総説

ノロウイルスの流行と遺伝子型

The Circulatory Dynamism of Norovirus and Impact to Immunity

左近直美^{*1,†}・駒野 淳^{*2}

(^{*1}大阪府立公衆衛生研究所 感染症部ウイルス課, ^{*2}名古屋医療センター統括診療部臨床検査科)

Naomi SAKON^{*} and Jun KOMANO^{*}

(^{*1} Department of Infectious Diseases Division of Virology, Osaka Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025;

^{*2} Department of Clinical Laboratory, Nagoya Medical Center, 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 460-0001;

[†] Corresponding author)

1. はじめに

ノロウイルスは1972年にウイルス性下痢症の原因として同定され³³⁾, 世界的に流行している^{1, 45)}. 疫学情報の積み重ねにより, ノロウイルスはヒトの全年齢層に感染すること²⁷⁾, 再感染を認めること^{60, 61)}, 接触感染, 飛沫感染, 空気感染という多様な感染ルートを持つこと^{34, 35, 50)}, 食中毒⁵⁶⁾の原因になることなどがわかっている. 遺伝子の変異によって生じた変異株が大規模な世界的流行を引き起こしている^{21, 36, 44)}. 実用レベルでの培養には成功しておらず, ウイルスの生化学的性状, 受容体, 宿主免疫など未解明な点が多く残されており, それが効果的な感染対策のハードルとなっている.

ノロウイルスはCaliciviridae (カリシウイルス科)に属する. カリシウイルス科には*Norovirus*, *Sapovirus*, *Vesivirus*, *Lagovirus*, *Nebovirus*属²⁾が含まれる. カリシウイルス科には多岐にわたる宿主が報告されており, *Norovirus*属と*Sapovirus*属がヒトに胃腸炎を引き起こす. *Norovirus*属にはノーウォークウイルス種のみが属しており, 一般的に使用されているノロウイルスは分類学のうえではノーウォークウイルスが正しい種名である.

ノロウイルスはGenogroup I~V (GI~GV)に分類される五つの遺伝子グループが存在し, GI, GII, GIVはヒト, GIIIはウシ, GVはマウスから検出される. GIは9種類, GIIは22種類, GIIIは2種類の遺伝子型に分類され, Genogroupの後ろにドットと数字で表記される³⁷⁾. たとえば, GIIの遺伝子型4の場合GII.4となる. 2015年以前は国内表記にスラッシュとドットが混在していた

が, 現在はドットに統一された. 一部では遺伝子型の番号が不一致のものが存在するので, 注意が必要である. 例として, 近年流行しているGII.17はGII/11と表記され, 逆にGII/17はAlphatronタイプと言われるウイルスでGIVに分類されている. 以下のサイトで遺伝子型比較ができるので参照されたい. <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pt4274a.gif>

ノロウイルスは1本のプラス鎖RNAをゲノムとし, その中に三つのORFを持つ(図1). ORF1にはRNAポリメラーゼなどのウイルス複製に必要な各種酵素蛋白質がコードされている. ORF2にはウイルス構造蛋白質VP1が, ORF3には同じくVP2がコードされている. 遺伝子型が異なるウイルス株間での組換えウイルスは

図1. ノロウイルスのゲノム構造図

ノロウイルス属は約7.7 kbの(+)一本鎖RNAを遺伝子とする. 三つのオープンリーディングフレーム(ORF)を持ち, 5'末端にはVPgを有している. ORF1は各種非構造蛋白質を, ORF2とORF3は構造蛋白質VP1とVP2をコードする. ウイルス由来のプロテアーゼ(Pro)によってORF1の産物は六つの蛋白質を作り出す. 同じGenogroupに属する異なる遺伝子型のウイルス株間でORF1とORF2の間で組み換えが起きる. POL*(RNA dependent RNA polymerase)とVP1**のゲノム領域それぞれに遺伝子型分類がある. p48 (NTPase), p22 (VPg), Pro (protease), nt は Norwalk virus (Hu/NoV/Norwalk/1968/US, GeneBank Accession number M87661)に基づく.

[†]連絡先

^{*1} ☎ 537-0025 大阪市東成区中通1-3-69

^{*2} ☎ 460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1

ORF1とORF2の間で起こることが多い⁴⁸⁾。したがって、ウイルス株の遺伝子型はORF1のRNAポリメラーゼ領域により実施される遺伝子型(P)と、VP1によって決定される遺伝子型の両遺伝子型を表記し、GII.P17.GII.17のように表記する。

2. ノロウイルス感染

疫学：ノロウイルスは冬期を中心に流行し、毎年約7億人（世界人口の約1割）がノロウイルスによる急性ウイルス性胃腸炎を罹患すると推定された⁸⁾。日本では正確なノロウイルスによる急性胃腸炎患者数は把握されていないが、食中毒における2011～2015年の全国統計から推定される患者数は年平均12,861人である。ヒト-ヒト感染による集団発生の患者数は大阪府における同期間の年平均患者報告数7,807人をもとにすると、日本では年に11～12万人と推計される。ノロウイルス感染患者はこれらの合計に加え、小児の散発性胃腸炎や有症苦情等もあるため毎年数十万人に上るのではないかと推定される。典型的な症状は嘔吐、下痢、吐き気、腹痛、発熱で、数日で回復する。WHOが定義する下痢症の基準（水様便か通常よりも緩い便が1日3回以上）を満たさないノロウイルス感染者も多いと指摘されている³⁵⁾。したがって、ノロウイルス感染者は統計以上に存在すると思われる。2006～2015年の厚生労働省の死因基本分類に基づく統計では、腸管感染症による死亡者数は年間2,000人強で、ウイルス性胃腸炎はそのうち2～3%を占める。その中でノロウイルスが死亡原因と報告される死亡者数は年間数十名である（図2）。米国ではノロウイルスを原因とする死亡者数は年間510～800人と推計されており、人口比から推定すると日本では200～320人程度となる。高齢者では誤嚥性肺炎などを引き起こし、間接的な死亡の原因になる。感染伝播力が強く、高齢者福祉施設や保育施設等での集団発生がしばしば報告される。遺伝子型

