

＝原 著＝

乳幼児施設におけるノロウイルス 集団感染事例の記述疫学的解析 —臨床症状と感染の特徴—

谷口力夫^{*1,†}・波多野義純^{*1}・本館睦美^{*1}
田中敦子^{*1}・星 旦二^{*2}

(^{*1} 杉並区杉並保健所, ^{*2} 首都大学東京大学院都市環境科学研究科)

(受付: 平成 19 年 6 月 18 日)

(受理: 平成 19 年 11 月 16 日)

Descriptive Epidemiology of Norovirus Outbreaks in Daycare Centers: Clinical Features in Young Children and Characteristics of Norovirus Infection

Rikio TANIGUCHI^{*1,†}, Yoshizumi HATANO^{*1}, Mutsumi MOTODATE^{*1},
Atsuko TANAKA^{*1} and Tanji HOSHI^{*2}

(^{*1} Suginami Public Health Center, Ogikubo, Suginami-ku,
Tokyo 167-0051; [†] Corresponding author)

(^{*2} Graduate School of Urban Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan
University, Minami-osawa, Hachioji, Tokyo 192-0397)

Twenty-nine norovirus (NV) outbreaks that occurred in daycare centers in Suginami City, Tokyo between November 2004 and December 2005 were investigated. In total, 823 of 2,717 children developed symptoms of NV infection, with an average incidence rate of ca. 30%. Children younger than 2 years old showed higher a incidence of ca. 50%. Among the symptoms, vomiting was seen most frequently in 79% of children, while diarrhea and fever were observed in 43% and 14% of the children, respectively. Detection rates for NV were investigated using the stool specimens of 138 children obtained days after the onset of illness. High detection rates of around 90% were observed on the third to fourth day of illness, followed by a decrease in the rate during later periods. However, NV was detected in more than 50% of the patients even 10 days after the onset of illness. Outbreaks of NV GI occurred 3 times in a single daycare center within approximately 7 months. In these outbreaks, 3 children became ill 3 times, and 5 children became ill twice. Genotypes of causative viruses for each of the 3 outbreaks were GII/4, GII/6, and GII/2, respectively. All of the food handlers in the daycare centers where the outbreaks took place were tested for NV. NV was detected in 12 (12%) of 104 food handlers, who worked in 8 (28%) of 29 facilities. Of the 12 NV-positive cases, only 3 cases were symptomatic, whereas 9 cases were asymptomatic.

Key words: Norovirus, Outbreak, Children, Symptom, Asymptomatic

[†] 連絡先

^{*1} ☎167-0051 東京都杉並区荻窪 5-20-1

^{*2} ☎192-0397 東京都八王子市南大沢 1-1

緒 言

ノロウイルス (Norovirus: NV) による食中毒や感染性胃腸炎は毎年冬季を中心に多発し, NV による食中毒は病因物質別事件数, 患者数ともに毎年上位を占めている¹⁾. 従来, NV 食中毒はカキなどの二枚貝の生食に起因することが多くを占めていたが, 最近では NV に感染した調理者から調理工程で二次汚染した食品が原因となる事例が増加傾向にある²⁾. また, 高齢者施設, 保育園などの集団生活施設においてヒトからヒトへの感染が推定される事例も多発している³⁾. これらの食中毒集団感染症を予防するためには, NV の感染力, ふん便中への排出期間, 免疫の効果や持続性, 不顕性感染の割合などの特徴を把握することが重要であるが, 培養系が確立されていないこともあり必ずしも十分には検討されていない. 特に, 感染リスクの高い乳幼児について, NV 感染の特徴や感染経路を明らかにする意義は大きい.

本研究では, 杉並区内の乳幼児施設で多発した NV による集団感染事例について疫学的に分析し, 乳幼児施設における NV 感染の特徴を明らかにし, NV 集団感染発生防止の要因を検討することを目的とした. また, これらの施設における調理従事者の NV 感染状況についても調査し, 考察を加えた.

