

スポーツ現場におけるノロウイルスの集団感染

鈴木耕太郎*・荒井信成*・廣野準一*・有田祐二*・
鍋山隆弘*・香田郡秀*・田神一美*

Outbreaks of Human Norovirus in Sports Field

SUZUKI Kotaro*, ARAI Nobunari*, HIRONO Junichi*, ARITA Yuji*,
NABEYAMA Takahiro*, KODA Kunihide* and TAGAMI Kazumi*

Abstract

Noroviruses (NoV), a member of the family Caliciviridae, is a major cause of water and food-borne in wintertime seasonality. In the past decade, NoV outbreaks have increased in Japan. NoV is highly transmissible and spread via exposure to contaminated food or water sources, person-to-person contact, aerosolized vomitus particles, and could not prevent spreading. An outbreak of gastroenteritis occurred at Kendo club in Tsukuba University in 2006. NoV caused vomiting diarrhea, mild fever and abdominal cramping in 16 people, and NoV was isolated from the stool of infected 11 people. Outbreaks of illness attributable to NoV commonly occur in closed or semi-closed communities. Factors that contribute to the significant impact of NoV include a reservoir, low infectious dose, and the ability to be transmitted by various routes. NoV had opted for human living environment as a survival strategy, and we also recognized that usual hygiene management system could not help the problem. The purpose of this article is to review the literature regarding NoV as it relates to athlete. First, this review will summarize the current understanding of molecular epidemiology, public health, water environment researches and shellfish-related outbreaks, which is now responsible for viral ecology. Next, this review provides an overview of NoV particularly as it relates to athletes. In addition, this article focuses on the studies that need to be performed to optimal preventive strategies.

Key words: Norovirus, Norwalk virus, Sports infections, Kendo, Mass infection, Infection route

1. はじめに

ノロウイルス (*Norovirus*) は、カリシウイルス科 (Caliciviridae)^{注1)}、ノロウイルス属 (Genus *Norovirus*)、ノーウォークウイルス種 (Type Species Norwalk virus) に分類される¹⁾。プラス1本鎖RNAウイルス^{注2)}で約7,500の塩基を有する²⁾。ゲノムRNAには3つの翻訳領域 (Open Reading Frame: 以下ORF)が存在する。ORF1は非構造タンパク質を、ORF2産物は構造タンパク質VP1を、ORF3は塩基性アミノ酸に富む構造タンパク質VP2をそれぞれコードしている^{3,4)}。1つのウイルス粒子は180分子のVP1が会合して形成され、その内部に1分子

のゲノムRNAと数分子のVP2が含まれると言われている⁵⁾。形態学的にはエンベロープ^{注3)}を持たない正十二面体で直径は30-38nm程のウイルスである。

ノロウイルスは1968年、オハイオ州ノーウォーク市の小学校での集団食中毒 (急性胃腸炎) 発生の際に患者の便検体から分離され1972年に電子顕微鏡でウイルスが確認された⁶⁾。当時、このヒトのカリシウイルスは、小型球形ウイルス (Small round structured virus; SRSV) の一種と考えられた⁶⁾。これが現在のノロウイルスの分類学上のホロタイプである。その後、諸国から同様の因子、ノーウォーク

* 筑波大学体育系
Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba

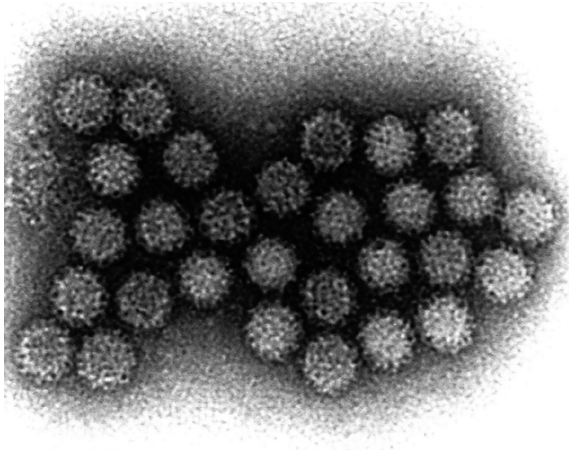


図1 ノロウイルスの電子顕微鏡像
直径は約38nmである。(American Academy of Pediatrics 及び Dr. David O. Matson 氏より許可を得て引用)

様ウイルスあるいは、SRSV と呼ばれるノロウイルス属のウイルスが見出された。以後、同様の報告が相次いだことから2002年の国際ウイルス学会においてノロウイルス (Norovirus) と命名された。

ヒトノロウイルスによる急性胃腸炎の流行は、特定の季節に増大する⁷⁾。これまでに確認されているノロウイルスのパンデミック^{注4)}は1990年以降、1995～1996^{8,9)}、2002～2003^{10,11)}、2004～2005¹²⁻¹⁴⁾、及び2006～2007¹⁵⁾シーズンの4回あり、一定の周期性を有している⁵⁾。周期性が生じる要因の一つとして、「抗原連続変異 (Antigenic drift、抗原ドリフト)」が提案されている。パンデミックの際に感染の原因となるのは、一つの型のノロウイルスであることが多い。これら一つの型が感染すると、生体内では、その型に特異的な免疫応答が惹起され、同じ型に対する再感染は防御され交差免疫^{注5)}が成立する。これにより、同型のウイルスは、抗原特異的な抗体によって選択圧を受ける。一方、ウイルス側もこれら宿主防御機構から逃れるため、主要な表面蛋白分子の遺伝子に点突然変異が生じることで変異株が出現する。これら変異株は中和抗体から逃れることができるため、抗体による選択圧を受けない。このように、抗原と抗体が徐々に変化して、ノロウイルスの病原性が持続していくことが抗原連続変異である。

ノロウイルスの疫学的研究から得られた重要な知見は、株間にゲノムレベルの多様性があることと、学童期以降成人のウイルス性胃腸炎の集団発生又はウイルス性食中毒の原因ウイルスとして最も頻度が高いことの二点である¹⁶⁾。以下この二点について解説する。現在、ノロウイルスの Genotype (以下

遺伝子型とする) は、Group I～V (GI～GV) の5つに分類されている^{17,18)}。このうちヒトへの感染が確認されている亜型はGI、GII、GIVであり¹⁹⁻²²⁾、GIIIはウシ²³⁾、GVはマウス²⁴⁾に感染する。このようにノロウイルスは遺伝子型によって宿主域が限定されている。また、動物から分離されるノロウイルスはヒトでは分離されないが²⁵⁾、農場の豚や牛の糞便中にはヒト由来のノロウイルスの遺伝子断片が見つかることがあり^{25,26)}、感染実験によってヒトから分離されたノロウイルスGIIは豚や牛への感染が成立することが分かっている²⁷⁻³⁰⁾。これまでにアウトブレイク発生時に分離されたヒト由来のノロウイルスの遺伝子型は、GIとGIIに限定され³¹⁾、それぞれGI/1～GI/15とGII/1～GII/18の遺伝子型が報告されている³²⁾。また我が国で分離される遺伝子型のほとんどがGII²¹⁾に属し、多くはGII/4で占められている³³⁾。また2002年以降、このウイルスは世界的に拡がり、その流行の70-80%はGII/4の変異株であり^{8,12,34-36)}、現在でもGII/4は、変異を獲得し流行している³⁷⁻⁴⁰⁾。