別では、GII.4が最も検出頻度が高い（下記に詳述）。

病理：ボランティアによる臨床研究で得られた感染者における小腸バイオプシーの病理解析では、ノロウイルス感染により小腸微絨毛の扁平化が確認されている。しかし、バイオプシーで得た小腸上皮細胞中にウイルス粒子は観察されなかった⁶⁵⁾。病原性の観点からは、GII.4がほかの遺伝子型に比べて有症期間が長いと指摘されている⁶⁰⁾。

感染：10～1,000個のウイルス粒子で感染が成立する^{4, 68)}。受容体は同定されていない。組織血液型抗原とノロウイルス遺伝子型の間に結合親和性の関係が報告されている。組織血液型抗原が分泌されない非分泌型のヒトではノロウイルスGL1は感染しない^{30, 38)}。しかし、非分泌型のヒトにGL1以外のノロウイルスは感染する⁵⁷⁾。非分泌型に対して、分泌型の組織血液型抗原を持つヒトではノロウイルス感染頻度は有意に高くなる^{18, 40)}。したがって、組織血液型抗原はノロウイルス受容体ではなく、ウイルス遺伝子型によって異なる感染感受性を与える宿主因子であると考えられる。ウイルスの排泄は6カ月齢までと高齢者および免疫不全や慢性疾患患者では長期化する^{15, 25, 49, 67, 73)}。

不顕性感染：小児において繰り返し感染しているが症状を呈さない不顕性ノロウイルス感染が認められている^{12, 58, 60)}。また、成人においても不顕性感染は認められている^{5, 7, 51)}。われわれの独自の調査においても、繰り返しノロウイルス感染が検出された幼児において顕性、不顕性感染のいずれも認められた。言い換えると、1個体で両方の臨床像を呈する可能性を示唆する。獲得した抗体によって症状が抑えられるとすれば、ウイルスの排泄量（ウイルス複製）が抑制されてよいはずであるが、不顕性感染におけるウイルス排泄量が発症者と同程度であることから、ウイルス増殖を許容しつつも発症を防御する未知のメカニズムが存在すると考えられる⁶⁴⁾。

免疫：ノロウイルス感染により遺伝子型特異的な防御免疫が誘導される。ボランティアにおける臨床研究では、ノロウイルス感染で誘導された免疫は同一遺伝子型のウイルスに対して約6カ月間再感染を防御できることが示された³¹⁾。再感染時には、過去に感染したノロウイルス遺伝子型に対する特異的IgAが速やかに誘導される⁵⁴⁾。しかし、異なる遺伝子型のノロウイルス感染は防御できない⁵⁹⁾。

われわれの疫学研究によると、出生後6年間観察を持続した小児では8回に上るノロウイルス感染エピソードを認めた。そのうち同一遺伝子型による再感染は3回認められ、その間隔は23～46カ月であった。この結果は、遺伝子型特異的免疫は約2年持続する可能性を示唆する。ヒト集団の疫学調査でも同様の結果を得ている⁶¹⁾。再感染で検出されたウイルス株は前に感染した株とVP1の5'末端約300ntに4%の不一致を認めたことから、再感染は抗原性の変異を伴っている可能性もある（Sakon投稿

図2. 死因基本分類に基づくウイルス性腸管感染症による死亡における原因別割合
厚生労働省の疾病、傷害および死因統計分類年次別死亡数データより作成。

中)。したがって、免疫が持続する期間はより長いかもしれない。世界的流行を見せている GII.4 も数年おきに流行株は変遷し、その VP1 における B 細胞エпитープには変異が認められる。つまり、ノロウイルスに対する獲得免疫は、遺伝子型特異的ではなくウイルス株特異的と認識すべきかもしれない⁶⁴⁾。

3. ノロウイルスの流行と遺伝子型

世界的な流行株：30 以上に上る遺伝子型が存在するなか、GII.4 は過去 20 年以上にわたってノロウイルス流行の主要な遺伝子型となっており、変異株の出現に伴って世界的な大流行を引き起こしている^{1, 14, 22, 61, 62)}。GII.4 変異株は 2～3 年おきに出現し、集団免疫を回避するように B 細胞エпитープに変異を伴っている^{13, 23, 26, 47)}。また、変異が組織血液型抗原への親和性の変化を伴うことも流行する要因の一つと思われる¹¹⁾。

長期間の系統的な流行調査：ノロウイルスに対する免疫の持続および多様な遺伝子型に対する交差免疫性を明らかにするため、われわれは長期間にわたる自然感染事例の系統的調査を実施した。大阪府では三つの系統だった感染性胃腸炎調査が実施されている。一つは感染症発生動向調査に基づき、府内 18（平成 28 年度）の病原体定点病院から散発性胃腸炎と診断された症例における病原体検索、二つめは「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 人以上の患者発生事例、三つめ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。上記の 3 系統から得られた症例を年齢に基づき 4 グループに分類した。グループ A は年齢を 0～14 歳の散発性胃腸炎症例、グループ B は 0～14 歳の集団発生事例、グループ C は 15～64 歳の食中毒事例、グループ D は 65 歳以上で集団発生事例である。各グループにおけるノロウイルス遺伝子型を年度別に解析すると、グループ A、C および D では GII.4 が常に主要な遺伝子型であった。しかし、グループ B では流行の主要な遺伝子型がシーズンによって異なることがわかった（図 3）。これは、幼少期の集団生活において多様な遺伝子型のノロウイルスに暴露されることを意味する。保育所や小学校等では遺伝子型特異的に集団免疫が存在し、その免疫は次のシーズンに同じ遺伝子型の流行を阻止することができる。GII.4 は小児集団において新型の出現した 2006/07 と 2012/13 シーズンのみ主要な遺伝子型となっていた。しかしながら、グループ B の構成年齢を細分化し同様の解析を実施すると、2 歳までは集団の流行遺伝子型ではなく GII.4 が主要であることがわかった。以上より、乳幼児期には両親からの感染機会が