材料および方法

1. 調査対象

2004 年 11 月から 2005 年 12 月に杉並区内の乳幼児施設で発生し, NV による集団感染事例と確定した 23 施設 29 事例を調査対象とした. 調査対象者は, 発症乳幼児 823 名と 29 事例の全調理従事者 104 名とした. なお, NV の検査は, 杉並区衛生試験所および東京都健康安全研究センターで行った. 検査法は厚生労働省の通知⁴⁾に準じて RT-nested-PCR 法による遺伝子増幅後ハイブリダイゼーションにより確認し, 必要に応じてシーケンス検査を実施した. なお NV の遺伝子型は Kageyama ら⁵⁾の方法により決定した.

2. 調査内容

2.1 乳幼児を対象とした調査・分析手順

事例発生時に嘔吐, 下痢, 発熱のうちひとつ以上の症状があったものを NV による発症者とし, 作成した症状調査票について集計, 分析を行った. 集計項目は, 発症の有無, 発症日時, 年齢, 性別, 嘔吐の有無, 下痢の有無, 発熱の有無, 最高体温, 家族内患者発生の有無, 食

中毒菌およびウイルス検出結果などである. なお, 2 群間の有意差検定にはカイ 2 乗検定を用い, 危険率 5%未満を有意とした.

発症率の比較: 全事例の平均発症率を求めるとともに, 年齢別, 性別発症率を比較した.

臨床症状の比較: 臨床症状の明らかな発症乳幼児 792 名について, 嘔吐, 下痢, 発熱の主要症状について, 年齢別, 性別発現率を比較した. また, 体温が測定された発熱児 82 名について最高体温を比較した.

発症後のウイルス排出期間: 顕著な臨床症状を示した発症乳幼児 137 名の便について, 発症から採便までの経過日数ごとの NV 検出率を比較した.

家庭内感染事例の調査: 家族の感染状況に関する調査協力が得られた発症乳幼児 141 名について, 同居家族内感染の有無を調べた.

同一保育園で集団感染が繰り返し発生した事例の分析: S 保育園で約 7 カ月間に 3 度の集団発生が起こった事例について, 複数回発症した乳幼児の追跡調査と検出 NV の遺伝子解析を行った.

2.2 調理従事者を対象とした調査

乳幼児施設における集団発生探知時に, 全調理従事者を対象として発症の有無とふん便中の NV 検査を行った. さらに, NV 感染が確認された調理従事者については, 行動, 勤務状況などの調査を行った.

結 果

1. 乳幼児を対象とした調査・分析結果

1.1 乳幼児の発症率と年齢別, 性別比較

乳幼児数延べ 2,717 名に占める発症児数は延べ 823 名で, 1 回の集団発生事例で平均 30%の乳幼児が発症した (Table 1). 年齢別に見ると, 0 歳児の 58%, 1 歳児の 43%が発症し, 2~5 歳児の平均 25%よりも 0~1 歳児の発症率は有意に高かった ($p < 0.01$). なお, 男女別の発症率に有意差は認められなかった ($p > 0.05$).

1.2 発症乳幼児の主要な臨床症状の比較

発症乳幼児における嘔吐, 下痢, 発熱の 3 つの主な臨床症状では, 嘔吐の発症率が高く 79%, 下痢は 43%, 発熱は 14%であった. 各症状の発現率に男女差は認められなかった ($p > 0.05$).

嘔吐, 下痢, 発熱の 3 症状が認められた患者は 4%, 嘔吐のみ (49%) または下痢のみ (18%) の単一症状は合わせて 67%, 発熱のみの者は 1%以下であった. また, 発熱のあった者の最高体温は 38℃前後が多く, 38.5℃

Table 1. Age-specific incidence of NV gastroenteritis among children in daycare centers

Age (in yr)	0	1	2	3	4-5	Total
Ill	150 (58%)	159 (43%)	124 (29%)	147 (26%)	243 (22%)	823 (30%)
Not ill	108 (42%)	212 (57%)	310 (71%)	408 (74%)	856 (78%)	1,894 (70%)
Total	258 (100%)	371 (100%)	434 (100%)	555 (100%)	1,099 (100%)	2,717 (100%)