米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: 以下CDCとする) の推定感染経路に関する報告では、ノロウイルス汚染の食品摂取による感染「食品媒介疑い」が約54%、接触感染「ヒト→ヒト感染疑い」が26%、水系感染が11%、糞便や吐物に接触した手を介する感染が9%となっている⁴¹⁾。また近年、飛沫感染及び糞便や吐物が乾燥しウイルスを含んだ塵埃を吸った空気感染⁴²⁾を起こす報告があることから、感染経路が多岐にわたり、そのため対策の困難さを増している現状がある。ノロウイルスの主な感染経路は、食物を介した感染と環境又はヒト→ヒト感染に大別できることから、以下この二経路について解説する。ノロウイルスは、ヒトの小腸上皮細胞で増殖し糞便中に排泄され、下水から河川へと流出する。事実、ヒト由来のノロウイルス遺伝子は、河川等の自然環境中や様々な生活環境中から検出されている^{20,43)}。さらに河川から海水に拡散し、二枚貝 (カキ、オオアサリ、シジミ、ハマグリ) の内臓に蓄積され、それを十分に加熱しないで食べるにより感染する事例が報告されている⁴⁴⁾。特にカキを生で食する習慣がある地域では、とりわけ生カキは感染源となりやすい。ノロウイルスの感染源として分かっている二枚貝は、現在のところカキ⁴⁵⁻⁶¹⁾、ハマグリ⁶²⁾、ムール貝^{63,64)}だけである。イギリス水産海洋科学センターの調査報告書によれば、英連邦の市場や養殖場で76.2%のカキからノロウイルスが検出されている⁶⁵⁾。一方、これら二枚貝からノロウイルスが検

出される季節は、一般人のノロウイルス感染性胃腸炎が多い季節と一致しており、10月から12月である⁶⁶⁾。また下水からのノロウイルスの検出率が高まるのもこの時期である⁶⁷⁾。ノロウイルスはカキの体内で増殖することはないので生食するカキの鮮度と食中毒の発生とは関係ない。またカキの養殖場は、河口付近に設置されることが多く、カキは二枚貝の中でも比較的ノロウイルス汚染を受けやすい環境で育てられていることになる⁶¹⁾。生息域がノロウイルスに汚染されると、ノロウイルスは二枚貝の中腸腺に取り込まれて蓄積する。これまで二枚貝の中腸腺細胞にはノロウイルスに対するレセプターは存在せず、繰り返し汚染水が取り込まれ生物濃縮するだけであって貝そのものに感染することはないと理解されてきた⁶⁸⁾。しかし、近年、カキはノロウイルスの特定の亜型を取り込むことが分かった^{69,70)}。さらにノロウイルスが血液型様物質を介してカキの消化組織に吸着することも明らかになりつつある⁷¹⁾。なぜカキが特定の亜型のノロウイルスを取り込むのかに関するメカニズムについては、今後の研究の成果が待たれる。

環境及びヒトを介した感染経路は、ノロウイルス感染者の便や嘔吐物の処理が不適切であるため、環境に付着したウイルスが塵埃とともに空中に舞い上がり、それを吸って空気感染^{72,73)}（塵埃感染）する経路と、ノロウイルス感染者が触れた便器やドアノブ、水道栓、キーボード、電話、ベッドなどの環境にノロウイルスが付着し、それに触れて手が汚染される器物感染経路に分けられる^{74,75)}。いずれの場合も患者の嘔吐物や糞便、及びそれらにより汚染された床や手袋などには時間が経っても感染力のあるウイルスが残っている。ノロウイルスは培養細胞系が確立していないため⁷⁶⁻⁷⁸⁾、ノロウイルスの物理化学的な安定性についての知見は、現在も断片的である⁷⁹⁾。85℃以上で1分間以上加熱すると不活化され感染性を失う⁸⁰⁾。またノロウイルスはpH 2.7の環境下では室温で3時間安定、20%のエーテルに対し、4℃で18時間安定、60℃、30分間の加温で感染性を失わないことが分かっている⁸¹⁾。上水道の塩素消毒は塩素濃度3.75～6.25 mg/ℓ（遊離残留塩素濃度で0.5～1.0 mg/ℓ）の処理を行うが、ノロウイルスはこの濃度に対し安定である。感染性を消失させるためには塩素濃度10 mg/ℓの処理が必要である⁸²⁾。

スポーツの現場でノロウイルスの拡がりを食い止めるには、感染者を早期に発見し、速やかに対処することである。そのためには、症状の特性を理解しておくことが必須である。以下ノロウイルス感染者

の臨床症状について解説する。ノロウイルスは感染力が強くウイルスを数個から10個を摂取しただけで感染が成立する⁸³⁾。ノロウイルスの感染後、潜伏期は約12～72時間⁸⁴⁾であり、ウイルス摂取後15時間には糞便中からウイルス抗原が検出され、その量は25～72時間でピークに達する⁸⁵⁾。また症状の持続日数は1～3日間程度で予後は良好である^{86,87)}。またごく稀に5日間ほど症状が続くこともあり、吐気、嘔吐、下痢等の急性胃腸炎が60～80%の感染者に見られる⁸⁸⁾。高齢者では吐物が気道に詰まって窒息を起こし、死に至った例もある⁸⁹⁻⁹¹⁾。また下痢の症状が消失してからもウイルス排泄は継続しており、さらに免疫状態が低下しているとウイルス排泄が長引くこともある⁹²⁾。一方、ノロウイルスに感染していても症状をほとんど示さない無症候性感染者もいることが分かっている。Grahamらは、ボランティアの被験者にノロウイルスを経口投与し、経過観察したところ1週間はウイルスを排泄し続けることが分かった⁸⁵⁾。また感染者の多くは、症状を示さない無症候で、ウイルスを体外に排泄している⁹³⁻⁹⁶⁾。そのためノロウイルス感染者は予後が良好であっても注意が必要である。

2. 国外のスポーツ現場におけるノロウイルスの集団感染事例

ノロウイルス感染症の集団発生は、密集した空間内で長時間を過ごす人々の間で発生する傾向がある⁹⁷⁾。スポーツの現場では、多くの人が密集した空間内で競技を行うため、ノロウイルスの集団感染のリスクが高い。本節では、国外のスポーツの現場で発生したノロウイルスの集団感染、競技中に相手と接触を介した感染、プールを介した水系感染の事例を紹介する。

スポーツ競技を介したノロウイルスの集団感染が初めて周知の事実となったのは、2000年にNew England Journal of Medicineに掲載されたBeckerらの論文である⁹⁸⁾。大学のアメリカンフットボールの試合が行われた際に、ノースカロライナチームの複数のメンバーが試合前に下痢や嘔吐の症状を示したが試合には出場した。その翌日には、対戦チームの選手にも同様の症状が発現した。Beckerらは、試合前にノースカロライナチームが摂った5回の食事を調査し、さらに症状を発症した対戦チームの選手に聞き取り調査を行った。これらの調査から初発の患者は、試合前日に七面鳥のサンドイッチを喫食し、その後10時間以降に嘔吐と下痢の症状を示したが、これらの症状は50時間以内に収まったため試合には出場した。次発の有症者は、七面鳥のサン

