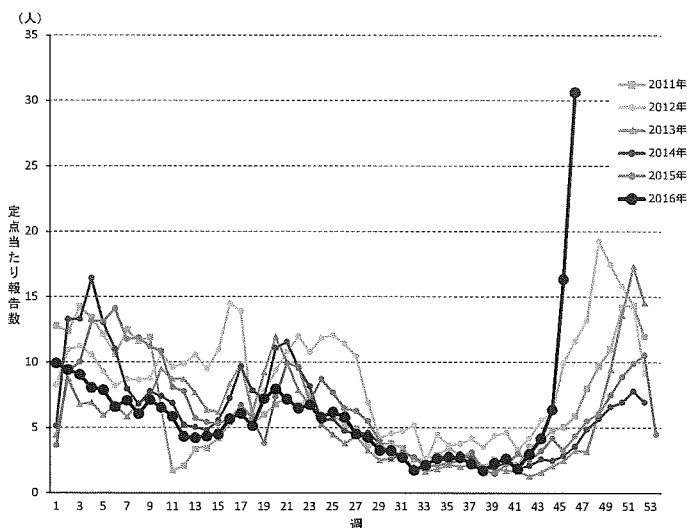


図1. 宮城県における定点医療機関当たりの感染性胃腸炎患者報告数

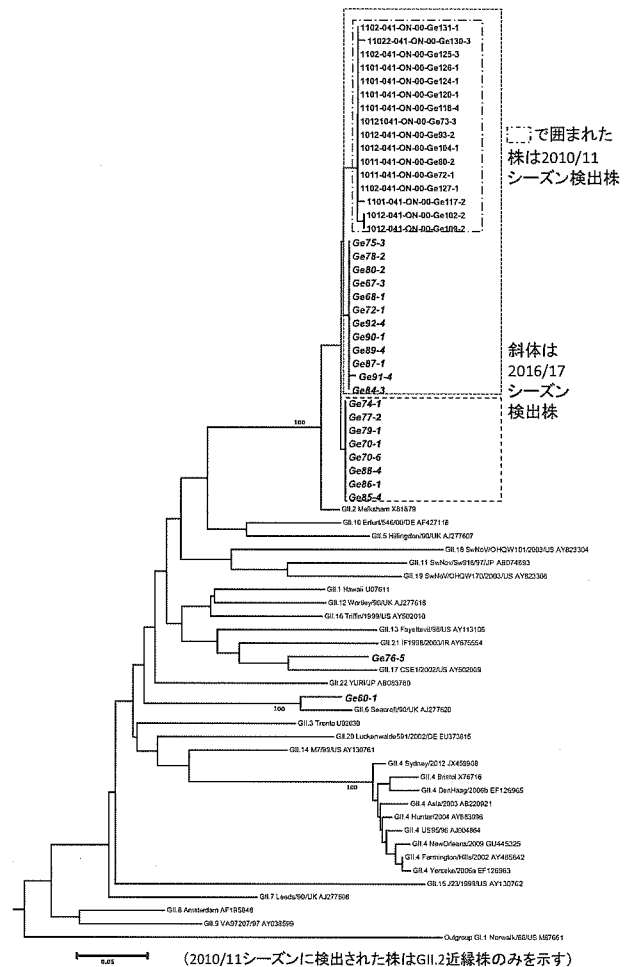


図2. 宮城県内で2016/17シーズンと2010/11シーズンに検出されたNoVキャプシド遺伝子分子系統樹(NJ法)

施設別発生状況は、保育所および幼稚園での発生が24事例、小学校が3事例および介護老人保健施設が1事例で、低年齢層での感染が目立っている。そこで、流行しているNoVの遺伝子型の把握を目的に、NoV遺伝子のN/S領域の一部を増幅領域とするCOG2F/G2SKRプライマーを用いて、各事例で検出されたNoV遺伝子の塩基配列を決定し系統解析を行った。

塩基配列ならびに系統解析はMEGA6を用い、遺伝子型別はNorovirus Genotyping Tool (<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>)を使用した。なお、本県におけるGII.2によるNoVの流行は、2010/11シーズンにも確認されたことより、同シーズンに検出した株も併せて解析した。

ウイルス遺伝子のVPI領域の一部の227ntについて塩基配列が決定でき、近隣結合法(NJ法)で解析した結果(図2)、幼稚園および保育所で発生した16事例と小学校で発生した3事例の合計19事例からGII.2遺伝子が検出された。それ以外には、保育所で発生した1事例からGII.6、介護老人保健施設で発生した事例からはGII.17が検出された。