図 3. 異なるヒト集団における流行シーズン別ノロウイルス遺伝子型検出頻度
2006/07(06/07) から 2012/13(12/13) までの各流行シーズンに検出されたノロウイルス遺伝子型の割合を四つの異なるヒト集団（グループ A～D、本文参照）ごとに記す。各グラフ下の数字 (N) は症例数もしくは事例数。

多く、高齢者施設では外部からの持ち込みが主たる要因であることから、グループAとグループBの2歳未満、グループDは成人層に広く流行しているGII.4が主要な遺伝子型となることが推察された。人口構成比で成人層は最も高く、GII.4未感染者が多いため、GII.4の流行が遷延すると考えられる。そして、GII.4に対する集団免疫を回避する新たな変異株が蔓延する^{19,20)}。また、集団発生時の経過表より有症期間を年齢別に解析すると、年齢と有症期間に逆相関関係があることが示された。

以上より、ノロウイルスに対して遺伝子型特異的な集団免疫が存在し、2~3年は同一の遺伝子型によるノロウイルス流行を抑止できること、幼少期に多様な遺伝子型の暴露を受け、獲得免疫が年齢とともに増強されることで有症期間の短縮につながることが推察された⁶¹⁾。この知見は、前述の小児例の追跡調査で得られた知見とよく一致する。これらの疫学データから^{19, 61)}、われわれはノロウイルスの遺伝子型と免疫の関係をもとにノロウイルスの環境サイクルが図4のようであると理解している。

GII.17の出現: ノロウイルス遺伝子型GII.17 (旧GII.11) は報告のまれな型であったが、2014年12月~2015年3月にかけて全国の食中毒事例から検出が相次いだ。国への食中毒の届け出にはノロウイルス遺伝子型を報告する必要はなく、また病原微生物検出情報に食中毒事例を積極的に登録していないため、流行している遺伝子型の正確な状況は把握できない。今般「食中毒対策の推進について」(平成28年4月1日生食監発0401第1号)において塩基配列の決定を行い報告することが通知されたので、分子疫学情報が充実すると期待される。遺伝学的には、GII.17は二つのsub-clusterが流行しており、それぞれKawasaki308とKawasaki323が代表株である。前者や中国山東省での流行株Guangzhou41621が属する系統が世界的に検出されている^{42, 46)}。両系統は過去に

図4. ノロウイルスの循環と免疫の関係

ノロウイルスに対する免疫の獲得と流行する遺伝子型の関係を示す。幼少期の集団生活において、多くの遺伝子型に繰り返し暴露を受け一定の免疫力を獲得すると考えられる。しかし、これらの免疫から回避できる変異を獲得したGII.4が成人を中心に世界的な流行を繰り返す。乳幼児は成人で流行するウイルス株に影響を受けやすい。

検出されたウイルス株に比べてVP1のB cellエピトープに多くの変異が認められる。Kawasaki308系統は変異に加え2塩基の挿入があり、これが流行した要因かもしれない。一方、感染症サーベイランスシステムNESID (National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease)に収載されている国内散発性胃腸炎における病原体検出情報によると、2014年10月から2016年3月までの間にノロウイルス933件が報告されており、そのうちGII.17は56件(6%)であった。なお、大阪府における2015年度GII.17検出状況は小児の散発性胃腸炎で3.9% (2/51症例)、食中毒事例では39.5% (15/38事例)であった。GII.17が食中毒事例に高い割合を占める一方、小児散発性胃腸炎での検出率が低い理由は不明である。

4. 感染経路

ノロウイルスの感染防御において、ウイルスの生活環とヒトへの感染経路を理解し、感染経路を遮断することが必要である。しかしながら、ノロウイルスの感染経路は多様で、高い環境抵抗性を持ち、少量のウイルスで発症する^{4, 70)}ことから、感染制御は困難を極めている。

複製サイクル: 培養系が確立していないため、細胞レベルにおけるヒトノロウイルスの生活環はほとんど解明されていない。近年、血液型抗原を産生する腸内細菌と共感染させることで、マウスノロウイルスやヒトノロウイルスがBリンパ球で増殖することが報告された。これは感染に宿主の血液型抗原を必ずしも要しないこと、粘膜バリアを突破して細胞内に侵入する必要があることを示唆している³²⁾。しかし、培養系としてはまだ改善の余地がある。RNAを細胞導入すると限定的であるが複製が認められることから、培養系が構築できない理由はウイルスの吸着~侵入過程に制限因子があるのかもしれない^{16, 55, 69)}。近縁のマウスノロウイルスの培養によってゲノムの翻訳および複製の分子機構の解明はある程度解明された^{17, 28, 68, 71)}。細胞内で脱殻した後、ウイルスゲノムの5'末端のVPgが宿主細胞に翻訳開始因子として認識され翻訳が始まり、ウイルスのRNAポリメラーゼによってゲノムが増幅される²⁸⁾。複製されたゲノムはVP1とVP2からなるカプシドにパッケージされるが、その過程とそれに続くウイルス放出ステップはほとんどわかっていない。

ヒトへの感染経路: ノロウイルスはヒトに経口感染する。水系を汚染するとカキをはじめとする二枚貝に取り込まれる。これを生で摂食するとヒトに感染する。感染の様式には汚染二枚貝、水あるいは二次的に汚染された食品の喫食によるもののほか、汚染された環境に触れた手指からの接触感染、嘔吐物中のノロウイルスの暴露による飛沫感染がある。環境中で感染性が安定に保持されるため、粉塵(空気)感染も起こしうる。

食中毒: 2005年以降の食中毒統計によると、ノロウイルスを原因とする食中毒患者数が最も多く、年間1万

図5. 2005～2015年の年別食中毒原因物質別の患者数
厚生労働省食中毒統計より集計.