ドイッチを喫食しない者であった。採取した便検体を電子顕微鏡で観察し、さらに便検体からウイルス RNA を抽出した後、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法で亜型判定をし、塩基配列の決定を行った。両フットボールチームは、飲食を共にすることなく、競技場以外での接触もなかった。疾患のリスクと有意な関連が認められたのは、試合前にノースカロライナのチームに出された 5 回の食事のうち試合前日の七面鳥のサンドイッチだけであった。七面鳥のサンドイッチを食べた者の発病割合は 62% であった。次発の症例は、ノースカロライナのチームのメンバーとスタッフの 11 例と、対戦相手の選手の 11 例であった。ノースカロライナのチームの患者から採取した便検体の電子顕微鏡検査では、4 つの便検体の全てからノロウイルス特有の形態を有するウイルスを検出し、RT-PCR 法による分析では、これらの 4 検体は、フロリダのチームの選手から採取した 2 つの便検体のうちの 1 検体の遺伝子型と一致した。さらに、RT-PCR 産物の塩基配列が同一であった。また七面鳥のサンドイッチを調理した 2 名中 1 名の血清からノロウイルスの特異抗体が検出され^{注6)}、過去に感染履歴があることが示された。これらの状況証拠から、食物を介してノロウイルスに経口感染した選手の排泄物が自身の体表に付着し、汚染した状態でフットボールの試合に出場したため、接触を介し他者にウイルスが伝播したという経路が推定される。

ノロウイルスは塩素に比較的強く、10 mg/ℓ 未満の濃度では、生存可能である⁸²⁾。そのため上水に下水が混入し、ヒトが泳ぐ湖やプールに汚染水が混入した際に消毒できないことがあり、プールを介したノロウイルス集団発生が多数報告されている^{35,99-103)}。アメリカ合衆国バーモント州のあるレジャープールで、2004 年 1 月 30 日の夕方から 2 月 1 日の昼にかけて利用者 189 人中 53 人が、プールの使用後、72 時間以内に嘔吐あるいは下痢 (24 時間以内に 3 回以上の軟らかい便) の症状を示した。10 人の便検体を RT-PCR 法で検査したところ、5 検体からノロウイルスの遺伝子が検出され、このうち 3 検体の遺伝子配列を調べたところ、いずれも同一株^{注7)}であることが判明した。53 人の患者については、最短で 8 時間後、最長で 62 時間後に症状が出現した。主症状としては、嘔吐 (89%)、嘔気 (77%)、腹痛 (68%)、悪寒 (58%)、38 度以上の発熱 (53%)、下痢 (50%) が見られた。5 人の子供と 1 人の成人の計 6 人が医療機関を受診し、1 人の大人は激しい嘔吐のため医療機関に検査入院した。本事例におけるノロウイルスによる胃腸炎の集団発生は、ノロウ

イルスを含んだ汚水がプールに混入したことに加え、消毒用塩素注入管が破損していたため、プール水の塩素消毒が不十分となりプールの利用者に感染した経路が推定される。我が国の遊泳用プール水の残留塩素濃度に関して、文部科学省と厚生労働省が定めた指針では 0.4mg/ℓ 以上、また 1.0mg/ℓ 以下であるとしている。またプールに常設されている腰洗い槽の遊離残留塩素濃度は 50mg/ℓ 以上 100mg/ℓ 以下の範囲に維持することと定められている。現在、腰洗い槽については、塩素濃度が高く肌への刺激を訴える利用者がいるため採用していない施設も多い。また法的な強制の義務はなく、腰洗い槽の使用の判断は、それぞれの施設長の判断に委ねられている。プール内にノロウイルスを持ち込まないためには、入水前に必ず、腰洗い槽を通過することが必要であると考ええる。しかし、腰洗い槽は、体外に付着したウイルスには有効だが、水泳中に排泄されたウイルスにまで有効ではないことを付け加えておく。これら水泳プール水の消毒に特有の問題を踏まえ、皮膚や粘膜を刺激することなく、ノロウイルスを不活化させる物質の開発研究が望まれる。

3. 国内のスポーツ現場におけるノロウイルスの集団感染事例

ノロウイルス感染の集団発生では、感染経路不明の事例も少なくなく、患者が増えるに従ってヒトからヒトへの感染を疑わせる事例が増加する。本節では、国内のスポーツ現場において集団発生した事例について解説する。

2006 年 5 月 26 日に高校生のバレーボールの試合が行われた際、参加校 36 校 (男子 11 校、女子 25 校) の参加者 552 名 (男子 205 名、女子 347 名) のうち 73 名が食中毒様症状を呈し、50 名が医療機関を受診した。後に北海道網走保健福祉事務所紋別地域保健部の調べでノロウイルスによる感染性胃腸炎の集団発生と判断された¹⁰⁴⁾。感染源として食材、飲料水、トイレを介した感染の可能性について調べたが、食中毒の原因となる共通の食材がないこと、飲用水未飲者にも発症者があり、スポーツセンターの飲用水給水器は足で押し出して水を出す方式のため手で触れる可能性がないこと、さらにトイレを介した感染の可能性に関しては、スポーツセンターの職員、観客、コーチもトイレを使用しているが未発症であったことなどから感染源の可能性は低いと考えられた。一方、体育館の床から広範囲にウイルスが検出され、有症者の便の遺伝子の塩基配列が一致した。これらの状況証拠から、試合会場となった体育館では、参加者が素手で床に触ったり、タオルを置

いたりする機会があったことからノロウイルスが手指を介して経口感染した可能性が高いと考えられた。また唯一選手が使用する物品として共通性が認められたのはバレーボールであることから、ウイルスを保有する選手が排便後十分な手洗いをせずにバレーボールを触った後、他の選手が素手でそのボールを頻繁に触り、顔の汗を手で拭い、タオルを使うことで手についたウイルスを経口感染した経路が推定される。研究としては、ノロウイルスがスポーツ用具に付着した際の不活化方法に焦点が絞られる。

我が国のスポーツ現場におけるノロウイルスの集団発生は、剣道の試合及び寒稽古中の発生例が圧倒的に多く、2003年3月には魁星旗剣道大会でノロウイルスの集団発生があり、ベスト8に残った選手が感染し発症したため、途中で大会が中止され、当時マスコミで大きく報道された。2006年1月10日から19日の10日間、筑波大学格闘技場武道館2階剣道場にて早朝5時30分より約2時間の寒稽古^{注8)}が行われた。本学の寒稽古には、剣道部のOB、OGや在学生、また遠方より参加する者もあり、約200名近い剣士が、延べ床面積759m²の剣道場で稽古を行った。稽古中には多くの塵埃が発生する状況にあった。1月17日火曜日早朝、本学剣道部員のうち16名が吐き気（嘔吐）・下痢といったノロウイルス特有の症状を訴えて、さらには寒稽古に参加していた中学生1名、高校生5名、剣道同好会の学生6名が下痢などの症状を示したため寒稽古を中止せざるを得なかった。当日、体調不良者すべてに医療機関を受診させたところ、感染症の疑いがあるとの診断を受けた。5名以上の集団発生であったため、当日のうちに茨城県つくば保健所が立ち入り調査・検査し、1月24日火曜日、検査結果が判明した。11検体中9検体からノロウイルス（亜型不明）が検出された。また、感染経路の特定はされなかったが、ヒト→ヒト感染の可能性が示唆された。保健所から筑波大学の関係者に対して以下の指導が行われた。1) トイレ及び発症者の触れた設備等を消毒すること。2) 発症者の吐物及び便については、素手で処理しないこと。3) 吐物及び便の処理後、それにより汚染された場所の消毒も行うこと。4) 排泄後や食事前には、必ず十分な手洗い消毒を行うこと。5) 発症者の発生がおさまるまでの間、毎日部員の健康状態を把握すること。これらの指導に加え、現在ではトイレの使用時には、必ずスリッパを履き、トイレの使用後には出口付近に備え付けてある消毒薬による手指衛生を徹底している。稽古終了後、剣道場から退出する際にはアルコールによる手指消毒、うがいの実施、水分補給は各自で用意した入れ物で行