系統樹上、今シーズンと2010/11シーズンに検出されたGII.2株は大きく2つのクラスターに分類され、さらに、今シーズンに検出された一部の株と2010/11シーズンに検出された株は2つのサブクラスターに分類された(前ページ図2)。よって、現在流行しているGII.2は、2010/11シーズンに検出された同遺伝子型の流行株と比較した場合、系統が異なることが確認された。しかし、決定できた塩基配列をもとにORF finder (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder/>) を用いてアミノ酸に置換後(75aa) アライメントした結果においては、2010/11シーズンに検出されたGII.2株と今シーズンに検出されたGII.2株ではアミノ酸の変異は確認されなかった。本県においては2010/11シーズン以来GII.2による感染性胃腸炎の流行は確認されておらず、感染性胃腸炎集団発生での検出例も2011/12シーズンが1事例、2012/13シーズンが2事例で、そ

れぞれ遺伝子型が決定できた事例の7.1% (1/14) と9.1% (2/22) である。2010/11シーズン以降GII.2を流行株とした感染性胃腸炎の流行が県内では確認されておらず、同遺伝子型の感受性者が増加している可能性もあるので、特に低年齢層を中心とした今後の動向には十分注意が必要である。

宮城県保健環境センター微生物部
植木 洋 小泉 光 菅原直子
佐々木美江 渡邊 節

<速報>

2016年9～11月のノロウイルス感染集団発生事例について ― 千葉市

千葉市では2016年9～11月にノロウイルス (NoV) GII.2による感染性胃腸炎の集団発生事例が多発したので、その概要について報告する。

2016年9～11月、千葉市で発生したヒト・ヒト伝播(疑い)による感染性胃腸炎の集団発生(発症者がおおむね10名以上の事例)は22事例であり、例年の同時期に比較し、本疾患の集団発生が多発している(過去3シーズンは各1事例ずつのみ)。22事例の月別発生状況は、9月に2事例、10月に5事例、11月に15事例であり、症状は嘔吐、下痢が主体であった。発生場所は保育所が最も多く16事例、次いで小学校5事例、老人施設1事例であった。これらの施設は千葉市内全6区にわたり、各区2～6事例発生しており、時期的な偏りはなかった。

当市保健所が胃腸炎集団発生の状況を調査し、その原因究明のために当所でウイルス検査を実施した。各事例の発症者2～5名について、リアルタイムRT-PCR法によるウイルス遺伝子検査を実施したところ、すべての事例からNoV GIIが検出された。また、NoV GIIが不検出であった発症者6名(保育所3事例)からサポウイルスが検出された。

さらに、NoV GIIが検出された検体のうち各事例1～2検体について、COG2F/G2-SKR プライマーによるPCR産物(Capsid 領域278塩基)をダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定し、近隣結合法による系統樹解析を実施した。その結果、NoVの遺伝子型は21事例がGII.2、保育所1事例がGII.3であった(図)。21事例のGII.2の解析部位の塩基配列は類似しており、99.2～100%一致し



図. 感染性胃腸炎集団発生事例のNoV GII capsid遺伝子分子系統樹―千葉市

た。このことから、今シーズン (2016/17) 9~11月の感染性胃腸炎の集団発生の増加は、保育所を中心とした GII.2 の流行によることが判明した。

過去3シーズンの感染性胃腸炎集団発生において、GII.2は2014/15シーズンに1事例から検出された。この GII.2 株についても併せて近隣結合法による系統樹解析を実施したところ、今シーズンの GII.2 株とクラスターは分かれ、系統が異なることが確認された (前ページ図)。

今シーズンの9~11月は、病原体定点の感染性胃腸炎患者および有症苦情事例からも GII.2 が検出されている。これらの株も今回の集団発生事例の GII.2 と同じクラスターであることから、当市内において遺伝学的に類似した GII.2 の流行が生じていたことが示唆された。

NoV 感染集団発生は、例年、12月頃にピークを迎える¹⁾。今回の GII.2 株はその前に短期間で保育所間に感染が広がり集団発生が多発したことから、本格的な流行時期に入ってからさらなる感染拡大が懸念される。また、今シーズンの GII.2 の流行については宮城県からも報告されている²⁾。したがって、2016/17シーズンは GII.2 が NoV の流行の主流になることが予想され、今後の GII.2 の発生動向に注視する必要がある。

謝辞：本稿を作成するにあたり、資料の提供をいただいた千葉市保健所感染症対策課の方々に深謝いたします。

参考文献

1) IASR ノロウイルス等検出状況

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-noro.html>

2) 植木 洋ら, IASR 38: 17-18, 2017

千葉市環境保健研究所

坂本美砂子 山崎恵美 西川和佳子

三枝真奈美 都竹豊茂 山本一重

<速報>

茨城県と川崎市において2016/17シーズンに検出されたヒトノロウイルス GII.P16-GII.2 の分子疫学

ヒトノロウイルス (HuNoV) は、冬季に発生する感染性胃腸炎の主な原因の一つであり、終生再感染を起こすことが知られている¹⁾。また、世界中で引き起こされている本疾患の約2割が本ウイルスを原因としていることが報告されている²⁾。現在、HuNoV は、系統学的に遺伝子群 I (GI) と II (GII) に分類され、さらに GI は9種類 (GI.1~GI.9), GII は22種類 (GII.1~GII.22) の遺伝子型に分類されている³⁾。その中で、本邦では過去10シーズンにおいて GL.2, GL.3, GL.4, GL.6, GII.2, GII.3, GII.4, GII.6 および GII.17 などが本疾患から主に検出されている⁴⁾。