未満が74%を占めた。年齢別症状比較では、嘔吐は0歳児の69%から5歳児の90%へと年齢が高くなるに従い漸増傾向($p<0.01$)であった。一方、下痢は0歳児の68%から5歳児の22%へと有意な減少傾向を認めた($p<0.01$) (Fig. 1)。

1.3 発症後経過日数とノロウイルス検出率の比較

発症から採便までの日数ごとにNV検出率を見ると、発症後3~4日までの検体が約90%と高く、日数経過に伴って低下した。しかし、発症後10日経過時点でも患

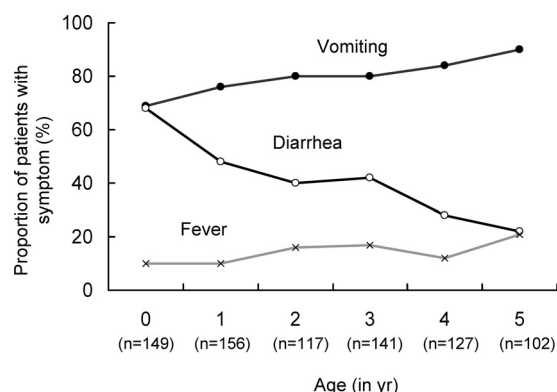


Fig. 1. Age-specific symptoms of patients of NV gastroenteritis.

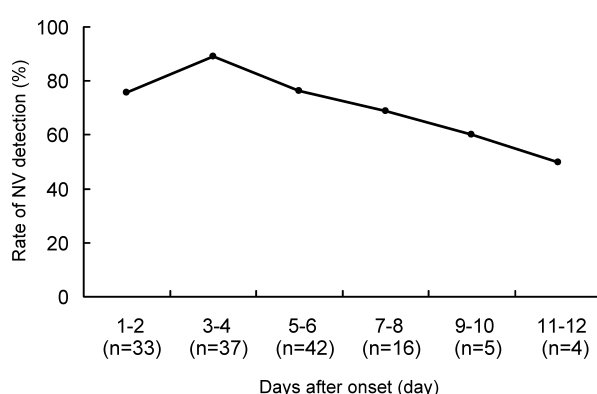


Fig. 2. Time course of NV detection in stool samples from children with symptoms after onset ($n=137$).

者の50%以上からNVが検出された (Fig. 2)。

1.4 ノロウイルスの家庭内感染事例

発症乳幼児141名のうち、当該乳幼児以外に発症者が認められた家庭は104 (74%)であった。また、NV感染伝播について次のような事例を確認した。すなわち、異なる2つの保育園に通う兄弟の一人 (兄1歳) がA保育園におけるNV集団感染で罹患し、2006年11月12日に発症した。同年11月17日に発症児の弟 (0歳) がB保育園で嘔吐し、集団患者発生が起こった。この間に発症児の両親もNVに感染し、発症した。シーケンス検査の結果、両事例から検出されたNVの塩基配列は100%一致し、同じNV (GII/4) による集団発生であることが確認された。

1.5 同一保育園で集団感染が繰り返し発生した事例

S保育園では約7カ月間 (230日) に3度の集団発生が起こり、3度の発症乳幼児が3名、2度の発症乳幼児が5名認められた (Table 2)。この中には、70日という短期間に2度感染し、発症した乳幼児6名が確認された。3事例ともにGII群のウイルスで、GII/4, GII/6, GII/2に属する株であり、各事例の原因NVの遺伝子型は異なるものであった。

2. 調理従事者のノロウイルス感染状況

集団発生があった乳幼児施設のすべての調理従事者を対象としてNV検便検査を行った結果、NV感染者は29園中8園 (28%) で認められ、全調理従事者104名中12名 (12%) からNVが検出された (Table 3)。NV感染者のうち発症者は2園の3名のみであり、非発症の調理従事者101名中、6園の9名 (9%) からNVが検出され

Table 3. Detection of NV among food handlers in daycare centers where outbreaks occurred