わせ、入れ物を共用しないよう徹底し、毎日部員の健康状態を調査している。以後、筑波大学剣道部ではノロウイルスの集団感染は発生していない。

また北海道紋別での剣道の稽古に参加した集団でのノロウイルスの発生事例は詳細に調べられた事例であるので紹介する¹⁰⁵⁾。2007年12月9日に開催された剣道交流会の参加校（小学校4校、中学校3校）の生徒88名（男性60名、女性28名）のうち54名が食中毒様症状を呈し、20名が医療機関を受診した。疫学調査の結果、ノロウイルスによる感染性胃腸炎の集団発生と判断された。有症者全員の便を検査し、11検体よりノロウイルスの遺伝子型G I /3が検出された。また環境中の拭き取り検体10検体中、6検体よりノロウイルスの遺伝子型G I /3、G I /4が検出された。G I /3については、有症者便と拭き取り検体の遺伝子配列が100%一致していた。本事例では、仕出し弁当の食材からウイルスが検出されなかったこと、体育館の飲料水からはウイルスが検出されず、飲用水を飲んでいない者からも発症者がいることから食中毒は否定的であった。一方、男女のトイレの入口付近の床や体育館の広範囲からノロウイルスが検出され、有症者の便と遺伝子の塩基配列が100%一致した。さらに発症者に剣道の交流会以外の共通の接点が認められなかった。以上剣道の二つの事例から、履き替えのないトイレから剣道場へウイルスが運ばれ稽古中にエアロゾルが発生し剣道場内で拡散し経口感染したと推定される。この仮説を支持するための研究としては、素足に付着したノロウイルスがどのようにエアロゾル化し経口感染するのかを解明することである。このことが明らかになれば、なぜ剣道でノロウイルスの集団発生が頻発するのかに関する解が得られ、今後の防疫対策に大いに貢献すると考えられる。

4. ノロウイルスに対する免疫と抵抗性

これまで水泳、アメリカンフットボール、バレーボール、剣道におけるノロウイルスの集団発生事例について紹介してきた。いずれも十数名の大規模の発生であった。ここで一つ疑問点が浮かび上がる。スポーツの現場には多くの選手や関係者が参加しているが、ノロウイルスに感染する人と感染を免れる人がいる。この違いは何であろうか？ この問いに対して近年、ノロウイルスに対して特異抗体ができること。また組織－血液抗原（Histo-blood antigen）との関連性を突破口に新たな展開が見られたので解説する。

ノロウイルスに対する特異的感染防御機構の初段階は抗体による中和であり、分泌型IgAがこの役

割を果たす。ボランティアによる感染実験では、免疫を獲得していない個体にウイルス投与すると5日後に、唾液中にIgAが現れ、この値は投与2週間後にピークに達する¹⁰⁶⁾。一方、免疫を獲得し、感染を逃れた個体では、ウイルス投与後2～3日にIgAが現れる。同様の現象は小腸粘膜分泌液中でも生じると推測されている。感染が成立しなかった個体には、既にノロウイルスに対する免疫が成立していた可能性も考えられる。ノロウイルスに感染すると14週から34週の期間、抗体が検出されることが分かっている¹⁰⁷⁾。特異抗体による病後免疫が成立するか否かは、ワクチン接種の必要性を議論する出発点となる。ノロウイルスは急性胃腸炎を引き起こす一般的な病原体だが、培養細胞を用いて増殖させることができない上に、感染や発症の研究に利用できる動物モデルもないため、現在までに蓄積された知識はすべて、ヒトに実験的に感染させた研究、又は流行事例の分析から得られたものである。こうした研究対象としての難しさ故に、ノロウイルスの感染と発症を予防するワクチン及び特異的な治療法は未発達である。現在のところノロウイルス疾患及び感染を予防するワクチンは市販されていないが、その有効性が示唆されている^{108,109)}。米国ではノロウイルスワクチンが臨床試験段階にある¹¹⁰⁻¹¹²⁾。ノロウイルスは、遺伝子型が多いため、複数の遺伝子型を準備しなければならないのが欠点である。

一方、ノロウイルスに感染する人と感染を免れる人がいる。ノロウイルスに対する免疫を調査するために、12人のボランティアにノロウイルスを経口投与し、小腸、空腸生検、血清中の抗体価を評価した研究¹¹³⁾では、初回のノロウイルス経口投与により6人がノロウイルスに感染したが、残りの6人は発病しなかった。これらの人々に27～42ヶ月後に再度ノロウイルスを経口投与した。すると、1回目が発病した6人は再び発病して空腸病変がみられ、1回目が発病しなかった人は今回も発病することなく、空腸病変もみられなかった。この実験によって以下のことが明らかとなった。1) ノロウイルスの既感染は免疫を与えない。2) 感染しない人がいるということである。ノロウイルスに感染しない抵抗性を持った個体があることについて、最近、組織－血液抗原(Histo-blood antigen)との関連性を突破口に新たな展開が見られている¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾。ヒトへのノロウイルスの感染は血液型間で感染率に差があり、ノロウイルスは血液型抗原^{註9)}であるH(O)、A、Le^b型抗原に吸着されやすいことから、O型は罹患しやすくB型は罹患しにくいことが報告されている¹¹⁸⁾。これはウイルス株の各遺伝子型によって多様性があ

ることが要因であり、日本も含め世界中で流行している遺伝子型は、血液型抗原との結合に関してGII/4の解析報告が多い。いずれの報告においてもGII/4が他の遺伝子型に比べ結合できる血液型抗原の種類が多く、またそれぞれの血液型抗原への結合力も他のウイルス株に比べて強いことがIn vitro binding assayによって証明されている^{16,119,120)}。ABO型抗原やルイス型抗原はH型抗原前駆多糖体にフコースが付加されたものが基本骨格となるが、この反応にはFUT1とFUT2という遺伝子座の産物であるフコシルトランスフェラーゼという酵素が関与することが分かっている¹⁰⁶⁾。FUT2がコードする α 1,2-フコース転移酵素は唾液中のH抗原を合成するのに必須であり、この遺伝子座に変異があるとABH型抗原が粘膜上皮細胞に発現せず、唾液中にも分泌されない非分泌型固体(Non-secretor)となる。現在、ノロウイルスの33遺伝子型中10以上が血液抗原と結合することが明らかになっている。さらに、GII/4遺伝子の感染力の強さは、この株が宿主腸管上皮上の血液抗原に強く結合していることに起因する可能性も示唆されている。しかし、33の遺伝子型のうち少なくとも2つの遺伝子型は血液型抗原を認識しないことも明らかになっている^{16,119,121)}。