表1. 大規模食中毒事例—2003～2015年

発生年月	発生場所 所在県	病因物質	喫食者数	患者数	原因施設	原因食品
2012/12	広島県	ノロウイルス	不明	2,035	仕出屋	不明 (12/10, 11, 12に製造された弁当)
2006/12	奈良県	ノロウイルス	4,137	1,734	仕出屋	不明 (仕出し弁当)
2011/2	北海道	サルモネラ属	2,758	1,522	学校-給食施設-共同調理場	ブロッコリーサラダ
2012/12	山梨県	ノロウイルス	3,775	1,442	仕出屋	12月11日, 12日に調理提供された弁当
2014/1	静岡県	ノロウイルス	8,027	1,271	製造所	平成26年1月13日に製造された食パン
2015/12	愛知県	サルモネラ属	3,926	1,267	仕出屋	不明 (12月7日の弁当)
2010/1	岡山県	ノロウイルス	3,092	1,197	仕出屋	不明
2007/9	静岡県	サルモネラ属	9,844	1,148	仕出屋	不明 (仕出し弁当)
2011/12	大阪府	ウェルシュ菌	2,569	1,037	その他	原因施設が調整した給食
2007/1	鳥取県	ノロウイルス	5,421	864	学校-給食施設-共同調理場	かみかみ和え (推定)

厚生労働省食中毒統計より集計.

人前後である (図5). 患者数が増加している年はGII.4の新型が出現した年であるが, 2015年の増加はGII.17の出現が要因かもしれない. 2003～2015年の間で全国から報告された食中毒の患者数が多い10事例 (2003～2015年) のうち, ノロウイルスを原因とするものは6事例を占める (表1). 学校給食でノロウイルスが原因となる食中毒の発生は2010年を除くすべての年で報告されている (図6).

水を原因とするアウトブレイクの発生も国内外問わず発生している. 2016年に起こったスペインのミネラル

ウォーターを原因とする集団食中毒では4,000人以上が発症した. このほか, 海外では冷凍イチゴやレタスなどの非加熱用食材が原因となった大規模な食中毒が発生している^{9, 29)} (<http://www.cspinet.org/foodsafety/IAFP-Poster.pdf>).

食品衛生管理: 食品提供の場では食品の一次汚染, 調理従事者による二次汚染が想定される. ノロウイルスに汚染された二枚貝^{41, 43)} による食中毒はよく知られているが, ノロウイルスに感染した調理人による二次汚染事例は事例数, 患者数ともに多い²⁴⁾. 特に不顕性感染者

図6. 学校給食の年別食中毒事例におけるノロウイルスの事例数と患者数（日本スポーツ振興センターまとめより作成）

からの食品汚染は問題である^{7, 52)}。

ノロウイルス胃腸炎が発生した場合、環境の汚染が次の発生原因となりうる⁵³⁾。ノロウイルス陽性者が利用したトイレを起点とするものや嘔吐物による環境汚染である。ノロウイルスは環境中で物理的に比較的安定で、長期間感染力を維持する。地下水へのノロウイルス添加実験では、少なくとも61日間は感染性が維持されていた。さらに、RNase（RNAを分解する酵素）添加によって粒子中のRNAを検出する方法では、3年以上経ってもウイルスが検出されており、ノロウイルス粒子の水環境における安定性が示されている⁶⁶⁾。

嘔吐：嘔吐物が感染拡大の原因となることはよく知られている。ボランティアでの四つの臨床研究で得られた嘔吐に関する検証データが報告された³⁵⁾。嘔吐はノロウイルス感染者の40～100%で認められ、下痢症状の有無で胃腸炎症状を定義するとノロウイルス感染を見逃す危険性がある。嘔吐物中のウイルスは平均 1.7×10^8 genomic equivalent copies (GEC)あり、重大な環境汚染源となる。しかし、反復する嘔吐における嘔吐物中のノロウイルス量について詳細に検討したデータはない。

集団施設にて嘔吐があった場合、周囲の人への暴露リスクを低減させる意味で、素早くその場から離れるよう指示することが肝要である。周囲にいた人は必ず暴露されていると考え、2日以内に施設利用者および従業員の発症を想定し、対応を考えておくことが必要である。嘔吐物の処理が不適切であった場合は数日にかけて患者が発生する。

5. 社会的インパクトと対策

ノロウイルス感染症による世界的な社会経済的損害が初めて試算された⁸⁾。ノロウイルス胃腸炎に毎年7億人が罹患し、22万人が死亡していると推定され、ノロウイルス感染症の対策に要する医療費は年間42億ドル（約4,250億円）と試算された。さらに、罹患のための欠勤や看護、生産性の低下などの社会的な損失は603億ドル（約6.1兆円）と試算されている。一人あたりにかか

る医療費は600円程度であるが、社会経済的損失額は9,000円程度となる。これまでワクチン施策は死亡率あるいは重症度の高い疾病に対して優先的に講じられてきたが、この数字が示されたことにより、社会経済的リスクを軽減するためにノロウイルスワクチンの創製が重要なミッションだという認識が共有された。