	NV detection		Total
	Positive	Negative	
Symptomatic	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
Asymptomatic	9 (9%)	92 (91%)	101 (100%)
Total	12 (12%)	92 (88%)	104 (100%)

Table 2. Subsequent infections by different NV genotypes among children

Date of outbreak Genotypes of NV			Nov. 2004 GII/4 (Bristol)	Apr. 2005 GII/6 (SaU3/P1B)	Jun. 2005 GII/2 (Melksham)
Case	Sex	Age			
A	Female	3-4	+	+	+
B	Male	3-4	+	+	+
C	Female	4-5	+	+	+
D	Male	2-3	+	—	+
E	Female	2-3	+	—	+
F	Male	1	—	+	+
G	Female	1	—	+	+
H	Female	2	—	+	+

+: NV was detected in stool, —: not ill

た. 9名のNV不顕性感染者のうち遺伝子型が判明した8名はいずれもGII群のウイルスであった.

考 察

従来からNVによる集団発生では乳幼児、高齢者の発症リスクが高いことが知られている^{3,6~8)}が、本研究において乳幼児施設においては、1回の集団発生で全乳幼児総数の約30%が発症し、0歳児(58%), 1歳児(43%)の低年齢児ほど発症リスクが高いことが明らかとなった. また、杉並区において2004年に発生した高齢者施設におけるNV集団発生患者⁹⁾と本研究における乳幼児の症状を比較すると、乳幼児の嘔吐の割合は高齢者よりも高く、下痢の割合は低い傾向が認められ、乳幼児においては嘔吐、成人では下痢が主症状であるとする報告^{10~12)}と合致した. また、Barryら¹³⁾の1歳未満の幼児は1歳以上の幼児よりも嘔吐症状は少ない傾向があるとする報告とも一致した. 一方、1歳以下の乳幼児は2~5歳の幼児よりも発症期間が長い(7日対3.5日)傾向があるとの報告もあり¹⁴⁾、1歳以下の罹患乳幼児は下痢による脱水症状にも注意を払う必要がある¹⁵⁾. なお、本調査においては、明確な下痢、嘔吐の胃腸炎症状が認められず、発熱のみが確認された患者も、発熱時期などからNV感染者とみなし集計対象とした. 同時期にNV感染以外の原因で発熱を呈した可能性も考えられることから、後述の不顕性感染の問題も含め、今後詳細に検討する必要がある.

発症後の経過日数によるふん便中NV検出結果から、NV感染の診断を正確に行うためには乳幼児の検体採取は発症後3~4日以内に行われることが望ましいと考えられた. 本研究において、発症後10日経過した乳幼児の50%以上がNVを排出していることが示唆されたが、Murataら^{14,16)}も3歳以下の感染乳幼児のNV排出は発症後2週間で56%に認められ、特に6カ月以下の乳児では6週間以上にわたり排出したと報告している. また、小児NV感染者について調査した結果、症状が治まってから3週間後も26%の患者からNVが検出されたとの報告もある¹³⁾. 三好ら¹⁷⁾は小児のNV集団感染事例、散発事例からふん便中へのNV排出期間と排出量について検討し、NV遺伝子排出期間が3週間以上であることを示している. これらの結果から、症状回復後の乳幼児は3週間以上の長期間にわたりNVを排出していることが考えられる. 臨床症状が消失した後もふん便中には感染性を有するNVが存在することを想定し、二次感染予防のために十分な注意を払う必要がある.

調査協力が得られた家庭に限られる結果ではあるが、NVの家庭内感染率(74%)が非常に高いことが確認された. このことからNVが保育園の集団感染患者から家庭内感染を経由し、別の保育園の集団感染を引き起こす可能性が示唆された. NVによる感染伝播の経路を断つためには、乳幼児施設への対策に加え保護者への適切な

情報提供と二次感染防止の啓発活動が重要である.

