

VT 毒素遺伝子の保有はなかった。今年度の検索では、昨年同様 EHEC は検出されなかった。カンピロバクター属菌の検索では、肝臓実質からは 11 と体中 5 と体 (45%)、胆汁からは 11 と体中 5 と体 (45%)、盲腸便からは 11 と体中 9 と体 (82%) で分離された。感染牛での汚染範囲は、ほぼ肝臓全体に及ぶことが推定された。

アルコバクター検出状況では、牛ひき肉からは 18.0%、豚ひき肉からは 29.4%、鶏ひき肉からは 55.6% 検出された。鶏ひき肉については、10 検体から *A. butzlei* のみ検出され、4 検体から *A. butzlei* および *A. creaerophilus* が、また、1 検体から *A. creaerophilus* のみ検出された。検出された *A. creaerophilus* の遺伝子型は、全て group1B であった。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

平成 23 年度は、広域食中毒調査票を作成した。平成 24 年度は、自治体向けに「広域食中毒調査票に関する利用マニュアル (案)」を作成した。平成 25 年度は、広域食中毒疫学調査に関するガイドラインを作成し、今後のわが国における広域食中毒事例対応の姿について提言としてまとめた。ガイドラインでは、事例探知、調査、解析に至るプロセスを明確にし、共通調査票による具体的な手法を明記した。このほか、読み手の理解を深めるために、ケーススタディを盛り込み、過去に発生した国内外の広域食中毒事例につ

いて記載した。平成 24 年度に作成した「広域食中毒調査票に関する利用マニュアル (案)」をガイドラインに収め、平成 25 年度末にガイドラインを発刊した。また、今後のわが国における広域食中毒事例対応の姿について、提言としてまとめた。

D. 考察

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

PAR%の算出で、十分に加熱した牛肉は平成 23 年度、24 年度に PAR%が算出され、十分に加熱した牛ホルモンは平成 24 年度、25 年度に算出された。十分に加熱した牛ホルモンが腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例の発生に寄与していると考えられるが、十分に加熱したと思っけていても、実際には加熱不足によって発生している可能性が否定出来ない。一方、平成 23 年度のもやしと平成 25 年度の大根の喫食は優先対策の項目として考えられたが、これらは何らかの汚染により付着した可能性も考えなければならない。水洗い後の交差汚染が一つの可能性として考えられた。交差汚染を避けるための知識や汚染をさせないための認識などを獲得するような対策が必要である。オッズ比の算出から、牛肉 (生から半生)、牛ユッケ (生から半生)、牛肉 (十分に加熱)、豚肉 (十分に加熱)、牛レバー (生から半生)、牛ホルモン (十分に加熱)、

大根、玉ねぎ、もやしの喫食が腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発病と有意に関連していた。結果の項で記載したように、特に、牛肉の生肉生食規制前（平成 22 年）と規制後（平成 24 年）を比較すると、介入策の有効性を示唆する結果となった。しかし、その後、生肉の規格基準及び生レバーの禁止後であるにもかかわらず、牛肉（生から半生）、牛ユッケ（生から半生）及び牛レバー（生から半生）が再び有意なリスクとなったことはこれらの食品が腸管出血性大腸菌 O157 の感染リスクであることをまだ消費者が十分認識していない可能性を示唆する。対策実施の効果の測定手法として継続的なモニタリングが必要であると考えられた。

平成 25 年度は散发例の報告が例年と比べ多かったことから、バイアスを発生させている可能性がある。これまで多くの食品は有意では無かったため過小評価されていた可能性を考慮する必要がある。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散发事例のリスク推定の試行

特に平成 25 年度の研究において、「肉類の喫食」、「十分に加熱された肉（牛肉、豚肉、鶏肉）の喫食」が腸管出血性大腸菌感染症の発症と有意に関連があったことから、肉の加熱が不十分であった可能性や喫食前に何らかの交差汚染があった可能性が考えられる。また、症例、対照ともに生から半生の肉を喫食している者がいたことから、生肉の喫食の危険性についても併せて啓発していく必要があると考えられる。また、「生の野菜（もやし）の喫食」において腸管出血性大腸菌感染

症の発症と有意に関連があったが、喫食時の交差汚染の可能性もあり、今後肉類の喫食との関連性を検討し、慎重に解釈する必要があると考えられる。

症例対照研究は、思い出しバイアスがかかる可能性があるとともに、対照調査データの収集に時間を要することがあることから、アウトブレイク発生時における対策への応用や原因食品の遡り調査が困難な場合があると考えられる。また、自治体においては症例数が少ないことから、第一種の過誤が発生する可能性を考慮しておく必要がある。しかし、自治体における症例対照研究は、解釈を慎重に行う必要はあるものの長期的な対策に利用できると考えられる。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定 (3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

宮城県の臨床検査機関データからの急性下痢症疾患実患者数の推定では、2005～2012 年の 8 年間を通じて、推定食品由来下痢症患者数は食中毒統計や病原性微生物検出情報の数値より大幅に多いことが確認された。また推定食品由来下痢症患者数と食中毒患者報告数の年ごとの変動が互いに連動していないことから、現在の食中毒および病原性微生物に関する報告システムによって急性下痢症の患者数を正確に把握し、さらにその年ごとの変動等を評価することは困難であることが示唆された。より正確な患者数を把握するための補完システムとしてアクティブサーベイランスシステムの構築および

その活用が必要であると考えられた。そしてそのアクティブサーベイランスシステムで最も重要なのは継続性であると考えられた。

全国を対象としたアクティブサーベイランスデータから推定した食品由来実患者数は、宮城県データからの拡大推定と比較して各菌で 2~9 倍程度の違いという結果に収束した。対象地域や規模の大きく異なるデータからの推定値がそれほど大きく異なっていなかったことは、本研究における推定手法の妥当性を裏付けるものと考えられた。