ワクチン開発における課題：現在開発中のワクチンはウイルス様中空粒子(Viral-like protein; VLP)を抗原として免疫を付与するもので、臨床試験が行われているワクチンはGL1とGII.4の2価ワクチンを筋肉内接種する^{3, 6, 10, 72)}。ウイルス様中空粒子は培養ができないノロウイルスでもワクチン抗原として大量に調整することが可能である。しかし、ワクチンには課題も存在する。一つ目は評価系である。ノロウイルスは培養できないうえ、ヒトにおけるノロウイルス感染を再現する動物モデルも構築されていないため、ワクチンが賦与する免疫を生物学的に評価することができない。ヒトでの臨床試験に進んだ場合には、ワクチン効果を判定するために長期間のコホート研究が必要となるため、開発期間が著しく長くなる恐れがある。二つ目は遺伝子型である。過去の流行からGII.4対策が優先され、抗原にGII.4が選択されてきた。一方、ノロウイルスに対する免疫は遺伝子型特異的あるいはウイルス株特異的と考えられている。ノロウイルスには多くの遺伝子型が存在し、実際にGII.17の流行が顕在化した今、多様な遺伝子型に対応することが望まれる。三つ目はワクチン誘導免疫の持続力である。自然感染で誘導されるノロウイルスに対する免疫は、長くても数年程度しか持続しない。ワクチンで十分に長い間、防御免疫を持続させることができるかは未知数である。四つ目は変異である。ノロウイルスは変異しやすい。世界的なノロウイルス流行を引き起こしたウイルスは、過去に流行したウイルスに対する集団免疫から逃れる変異を獲得している。したがって、ワクチンで誘導された免疫に対しても容易に抵抗性のウイルス株が出現してワクチンが無効化されるリスクがある。

高齢者施設等における対応：施設においては10月から3月のノロウイルス流行期は、トイレの清掃に次亜塩素酸ナトリウムを使用し、清掃回数を増やすことが望ましい。手すり、ベッド柵、照明のスイッチなど手の接触が多い場所についても次亜塩素酸ナトリウムによる拭き掃除と水拭きが望ましい³⁹⁾。仕切りカーテンは手がよく触れる場所であるが、清拭による消毒を実施しにくい。ため、洗濯を行う。冬期は洗濯の実施日を決めておくのがよい。

施設内で発症者を認めた場合は、発症者のトイレ管理がポイントとなる。トイレの共有を避けるのが肝要である。個室管理は施設スタッフにとっては管理しやすいが、発症者にとってストレスにならないよう配慮が必要である。食事を個室管理で行う必要はなく、食事の席で対面とならないよう背向かいに座るなど配置し、嘔吐に

よる感染のリスクを減らすとよい。施設職員については、症状がなければ就業を制限する必要はないと考える。冬期に嘔吐があった場合、その場にいた人については暴露を受けたと考え、暴露後1日において発症すると予測して事前に対応を考えておくといふ。

食品関係者における対応: ノロウイルスによる食品汚染は前出のように調理従事者によることがしばしば原因とされ、調理従事者の便からノロウイルスが検出されることが多い。調理関係者の健康管理が重要であることは周知のことであるが、ノロウイルスの問題点是不顕性感染あるいは回復後のウイルス陽性期間内に現場復帰することにある^{7, 24, 52)}。現在、不顕性感染のリスクは明らかになっていない。国内の調査では食中毒発生に関与のない調理従事者便を検査し、20/159 (12.3%)がノロウイルス陽性であった⁵¹⁾。われわれも独自に自覚症状の有無、家族の健康状態、ノロウイルス検査を定期的に行い、不顕性感染の実態調査を実施中である。現在、不顕性感染のリスクは明らかになっていないが、調理従事者におけるノロウイルス対策として同居家族における健康状態の把握は重要かもしれない。家族に嘔吐、下痢症状があった場合は、ノロウイルス感染のリスクがあるため、無症状でも便のウイルス検査を実施するのがよい。ノロウイルスの潜伏期を考慮すると、家族発症の翌日以降に発症あるいはウイルスを排泄することが考えられるため、検体採取時期を考慮しなければならない。定期検査の実施が調理施設におけるノロウイルス食中毒防止に与える効果については十分なエビデンスが蓄積されていない。

感染者の現場復帰については、一般的に遺伝子検査法でノロウイルス陰転化をもって認められている。遺伝子検査でノロウイルスゲノムが何コピー以下になればヒトに感染・発症を引き起こさないかは明確ではない。ウイルスのクリアランスに関する詳細な解析ができれば、職場復帰の新たな指標が提示できると考えられる。

迅速診断: イムノクロマト (IC) 法によるノロウイルス感染の迅速診断は3歳未満および65歳以上にのみ保険適用であり、診断以外に用いてはならない。対象以外の年齢では混合診療となるため、検査を受けられない。また、職場復帰のために使用することは、診断薬としてのキット本来の使用目的から外れる。国内でノロウイルス感染の迅速診断キットを製造販売しているのは5社である。しかし、遺伝子型によってキット間で検査感度の差が認められる。GII.17に対する検査感度は臨床検体を用いて十分に評価されているとは言えない。しかし、発症期でウイルス排泄量が非常に高い場合は検出が可能である⁶³⁾。

6. 最後 に

ノロウイルスによる急性胃腸炎は大きな社会問題となっている。ワクチンだけでなく抗ウイルス薬の開発も

進んでいる一方、基礎的な研究のいっそうの発展が求められる。ノロウイルスの感染制御対策は経験に基づいて手探りで進められてきたが、科学的な根拠が乏しいことも否定できない。われわれは長期にわたる疫学調査によりノロウイルスの流行、遺伝子型、そして免疫について理解を深めることができた。今後もこれを継続するとともに、基礎的なウイルス学的研究や疫学解析によりノロウイルスの病原性、宿主免疫、生活環、不顕性感染の実態などを解明し、科学的根拠に基づいた感染対策への提言につなげられるよう研究に邁進したい。