2016年の第49週 (12月5日~11日) の感染症発生動向調査において、本疾患の定点当たりの患者数は、19.45人/週と過去10シーズンで3番目に多い数字となっている⁵⁾。また、2016/17シーズン (今シーズン) の本疾

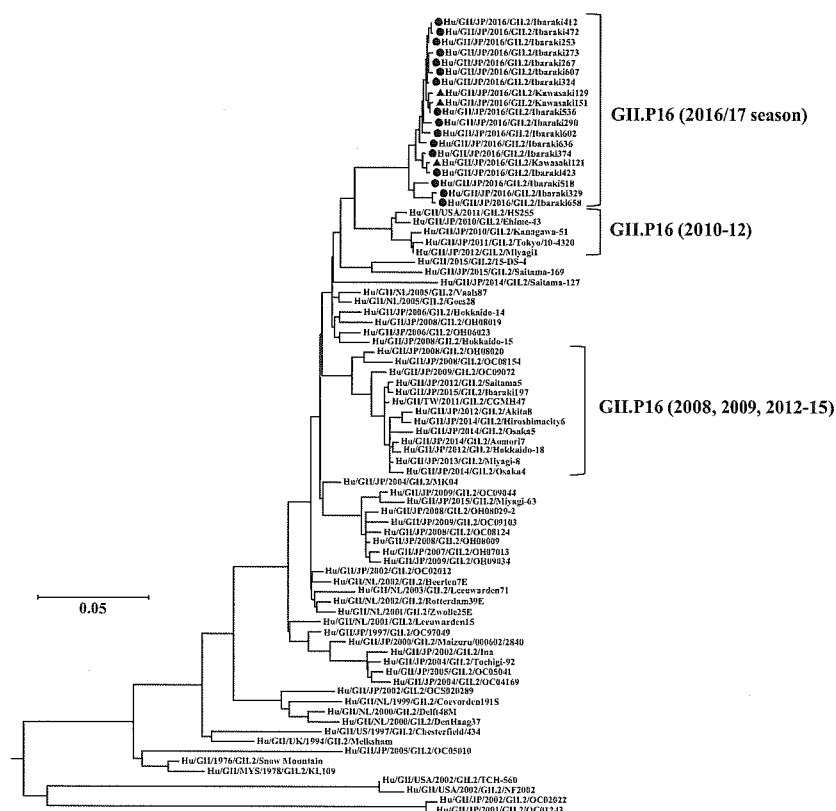


図. HuNoV GII.2 の VP1 全長遺伝子塩基配列による分子系統樹 (最尤法)

患の集団発生は低年齢層(幼稚園ならびに保育園児)に多くみられ、いくつかの地域においてはそのほとんどの原因がGII.2によるものと推定されている^{6,7)}。そこで、今シーズンにおいて茨城県と川崎市で本疾患から検出されたGII.2のRNA依存性RNAポリメラーゼ遺伝子(*RdRp*)ならびにキャプシド(*VPI*)遺伝子全長配列を基盤とした分子疫学解析を行ったのでその概要を以下に報告する。

本疾患から今シーズンに川崎市で検出された3株ならびに茨城県で検出された16株のGII.2について、独自に設計したプライマーとG2SKFならびにG2SKRプライマーを用い、プライマーウォーキング法により*RdRp* (1,530nt) および *VPI* (1,626nt) の全長遺伝子塩基配列を解読した。塩基配列決定後、Norovirus Genotyping Toolを用いて遺伝子型を同定し、適切なGII.2参照株とともに最尤法(ML法)により系統樹を作成した(使用ソフトウェア:MEGA6.0)^{8,9)}。また、演繹的な*VPI*のアミノ酸配列における株間の遺伝学的距離を推定するため*p*-distance解析も行った。

系統樹解析の結果、今シーズンに検出されたGII.2はすべてGII.P16-GII.2に分類された(*RdRp*の系統樹は図示せず)。また、これらの株は2010~2012年に国内で検出された同遺伝子型と始祖ウイルスが共通であったが独自のクラスターを形成していた(前ページ図)。さらに、今シーズンの株と過去に検出されたGII.P16-GII.2株間のアミノ酸配列による*p*-distanceの平均は 0.017 ± 0.004 (Mean $\pm$ SD)であった。現在、GIIにおいて同じ遺伝子型として分類されるアミノ酸配列による*p*-distance値は 0.06 ± 0.02 (Mean $\pm$ SD)であるとされている³⁾。よって、今回解析したGII.P16-GII.2は、過去に検出されたものと同遺伝子型のウイルスであるが、遺伝学的性状が異なる変異株(GII.P16-GII.2 variant strain)であることが示唆された。