(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化

メーリングリストによる連絡は、これまで 1300 回以上行われた。多くの株についての登録が行われたが、登録される塩基配列情報が極端に短いものがある場合や、塩基配列が正確に解読できていないケースや報告時の誤りなど、系統樹解析に支障を来す場合が認められたことなどがあった。ある程度の取決め等が必要と思われた。

岩カキの事例では、ウイルスによる広域食中毒の探知には、塩基配列データの共有化とともに疫学調査状況に関する情報交換等の疫学情報の共有化が極めて重要であると考えられた。

GII/4 の新しい変異株発生の対応については、国民に対する予防対策への備えや流行への注意喚起等の一翼を担うとともに、食品衛生監視員の食中毒調査時の判断材料として有用な科学的根拠を提供

することができたと考えられる。また、GII/4 2012 変異株はシーズンに渡り、食中毒事件に関与した。以上の結果から、2012/13 シーズンのノロウイルス食中毒事件の約 80%は GII/4 2012 変異株が関与しているものと推定された。

実際の食中毒調査においても特定の業者名や地域名などの各自治体が調査上知り得た情報に、ある程度疫学的な根拠がない場合には共有化を躊躇する場合も想定されると思われる。今後広域食中毒事例等への自治体間での情報共有を推進するためには、各自治体および国の検査担当者のみならず行政担当者を含め、議論を深めることが必要である。

(5) 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

CaliciWeb が外部からのウイルス感染のため、ダウンし、server のメンテナンスに手間取ったため、ヨーロッパの Noro-net 間のデータ共有が遅れている。Noro-net には、すでに登録した配列を用いたデータ解析ツールが装備されており、非常に使い勝手がよい。CaliciWeb 上にダイレクトリンクを張り、本解析ツールを使用可能とするよう、調整を進めている。

日本と欧米諸国、アジア諸国における NoV に関する流行情報共有から、ノロウイルス遺伝子型の変遷について興味深い考察が可能であった。ノロウイルスの新規流行株は、我が国もしくは、北半球の先進諸国ので小流行を起こし、その後、南半球のオーストラリアなどに持ち込まれ、冬期（7-8 月）に大流行を起こしドミ

ナント株となる。そこから、北半球の先進諸国（ヨーロッパ、USA）、我が国に渡り大流行を引き起こし、その後、アジア諸国に流行が動いていくと推測された。以上から、オーストラリアの冬の流行が、その年の北半球の流行に影響を与える可能性が示された。

腸管感染性肝炎のグローバルネットワークは、韓国との共同研究に進展が認められた。韓国の流行は、日本国内の流行に先行して起きることが明らかになった。韓国を糸口にアジアに展開することに加え、オーストラリアの情報をつかむことも重要である。

(6) 医療機関から保健所への食中毒報告促進のための課題に関する研究

2011年の震災後、宮城県及び岩手県では食中毒の事件数と患者数に増加がみられたものの、宮城県では6月、岩手県では6月、9月、12月と一時的な増加であったことから、ライフラインやインフラの障害など、問題解決が困難な、何らかの持続的なリスクが関与した可能性は低いと考えられた。

食材・食品を全国から搬入する必要性が生じたことから、広域食中毒事件の発生が危惧されたが、宮城県及び岩手県の避難所における発生はなかった。震災による行政や医療機関への甚大な被害のため、報告システムそのものが機能しなかった可能性も考えられるが、少なくとも避難所における集団食中毒事件は無かったと推察された。この点については、今回協力を得られた宮城県及び岩手県の環境生活部の担当者も同意見であった。

高齢者におけるノロウイルス食中毒については、発生要因の多くは有症、不顕性に関わらず調理従事者を介したものであったことから、汚染された調理従事者の手指が食品を汚染していることが多く、施設内のマニュアルの順守、調理従事者の手洗い、衛生管理の徹底が必要であり、さらに調理従事者の食品衛生に対する意識の向上も必要であると考えられた。

患者年齢が高齢になるにつれて嘔吐の発症率が高くなる傾向を示し、さらに他の症状はなく嘔吐のみが症状である患者の割合も高齢になるほど多くなり、80歳代以上では61.2%であったことから、高齢になるほど嘔吐が唯一の症状であることが多くなる可能性があり、そのため、特に集団感染の初期では他疾患との鑑別が困難となり、感染者探知や感染対策導入の遅れに繋がる可能性のあることが示唆された。

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

EPECは他の下痢原性大腸菌や他の食中毒菌に比して健康者の保菌率が高いとの報告があり、本研究においても3.05%の研究対象者からEPECが分離された。しかしながら分離されたEPEC株のうち、細胞付着性試験においてLAを示した株は22株中1株(4.55%)であったことから、病原性を有すると推測されるEPECの保菌率は0.14%と非常に低いものであった。よって、EPECの病原性は*eae*遺伝子の有無のみでの判断することは難しいものと考えられた。しかしながら、散

発下痢症患者由来の EPEC 株においては、本研究より高い割合で細胞への付着が認められている報告があることなどから、細胞付着性と病原性には相関性があることが示唆された。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

食鶏の肝臓から高率に分離される大腸菌には、血清型に地域共通性があり、その大部分が多剤耐性菌であること、そして、ESBL 産生菌では、地域により分離率に差が見られ、同じ県内でも農場別に大きな差のあることが認められた。今後、食中毒発生時の疫学調査において、収去食材から検出される原因菌を特定するために生物学的および遺伝学的分析を行うことは、発生地域における原因食品の推定に有用であると考えられた。

同県の調査対象牛（肝臓、胆嚢等）では、EHEC 汚染がないか極めて低いことが分かった。今後も食中毒における原因食品を推定する目的で、牛肝臓の EHEC について継続した調査をする必要があると思われた。