文 献

- 1) Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., et al: Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, **14**, 725-730 (2014).
- 2) Alkan, F., Karayel, I., Catella, C., Bodnar, L., Lanave, G., et al: Identification of a Bovine Enteric Calicivirus, Kirklareli Virus, Distantly Related to Neboviruses, in Calves with Enteritis in Turkey. *J. Clin. Microbiol.*, **53**, 3614-3617 (2015).
- 3) Atmar, R. L., Bernstein, D. I., Harro, C. D., Al-Ibrahim, M. S., Chen, W. H., et al: Norovirus Vaccine against Experimental Human Norwalk Virus Illness. *New Engl. J. Med.*, **365**, 2178-2187 (2011).
- 4) Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, et al: Determination of the 50% human infectious dose for Norwalk virus. *J. Infect. Dis.*, **209**, 1016-1022 (2014).
- 5) Ayukekbong, J.A., Fobisong, C., Tah, F., Lindh, M., Nkuo-Akenji, T. and Bergstrom, T.: Pattern of circulation of norovirus GII strains during natural infection. *J. Clin. Microbiol.*, **52**, 4253-4259 (2014).
- 6) Baehner, F., Bogaerts, H. and Goodwin, R.: Vaccines against norovirus: state of the art trials in children and adults. *Clinical microbiology and infection. Clin. Microbiol. Infect.*, 2016 Apr 26. pii: S1198-743X(16)00015-X. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.023. (2016).
- 7) Barrabeig, I., Rovira, A., Buesa, J., Bartolome, R., Pinto, R., et al: Foodborne norovirus outbreak: the role of an asymptomatic food handler. *BMC Infect. Dis.*, **10**, 269 (2010).
- 8) Bartsch, S. M., Lopman, B. A., Ozawa, S., Hall, A. J. and Lee, B. Y.: Global economic burden of norovirus gastroenteritis. *PLoS ONE*, **11**, e0151219 (2016).
- 9) Bernard, H., Faber, M., Wilking, H., Haller, S., Hohle, M., et al: Large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis associated with frozen strawberries, Germany, 2012. *Euro. Surveill.*, **19**, 20719 (2014).
- 10) Bernstein, D. I., Atmar, R. L., Lyon, G. M., Treanor, J. J., Chen, W. H., et al: Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults. *J. Infect. Dis.*, **211**, 870-878 (2015).
- 11) Boon, D., Mahar, J. E., Abente, E. J., Kirkwood, C. D., Purcell, R. H., et al: Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. *J. Virol.*, **85**,

- 8656–8666 (2011).
- 12) Bucardo, F., Nordgren, J., Carlsson, B., Kindberg, E., Paniagua, M., et al.: Asymptomatic norovirus infections in Nicaraguan children and its association with viral properties and histo-blood group antigens. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **29**, 934–939 (2010).
- 13) Bull, R. A., Eden, J. S., Rawlinson, W. D. and White, P. A.: Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog.*, **6**, e1000831 (2010).
- 14) Bull, R. A., Tu, E. T., McIver, C. J., Rawlinson, W. D., White, P. A.: Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 327–333 (2006).
- 15) Capizzi T., Makari-Judson G., Steingart R. and Mertens W. C.: Chronic diarrhea associated with persistent norovirus excretion in patients with chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *BMC Infectious Diseases*, **11**, 131 (2011).
- 16) Chang, K. O., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G., King, A. D. and Green, K. Y.: Stable expression of a Norwalk virus RNA replicon in a human hepatoma cell line. *Virology*, **353**, 463–473 (2006).
- 17) Chaudhry, Y., Nayak, A., Bordeleau, M. E., Tanaka, J., Pelletier, J., et al.: Caliciviruses differ in their functional requirements for eIF4F components. *J. Biol. Chem.*, **281**, 25315–25325 (2006).
- 18) Currier, R. L., Payne, D. C., Staat, M. A., Selvarangan, R., Shirley, S.H., et al.: Innate Susceptibility to Norovirus Infections Influenced by FUT2 Genotype in a United States Pediatric Population. *Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **60**, 1631–1638 (2015).
- 19) Debbink, K., Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F. and Baric RS.: Norovirus immunity and the great escape. *PLoS Pathog.*, **8**, e1002921 (2012).
- 20) Debbink, K., Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., Costantini V., Beltramello, M., et al.: Emergence of new pandemic GII.4 Sydney norovirus strain correlates with escape from herd immunity. *J. Infect. Dis.*, **208**, 1877–1887 (2013).
- 21) Debbink, K., Lindesmith, L. C., Ferris, M. T., Swanstom, J., Beltramello, M., et al.: Within Host Evolution Results in Antigenically Distinct GII.4 Noroviruses. *J. Virol.*, **88**, 7244–7255 (2014).
- 22) Eden, J. S., Hewitt, J., Lim, K. L., Boni, M. F., Merif, J., et al.: The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology*, **450–451**, 106–113 (2014).
- 23) Eden, J. S., Tanaka, M. M., Boni, M. F., Rawlinson, W. D. and White, P. A.: Recombination within the pandemic norovirus GII.4 lineage. *J. Virol.*, **87**, 6270–6282 (2013).
- 24) Franck, K. T., Lisby, M., Fonager, J., Schultz, A. C., Bottiger B., et al.: Sources of Calicivirus contamination in foodborne outbreaks in Denmark, 2005–2011—the role of the asymptomatic food handler. *J. Infect. Dis.*, **211**, 563–570 (2015).
- 25) Furuya, D., Kuribayashi, K., Hosono, Y., Tsuji, N., Furuya, M., et al.: Age, viral copy number, and immunosuppressive therapy affect the duration of norovirus RNA excretion in inpatients diagnosed with norovirus infection. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **64**, 104–108 (2011).
- 26) Giammanco, G. M., De Grazia, S., Terio, V., Lanave, G., Catella, C., et al.: Analysis of early strains of the norovirus pandemic variant GII.4 Sydney 2012 identifies mutations in adaptive sites of the capsid protein. *Virology*, **450–451**, 355–358 (2014).
- 27) Glass, R. I., Parashar, U. D. and Estes, M. K.: Norovirus gastroenteritis. *New Engl. J. Med.*, **361**, 1776–1785 (2009).
- 28) Goodfellow, I.: The genome-linked protein VPg of vertebrate viruses—a multifaceted protein. *Curr. Opin. Virol.*, **1**, 355–362 (2011).
- 29) Hall, A. J., Wikswo, M. E., Pringle, K., Gould, L. H. and Parashar, U. D.: Vital signs: foodborne norovirus outbreaks—United States, 2009–2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **63**, 491–495 (2014).
- 30) Hutson, A. M., Atmar, R. L., Graham, D. Y. and Estes MK.: Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J. Infect. Dis.*, **185**, 1335–1337 (2002).
- 31) Johnson, P. C., Mathewson, J. J., DuPont, H. L. and Greenberg, H. B.: Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J. Infect. Dis.*, **161**, 18–21 (1990).
- 32) Johnes, M. K., Grau, K. R., Costantini, V., Kolawole, A. O., de Graaf, M., et al.: Human norovirus culture in B cells. *Nat. Protocols*, **10**, 1939–1947 (2015).
- 33) Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Dolin, R., Thornhill, T. S., Kalica, A. R. and Chanock, R. M.: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J. Virol.*, **10**, 1075–1081 (1972).
- 34) Kimura, H., Nagano, K., Kimura, N., Shimizu, M., Ueno, Y., Morikane, K. and Okabe, N.: A norovirus outbreak associated with environmental contamination at a hotel. *Epidemiol. Infect.*, **139**, 317–325 (2011).
- 35) Kirby, A. E., Streby, A. and Moe, C. L.: Vomiting as a Symptom and Transmission Risk in Norovirus Illness: Evidence from Human Challenge Studies. *PloS ONE*, **11**, e0143759 (2016).
- 36) Kolawole, A. O., Li, M., Xia, C., Fischer, A. E., Giacobbi, N. S., et al.: Flexibility in surface-exposed loops in a virus capsid mediates escape from antibody neutralization. *J. Virol.*, **88**, 4543–4557 (2014).
- 37) Kroneman, A., Vega, E., Vennema, H., Vinje, J., White, P. A., et al.: Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch. Virol.*, **158**, 2059–2068 (2013).
- 38) Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S., Ruvoen, N., Jiang, X., et al.: Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat. Med.*, **9**, 548–553 (2003).
- 39) Liu, P., Escudero, B., Jaykus, L. A., Montes, J., Goulter, R. M., et al.: Laboratory evidence of norwalk virus contamination on the hands of infected individuals. *Appl. Environ. Microbiol.*, **79**, 7875–7881 (2013).
- 40) Lopman, B. A., Trivedi, T., Vicuna, Y., Costantini, V., Collins N., et al.: Norovirus infection and disease in an