本研究において、同一保育園で7カ月間に3度のNV-GIIによる集団感染が発生した事例を示した. 各事例の原因NVの遺伝子型は異なるものであったため、当該保育園に継続して同一のウイルス感染源(ヒトなど)が存在していたわけではないことが判明した. また、複数回感染した乳幼児の調査結果は、NVの免疫予防効果は6~14週間のみ持続する短期の遺伝子型特異的な免疫であり、異なった遺伝子型には感染防御効果を示さないとする報告^{18~21)}を支持する結果であった.

乳幼児施設的全調理従事者のうちNV不顕性感染者が9%に認められた. これらの調理従事者について、行動、勤務状況などの調査を行った結果、生カキなどの食品の摂食による感染の可能性は認められなかったが、①乳幼児が下痢や嘔吐を起こした園児室への出入りや同席、②園児とのトイレの共用、③素手による下げ膳処理などがNV感染機会の可能性として考えられた. NV不顕性感染者は年間を通じて存在し^{22~24)}、不顕性感染者の便中には発症者と同レベルのNVを排泄しているとの報告^{10,25,26)}もあることから、不顕性感染を想定した食品取扱者におけるNV対策の重要性が改めて示唆された²⁷⁾.

冬季においては、ヒトや環境を介してNVが集団生活施設内へ侵入することを防ぐのは困難である. したがって、乳幼児、児童、高齢者施設などにおける散発患者の発生防止は難しいが、集団発生に至らせないための対策を図ることが重要である. そのためには、関係機関などにおいて緊密な連携を図り、患者発生の状況を常時把握・監視体制づくりを行うとともに、職員、保護者など関係者一人ひとりへの適切な情報提供と働きかけによって具体的な感染予防策を構築していくことが不可欠である.

要 約

2004年11月から2005年12月にかけて、東京都杉並区内の乳幼児施設において発生した延べ29件のNV集団発生事例について検討した.

1) 乳幼児数延べ2,717名に占める発症児数は延べ823名で、1回の集団発生事例で平均30%が発症した. 特に0歳児、1歳児などの低年齢児ほど発症リスクが高く約50%が発症した. 臨床症状の特徴は嘔吐の発症率が高く79%、下痢は43%、発熱は14%であった.

2) 発症乳幼児137名の便は、発症後3~4日経過時のNV検出率が90%と最も高く、発症10日経過後でも50%以上にNVの排出が認められた.

3) 発症乳幼児141名のうち、当該乳幼児以外に発症者が認められた家庭は104(74%)であった.

4) 単一保育園において、約7カ月間に3回のNV-GIIによる集団発生があり、3度発症乳幼児3名、2度発症乳幼児5名が認められた. 3事例の原因NVの遺伝子型

は, GII/4, GII/6, GII/2 と異なるものであった.

5) 乳幼児施設 29 園の全調理従事者 104 名を対象として NV 検便検査を行った結果, 8 園 (28%) の 12 名 (12%) から NV が検出された. NV 感染者のうち発症者は 3 名 (3%) のみで, 不顕性感染者が 101 名中 9 名 (9%) 存在していた.

謝 辞

続発した NV 集団発生現場において, 真摯に調査と対策に携わった杉並保健所食品衛生監視員, 感染症担当, 杉並区衛生試験所の皆様に心から敬意を表します.