カンピロバクター属菌調査での検出率からみても高濃度の汚染が明らかなので、喫食時の加熱調理には十分な注意が必要とされる。さらに今後も本菌による食中毒事件は起こり得ることが推測されるので、牛肝臓のみならず、食材等の細菌汚染の実態調査を継続していくことは、食中毒事件の疫学調査において、地域における原因食品を推定する有効な手段になると考えられた。

牛、豚および鶏の市販ひき肉におけるアルコバクター属菌の汚染実態調査では、

すべての動物種から本菌が検出され、特に鶏ひき肉からは高率に分離された。牛肉等の EHEC 汚染については、社会的にも問題になっているが、アルコバクター属菌は、本邦において食中毒原因物質に認められていないので、あまり知られていないものと推測される。海外ではこれらの菌による集団食中毒が報告されている。*A. butzlei*、*A. creaerophilus* および *A. skirrowii* は、人と動物の両者に病原性を有することが報告されており、今後、食肉における汚染指標菌として、継続監視が必要であると考えられた。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

平成 24 年度に作成した「広域食中毒調査票に関する利用マニュアル（案）」をガイドラインに収める形で、平成 25 年度末にガイドラインを発刊した。本ガイドラインの策定により疫学調査について一定の方向性が示され、広域食中毒事例の対応への共通理解が進むものと思われる。

一方で、ガイドラインを踏まえた対応が各自治体、各保健所で可能であるかどうか、今後、検証が必要である。さらに、解析に当たっての対照群確保や検体分子疫学情報の共有方法などいくつかの課題が残されており、それらについて解決を目指す必要がある。また、自治体の機能やネットワークを高めていくためにも提言に沿った今後の取り組みが期待される。

提言を以下に記す。

＜今後に向けた広域食中毒事例対応について（提言）＞

広域食中毒事例（広域事例）への対応については、各自治体の自主的な取り組みを尊重しつつ、情報集約と対応については標準化という、2つの方向性の両立が必要である。本提言では、これまでの知見や国内外の情報により、その実現に必要な提言を3つにまとめた。

1. 保健所・自治体レベルでの食中毒対応能力の向上と強化
2. 自治体間ネットワークの強化
3. 国における情報集約と自治体支援機能の強化、および法整備

以下にそれぞれについて記す。

(1) 保健所・自治体レベルでの食中毒対応能力の向上と強化

全ての食中毒事例において監視・調査・対応という観点は共通であり、各保健所や自治体内におけるこれらの能力強化が欠かせない。特に、食品衛生部門と感染症部門、疫学調査部門と検査部門の連携は重要であり、関係者における定期的な体制の確認や研修の実施は、能力向上と強化に直結する。

検査診断は早期検知の鍵である。多くの地方衛生研究所で用いられているパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）検査は重要な分子疫学的手法であるが、結果を得るまでに時間がかかることから、迅速な菌株の解析・比較を可能とする IS printing、MLVA などの検査法が注目さ

れている。特に IS printing は、PFGE の前段階におけるスクリーニングを目的として開発されており、迅速性における有用性が確認されつつあることから今後の導入が期待される。

広域事例対応の観点として、管内で発生した事例と周辺自治体における事例の関係について評価できる人材が必要である。その専門性については、ある程度標準化される必要があり、国立感染症研究所に設置されている実地疫学専門家養成プログラム（Field Epidemiology Training Program: FETP）等を利用した研修は有用である。

(2) 自治体間ネットワークの強化

広域事例では、自治体間の協力およびネットワーク強化が必要である。協力体制構築には、信頼関係が必要であり、日頃から顔が見える関係を作り上げることが第一歩となる。自治体間ネットワークの規模としては、北海道、東北、関東などのブロック単位が考えられ得る。海外では、このようなブロック単位に調整役の人材配置を行うことで、効果的に対応が行なわれた例が知られている。

(3) 国における情報集約と自治体支援機能の強化、および法整備

一案としては、厚生労働省食品安全部監視安全課食中毒被害情報管理室に、広域事例に対応する専門職員の配置が考えられる。さらに各自治体への支援としては、感染症サーベイランス（NESID）システム閲覧における守秘義務を徹底する一方で、情報共有範囲の拡大等の整備が考え

られる。重症度に応じたカテゴリー分類の食品衛生法への導入や、食品由来細菌疾患や食品由来寄生虫症について感染症予防法の全数対象把握疾患への追加の検討などが法的整備の方向性として考えられる。

E. 結論

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

本研究は腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例に対する対策の優先的事項を決める上でのエビデンスとなった。また、本研究は腸管出血性大腸菌 O157 感染症のリスク推定、対策の優先順位付け及び対策後の評価に関するモニタリングツールとして活用出来る事が期待できる。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

自治体における症例対照研究が腸管出血性大腸菌感染症対策の評価等へ利用できることが示唆されたことから、今後症例数を増やして更なる検証を行いながら、自治体における対照調査データの確保や解析技術の習得等を検討していくべきと考える。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

平常時から散発事例等を含めたデータ収集を継続して行うアクティブサーベイランスシステムの有効性およびその必要性が強調された。このようなサーベイランスシステムでは、菌の検出のみならず、下痢症発生率（有病率）、医療機関受診率および検便実施率等の情報も継続して調査を行なうことでアウトブレイク等の特殊事例の影響を最小限にすることができ、より現実に応じた実態把握が可能となることが示唆される。また継続調査により各項目の動向把握が可能となり、緊急事例の早期発見につながる可能性がある。

