

令和6年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
「食品媒介感染症被害実態の推計に基づく施策評価のための研究」
分担研究報告書

ノロウイルスの感染実態推計に向けた研究

研究分担者	上間 匡	国立医薬品食品衛生研究所
研究協力者	遠矢 真理	国立医薬品食品衛生研究所
	斎藤 博之	秋田県健康環境センター
	佐野 大輔	東北大学 環境水質工学研究室

研究要旨

COVID-19 経過後、ノロウイルスを原因とする食中毒事件数および患者数は COVID-19 以前の状況に戻り、2024 年 1-3 月は食中毒調査支援掲示板で共有される速報レベルでもノロウイルス関連食中毒の件数は 2018 年以降で最も多くなった。ノロウイルスによる胃腸炎は食品を介する食中毒や食品を介さずにヒト-ヒト間の伝播による感染性胃腸炎として経験するが、食中毒としての報告は医療機関で食中毒として診断された場合に限られ、感染性胃腸炎は小児科定点からの報告数に限られているほか、不顕性感染者も存在するため、全年齢層をカバーするノロウイルスの感染実態は不明である。ヒトから排出されたノロウイルスは、下水や河川水中から検出されることから、本分担研究では、下水検体や河川に生息する二枚貝を検体としてノロウイルス遺伝子がどの程度検出されるかについて検証した。今後は環境検体からのウイルス検出から感染実態の推定方法について検討を行う。

A. 研究目的

ノロウイルスや A 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルスは、世界的に食品媒介性病原ウイルスとして認識されている。なかでもノロウイルスは、国内で毎年発生する食中毒において、食中毒患者の半数の原因物質として報告される重要なウイルスである。また、食品を介さないヒト-ヒトでの伝播による感染性胃腸炎の原因ウイルスとしても重要であり、小児科定点での監視が行われている。

現在の国内のノロウイルスによる健康被害の把握は食中毒統計および感染性胃腸炎の小児科定点からの報告により行われている。食中毒報告の場合は、胃腸炎発症者が医療機関を受診し、診察医師が食中毒と診

断した場合に初めて食中毒として報告されるため、医療機関を受診しない場合や、受診しても食中毒と診断されないなどの場合は、ノロウイルス関連食中毒としては把握されない。感染性胃腸炎の場合も同様に、ノロウイルスによる胃腸炎診断が保険適用となる小児や高齢者を除いて、一般成人の場合は胃腸炎に対処するのみで原因ウイルス等については診断されないと考えられるほか、ノロウイルスと診断しても保健所等への報告の必要がないので、小児科定点からの報告以外にはノロウイルスによる胃腸炎患者数は通常不明である。さらにノロウイルスなどによる感染性胃腸炎は、感染者の年齢や免疫状態によって症状が大きく異なることが知られるほか、感染しても特に胃腸炎症状などを発症しない不顕性感染者

や感染して症状が出ても病院を受診しない人も多く、感染性胃腸炎の報告者数は実際の感染者数を比べ過小であると考えられ、ノロウイルスの実際の感染者数を推定することは現時点では困難である。

COVID-19 パンデミックを機に、世界的に下水中の病原体検索により人口における病原体の把握を行う下水疫学が大きく注目されるようになった。ヒトに胃腸炎を起こすノロウイルスは、基本的にヒトの体内でのみ増殖し排出されるためヒトの排泄物が流入する下水にはノロウイルスが存在する。カキをはじめとする二枚貝は成長過程で環境中に存在する微生物を取り込むことから、ノロウイルスや A 型肝炎等の食品媒介性ウイルスを蓄積することが知られ、河川に生息する二枚貝はウイルスを蓄積するフィルターとして機能し環境中のウイルスの探知が可能と考えられる。

本研究では、ノロウイルスの感染実態の把握に寄与する指標の一つとして、下水および河川に生息する二枚貝を環境由来サンプルとして定期的にサンプリングし、検体に含まれるノロウイルスの検出を実施した。さらに、環境由来検体を用いたウイルスモニタリングに加え、時系列データを扱う統計モデルの 1 つである状態空間モデルを適用することで、潜在的な総感染者数を推定することを試みた。

状態空間モデルとは、過去の傾向を活用して将来の値を予測する時系列データの動的システムをモデル化する手法である (Auger-Méthé ら, 2021)。状態空間モデルは、状態方程式と観測方程式の 2 つの要素から構成される。状態方程式は、観測データを生成する仮想的な値を表し、観測方

式は実際に得られるデータに対応する (Kadoya ら, 2025)。今年度は、感染性胃腸炎の潜在的感染者数の推定を行うために、状態空間モデルのフレームワークを用いたプロトタイプモデルを構築した。

B. 研究方法

1. 下水検体

秋田県健康環境センターの協力を得て、A 下水処理場にて毎月第 4 週に流入下水を採取し、冷蔵にて国立医薬品食品衛生研究所へ送付した。検体到着後に、下水検体は 40mL ずつプラスチック遠心チューブに分け、冷蔵または冷凍にて保存した。