- Ecuadorian birth cohort: Association of Certain Norovirus Genotypes with Host FUT2 Secretor Status. *J. Infect. Dis.*, **211**, 1831–1821 (2015).
- 41) Lowther, J. A., Gustar, N. E., Powell, A. L., Hartnell, R. E. and Lees, D. N.: Two-year systematic study to assess norovirus contamination in oysters from commercial harvesting areas in the United Kingdom. *Appl. Environ. Microbiol.*, **78**, 5812–5817 (2012).
 - 42) Lu, J., Sun, L., Fang, L., Yang, F., Mo, Y., et al.: Gastroenteritis Outbreaks Caused by Norovirus GII.17, Guangdong Province, China, 2014–2015. *Emerg. Infect. Dis.*, **21**, 1240–1242 (2015).
 - 43) Ma, L. P., Zhao, F., Yao, L., Li, X. G., Zhou, D. Q. and Zhang, R. L.: The presence of genogroup II norovirus in retail shellfish from seven coastal cities in China. *Food and Environ. Virol.*, **5**, 81–86, 2013.
 - 44) Mai, H., Jin, M., Guo, X., Liu, J., Liu, N., et al.: Clinical and epidemiologic characteristics of norovirus GII.4 Sydney during winter 2012–13 in Beijing, China following its global emergence. *PLoS ONE*, **8**, e71483 (2013).
 - 45) Mans, J., Armah, G. E., Steele, A. D. and Taylor, M. B.: Norovirus epidemiology in Africa: A Review. *PLoS ONE*, **11**, e0146280 (2016).
 - 46) Matsushima, Y., Ishikawa, M., Shimizu, T., Komane, A., Kasuo, S., et al.: Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. *Euro. Surveill.*, **20**, pii21173 (2015).
 - 47) Moore, M. D., Escudero-Abarca, B. I., Suh, S. H. and Jaykus, L. A.: Generation and characterization of nucleic acid aptamers targeting the capsid P domain of a human norovirus GII.4 strain. *J. Biotechnol.*, **209**, 41–49 (2015).
 - 48) Motomura, K., Yokoyama, M., Ode, H., Nakamura, H., Mori, H., et al.: Divergent evolution of norovirus GII.4 by genome recombination from May 2006 to February 2009 in Japan. *J. Virol.*, **84**, 8085–8097 (2010).
 - 49) Murata, T., Katsushima, N., Mizuta, K., Muraki, Y., Hongo, S. and Matsuzaki, Y.: Prolonged norovirus shedding in infants ≤ 6 months of age with gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **26**, 46–49 (2007).
 - 50) Nazaroff, W. W.: Norovirus, gastroenteritis, and indoor environmental quality. *Indoor Air*, **21**, 353–356 (2011).
 - 51) Okabayashi, T., Yokota, S., Ohkoshi, Y., Ohuchi, H., Yoshida, Y., et al.: Occurrence of norovirus infections unrelated to norovirus outbreaks in an asymptomatic food handler population. *J. Clin. Microbiol.*, **46**, 1985–1988 (2008).
 - 52) Ozawa, K., Oka, T., Takeda, N. and Hansman GS.: Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, **45**, 3996–4005 (2007).
 - 53) Park, G. W., Lee, D., Treffiletti, A., Hrsak, M., Shugart, J. and Vinje, J.: Evaluation of a new environmental sampling protocol for detection of human norovirus on inanimate surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.*, **81**, 5987–5992 (2015).
 - 54) Parra, G. I. and Green, K. Y.: Sequential gastroenteritis episodes caused by 2 norovirus genotypes. *Emerg. Infect. Dis.*, **20**, 1016–1018 (2014).
 - 55) Perry, J. W. and Wobus, C. E.: Endocytosis of murine norovirus 1 into murine macrophages is dependent on dynamin II and cholesterol. *J. Virol.*, **84**, 6163–6176 (2010).
 - 56) Riordan, T., Craske, J., Roberts, J. L. and Curry, A.: Food borne infection by a Norwalk like virus (small round structured virus). *J. Clin. Pathol.*, **37**, 817–820 (1984).
 - 57) Rockx, B. H., Vennema, H., Hoebe, C. J., Duizer, E. and Koopmans, M. P.: Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J. Infect. Dis.*, **191**, 749–754 (2005).
 - 58) Rouhani, S., Penataro, Y. P., Paredes, O. M., Siguas, S. M., Rengifo, T. D., et al.: Norovirus infection and acquired immunity in 8 countries: Results from the MAL-ED study. *Clin. Infect. Dis.*, **62**, 1210–1217 (2016).
 - 59) Ryder, R. W., Singh, N., Reeves, W. C., Kapikian, A. Z., Greenberg, H. B. and Sack, R. B.: Evidence of immunity induced by naturally acquired rotavirus and Norwalk virus infection on two remote Panamanian islands. *J. Infect. Dis.*, **151**, 99–105 (1985).
 - 60) Saito, M., Goel-Apaza, S., Espetia, S., Velasquez, D., Cabrera, L., et al.: Multiple Norovirus Infections in a Birth Cohort in a Peruvian Periurban Community. *Clin. Infect. Dis.*, **58**, 483–491 (2014).
 - 61) Sakon, N., Yamazaki, K., Nakata, K., Kanbayashi, D., Yoda, T., et al.: Impact of genotype-specific herd immunity on the circulatory dynamism of norovirus: a 10-year longitudinal study of viral acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis.*, **211**, 879–888 (2015).
 - 62) Sakon, N., Yamazaki, K., Yoda, T., Tsukamoto, T., Kase, T., et al.: Norovirus storm in Osaka, Japan, last winter (2006/2007). *Jpn. J. Infect. Dis.*, **60**, 409–410 (2007).
 - 63) 左近直美, 加瀬哲男: 新たなノロウイルス流行株に対する迅速体外診断薬の評価. *医学と薬学*, **72**, 1895–1899 (2015).
 - 64) Sakon, N., Kase, T., Motooka, D., Nakamura, S., Komano, J.: An infant with repeated asymptomatic norovirus infections. 第63回日本ウイルス学会, 福岡 (2015).
 - 65) Schreiber, D. S., Blacklow, N. R. and Trier, J. S.: The mucosal lesion of the proximal small intestine in acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *New Engl. J. Med.*, **288**, 1318–1323 (1973).
 - 66) Seitz, S. R., Leon, J. S., Schwab, K. J., Lyon, G. M., Dowd, M., et al.: Norovirus infectivity in humans and persistence in water. *Appl. Environ. Microbiol.*, **77**, 6884–6888 (2011).
 - 67) Siebenga, J. J., Beersma, M. F., Vennema, H., van Biezen, P., Hartwig, N. J. and Koopmans, M.: High prevalence of prolonged norovirus shedding and illness among hospitalized patients: a model for *in vivo* molecular evolution. *J. Infect. Dis.*, **198**, 994–1001 (2008).
 - 68) Taube, S., Kolawole, A. O., Hohne, M., Wilkinson, J. E., Handley, S. A., et al.: A mouse model for human norovirus. *mBio*, **16**, e00450–13 (2013).