(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化

地方衛生研究所や国の機関における塩基配列や疫学情報の共有化は、① 全国的な食品媒介事例の実態把握、② 流行ウイルスの型の全国的な発生動向の早期探知、③ 集積されたデータを分析することによる被害実態の推定、④ 情報交換を密に行うことにより、食中毒調査における連携や支援の強化等に寄与することができた。今後も継続して実施するとともに情報共有に関する具体的な取決め等が必要である。

(5) 食品に起因するウイルス感染症の流行調査と解析

アジア諸国との下痢症ウイルス・HAV, HEV に関する情報交換ネットワークの構築を主眼において、台湾 CDC, 韓国 CDC, Seoul University に共同研究を打診し、台湾 CDC にて 2010 年から 2011 年にかけて発生したノーウォークウイル

ス、サッポロウイルス感染患者糞便を用い、genotyping の解析を実施している。今年度も継続調査するとともに、ベトナム・タイとの情報交換を始めている。

(6) 医療機関から保健所への食中毒報告促進のための課題に関する研究

東日本大震災の食中毒発生に関与する明らかな影響はなかったか、あるいはノロウイルス食中毒の増加と関連した可能性など、限定的なものと考えられた。

ノロウイルスによる食中毒では、年齢による症状の違いに有意な傾向が見られた。特に高齢者では、下痢、発熱の症状がなく嘔吐が唯一の症状であった患者が多かったため、非典型例であっても、ノロウイルス感染症を念頭に置いた感染対策が必要であると考えられた。

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

今回の川崎市における *eae* 遺伝子保有 EPEC の保菌率は 3.05% であり、その保菌率より全国的保菌者数は 384,1811 人と推測された。しかしながら、本研究において LA を示し、病原性を有することが示唆された EPEC の割合は低く (4.55%) その分離率 (0.14%) から推測される保菌者数は 176,345 人であり、健康者または有症者であっても他の病原微生物が分離されている検体から分離された EPEC については、病原性を有する割合は非常に低いと考えられた。

このことから、EPEC の病原性については、*eae* 遺伝子の有無のみで判断するこ

とは難しく、検査対象者の症状や他の病原因子の有無を加味した上で検討することが重要であるものと思われた

(8) 地域における原因食品推定法の検討

疫学調査においては、市販されている食品や食材が原因物質にどの程度汚染されているのか実態を事前に把握することは、検索を実施するうえでの有力情報となる。本研究では牛肉の EHEC のスクリーニング法の検討、市販食肉の細菌汚染調査、食鶏から分離される多剤耐性大腸菌の薬剤耐性調査、牛の肝臓、胆汁などから分離されるカンピロバクター属菌の保有調査を実施した。食肉等から分離される原因物質 (細菌) の生物学的および遺伝子レベルでの分析情報は、患者便等から分離される菌 (原因物質) との相同性をみるうえで事件の原因究明に不可欠であると思われる。

以上のことから、一般に市販・流通する食肉等の細菌汚染について継続的な調査を実施することは、食中毒発生地域における原因食品の推定に寄与できる極めて有用な手段であると考えられた。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

広域食中毒疫学調査ガイドラインを作成し、今後に向けた展開について提言としてまとめた。

F. 謝辞

本研究班の調査に御協力いただきました関係自治体（本庁、保健所、衛生研究所等）、関係機関等の皆さまに厚く御礼申し上げます。

事務取りまとめでご尽力された河野有希さんに深く感謝します。

G. 健康危険情報

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

I. 研究発表

1. 論文発表

1) Jun-ichi Takanashi, Hiromichi Taneichi, Takako Misaki, Yuichiro Yahata, Akihisa Okumura, Yoh-ichi Ishida, Toshio Miyawaki, Nobuhiko Okabe, Tetsutaro Sata, and Masashi Mizuguchi. Clinical and Radiological Features of Encephalopathy during 2011 E. coli O111 Outbreak in Japan. NEUROLOGY (in press).

2) Yoichi Kamata, Morihiro Saito, Daisuke Irikura, Yuichiro Yahata, Takahiro Ohnishi, Tomoaki Bessho,

Takashi Inui, Maiko Watanabe, and Yoshiko Sugita-Konishi. A Toxin Isolated from *Sarcocystis fayeri* in Raw Horsemeat May Be Responsible for Food Poisoning. Journal of Food Protection (in press).

3) 大西 真, 黒田 誠, 八幡 裕一郎. ゲノムから見た感染症 網羅的ゲノム解析によるヒラメ喫食に関連する嘔吐下痢症の原因物質の探索. NEUROINFECTION. 2012;17(1): 35-41.

4) Kunihiro Kubota, Fumiko Kasuga, Emiko Iwasaki, Shunichi Inagaki, Yoshiharu Sakurai, Mayumi Komatsu, Hajime Toyofuku, Frederic J Angulo, Elaine Scallan and Kaoru Morikawa. Estimating the Burden of Acute Gastroenteritis and Foodborne Illness Caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by Using Population-Based Telephone Survey Data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. Journal of Food Protection. Vol. 74, No. 10, 2011, Pages 1592-1598

5) 窪田邦宏、天沼 宏、春日文子. 公衆衛生目標に立脚した食品衛生研究-リスク評価と疫学からのアプローチ II-食品由来疾患の疫学「日本における食中毒被害実態の疫学的手法による推定」. 食品衛生研究、762号（63巻9号）、P.7-13、2013

