

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	井内田 科子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 606 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	The South to North Variation of Norovirus Epidemics from 2006-07 to 2008-09 in Japan (2006-07 から 2008-09 シーズンにおけるノロウイルス流行の南から北への変化について)
論文審査委員	主査 教授 藤井 雅寛 副査 准教授 田邊 嘉也 副査 教授 齋藤 玲子

博士論文の要旨

(背景と目的) ノロウイルスは日本では秋から冬にかけて流行する感染性胃腸炎の主な原因であり患者は全年齢でみられる。主に人→人感染や、食品・水などを介して拡がり、感染力が強い。集団感染の多くは糞口感染、吐物などで汚染された面への接触、さらには吐物の粉塵を吸引することによる空気感染によって起こると考えられている。また乳幼児や慢性疾患をもつ患者では重症化例や死亡例もある。遺伝子的には大きく遺伝子群 (G) I ~ V に分けられ主に GI と GII が人に感染する。ウイルスはしばしば変異し繰り返し罹患するケースもある。また新しい亜株の出現により大流行することがあり、2006-07 シーズンは、GII.4 亜株である 2006b が出現し大きな流行となった。毎シーズン繰り返されるノロウイルス流行の拡大パターンには未だ不明な点が多い。しかしこれらの様式を明らかにすることは、予防や効果的なサーベイランスを検討する上で有用である。申請者らは、全国の流行拡大様式を明らかにするため、2006-07 シーズンから 2008-09 シーズンのノロウイルス患者報告数の増加時期について時間的・空間的に検討した。

(方法) 申請者らは全国約 3000 の小児科定点医療機関から週単位で集められた感染性胃腸炎報告数 (感染症発生動向調査週報: IDWR、国立感染症研究所) を用いた。感染性胃腸炎には、細菌やロタウイルスなどが原因の胃腸炎も含まれるが、ノロウイルスの流行は秋から冬にかけての時期でこれら他の病原体の流行時期と異なる。本研究ではノロウイルスの流行時期とされる第 36 週から第 8 週 (概ね 9 月上旬~2 月下旬) のデータを用いた。まず、全国の報告数について定点あたり 4.0 (人/週) 以上を流行開始の目安とし、流行開始時期について検討した。この 4.0 (人/週) は過去 10 年間のデータより第 36 週以降で 4.0 を越えると報告数は増え続け流行ピークとなることより、これを流行開始の目安とした。また報告数の最も多い週 (ピーク週) とその報告値を検討した。更に病原微生物検出情報 (IASR、国立感染症研究所) より、各シーズンで流行したジェノタイプを検討した。また各都道府県での報告数について、いずれかの都道府県で 4.0 (人/週) を越えた週を当該シーズンの第 1 週とし、以降の週について第 2 週、第 3 週・・・と数え、この週数を GIS (地理情報システム) で都道府県庁所在地に割り振り、クリギング法によりノロウイルス

流行の時間的・空間的移り変わりについて検討した。

(結果)

1. 全国の定点報告数

全国の定点あたり報告数が4.0を越えた週は、2006-07、2007-08、2008-09シーズンでそれぞれ第42週、第44週、第46週であった。ピーク週は、それぞれ第50週、第50週、第51週であり、報告数は、それぞれ22.8、19.3、15.9であった。

2. 流行したウイルスジェノタイプの検討

2006-07シーズンでは、GII.4が最も多く88.9%、次いでGII.6、2.7%、GI.8、1.4%、GII.3、1.3%であった。GII.4は2007-08、2008-09シーズンにおいても最も多かったが、それぞれ78.3%、60.4%とやや減少した。その他のジェノタイプでは、2007-08シーズンはGII.13、7.3%、GII.3、6.8%と続いた。また2008-09シーズンは、GII.3、9.3%、GII.6、8.4%であった。

3. 本邦における流行開始の時間的・空間的移り変わり

2006-07シーズンの流行開始は、九州など南の地域で早く、その後徐々に北へ移行した。定点あたり4.0を越えた週は、福岡では第1週、その後東京で第7週、北海道で第11週であった。南から北への流行開始の移り変わりは、その後の2シーズンでも同じであった。また3シーズンの流行開始が南から北に至るまでの期間は、平均で12.7週(約3カ月)であった。

(考察と結論) 流行開始のタイミングは3シーズンで少しずつ遅くなったがピークのタイミングはほとんど変わらなかった。ピーク時の報告数は3シーズンで徐々に減少した。これら3シーズンで流行した主なウイルスのジェノタイプはGII.4であったが、流行開始のタイミングや報告数に影響を与えた因子は明らかではない。流行開始が南から北へ移り変わっていく様子は、全国的なノロウイルスの流行拡大パターンを示唆すると思われた。この様式には様々な因子が関わりと考えられるが、その一つに気候因子が考えられる。海外の先行研究(Ben Lopman et al. 2009)では、イングランドとウェールズにおいて寒さと乾燥、宿主免疫の低さ、GII.4の変異などがノロウイルス患者数の増加に影響したとしている。本邦でも気候因子との関連を詳細に検討する必要がある。

本研究では、2006-07~2008-09シーズンのサーベイランスデータを用いてノロウイルスの流行が南から北へ移り変わっていく様子をクリギング法により時間的・空間的に視覚化した。この結果は流行モニタリングやより効果的なサーベイランスに有用と考えられた。

審査結果の要旨

毎年繰り返されるノロウイルスの流行様式を明らかにすることは予防や対策を検討する上で重要である。我々は、国の感染症発生動向調査において全国約3000の小児科定点から週単位で集められた感染性胃腸炎報告を用いて、2006-07シーズンから2008-09シーズンの全国のノロウイルスの流行開始時期について検討した。定点あたり4.0人/週以上を流行開始の指標とし、各都道府県での流行開始週を、地理情報システム・クリギング法を用いて検討した。また、流行したジェノタイプを、病原微生物検出情報を用いて解析した。

2006-07シーズンは、九州など南の地域で流行が開始し、その後徐々に北へ移行した。定点あたり4.0を越えた週は、福岡では感染報告第1週、東京で第7週、北海道で第11週であり、流行が南から北へ移行した。この流行の移行は、その後の2シーズンでも同様にみられ、南から北に到達する期間は平均で12.7週であった。最も流行したジェノタイプは3シーズンともGII.4であり、その割合はそれぞれ88.9%、78.3%、

60.4%であった。この南から北への流行の移行には気候など多様な因子が関わると考えられるが、これらの把握は今後の流行モニタリングや地域の感染症対策に有用と考えられる。本邦におけるノロウイルス流行の南から北への移行を明らかにした点に本論文の学位論文としての価値を認めた。