文 献

- 厚生労働省医薬品食品局食品安全部監視安全課: 平成 17 年食中毒発生状況. 食品衛生研究, **56**, 88-174 (2006).
- 東京都福祉保健局健康安全室食品監視課: 平成 16 年東京都の食中毒概要 (2005).
- 国立感染症研究所: ノロウイルス感染集団発生 2003 年 9 月~2005 年 10 月. 病原微生物検出情報, **26**, 323-325 (2005).
- 厚生労働省医薬品食品局食品安全部監視安全課: ノロウイルスの検出法について. 平成 15 年 11 月 5 日, 食安監発第 1105001 号 (2003).
- Kageyama, T., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., Kojima, S., Takai, R., Oka, T., Takeda, N. and Katayama, K.: Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 2988-2995 (2004).
- 東京都健康安全研究センター: 東京都微生物検査情報 **27**, 1-14 (2006).
- Pang, X. L., Honma, S., Nakata, S. and Vesikari, T.: Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J. Infect. Dis.*, **181**, 288-294 (2000).
- Marshall, J. A., Dimitriadis, A. and Wright, P. J.: Molecular and epidemiological features of norovirus-associated gastroenteritis outbreaks in Victoria, Australia in 2001. *J. Med. Virol.*, **75**, 321-331 (2005).
- 谷口力夫, 金児克忠, 立花光雄, 伯野春彦, 植田智子, 田中敦子: 高齢者施設におけるノロウイルスの連続集団発生について. 食品衛生研究, **55**, 43-48 (2005).
- 西尾 治, 秋山美穂, 愛木智香子, 杉枝正明, 福田伸治: ノロウイルスによる食中毒について. 食品衛生学雑誌, **46**, 235-245 (2005).
- 松永健司, 矢本陽子, 武山雅博, 今津美由紀, 武田耕三, 北堀映, 足立 修, 今井俊介: 小児におけるウイルス性胃腸炎の臨床的検討. 小児科臨床, **55**, 1735-1739 (2002).
- 西野泰生: 小児におけるウイルス性胃腸炎の臨床的検討. 小児科臨床, **58**, 202-208 (2005).
- Barry, R., Matty, D. W., Harry, V., Jan, V., Erwin, D. B., Yvonne, V. D. and Marion, K.: Natural history of human calicivirus infection: A prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, **35**, 246-253 (2002).
- Murata, T., Katsushima, N., Mizuta, K., Muraki, Y., Hongo, S. and Matsuzaki, Y.: Prolonged norovirus shedding in infants <or=6 months of age with gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **26**, 46-49 (2007).
- Kojima, T.: Studies of acute gastroenteritis among infant and young children in a pediatric clinic. *Kansenshogaku Zasshi*, **75**, 333-340 (2001).
- 村田敏夫, 水田克巳, 安孫子千恵子, 工藤勝博: Norovirus (NV) 感染後のウイルス排泄期間. 山形県公衆衛生学会第 31 回講演集, p. 21-22 (2004).
- 三好龍也, 内野清子, 吉田永祥, 田尻 仁, 田中智之: ノロウイルス感染におけるウイルス排出期間と排出量. 食品衛生研究, **56**, 9-15 (2006).
- Matsui, S. M. and Greenberg, H. B.: Immunity to calicivirus infection. *J. Infect. Dis.*, **181**, 331-335 (2000).
- 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).
- Ryder, R. W., Singh, N., Reeves, W. C., Kapikian, A. Z. and Greenberg, H. 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).
- Parrino, T. A., Schreiber, D. S., Trier, J. S., Kapikian, A. Z. and Blacklow, N. R.: Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N. Engl. J. Med.*, **297**, 86-89 (1977).
- 森 功次: ノロウイルスによる集団胃腸炎の発生・拡大への不顕性感染者の関与. 東京都微生物検査情報, **26**(11) (2005).
- 柴田伸一郎, 今井昌雄: 人にウイルス性胃腸炎を起こすノロウイルスの感染経路ならびに不顕性感染の実態調査. 大同生命厚生事業団第 7 回地域保健福祉研究助成報告集, p. 179-182 (2000).
- David, Y. G., Xi, J., Tomoyuki, T., Antone, R. O., H. Paul, M. and Mary, K. E.: Norwalk virus infection of volunteers: New insights based on improved assays. *J. Infect. Dis.*, **170**, 34-43 (1994).
- 杉枝正明, 新川奈緒美, 大瀬戸光明, 徳竹由美, 山口卓, 秋山美穂, 西尾 治: Norovirus 感染により排泄されるウイルス量について. 臨床とウイルス, **32**, 189-194 (2004).
- Mori, K., Hayashi, Y., Sasaki, Y., Noguchi, Y., Kai, A. and Morozumi, S.: Comparison of the number of Norovirus genome copies in patients and healthy persons. *Kansenshogaku Zasshi*, **79**, 521-526 (2005).
- 林 志直: ノロウイルスによる食品汚染実態と食中毒発生状況. *J. Food. Microbiol.*, **21**, 243-247 (2004).