- 6) 窪田邦宏. 食中毒の被害実態の推定. 理科資料(実教出版) No.72、p.12-14、2012年
- 7) 野田 衛 他: 食品媒介事例を中心としたノロウイルス, サポウウイルスの塩基配列情報および疫学情報の共有化の取り組み, 病原微生物検出情報, 32, 354~355(2011)
- 8) 田村 務, 渡邊香奈子, 田澤 崇, 渡部 香, 広川智香, 吉澄志磨, 横井 一, 森 功次, 入谷展弘, 藤井慶樹, 木内郁代, 加藤聖紀, 仁平 稔, 野田 衛: <速報>ノロウイルス GII/4 の新しい変異株の遺伝子解析と全国における検出状況,IASR(速報) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3007-pr3942.html> (2012)
- 9) 仁平 稔, 高良武俊, 岡野 祥, 喜屋武向子, 平良勝也, 久高 潤, 崎枝央輝, 細田千花, 富永正哉, 野田衛: <速報>ノロウイルス GII/4 による集団食中毒事例ー沖縄県, IASR(速報), <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3008-pr3943.html> (2012)
- 10) Minoru Nidaira, Katsuya Taira, Takashi Kato, Eri Arakaki, Hisako Kyan, Taketoshi Takara, Sho Okano, Yumani Kuba, Jun Kudaka, and Mamoru Noda, Phylogenetic analysis of sapovirus from an outbreak of acute gastroenteritis in 2012 in Ishigaki Island in Okinawa, Japan, JJID, in press(2014).
- 11) Hansman, G. S., Biertumpfel, C., Georgiev, I., McLellan, J. S., Chen, L., Zhou, T., Katayama, K., Kwong, P. D. Crystal structures of GII.10 and GII.12 norovirus protruding domains in complex with histo-blood group antigens reveal details for a potential site of vulnerability. Journal of virology vol. 85, 6687-701, 2011.
- 12) Hansman, G. S., Shahzad-Ul-Hussan, S., McLellan, J. S., Chuang, G. Y., Georgiev, I., Shimoike, T., Katayama, K., Bewley, C. A., Kwong, P. D. Structural basis for norovirus inhibition and fucose mimicry by citrate. Journal of virology vol. 86, 284-92, 2012.
- 13) Grant S. Hansman, David W. Taylor, Jason S. McLellan, Thomas J. Smith, Ivelin Georgiev, Jeremy R. H. Tame, Sam-Yong Park, Makoto Yamazaki, Fumio Gondaira, Motohiro Miki, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata, and Peter D. Kwong. Structural Basis for Broad Detection of Genogroup II Noroviruses by a Monoclonal Antibody That Binds to a Site Occluded in the Viral Particle Journal of virology vol. 86, 3635-3646, 2012.
- 14) Seiya Harada, Tomoichiro Oka, Eisuke Tokuoka, Naoko Kiyota, Koichi Nishimura, Yasushi Shimada, Takehiko Ueno, Shigeru

- Ikezawa, Takaji Wakita, Qihong Wang, Linda J. Saif, and Kazuhiko Katayama. A confirmation of sapovirus re-infection gastroenteritis cases with different genogroups and genetic shifts in the evolving sapovirus genotypes, 2002-2011. Arch Virol DOI 10.1007/s00705-012-1387-7, 2012 online.
- 15) Matsuhira, T., Kaji, C., Murakami, S., Maebashi, K., Oka, T., Takeda, N. and Katayama, K. Evaluation of four antiseptics using a novel murine norovirus. *Exp Anim.* vol. 61, 35-40, 2012.
- 16) Oka, T., Mori, K., Iritani, N., Harada, S., Ueki, Y., Iizuka, S., Mise, K., Murakami, K., Wakita, T., and Katayama, K. Human sapovirus classification based on complete capsid nucleotide sequences. *Arch Virol.*, vol157, 349-52, 2012.
- 17) Tyler M Sharp, Sue E Crawford, Nadim J Ajami, Frederick Neill, Robert L Atmar, Kazuhiko Katayama, Budi Utama, Mary K Estes. Secretory pathway antagonism by calicivirus homologues of Norwalk virus nonstructural protein p22 is restricted to noroviruses. *Virology Journal* 2012, 9:181 (3 September 2012)
- 18) Yoshiki Fujii, Takashi Shimoike, Hirotaka Takagi, Kosuke Murakami, Reiko Todaka-Takai, YoungBin Park and Kazuhiko Katayama. Amplification of all 11 RNA segments of group A rotaviruses based on reverse transcription polymerase chain reaction . *Microbiol Immunol.* 56: 630–638, 2012.
- 19) Masaru Yokoyama, Tomoichiro Oka, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano, Takayoshi Okabe, Kazuhiko Katayama, Takaji Wakita, Tadahito Kanda and Hironori Sato. Structural basis for specific recognition of substrates by sapovirus protease. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 312, 1-10, 2012.
- 20) Motohiro Miki and Kazuhiko Katayama. *In silico* 3D structure analysis accelerates the solution of a real viral structure and antibodies docking mechanism. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 387, 1-6, 2012
- 21) Kitamoto N, Oka T, Katayama K, Li TC, Takeda N, Kato Y, Miyoshi T, Tanaka T. Novel monoclonal antibodies broadly reactive to human recombinant sapovirus-like particles. *Microbiol Immunol.* 56(11): 760-770, 2012.
- 22) Kanda T., Wu S., Kiyohara T., Nakamoto S., Jiang X., Miyamura