5. おわりに

本稿では、ノロウイルスに関するウイルス学的な最近の知見からスポーツ現場におけるノロウイルスの集団感染事例について広範囲に解説してきた。本稿で解説したヒトノロウイルスの性状はヒトへの高い感受性、増殖能、腸管トロピズム、低い致死性と無症候性の持続感染能である。これらのウイルスの性状は感染者から持続的に大量のウイルスを体外環境に排出することを可能にしている。このようにノロウイルスはヒトの生活環で生存し、感染と増殖に適応する方向で進化し続けていることが整理された。さらに体外環境に排出されたウイルスは、温度や塩素に対する安定性を有し、下水や空調設備、食品等を介し、我々の日常生活で経口感染の効率を高めている。冬季に人的交流が行われるスポーツ現場は、ノロウイルスが生き残るための条件を全て満たしている。しかし、スポーツ現場におけるノロウイルスの集団感染の原因についての全貌は明らかにされておらず、感染の経路についても推測の域を出ていない。本稿での事例において、幾多の状況証拠からアメリカンフットボールでは食中毒後の接触感染、プールでは汚水混入による水質の汚染が感染の拡大の原因となり、バレーボールでは環境表面及び用具を介した感染、剣道ではトイレから道場へのウ

イルスの侵入が感染経路となったと考えられた。冒頭でも述べたが、スポーツの現場では感染拡大の防止策が何よりも優先される。そのための研究としては、過去に報告された事例をデータベース化し、スポーツ種目毎に何が感染拡大の要因となるかを整理すること、次にスポーツ環境及び器具に付着したウイルスの不活化方法の確立がなによりも優先されるであろう。さらに分離されたウイルスの国内外の流行状況、抗原性や遺伝子解析なども不可欠な情報となる。

最後に衛生学の体育・スポーツ領域における本稿の位置づけについて述べる。「衛生」という言葉は中国の古典から借用語として導入され「生命を衛る」という意味で明治時代以降使われてきた。衛生学の研究領域は広範囲にわたるが、現在の位置づけとして衛生学は人の健康に関わる環境要因を研究することにより、疾病予防と健康を推進する学問である。衛生学でいう環境要因には物理的要因、化学的要因、生物的要因、社会的要因等が含まれる。本稿はスポーツを行う人の健康に関わる環境要因のなかの生物学的要因であるノロウイルスに着目し本感染の制御を視野に入れ、スポーツ現場における発生事例について解説し、対応策についても言及した。近年は2006/2007シーズンを境にノロウイルスの発生件数は減少傾向にある。そのためノロウイルスに対する関心が希薄化していることは否めない。前述したように我が国のノロウイルスの集団感染は例年、秋口から増加し冬場にピークになる傾向にある。今後、スポーツの現場でノロウイルスの集団感染が相次げば、スポーツ活動のあり方が問われるなどといった厳しい事態も想定される。過去から将来に至るまで普遍的でグローバルな健康問題である本感染症について教育・研究・啓発活動の推進が不可欠である。

注

- 1) Calicivirus の名は、電子顕微鏡で特徴的なウイルス表面の外観となる32個のコップ型の陥凹に由来する。
- 2) 一本鎖RNAウイルスには、mRNAと同様に5'末端→3'末端方向に遺伝子がコードされているプラス鎖のものと、逆に3'末端→5'末端方向にコードされているマイナス鎖のものがある。
- 3) ウイルスはエンベロープ（宿主細胞由来のリン脂質膜）をもつものともたないものに大別される。両者は宿主細胞への侵入と宿主細胞からの離脱様式が異なるが、自己複製の様式には大差がない。ノロウイルスはエンベロープをもたない。

- 4) 感染症（特に伝染病）が、顕著な感染や死亡被害が著しい事態を想定した世界的な感染の流行を表す用語である。流行は、その規模に応じて、エンデミック、エピデミック、パンデミックに分類される。このうち最も規模が大きいものがパンデミックである。
- 5) 過去の病原体で獲得した免疫で、似た病原体に防御反応を示すこと。
- 6) 感染症の疫学調査において抗体検査はウイルスの痕跡を調べ、過去に感染していたかどうかの履歴を調べるために行う。
- 7) ウイルスの分類上の順序は「科」、「属」、「種」、「株」となる。「株」は1つの個体を由来とする、同じ遺伝情報を持つ分類の最小単位である。
- 8) 寒稽古とは、一年中で最も寒い寒中の一定期間、早朝あるいは夜間に武道を稽古する日本古来の修行法である。現在でも武道界において、この伝統的な稽古法は広く行われている。寒中に5～15日くらいの間で日数を定め、早朝寒さに耐えて激しい訓練をすることで、精神的錬磨を目的としている。
- 9) 血液型抗原には、ABO式血液型抗原、Lewis式血液型抗原などが含まれ、これら抗原はヒトの赤血球表面だけでなく、ノロウイルスが標的とする腸管上皮細胞にも発現している。血液型抗原の合成に関与するフコース転位酵素の1つFUT2 (Se) 酵素をコードするFUT2遺伝子活性をもつヒトでは、血液型抗原が唾液中に分泌され、腸管上皮細胞にも発現している（分泌型個体：Secretor）。これに対しSe遺伝子に変異により不活化すると、血液型抗原は上皮細胞に発現しなくなり、唾液中にも分泌されなくなる（非分泌型個体：Non-secretor）。

文 献

- 1) Marshall JA, Bruggink LD (2006): Laboratory diagnosis of norovirus. Clin Lab 52: 571-81.
- 2) Atmar RL (2010): Noroviruses - State of the Art. Food and Environmental Virology 2: 117-26.
- 3) Prasad BV, Hardy ME, Dokland T, Bella J, Rossmann MG, Estes MK (1999): X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. Science 286:

- 287-90.
- 4) Jiang X, Wang M, Wang K, Estes MK (1993): Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology* 195: 51-61.
 - 5) Vashist S, Bailey D, Putics A, Goodfellow I (2009): Model systems for the study of human norovirus biology. *Future Virol* 4: 353-67.
 - 6) Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM (1972): Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 10: 1075-81.
 - 7) Koopmans M (2008): Progress in understanding norovirus epidemiology. *Curr Opin Infect Dis* 21: 544-52.
 - 8) Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI (1999): Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 179: 1334-44.
 - 9) Vinje J, Altena SA, Koopmans MP (1997): The incidence and genetic variability of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *J Infect Dis* 176: 1374-8.
 - 10) Widdowson MA, Cramer EH, Hadley L, Bresee JS, Beard RS, Bulens SN, Charles M, Chege W, Isakbaeva E, Wright JG, Mintz E, Forney D, Massey J, Glass RI, Monroe SS (2004): Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: identification of a predominant circulating strain of norovirus--United States, 2002. *J Infect Dis* 190: 27-36.
 - 11) Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI (2002): Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 186: 1-7.
 - 12) Bull RA, Tu ET, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA (2006): Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 44: 327-33.
 - 13) Kroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, von Bonsdorff CH, Hedlund KO, Vainio K, Jackson V, Pothier P, Koch J, Schreier E, Bottiger BE, Koopmans M (2006): Increase in norovirus activity reported in Europe. *Euro Surveill* 11: E061214 1.
 - 14) Phan TG, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, Sugita K, Nishimura T, Yagy F, Okitsu S, Muller WE, Maneekarn N, Ushijima H (2006): Changing distribution of norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GIIb among infants and children with diarrhea in Japan. *J Med Virol* 78: 971-8.
 - 15) CDC (2007): Norovirus activity-United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56: 842-6.
 - 16) Huang P, Farkas T, Zhong W, Tan M, Thornton S, Morrow AL, Jiang X (2005): Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *J Virol* 79: 6714-22.
 - 17) Patel MM, Hall AJ, Vinje J, Parashar UD (2009): Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 44: 1-8.
 - 18) Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS (2006): Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 346: 312-23.
 - 19) Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, Oga-wa S, Oka T, Katayama K, Tanaka T, Miyoshi T, Sakae K, Kobayashi S, Shinohara M, Uchida K, Sakurai N, Shinozaki K, Okada M, Seto Y, Kamata K, Nagata N, Tanaka K, Miyamura T, Takeda N (2006): Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J Gen Virol* 87: 909-19.
 - 20) Hutson AM, Atmar RL, Estes MK (2004): Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends Microbiol* 12: 279-87.
 - 21) Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB, Kojima S, Takai R, Oka T, Takeda N, Katayama K (2004): Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J Clin Microbiol* 42: 2988-95.
 - 22) Katayama K, Shirato-Horikoshi H, Kojima S, Kageyama T, Oka T, Hoshino F, Fukushi S, Shinohara M, Uchida K, Suzuki Y, Gojobori T, Takeda N (2002): Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology* 299: 225-39.
 - 23) Oliver SL, Dastjerdi AM, Wong S, El-Attar L, Gal-limore C, Brown DW, Green J, Bridger JC (2003): Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses: a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans. *J Virol* 77: 2789-98.