- 69) Taube, S., Perry, J. W., McGreevy, E., Yetming, K., Perkins, C., et al.: Murine noroviruses bind glycolipid and glycoprotein attachment receptors in a strain-dependent manner. *J. Virol.*, **86**, 5584–5593 (2012)
- 70) Teunis, P. F., Moe, C. L., Liu, P., Miller, S. E., Lindsmith, L., et al.: Norwalk virus: how infectious is it? *J. Med. Virol.*, **80**, 1468–1476 (2008).
- 71) Thorne, L. G. and Goodfellow, I. G.: Norovirus gene expression and replication. *J. Gen. Virol.*, **95**, 278–291 (2014).
- 72) Treanor, J. J., Atmar, R. L., Frey, S. E., Gormley, R., Chen, W. H., et al.: A novel intramuscular bivalent norovirus virus-like particle vaccine candidate—reactogenicity, safety, and immunogenicity in a phase 1 trial in healthy adults. *J. Infect. Dis.*, **210**, 1763–1771 (2014).
- 73) Tu, E. T., Bull, R. A., Kim, M. J., McIver, C. J., Heron, L., Rawlinson, W. D. and White, P. A.: Norovirus excretion in an aged-care setting. *J. Clin. Microbiol.*, **46**, 2119–2121 (2008).