- T., Imazeki F., Ishii K., Wakita T. and Yokosuka O. Interleukin 29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunology*, 25: 379-386 (2012)
- 23) Kubota T., Kumagai A., Ito H., Furukawa S., Ishii K., Wakita T., Takeda N., Someya Y., Narimatsu H. and Shirato H. Structural basis for the recognition of Lewin antigens by genogroup I norovirus. *Journal of Virology*, 86: 11138-11150 (2012)
- 24) Suzuki R., Saito K., Shirakura M., Akazawa D., Ishii K., Aizaki H., Kanegae Y., Matsuura Y., Saito I., Wakita T. and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for the study of the virus assembly and infection. *Virology*, 432: 29-38 (2012)
- 25) Tominaga A., Kanda T., Akiie T., Komoda H., Ito K., Abe A., Aruga A., Kaneda S., Saito M., Kiyohara T., Wakita T., Ishii K., Yokosuka O. and Sugiura N. Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: application of molecular epidemiology. *Hepatology Research*, 42: 828-834 (2012)
- 26) Ishii K., Miyamura T., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, 42: 248-253 (2012)
- 27) Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. *Hepatology International*. 6: 292 (2012)
- 28) Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Journal of Clinical Virology*, 53, 219-224 (2012)
- 29) Harada S, Tokuoka E, Kiyota N, Katayama K, Oka T. Phylogenetic analysis of the nonstructural and structural protein encoding region sequences, indicating successive appearance of genomically diverse sapovirus strains from gastroenteritis patients. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(5):454-7
- 30) Minami-Fukuda F, Nagai M, Takai H, Murakami T, Ozawa T, Tsuchiaka S, Okazaki S, Katayama Y, Oba M, Nishiura N, Sassa Y,

- Omatsu T, Furuya T, Koyama S, Shirai J, Tsunemitsu H, Fujii Y, Katayama K, Mizutani T. Detection of Bovine Group A Rotavirus Using Rapid Antigen Detection Kits, RT-PCR and Next-Generation DNA Sequencing. *J Vet Med Sci.* 2013 Dec 30;75(12):1651-5. Epub 2013 Aug 2.
- 31) Murakami K, Kurihara C, Oka T, Shimoike T, Fujii Y, Takai-Todaka R, Park Y, Wakita T, Matsuda T, Hokari R, Miura S, Katayama K. Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One.* 2013 Jun 14;8(6):e66534. doi: 10.1371/journal.pone.0066534. Print 2013.
- 32) Kroneman A, Vega E, Vennema H, Vinjé J, White PA, Hansman G, Green K, Martella V, Katayama K, Koopmans M. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch Virol.* 2013 Oct;158(10):2059-68. doi: 10.1007/s00705-013-1708-5. Epub 2013 Apr 25.
- 33) Iizuka S, Takai-Todaka R, Ohshiro H, Kitajima M, Wang Q, Saif LJ, Wakita T, Noda M, Katayama K, Oka T. Detection of multiple human sapoviruses from imported frozen individual clams. *Food Environ Virol.* 2013 Jun;5(2):119-25. doi: 10.1007/s12560-013-9109-1. Epub 2013 Mar
- 34) Shiota T., Li T.C., Yoshizaki S., Kato T., Wakita T. and Ishii K. Hepatitis E virus capsid C-terminal region is essential for the viral life-cycle: Implication in viral genome encapsidation and particle stabilization. *Journal of Virology,* 87: 6031-6036 (2013)
- 35) Li T.C., Yang, T., Shiota T., Yoshizaki S., Yoshida H., Saito M., Imagawa T., Malbas F., Lupisan S., Oshitani H., Wakita T. and Ishii K. Molecular detection of hepatitis E virus in rivers in the Philippines. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,* in press.
- 36) 古茂田恵美子、森田幸雄、田村真理、山本茂貴、野田雅博、小澤邦壽、木村博一：市販鶏ひき肉中の *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* 汚染状況, 日本家政学会誌, 62, 721-725, 2011.
- 37) Sakano C, Morita Y, Goto K, Yokota Y, Annaka H, Fujita M, Kobatake S, Ishioka T, Hoshino T, Boonmar S, Pulsrikarn C, Nishina A, Kozawa K, Yamamoto S, Kimura H: Prevalence and genotype of *Salmonella* Choleraesuis in Gunma prefecture, Japan, *Thai Journal of Veterinary Medicine,* 41, 321-326. 2011

- 38) Sakano C, Kuroda M, Sekizuka T, Ishioka T, Morita Y, Ryo A, Tsukagoshi H, Kawai Y, Inoue N, Takada H, Ogasawara Y, Nishina A, Shimoda M, Kozawa K, Oishi K, Kimura H. Genetic analysis of non-hydrogen sulfide-producing sulfide-producing *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Infantis* isolates in Japan. *J Clin Microbiol.* 51(1):328-30. 2013
2. 学会発表
- 1) Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Fumiko Kasuga, Kiyosu Taniguchi, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe. Risk factors for sporadic shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections in Japan. 141st American Public Health Association Annual Meeting (Boston, USA, 2-6 November, 2013)
- 2) Y. Yahata, T. Ohnishi, Y. Sugita-Konishie, T. Toyokawa, N. Nakamura, K. Taniguchi, N. Okabe. *Kudoa septempunctata* caused outbreak in humans with raw flounder ingestion. IMED 2013 (Vienna, 15-18 February, 2013)
- 3) Y. Yahata, T. Misaki, M. Nagira, Y. Tada, K. Taniguchi, K. Oishi, N. Okabe. Epidemiological analysis of a large restaurant-associated outbreak of hemolytic uremic syndrome and encephalopathy caused by *Escherichia coli* O111 in Japan. IMED 2013 (Vienna, 15-18 February, 2013)
- 4) Masami Nagira, Takako Misaki, Yuichiro Yahata, Kiyosu Taniguchi, Yuki Tada, Nobuhiko Okabe. Enterohemorrhagic *E. coli* O111 outbreak associated with raw beef consumption in a barbecue restaurant chain, Japan. VTEC 2012 (8th International Symposium, Amsterdam, 6-9 May, 2012)
- 5) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Fumiko Kasuga, Emiko Iwasaki, Shunichi Inagaki, Yoshiharu Sakurai, Mayumi Komatsu, Fujio Kanno, Miyako Oguro, Hiroshi Oota, Sakura Yasaki, Hajime Toyofuku, Frederic J Angulo, Elaine Scallan and Kaoru Morikawa. Estimating the Burden of Foodborne Illness in Japan, Using Web-based Survey Data for Extrapolating Estimates in Miyagi Prefecture to Whole of Japan. 国際食品保全学会2011年次総会 (International Association for Food Protection 2011 Annual Meeting)、ミルウォーキー、米国、2011年7月
- 6) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Fumiko Kasuga, Emiko Iwasaki, Shunichi Inagaki, Yoshiharu Sakurai, Mayumi Komatsu, Fujio Kanno, Miyako Oguro, Hiroshi Oota, Sakura