- 24) Wobus CE, Thackray LB, Virgin HWt (2006): Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol* 80: 5104-12.
- 25) Bank-Wolf BR, Konig M, Thiel HJ: Zoonotic aspects of infections with noroviruses and sapoviruses. *Vet Microbiol* 140: 204-12.
- 26) Wang QH, Han MG, Cheetham S, Souza M, Funk JA, Saif LJ (2005): Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 11: 1874-81.
- 27) Cheetham S, Souza M, Meulia T, Grimes S, Han MG, Saif LJ (2006): Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs. *J Virol* 80: 10372-81.
- 28) Choi JM, Hutson AM, Estes MK, Prasad BV (2008): Atomic resolution structural characterization of recognition of histo-blood group antigens by Norwalk virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 9175-80.
- 29) Souza M, Azevedo MS, Jung K, Cheetham S, Saif LJ (2008): Pathogenesis and immune responses in gnotobiotic calves after infection with the genogroup II.4-HS66 strain of human norovirus. *J Virol* 82: 1777-86.
- 30) Souza M, Cheetham SM, Azevedo MS, Costantini V, Saif LJ (2007): Cytokine and antibody responses in gnotobiotic pigs after infection with human norovirus genogroup II.4 (HS66 strain). *J Virol* 81: 9183-92.
- 31) Burton-MacLeod JA, Kane EM, Beard RS, Hadley LA, Glass RI, Ando T (2004): Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 42: 2587-95.
- 32) Marshall JA, Bruggink LD (2011): The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *Int J Environ Res Public Health* 8: 1141-9.
- 33) Bull RA, White PA (2011): Mechanisms of GII.4 norovirus evolution. *Trends Microbiol* 19: 233-40.
- 34) Bok K, Abente EJ, Realpe-Quintero M, Mitra T, Sosnovtsev SV, Kapikian AZ, Green KY (2009): Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *J Virol* 83: 11890-901.
- 35) Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP, Vinje J, Lee BE, Pang XL, Ho EC, Lim W, Choudekar A, Broor S, Halperin T, Rasool NB, Hewitt J, Greening GE, Jin M, Duan ZJ, Lucero Y, O'Ryan M, Hoehne M, Schreier E, Ratcliff RM, White PA, Iritani N, Reuter G, Koopmans M (2009): Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. *J Infect Dis* 200: 802-12.
- 36) Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA (2010): Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog* 6: e1000831.
- 37) Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng DP, Vinje J, Baric RS (2008): Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med* 5: e31.
- 38) Allen DJ, Gray JJ, Gallimore CI, Xerry J, Iturriza-Gomara M (2008): Analysis of amino acid variation in the P2 domain of the GII-4 norovirus VP1 protein reveals putative variant-specific epitopes. *PLoS one* 3: e1485.
- 39) Cannon JL, Lindesmith LC, Donaldson EF, Saxe L, Baric RS, Vinje J (2009): Herd immunity to GII.4 noroviruses is supported by outbreak patient sera. *J Virol* 83: 5363-74.
- 40) Lindesmith LC, Donaldson EF, Baric RS (2011): Norovirus GII.4 strain antigenic variation. *J Virol* 85: 231-42.
- 41) Matthews JE, Dickey BW, Miller RD, Felzer JR, Dawson BP, Lee AS, Rocks JJ, Kiel J, Montes JS, Moe CL, Eisenberg JN, Leon JS (2012): The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol Infect* 140: 1161-72.
- 42) Marks PJ, Vipond IB, Carlisle D, Deakin D, Fey RE, Caul EO (2000): Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiol Infect* 124: 481-7.
- 43) Estes MK, Prasad BV, Atmar RL (2006): Noroviruses everywhere: has something changed? *Curr Opin Infect Dis* 19: 467-74.
- 44) CDC (2012): Notes from the field: norovirus infections associated with frozen raw oysters - Washington, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 110.
- 45) Wang D, Wu Q, Kou X, Yao L, Zhang J (2008): Distribution of norovirus in oyster tissues. *J Appl Microbiol* 105: 1966-72.
- 46) Nenonen NP, Hannoun C, Olsson MB, Bergstrom T (2009): Molecular analysis of an oyster-related norovirus outbreak. *J Clin Virol* 45: 105-8.
- 47) Le Guyader FS, Le Saux JC, Ambert-Balay K, Krol J, Serais O, Parnaudeau S, Giraudon H, Delmas G, Pommepuy M, Pothier P, Atmar RL (2008): Aichi virus, Norovirus, Astrovirus, Enterovirus, and Rotavirus involved in clinical cases from a French oys-