国内において、GII.2は2007/08~2013/14シーズンまで、シーズンごとに検出株数は異なるものの比較的多く検出されていた。しかし、この遺伝子型は2014/15シーズンにおいては、ほとんど検出されていない⁴⁾。よって、低年齢層においてはGII.2に対して多くの感受性者が存在することが推定される。今後、この年齢層へのGII.2のさらなる流行拡大に注意する必要があると思われる。

参考文献

- 1) de Graaf, *et al.*, Nat Rev Microbiol 14: 421-433, 2016
- 2) Ahmed, *et al.*, Lancet Infect Dis 14: 725-730, 2014
- 3) Kroneman, *et al.*, Arch Virol 158: 2059-2068, 2013
- 4) 国立感染症研究所, IASR
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/>

[Pdf/data96j.pdf](http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data96j.pdf)

- 5) 国立感染症研究所, IDWR
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/10/2096-weekly-graph/1647-04gastro.html>
- 6) 植木 洋ら, IASR 38: 17-18, 2017
- 7) 坂本美砂子ら, IASR 38: 18-19, 2017
- 8) Kroneman, *et al.*, J Clin Virol 51: 121-125, 2011
- 9) Tamura, *et al.*, Mol Biol Evol 30: 2725-2729, 2013

川崎市健康安全研究所

松島勇紀 石川真理子 清水智美 駒根綾子
清水英明 松尾千秋 岡部信彦

茨城県衛生研究所

本谷 匠 永田紀子

栃木県保健環境センター

水越文徳 鈴木尚子 船渡川圭次

山口県環境保健センター

調 恒明

愛媛県立衛生環境研究所

四宮博人

北里大学北里生命科学研究所

片山和彦

国立感染症研究所感染症疫学センター第六室

長澤耕男 木村博一

<国内情報>

急性白血病治療中に発症した5歳の成人腸管定着ボツリヌス症例

はじめに

2016年8月、福岡市においてボツリヌス症が発生した。ボツリヌス症は、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)等が産生するボツリヌス毒素によって神経麻痺症状を呈す疾患で、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の規定により届出が必要であり、その届出票では、食餌性、乳児、創傷、成人腸管定着、その他原因不明の5種類に分類されている。このうち成人腸管定着ボツリヌス症は、成人や1歳以上の小児が乳児ボツリヌス症と同じ機序によって発症するボツリヌス症で、明確な原因食品や創傷ボツリヌス症の証拠がなく、消化管に基質的あるいは機能的障害があるか、抗菌薬を使用している場合に発症するといわれている。今回発生したボツリヌス症は、5歳男児が急性白血病の治療中に発症し、日本で初のケースとなる成人腸管定着ボツリヌス症であったことからその概要を報告する。

症例:5歳男児、急性白血病の治療中

臨床経緯

ボツリヌス症の発症3カ月前に白血病の再発と診断され、骨髄移植にむけて化学療法を2コース施行され

ていた。化学療法中はST合剤、フルコナゾール、ポリミキシンBの予防内服が行われ、さらに発熱性好中球減少症に対する、セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、メロペネム、テイコプラニンなどの経静脈投与も行われた。

ボツリヌス症の発症13日前～前日までは一時退院しており、その間は前述した3剤の予防内服が行われていた。再入院した翌日から3コース目の化学療法を開始されたところ、同日(第1病日)から眼瞼下垂、歩行時のふらつき、呂律不良が出現し、数日の経過で寝返り不可、嚥下困難となった。抗癌剤の副作用を疑われ投薬量が調整されたが改善はなく、次第に便秘、尿閉、散瞳など自律神経症状が明らかになった。全身の筋力低下が著しいものの深部腱反射が保たれていた点と自律神経症状の存在から神経筋接合部病変が疑われた。Lambert-Eaton症候群を疑われ、14病日からガンマグロブリンが投与され、症状はわずかに改善した。しかし、その後の精査ではLambert-Eaton症候群、重症筋無力症とも否定的であり、第17病日および第21病日に採取された糞便検体からボツリヌス毒素が検出されたことから、ボツリヌス症と診断された。神経症状は緩徐ながらも改善していたため、ボツリヌス症に対して対症療法が継続された。原疾患の治療は延期すべきでないとの判断で、神経症状が残存しボツリヌス菌の陰性化も確認できていない状況であったが第49病日に同種骨髄移植が施行された。経過中に症状の増悪はなく、無事生着が確認され、第90病日には筋力低下は残るものの独歩可能な状態で退院となった。