- Yasaki, Frederic J Angulo, Elaine Scallan and Kaoru Morikawa. Estimating the burden of foodborne diseases caused by *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan, using laboratory active surveillance data and population telephone survey data. 国際微生物学会連合2011年次総会 (International Union of Microbiological Societies 2011 Congress)、札幌、2011年9月
- 7) 窪田邦宏、天沼 宏、柳沢英二、霜島正浩、渋谷俊介、春日文字. 臨床検査機関における全国の菌検出データからの食中毒被害実態の推定. 第33回日本食品微生物学会学術総会、福岡、2012年10月
- 8) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Emiko Iwasaki, Hideji Yanagisawa, Masahiro Shimojima, Syunsuke Shibuya, Mayumi Komatsu, Tadahiro Kobayashi, Miyako Oguro, Noburiro Matsuki, Fumiko Kasuga. Estimating the burden of foodborne illness in Japan using clinical laboratory data for whole of Japan, 2006-2010. 国際食品保全学会2013年次総会 (International Association for Food Protection 2013 Annual Meeting)、シャーロット、米国、2013年7月
- 9) 窪田邦宏、天沼 宏、小林正裕、松木信幸、桜井芳明、小松真由美、柳沢英二、坂上武文、滝将太、霜島正浩、渋谷俊介、春日文字. 異なるサーベイランスデータからの食中毒被害実態推定の比較. 第34回日本食品微生物学会学術総会、福岡、2013年10月
- 10) 丸山 絢、八幡裕一郎、三崎貴子、岡部信彦. 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行. 第72回日本公衆衛生学会総会、三重、2013年10月
- 11) 徳田浩一、西順一郎、藺牟田直子、河野嘉文、賀来満夫. 腸管出血性大腸菌サーベイランスにおける地理情報システム (GIS) を用いた効果的な情報還元に関する研究. 第43回日本小児感染症学会総会・学術集会、平成23年10月29日-30日、岡山
- 12) Koichi Tokuda, Hiroyuki Kunishima, Shiro Endo, Masumitsu Hatta, Hajime Kanamori, Noriomi Ishibashi, Kazuaki Arai, Yoshiaki Gu, Shinya Inomata, Tetsuji Aoyagi, Mitsuhiro Yamada, Miho Kitagawa, Hisakazu Yano, Yoichi Hirakata, Mitsuo Kaku, Assessment of Sanitary and Infectious Risk Factors in Evacuation Centers after the Great East Japan Earthquake. The 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), poster presentation, Boston, US, Oct 20-23. 2011
- 13) 徳田浩一、遠藤史郎、八田益充、具芳明、山田充哲、石橋令臣、金森肇、猪股真也、青柳哲史、國島広之、矢

- 野寿一、賀来満夫：東日本大震災の食中毒発生への影響に関する検討、第 53 回日本社会医学会総会 2012 年 7 月 15 日大阪
- 14) 田内絢子、徳田浩一、賀来満夫：高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴、第 72 回日本公衆衛生学会総会 2013 年 10 月 23 日、三重県
- 15) 清水亜希子、小嶋由香、湯澤栄子、佐藤弘康、岩瀬耕一、岡部信彦．川崎市で分離された EHEC 及び EPEC の RFLP 法による intimin の遺伝子型別 神奈川県公衆衛生学会 2013 年 11 月 1 日

総合分担研究報告

厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）

総合研究報告書

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発事例における
人口寄与危険率の算出の試み

研究分担者	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	春日 文子	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター
	田淵 文子	国立感染症研究所感染症疫学センター
	金山 敦弘	国立感染症研究所感染症疫学センター
	伊東 宏明	国立感染症研究所感染症疫学センター
	岩渕 香織	岩手県環境保健研究センター保健科学部
	岸本 剛	埼玉県衛生研究所
	尾関 由姫恵	埼玉県衛生研究所
	杉下 由行	東京都健康安全研究センター
	戸来 小太郎	東京都健康安全研究センター
	早田 紀子	東京都健康安全研究センター
	岡部 信彦	川崎市健康安全研究所
	三崎 貴子	川崎市健康安全研究所
	丸山 絢	川崎市健康安全研究所
	大島 直子	横浜市健康福祉局健康安全課
	竹ヶ原 陽一	静岡県健康福祉部生活衛生局衛生課
	杉本 成子	静岡県健康福祉部生活衛生局衛生課
	松下 愛	静岡市保健所食品衛生課
	井手 忍	静岡市保健所食品衛生課
	槌田 浩明	岡山市保健所衛生課
	溝口 嘉範	岡山県環境保健センター
	小宮 智	熊本県健康福祉部健康危機管理課
	服部 希世子	熊本県健康福祉部健康危機管理課
	小崎 暢子	熊本県健康福祉部健康危機管理課