- ter-related gastroenteritis outbreak. *J Clin Microbiol* 46: 4011-7.
- 48) Boxman IL, Tilburg JJ, Te Loeke NA, Vennema H, Jonker K, de Boer E, Koopmans M (2006): Detection of Noroviruses in shellfish in the Netherlands. *Int J Food Microbiol* 108: 391-6.
 - 49) David ST, McIntyre L, MacDougall L, Kelly D, Liem S, Schallie K, McNabb A, Houde A, Mueller P, Ward P, Trotter YL, Brassard J (2007): An outbreak of norovirus caused by consumption of oysters from geographically dispersed harvest sites, British Columbia, Canada, 2004. *Foodborne Pathog Dis* 4: 349-58.
 - 50) Iizuka S, Oka T, Tabara K, Omura T, Katayama K, Takeda N, Noda M (2010): Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked genetically to shellfish. *J Med Virol* 82: 1247-54.
 - 51) Le Guyader FS, Krol J, Ambert-Balay K, Ruvoen-Clouet N, Desaubliaux B, Parnaudeau S, Le Saux JC, Ponge A, Pothier P, Atmar RL, Le Pendu J (2010): Comprehensive analysis of a norovirus-associated gastroenteritis outbreak, from the environment to the consumer. *J Clin Microbiol* 48: 915-20.
 - 52) Le Guyader FS, Neill FH, Dubois E, Bon F, Loisy F, Kohli E, Pommepuy M, Atmar RL (2003): A semi-quantitative approach to estimate Norwalk-like virus contamination of oysters implicated in an outbreak. *Int J Food Microbiol* 87: 107-12.
 - 53) Prato R, Lopalco PL, Chironna M, Barbuti G, Germinario C, Quarto M (2004): Norovirus gastroenteritis general outbreak associated with raw shellfish consumption in south Italy. *BMC Infect Dis* 4: 37.
 - 54) Sasaki Y, Kai A, Hayashi Y, Shinkai T, Noguchi Y, Hasegawa M, Sadamasu K, Mori K, Tabei Y, Nagashima M, Morozumi S, Yamamoto T (2006): Multiple viral infections and genomic divergence among noroviruses during an outbreak of acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 44: 790-7.
 - 55) Shieh Y, Monroe SS, Fankhauser RL, Langlois GW, Burkhardt W, 3rd, Baric RS (2000): Detection of norwalk-like virus in shellfish implicated in illness. *J Infect Dis* 181 Suppl 2: S360-6.
 - 56) Simmons G, Garbutt C, Hewitt J, Greening G (2007): A New Zealand outbreak of norovirus gastroenteritis linked to the consumption of imported raw Korean oysters. *N Z Med J* 120: U2773.
 - 57) Webby RJ, Carville KS, Kirk MD, Greening G, Ratcliff RM, Crerar SK, Dempsey K, Sarna M, Stafford R, Patel M, Hall G (2007): Internationally distributed frozen oyster meat causing multiple outbreaks of norovirus infection in Australia. *Clin Infect Dis* 44: 1026-31.
 - 58) Nishida T, Nishio O, Kato M, Chuma T, Kato H, Iwata H, Kimura H (2007): Genotyping and quantitation of noroviruses in oysters from two distinct sea areas in Japan. *Microbiol Immunol* 51: 177-84.
 - 59) Lowther JA, Henshilwood K, Lees DN (2008): Determination of norovirus contamination in oysters from two commercial harvesting areas over an extended period, using semiquantitative real-time reverse transcription PCR. *J Food Prot* 71: 1427-33.
 - 60) Lowther JA, Avant JM, Gizynski K, Rangdale RE, Lees DN (2010): Comparison between quantitative real-time reverse transcription PCR results for norovirus in oysters and self-reported gastroenteric illness in restaurant customers. *J Food Prot* 73: 305-11.
 - 61) Gentry J, Vinje J, Guadagnoli D, Lipp EK (2009): Norovirus distribution within an estuarine environment. *Appl Environ Microbiol* 75: 5474-80.
 - 62) Vilarino ML, Le Guyader FS, Polo D, Schaeffer J, Krol J, Romalde JL (2009): Assessment of human enteric viruses in cultured and wild bivalve molluscs. *Int Microbiol* 12: 145-51.
 - 63) Nenonen NP, Hannoun C, Horal P, Hernroth B, Bergstrom T (2008): Tracing of norovirus outbreak strains in mussels collected near sewage effluents. *Appl Environ Microbiol* 74: 2544-9.
 - 64) Suffredini E, Pepe T, Ventrone I, Croci L (2011): Norovirus detection in shellfish using two Real-Time RT-PCR methods. *New Microbiol* 34: 9-16.
 - 65) Lowther JA, Gustar NE, Powell AL, Hartnell RE, Lees DN (2012): A two-year systematic study to assess norovirus contamination in oysters from commercial harvesting areas in the United Kingdom. *Appl Environ Microbiol* 78: 5812-7.
 - 66) DePaola A, Jones JL, Woods J, Burkhardt W, 3rd, Calci KR, Krantz JA, Bowers JC, Kasturi K, Byars RH, Jacobs E, Williams-Hill D, Nabe K (2010): Bacterial and viral pathogens in live oysters: 2007 United States market survey. *Appl Environ Microbiol* 76: 2754-68.
 - 67) Haramoto E, Katayama H, Oguma K, Yamashita H, Tajima A, Nakajima H, Ohgaki S (2006): Seasonal profiles of human noroviruses and indicator bacteria

- in a wastewater treatment plant in Tokyo, Japan. *Water Sci Technol* 54: 301-8.
- 68) Sugieda M, Nakajima K, Nakajima S (1996): Outbreaks of Norwalk-like virus-associated gastroenteritis traced to shellfish: coexistence of two genotypes in one specimen. *Epidemiol Infect* 116: 339-46.
 - 69) Maalouf H, Zakhour M, Le Pendu J, Le Saux JC, Atmar RL, Le Guyader FS (2010): Distribution in tissue and seasonal variation of norovirus genogroup I and II ligands in oysters. *Appl Environ Microbiol* 76: 5621-30.
 - 70) Maalouf H, Schaeffer J, Parnaudeau S, Le Pendu J, Atmar RL, Crawford SE, Le Guyader FS (2011): Strain-dependent norovirus bioaccumulation in oysters. *Appl Environ Microbiol* 77: 3189-96.
 - 71) Le Guyader FS, Atmar RL, Le Pendu J (2012): Transmission of viruses through shellfish: when specific ligands come into play. *Curr Opin Virol* 2: 103-10.
 - 72) Marks PJ, Vipond IB, Regan FM, Wedgwood K, Fey RE, Caul EO (2003): A school outbreak of Norwalk-like virus: evidence for airborne transmission. *Epidemiol Infect* 131: 727-36.
 - 73) Oliver B, Ng S, Marshall J, Greenberg H, Gust ID, Cresswell V, Ward B, Kennett M, Birch C (1985): Prolonged outbreak of Norwalk gastroenteritis in an isolated guest house. *Med J Aust* 142: 391-5.
 - 74) Gallimore CI, Taylor C, Gennery AR, Cant AJ, Galloway A, Xerry J, Adigwe J, Gray JJ (2008): Contamination of the hospital environment with gastroenteric viruses: comparison of two pediatric wards over a winter season. *J Clin Microbiol* 46: 3112-5.
 - 75) Gallimore CI, Taylor C, Gennery AR, Cant AJ, Galloway A, Iturriza-Gomara M, Gray JJ (2006): Environmental monitoring for gastroenteric viruses in a pediatric primary immunodeficiency unit. *J Clin Microbiol* 44: 395-9.
 - 76) Duizer E, Schwab KJ, Neill FH, Atmar RL, Koopmans MP, Estes MK (2004): Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *J Gen Virol* 85: 79-87.
 - 77) Straub TM, Honer zu Bentrup K, Orosz-Coghlan P, Dohnalkova A, Mayer BK, Bartholomew RA, Valdez CO, Bruckner-Lea CJ, Gerba CP, Abbaszadegan M, Nickerson CA (2007): In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 13: 396-403.
 - 78) Lay MK, Atmar RL, Guix S, Bharadwaj U, He H, Neill FH, Sastry KJ, Yao Q, Estes MK (2010): Norwalk virus does not replicate in human macrophages or dendritic cells derived from the peripheral blood of susceptible humans. *Virology* 406: 1-11.
 - 79) Seo K, Lee JE, Lim MY, Ko G (2012): Effect of temperature, pH, and NaCl on the inactivation kinetics of murine norovirus. *J Food Prot* 75: 533-40.
 - 80) 厚生労働省 . (2005). 食中毒の原因と対応 . [http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/\(2012.8.6\)](http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/(2012.8.6))
 - 81) Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, Buscho RF, Wyatt RG, Kasel JA, Hornick R, Chanock RM (1972): Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 140: 578-83.
 - 82) Keswick BH, Satterwhite TK, Johnson PC, DuPont HL, Secor SL, Bitsura JA, Gary GW, Hoff JC (1985): Inactivation of Norwalk virus in drinking water by chlorine. *Appl Environ Microbiol* 50: 261-4.
 - 83) Teunis PF, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, Le Pendu J, Calderon RL (2008): Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol* 80: 1468-76.
 - 84) Zintz C, Bok K, Parada E, Barnes-Eley M, Berke T, Staat MA, Azimi P, Jiang X, Matson DO (2005): Prevalence and genetic characterization of caliciviruses among children hospitalized for acute gastroenteritis in the United States. *Infect Genet Evol* 5: 281-90.
 - 85) Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK (1994): Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *J Infect Dis* 170: 34-43.
 - 86) Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI (2006): Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 42: 964-9.
 - 87) Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW (1982): The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 72: 1329-32.
 - 88) Glass RI, Parashar UD, Estes MK (2009): Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 361: 1776-85.
 - 89) Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, Parashar UD, Lopman BA (2012): The Roles of *Clostridium difficile* and Norovirus Among Gastroenteritis-Associated Deaths in the United States, 1999-2007. *Clin In-*