細菌学的検査

福岡市保健環境研究所にて、検体量が少量であったことから第17病日および21病日採取の糞便検体を混合し培養を実施した。培養後の培地を上清と沈渣に分け国立感染症研究所へ送付すると同時に、本培養液からPCRによりA型ボツリヌス毒素遺伝子、B型ボツリヌス毒素遺伝子が検出されたため、担当医および管轄保健所に連絡し、管轄保健所において喫食歴調査が開始された。国立感染症研究所では、本培養液の上清においてマウス試験によりA型ボツリヌス毒素が検出され、沈渣を培養した培地よりA型ボツリヌス毒素産生性ボツリヌス菌が検出された。また、第23病日採取の糞便検体において、検体中ボツリヌス毒素は陰性であったが、A型毒素産生性ボツリヌス菌が検出された。一方、血清検体(第14病日に採血)をマウスに接種したが、ボツリヌス毒素は検出されなかった。

感染経路調査

管轄保健所による喫食調査を行う中で、食餌性ボツリヌス症の原因食の可能性のある食品としては、レトルトパウチ食品(おこわ製品)が確認された。患者自宅に同一購入日の食品が保存されていたことから、当該残品計4検体を対象として、国立医薬品食品衛生研

究所にてボツリヌス菌および同毒素の検査を実施した。同検体からは、マウス試験によりボツリヌス毒素は検出されず、PCR試験によってもボツリヌス毒素遺伝子は検出されなかった。また、培養試験においても、ボツリヌス菌は検出されなかった。本検査対象とした食品は、患児が喫食したものと同一ロットであるかは不明であったが、既流通の同一食品からの患者発生報告はなかった。なお、ボツリヌス芽胞を経口的に摂取する可能性のあるハチミツ等は喫食していなかった。

一方、患児は、一時退院中の発症前12日間、自宅とは異なる居住地にて過ごしていた。当該家庭では炊事、うがい等の生活用水として、井戸水を使用していたが、井戸水を含めた家庭での食品検査は実施に至らなかった。

考 察

本症例は、発症3カ月前からの抗癌剤とその後の抗菌薬・抗真菌薬使用により消化管細菌叢が攪乱された状態で、ボツリヌス菌芽胞を獲得し、ボツリヌス症を発症したものと考えられ、日本において初めての成人腸管定着ボツリヌス症として届け出られた。

今回のような事例では、1歳以上であるため、食餌性ボツリヌス症である可能性が否めない。そのため喫食調査はもちろんのこと、患児の基礎疾患・治療に用いた投薬状況などの臨床背景の聞き取りや喫食調査から得られた疑わしい食品等の検査を迅速に行うことが重要であると思われた。また、ボツリヌス菌は二種病原体であることから検査機関での検査として制約があるため、ボツリヌス症が疑われる場合には国立感染症研究所および国立医薬品食品衛生研究所など関係機関との連携も重要であると思われた。

福岡市保健環境研究所保健科学課

本田己喜子 中牟田啓子

福岡市東区保健福祉センター健康課

多々納 文 山本信太郎

福岡市東区保健福祉センター衛生課

田中 衛

九州大学病院小児科

鳥尾倫子 大山紀子 古賀友紀

中島健太郎 西尾壽乗 神野俊介

酒井康成

国立医薬品食品衛生研究所

食品衛生管理部 朝倉 宏

国立感染症研究所細菌第二部

岩城正昭 加藤はる 柴山恵吾

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 37, No.12, p.3掲載の表の一部に誤りがありました。

2010年～2013年各年の腸管アメーバ症と腸管外アメーバ症の報告数と%の表記が誤って逆に表記されておりました。訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

<速報>

2016年に多発傾向がみられたレジオネラ症の解析－
秋田県

レジオネラ属菌は水や土壌などの環境中に広く存在し、ヒトに急性肺炎や熱性疾患を引き起こす。近年レジオネラ症の報告数は、尿中抗原検査や遺伝子検査の普及と相まって全国的に増加傾向にある。秋田県においては、ここ数年は年間10件前後の報告がなされるのみであったが、2016年には第43週までに30件の報告があり、報告数の増加がみられた。そこで、2016年7月末～10月までにレジオネラ症の報告があった患者の喀痰について培養検査を行い、得られた菌株についてパルスフィールド・ゲル電気泳動法 (PFGE) および sequence-based typing (SBT 法) による分子疫学解析を実施した。

表に検査結果をまとめた。当該期間中には医療機関からの分与菌株を含め、4株の菌が分離された。菌種は、いずれも *Legionella pneumophila* 血清群 1 であった。SfiI による PFGE パターンは、検体 No.1 と検体 No.8 の分離株がほぼ同一であったが、患者発生地域は地理的に離れており、関連性は不明であった。他の2株は PFGE パターンが異なっており、事例間の関連性は低いと考えられた。SBT 法による解析では、4株の遺伝子型はそれぞれ ST550, ST384, ST679, ST550 であった (表)。*L. pneumophila* 血清群 1 の遺伝子型は、浴槽水からの分離株が多く含まれる B1, B2, B3, 冷却塔水からの分離株が多く含まれる C1, C2, 土壌・水たまりからの分離株が多く含まれる S1, S2, S3, 感染源不明の臨床分離株が多い U グループの9つに大別される (http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/reference/H28_Legionnaires.pdf)。本調査で分離された4株の遺伝子型はいずれも S1 グループに属し、感染源として土壌の関与が疑われた。