研究要旨

我が国の腸管出血性大腸菌感染症は年間 3500 例から 4500 例報告されている。欧米では腸管出血性大腸菌感染症対策のために散発例を症例として症例対照研究を実施し、人口寄与危険率 (Population Attributable Risk %: PAR%) の算出が行われている。一方、我が国では欧米のような PAR%算出は行われていない。本研究は我が国における腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例に対するリスクの推定及び PAR%算出を行った。研究デザインはマッチングをした症例対照研究を行った。質問票は消化器症状の有無、食品の喫食、環境曝露、動物との接触などとした。症例は協力が得られた自治体で腸管出血性大腸菌 O157 感染症として届けられた患者で、調査への参加に同意した者とした。対照はインターネット調査会社で予め登録されていた者で、症例と同一の郵便番号 (上 3 桁) で、年齢階級が同一の者とした。調査方法は症例に対して保健所職員による聞き取りを行い、対照はインターネットで情報収集をした。リスクの推定は条件付きロジスティック回帰分析を行った。生から半生の牛ユッケの喫食 (平成 25 年度)、十分に加熱した牛肉の喫食 (平成 24 年度、25 年度)、生から半生の牛レバー (平成 25 年度)、十分に加熱牛ホルモン (平成 25 年度) が腸管出血性大腸菌 O157 による発病と有意な関連があった。野菜の喫食はトマト (平成 25 年度)、大根 (平成 23 年度、25 年度)、玉ネギ (平成 24 年度、25 年度)、もやし (平成 23 年度、25 年度) の喫食が腸管出血性大腸菌 O157 による発病と有意な関連があった。人口寄与危険率の算出は平成 23 年度が「十分に加熱した牛肉」と「もやし」で算出され、平成 24 年度が「十分に加熱した牛肉」と「十分に加熱した牛ホルモン」で算出され、平成 25 年度が十分に加熱した「牛ホルモン」と「大根」が算出された。「十分に加熱した肉類」は「十分に加熱していない可能性」や「箸」からの交差汚染等の可能性が考えられた。「野菜類」は喫食前に「交差汚染」の可能性が考えられたが、十分な検討が今後必要であると考えられた。PAR%の算出は本研究で実施した方法は対策の効果のモニタリングツールとして利用可能性があると考えられた。

A. 研究目的

我が国の腸管出血性大腸菌感染症の報告数は年間 3500 例から 4500 例で推移している。我が国では、腸管出血性大腸菌感染症の対策が 2011 年 4 月に発生した焼肉チェーン店におけるユッケ喫食による腸管出血性大腸菌 O111 感染症のアウトブレイク発生後に生肉の規格基準が策定され (2011 年 10 月)、牛生レバーの提供禁止 (2012 年 7 月) がなされた。また、2012 年 8 月に札幌市を

中心に白菜の浅漬による腸管出血性大腸菌 O157 のアウトブレイクが発生し、漬物の衛生規範が 2012 年 10 月に改定され、対策の強化がなされた。

一方、腸管出血性大腸菌感染症の散発例は原因の特定を保健所単位や自治体単位での実施および検討は難しいのが現状である。欧米では腸管出血性大腸菌感染症対策の優先順位を検討するための資料として人口寄与危険率 (Population Attributable Risk %:

PAR%)を算出している。しかしながら、我が国ではこのような方法での検討はあまり行われていない。

本研究は PAR%の算出により、今後我が国での腸管出血性大腸菌 O157 感染症対策における優先事項の検討実施のための試行を行った。

B. 研究方法

対象は協力の得られた 8 自治体（岩手県、東京都多摩地区、川崎市、横浜市、静岡県、静岡市、岡山市、熊本県）とした。研究デザインはマッチングした症例対照研究を実施した。症例は消化器症状（腹痛、水様性下痢及び血便、嘔吐症状）を少なくとも何れか 1 つを呈し、腸管出血性大腸菌 O157 が分離・同定された者で、集団発生例および二次感染例を除いた患者で、かつ調査への参加の同意が得られた者とした。

対照はインターネットで予め調査に参加の同意が得られた者を登録し、症例と郵便番号（上 3 桁）が同一でかつ同一年齢階級から 10 人ずつ無作為に抽出した。対照が 10 人に満たない場合は全数を抽出した。なお、年齢階級は 0-1 歳、2-5 歳、6-11 歳、12-17 歳、18-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の区分とした。

調査は別添 1 の調査票を利用した。調査項目は症例のみの項目として発病日、性別、年齢、合併症などとした。症例と対照の共通の調査票は消化器症状の有無及び曝露因子として食品の喫食、環境曝露、渡航、動物との接触などとした。症例は保健所の担当者が調査を行い、対照はインターネットで調査を行った。

曝露と腸管出血性大腸菌 O157 感染症の

発病との関連は条件付きロジスティック回帰分析を行った。腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発病と有意な関連を示した喫食等の曝露変数は条件付き多重ロジスティック回帰分析を行い有意水準が 0.10 を上回る変数は除外した。最終的に残った変数で調整オッズ比を求め、人口寄与危険割合 (PAR% : Population attributable risk%) を算出した。PAR% は下記の式に従い算出した。

$$PAR_i = \frac{p_i(aOR_i - 1)}{aOR_i} \times 100\%$$

p_i : 曝露因子 i に曝露された症例の割合

aOR : 曝露因子 i の調整オッズ比

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮は個人が特定される情報を用いていないため、倫理面での配慮を行っている。また、本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査で承認されている。

C. 研究結果

症例は平成 23 年度が 44 人（女性 22 人；50%）、平成 24 年度が 65 人（女性 29 人；45%）、平成 25 年度が 118 人（女性 51 人；44%）であった。対照は平成 23 年度が 197 人、平成 24 年が 269 人、平成 25 年度が 998 人であった。

症状は腹痛が 82-92%、水様性下痢 77-85%、血便 64-72%であった。合併症は溶血性尿毒症症候群 (HUS) が平成 23 年度に 2 人、24 年度に 1 人報告され、脳症の報告はなかった (表 2)。

平成 23 年度は大根 (オッズ比[OR]=3.5,