- fect Dis 55: 216-23.
- 90) Harris JP, Edmunds WJ, Pebody R, Brown DW, Lopman BA (2008): Deaths from norovirus among the elderly, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 14: 1546-52.
 - 91) van Asten L, Siebenga J, van den Wijngaard C, Verheij R, van Vliet H, Kretzschmar M, Boshuizen H, van Pelt W, Koopmans M (2011): Unspecified gastroenteritis illness and deaths in the elderly associated with norovirus epidemics. *Epidemiology* 22: 336-43.
 - 92) Lee N, Chan MC, Wong B, Choi KW, Sin W, Lui G, Chan PK, Lai RW, Cockram CS, Sung JJ, Leung WK (2007): Fecal viral concentration and diarrhea in norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 13: 1399-401.
 - 93) Gallimore CI, Cubitt D, du Plessis N, Gray JJ (2004): Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 42: 2271-4.
 - 94) Garcia C, DuPont HL, Long KZ, Santos JI, Ko G (2006): Asymptomatic norovirus infection in Mexican children. *J Clin Microbiol* 44: 2997-3000.
 - 95) Monica B, Ramani S, Banerjee I, Primrose B, Iturriza-Gomara M, Gallimore CI, Brown DW, M F, Moses PD, Gray JJ, Kang G (2007): Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. *J Med Virol* 79: 544-51.
 - 96) Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS (2007): Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J Clin Microbiol* 45: 3996-4005.
 - 97) Phillips G, Tam CC, Conti S, Rodrigues LC, Brown D, Iturriza-Gomara M, Gray J, Lopman B (2010): Community incidence of norovirus-associated infectious intestinal disease in England: improved estimates using viral load for norovirus diagnosis. *Am J Epidemiol* 171: 1014-22.
 - 98) Becker KM, Moe CL, Southwick KL, MacCormack JN (2000): Transmission of Norwalk virus during football game. *N Engl J Med* 343: 1223-7.
 - 99) Blackburn BG, Craun GF, Yoder JS, Hill V, Calderon RL, Chen N, Lee SH, Levy DA, Beach MJ (2004): Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water--United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ* 53: 23-45.
 - 100) Kukkula M, Maunula L, Silvennoinen E, von Bonsdorff CH (1999): Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 180: 1771-6.
 - 101) Maunula L, Kalso S, Von Bonsdorff CH, Ponka A (2004): Wading pool water contaminated with both noroviruses and astroviruses as the source of a gastroenteritis outbreak. *Epidemiol Infect* 132: 737-43.
 - 102) Yoder JS, Blackburn BG, Craun GF, Hill V, Levy DA, Chen N, Lee SH, Calderon RL, Beach MJ (2004): Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with recreational water--United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ* 53: 1-22.
 - 103) CDC (2004): An outbreak of norovirus gastroenteritis at a swimming club--Vermont, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53: 793-5.
 - 104) 中村秀恒 (2006) : バレーボール大会におけるノロウイルス集団感染事例について . 北海道公衆衛生学雑誌 20: 94-6.
 - 105) 中村秀恒 (2009) : スポーツ交流会におけるノロウイルス集団感染事例について . 北海道公衆衛生学雑誌 22: 120-1.
 - 106) Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, LePendou J, Baric R (2003): Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 9: 548-53.
 - 107) Rohayem J, Bergmann M, Gebhardt J, Gould E, Tucker P, Mattevi A, Unge T, Hilgenfeld R, Neyts J: Antiviral strategies to control calicivirus infections. *Antiviral Res* 87: 162-78.
 - 108) El-Kamary SS, Pasetti MF, Mendelman PM, Frey SE, Bernstein DI, Treanor JJ, Ferreira J, Chen WH, Sublett R, Richardson C, Bargatze RF, Szein MB, Tacket CO (2010): Adjuvanted intranasal Norwalk virus-like particle vaccine elicits antibodies and antibody-secreting cells that express homing receptors for mucosal and peripheral lymphoid tissues. *J Infect Dis* 202: 1649-58.
 - 109) Reeck A, Kavanagh O, Estes MK, Opekun AR, Gilger MA, Graham DY, Atmar RL (2010): Serological correlate of protection against norovirus-induced gastroenteritis. *J Infect Dis* 202: 1212-8.
 - 110) Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, Al-Ibrahim MS, Chen WH, Ferreira J, Estes MK, Graham DY, Opekun AR, Richardson C, Mendelman PM (2011): Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 365: 2178-87.

- 111) Parra GI, Bok K, Taylor R, Haynes JR, Sosnovtsev SV, Richardson C, Green KY (2012): Immunogenicity and specificity of norovirus consensus GII.4 virus-like particles in monovalent and bivalent vaccine formulations. *Vaccine* 30: 3580–6.
- 112) Lindesmith LC, Beltramello M, Donaldson EF, Corti D, Swanstrom J, Debbink K, Lanzavecchia A, Baric RS (2012): Immunogenetic mechanisms driving Norovirus GII.4 antigenic variation. *PLoS Pathog* 8: e1002705.
- 113) Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR (1977): Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med* 297: 86–9.
- 114) Shirato H (2011): Norovirus and histo-blood group antigens. *Jpn J Infect Dis* 64: 95–103.
- 115) Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS (2010): Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat Rev Microbiol* 8: 231–41.
- 116) Le Pendu J, Ruvoen-Clouet N, Kindberg E, Svensson L (2006): Mendelian resistance to human norovirus infections. *Semin Immunol* 18: 375–86.
- 117) Tan M, Jiang X (2011): Norovirus-host interaction: multi-selections by human histo-blood group antigens. *Trends Microbiol* 19: 382–8.
- 118) Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK (2002): Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis* 185: 1335–7.
- 119) Huang P, Farkas T, Marionneau S, Zhong W, Ruvoen-Clouet N, Morrow AL, Altaye M, Pickering LK, Newburg DS, LePendou J, Jiang X (2003): Noroviruses bind to human ABO, Lewis and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis* 188: 19–31.
- 120) Sugimoto T, Ogawa N, Aoyama M, Sakaguchi M, Isshiki K, Kanasaki M, Uzu T, Nishio Y, Eguchi Y, Kashiwagi A (2007): Haemolytic uraemic syndrome complicated with norovirus-associated gastroenteritis. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2098–9.
- 121) Harrington PR, Lindesmith L, Yount B, Moe CL, Baric RS (2002): Binding of Norwalk virus-like particles to ABH histo-blood group antigens is blocked by antisera from infected human volunteers or experimentally vaccinated mice. *J Virol* 76: 12335–43.