今回、レジオネラ症の多発傾向を受け、分離株からの分子疫学解析を実施したが、事例間の関連性は低く、散発的な患者発生と考えられた。一般的に、レジオネラ症は温泉などの入浴施設を原因とした集団感染が注目されているが、レジオネラ属菌は元来土壌細菌であり、園芸作業や粉塵を吸入する可能性のある工事作業では感染のリスクがある。本調査においても、患者らは土木作業や道路工事作業といった土壌からの感染リスクの比較的高い職業であった。これらのことから、本症による健康被害防止には土壌などからの感染リスクについて一層の啓発を行い、園芸や工事作業の際にはマスクを着用するなどの感染防止対策を徹底する必要があると思われた。

また、2013年の IASR においてレジオネラ症は患者の平均年齢が67.0歳、7月の梅雨時期に患者発生が多くなる傾向が報告されている¹⁾。高齢化の進行や気象変動に伴い、患者発生は今後も増加する可能性があり、適切な発生動向の把握が求められている。診断には尿中抗原等による迅速診断が一般的であるが、培養検査により菌株が得られた場合は、分子疫学解析等から事例間の関連や感染源を推定することが可能であり、本症の対策に非常に有用と考えられた。

参考文献

- 1) IASR 34: 155-157, 2013

秋田県健康環境センター保健衛生部

今野貴之 高橋志保 鈴木純恵 檜尾拓子
熊谷優子

秋田県健康福祉部健康推進課

木内 雄 石井 淳

国立感染症研究所細菌第一部

前川純子 大西 真

国立感染症研究所バイオセーフティ管理室

倉 文明

表. 2016年7月末～10月までに収集した検体情報および検査結果

検体No.	診断月	患者情報	培養検査	血清 型別検査	菌株番号	PFGE* パターン	遺伝子型
1	7月末	60代男性 (土木作業)	医療機関より 分与	1群	LG-422	A	ST550
2	8月末	50代男性 (土木作業)	陰性				
3	9月上旬	60代男性 (道路工事作業)	<i>L. pneumophila</i> 分離陽性	1群	LG-423	B	ST384
4	9月上旬	50代男性	<i>L. pneumophila</i> 分離陽性	1群	LG-424	C	ST679
5	9月中旬	60代男性 (電話工事)	陰性				
6	10月上旬	60代男性	陰性				
7	10月上旬	60代男性	陰性				
8	10月上旬	50代男性 (水道管工事)	<i>L. pneumophila</i> 分離陽性	1群	LG-425	A'	ST550

*PFGEパターンの記号は、任意

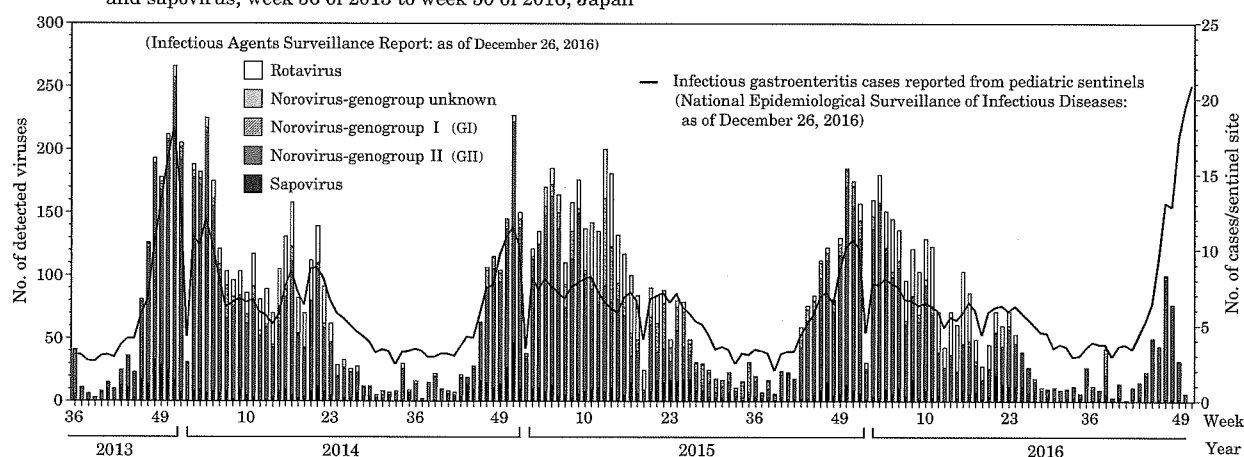
(協力医療機関：北秋田市民病院、能代厚生医療センター、秋田赤十字病院、市立秋田総合病院、大曲厚生医療センター、市立横手病院、平鹿総合病院)

Human norovirus GII.17 detected in Fukuoka City since January 2015	4	Predicting human norovirus genotype compositions in norovirus seasons in Japan	14
Molecular epidemiology of human norovirus GII.17 in Tokyo Prefecture, 2013/14-2015/16 season	5	Human norovirus: recent changes in genotypes, molecular epidemiology and vaccine development	15
Molecular evolution of novel human norovirus GII.P17-GII.17: concern for global spread	6	Genotype distribution of human norovirus circulating in Miyagi Prefecture	17
A gastroenteritis outbreak from which multiple genotypes of human norovirus GII were detected, June 2016–Toyama Prefecture.....	8	Human norovirus infection outbreaks in Chiba City from September to November 2016	18
Detection of a novel chimeric human norovirus strain GII.P21-GII.1 which locally circulated in the 2008/09 season–Ehime Prefecture	9	Molecular epidemiology of human norovirus GII.P16-GII.2 detected in the 2016/17 season–Ibaraki Prefecture and Kawasaki City	19
Human norovirus circulation and herd immunity–Osaka Prefecture ...	10	Adult intestinal toxemia botulism observed in a 5-year old child during acute leukemia therapy—a case report.....	20
Immunochromatography test for rapid detection of human norovirus.....	11	Analysis of the increased number of legionellosis cases in 2016–Akita Prefecture	22
Molecular evolution of the capsid gene in human norovirus.....	12		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Norovirus trends in Japan, 2015/16 season

Figure 1. Weekly number of reported cases of infectious gastroenteritis per sentinel site and detection of norovirus, rotavirus and sapovirus, week 36 of 2013 to week 50 of 2016, Japan



Norovirus (NoV) is a single stranded RNA virus. It is classified into genogroups GI–GVII, and human infection is primarily associated with GI and GII. Since the 2015/16 season, a new coding system based on the nucleotide sequence of the VP1 region has been used replacing the previous one, which was based on the nucleotide sequence of the capsid N/S region (see the comparison table; <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pt4274a.gif>).

NoV is transmitted orally through consumption of contaminated foods or person-to-person contact via contaminated hands. The main symptoms are nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain. Among infants or the elderly, vomiting and diarrhea due to infection may lead to fatigue and dehydration and require hydration therapy.

The incubation period is 24–48 hours. Patients shed large quantity of the virus in stool and vomitus during and after the symptomatic period and may continue shedding the virus one month or more after disappearance of symptoms (IASR 31: 319–320, 2010). Infection has also been known to occur from breathing in contaminated vomitus that has dried up (IASR 28: 84, 2007 & 29: 196, 2008). Gastroenteritis and food poisoning due to NoV occur throughout the year with a peak in winter (Fig 1 & Fig. 4 in p. 3). As no effective vaccines are currently available, patients are treated symptomatically.

Notifications of infectious gastroenteritis reported under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system and detection of NoV

Cases of infectious gastroenteritis, caused by many infectious agents including NoV, are reported from approximately 3,000 pediatric sentinel sites in Japan (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/409/de4091.pdf> for the notification criteria). Usually, infectious gastroenteritis activity peaks during weeks 49 to 52 (10–20 cases/sentinel/week), and gradually declines from week 5 to 25 of the following year (Fig. 1; <http://www.nih.go.jp/niid/en/10/2096-weeklygraph/1647-04gastro.html>).

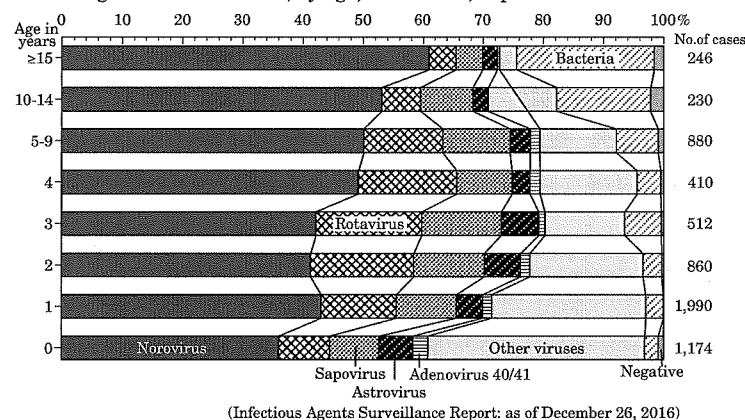
Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) conduct laboratory testing of infectious gastroenteritis, based on stool specimens sent from approximately 10% of the pediatric sentinel sites and also from those collected from outbreaks. Detected pathogenic agents are reported to NESID using the case-based pathogenic agent report form or the outbreak summary report form. Among the gastroenteritis-associated viruses reported, NoV was the most common, followed by rotavirus and sapovirus. NoV peaked in November/December when overall infectious gastroenteritis peaks, while detections of rotavirus increased in February and thereafter (Fig. 1) (IASR 35: 63–64, 2014). Among pathogens detected from sporadic infectious gastroenteritis cases, NoV occupied ~40% of the pathogens detected from patients aged ≤4 years and ~60% of those detected from patients aged ≥15 years, though the number of cases in this latter age group were few (Fig. 2 in p. 3).

PHIs conduct genotyping of NoV. For the 2015/16 season, similar to previous seasons, NoV GII was the majority with only a

(Continued on page 2')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 2. Distribution of viruses and bacteria detected from sporadic infectious gastroenteritis cases, by age, 2014-2016, Japan



few NoV GI (Fig. 1 in p. 1). Among a total of 1,545 NoV detected from infectious gastroenteritis patients aged ≤15 years, GII.4, GII.3 and GII.17 occupied 31%, 15% and 5%, respectively (38% were not genotyped) (Table 1 in p. 3). During the 2015/16 season, expansion of genotype GII.17, a new genotype similar to GII.P17-GII.17 Kawasaki 308, was observed (see pp. 4, 5 & 6 of this issue) (IASR 36: 91-92, 2015 & 36: 175-178, 2015 & 37: 182-183, 2016). The genotype of NoV has been known to vary depending on season and age group (Fig. 3 in p. 3) (see p. 10 of this issue).

NoV outbreaks were reported via the outbreak summary report and included such events as “food poisoning”, “food-related health complaint”, “person-to-person transmission” and “gastroenteritis outbreak of unknown infection source” (IASR 36: 26-27, 2015). The number of NoV outbreaks increased from October to November and continued until the following spring (Fig. 4 in p. 3). During the 2015/16 season, 425 such outbreaks were reported (575 outbreaks in the 2014/15 season). Among them, 108 (25%) were suspected to be foodborne, and 242 (57%) person-to-person transmission-related. Suspected places of infection were, in descending order, nursery school, restaurant, primary school and nursing home for the elderly. NoV GII.4 was associated with 121 outbreaks (28%) and GII.17 with 112 outbreaks (26%) (Table 2 in p. 3).

Food poisoning statistics managed by MHLW

Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) maintains food poisoning statistics (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html; IASR 32: 352-353, 2011). During the 2014/15 season, there were 471 NoV-related food poisoning events with 14,112 patients; during the 2015/16 season, there were 280 such events with 8,093 patients (as of December 1, 2016). The 2014/15 season experienced a large food poisoning outbreak that resulted in 576 patients. During these two seasons, 560 outbreaks occurred in restaurants (75%), 59 in hotels (8%) and 48 through catering service (6%).

Preventive measures and challenges

For preventing food poisoning and infection, information regarding gastroenteritis trends and laboratory information of NoV are indispensable. Every year, MHLW issues a notice, “On enhancing preventive measures to be taken against norovirus during gastroenteritis season”. For the 2016/17 season, MHLW published on November 22, 2016 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000143835.pdf>) and again on December 21, 2016 (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/dl/161222-01.pdf).

As NoV detections and NoV outbreaks occur throughout the year (Fig. 1 in p. 1 & Fig. 4 in p. 3), continuous management of hygiene measures are necessary. To prevent contamination of foods by food handlers, hand washing, proper clothing and use of gloves and other standard hygiene measures should be implemented at food handling sites (IASR 33: 137-138 & 334-335, 2012). Health condition of food handlers should be strictly monitored by means of periodic health checks (IASR 34: 265-266, 2013). For the early detection of the source of a food poisoning event and implementation of control measures, MHLW issues a notice “On prevention and investigation of norovirus-associated food poisoning incidents” Sei-Shoku-Kan: no. 1124 (1), November 24, 2016; <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000143826.pdf>.

The MHLW's master plan identified the development of a NoV vaccine as a high priority (MHLW, notification number 121, 2014; see http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/index.html). For the development of effective vaccines, pathogen information obtained through NESID is essential.

Rapid report (“Flash report”) of gastroenteritis viruses for the 2016/17 season (as of December 26, 2016):

Among the 209 NoV detections from pediatric gastroenteritis cases so far reported, the majority was NoV GII, including 43 cases of GII.2 and 21 cases of GII.6 (Table 1 in p. 3). Relative to the previous season, there was a remarkable increase in detections of GII.2 (see pp. 17, 18 & 19 of this issue). Among 157 outbreaks reported based on the outbreak summary report, 74 (47%) were associated with NoV GII.2 (Table 2 & Fig. 4 in p. 3). Common suspected place of infection was nursery school, primary school and preschool. NoV detection data can be found at <http://www.nih.gov/niid/en/iasr-noro-e.html>.

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 Infectious Diseases, 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.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111