2. 河川生息二枚貝検体

二枚貝の採取地域として、流域関連人口が大ききことから、ノロウイルス感染者も多いことが期待され、かつ比較的サンプル採取が容易な多摩川河口域 (川崎市側) を選定した。毎月、午前中に大きく潮が引く日時を 1 日選定して、二枚貝を採取した。

二枚貝は採取当日にむき身の状態にして冷凍保存した。

3. 検体の処理

下水

40mL に対してポリエチレングリコール 3.2g、NaCl 3.2g を添加し、一晚低温室 (4℃) で回転・溶解後に、12,000rpm、30 分、4℃にて遠心し沈渣を PBS にて懸濁し、RNA 抽出に供した。

二枚貝

ISO15216-1¹⁾の手順に従い、二枚貝 1 粒に

対して水および proteinase K を加えて 37℃で 1 時間消化後に、60℃15 分の加熱後に 5,000rpm、10 分、4℃で遠心し、上清を RNA 抽出に供した。

4. ウイルス RNA 抽出法

ウイルス RNA の抽出は磁気ビーズ法 Maxwell RSC Virus Total Nucleic Acid Purification kit (Promega 社、機械自動抽出)を用いた。

5. 遺伝子検出

抽出 RNA を用いて、ノロウイルスの遺伝子検出を 1 Step RT-qPCR にて実施した。

1 Step RT-qPCR 試薬として TaqMan Fast virus 1-Step Master Mix (Thermofisher Scientific)を使用した。

6. 状態空間モデル

今回用いた状態空間モデルを図 1 に示した。仙台市内で過去 8 年間 (2016 年 7 月～2018 年 8 月、 $N = 111$ 、及び 2019 年 12 月～2024 年 2 月、 $N = 385$) の間に報告された

感染性胃腸炎の報告者数を用いて、仙台市における潜在的な総感染者数を推定することを試みた。このモデルは最も単純な状態空間構造を仮定しており、ある時点 t における潜在的な感染者数 B_t が、1 つ前の状態から状態ノイズ $\omega_{B,t-1}$ によって変動するものとした。この状態ノイズ $\omega_{B,t-1}$ は、潜在的な総感染者数の推定における不確実性を考慮したものであり、平均 0、分散 $\sigma_{\omega_{B,t-1}}^2$ の分散をもつ正規分布に従うと仮定した。

状態方程式は式(1)のように定義した。

$$B_t = B_{t-1} + \omega_{B,t-1} \quad (1)$$

一方、観測方程式は式(2)のように定義した。

$$b_t = B_t - \beta_t + \mu_b \quad (2)$$

感染性胃腸炎の報告者数 b_t は、時点 t における潜在的な総感染者数 B_t を用いてモデル化されており、過分散を許容する負の二項分布に従うと仮定した。これは、日ごとの症例数の変動がポアソン分布の予測よりも大きくなるという、感染症データに一般的に見られる特徴に対応するためである。 β_t は報告者数の補正項であり、状態値と観

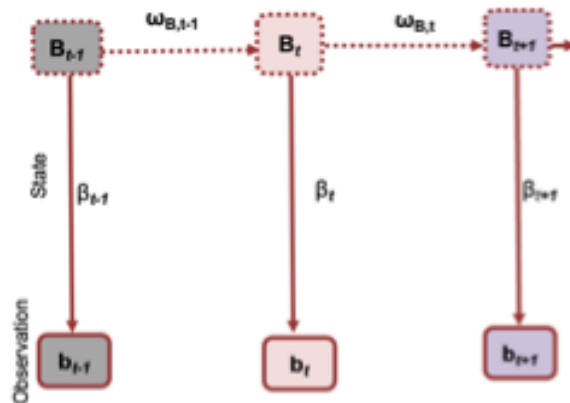


図 1. 今回用いた状態空間モデル。 B_t : 潜在的な感染者数、 b_t : 感染性胃腸炎の症例数、 $\omega_{B,t-1}$: 状態ノイズ、報告症例数の補正項 : β_t

測値の差異に影響を与える要因（例：通院しなかった感染者の発生など）を反映するものである。また、報告者数に含まれる観測ノイズ（ μ_b ）は、報告者数のランダムな変動、確定診断の遅れ、及び検査実施率のばらつきなどを表すものである。

より正確に潜在的な総感染者数を推定するために、本研究では以下の3つのシナリオを設定した。

第1のシナリオでは、子ども、高齢者、免疫抑制患者、健康な成人といった異なる人口集団間におけるウイルス排出期間の違いを考慮するために、各集団の感染ポテンシャルを一般集団と比較して調整するための排出補正係数（ fg ）を導入した。たとえば、免疫抑制状態にある人々は健康な人々よりも長期間にわたってウイルスを排出することが知られており、その分、環境中のウイルス負荷により大きく寄与すると考えられる。この fg 値は、各サブグループの平均排出期間を、一般集団を代表する基準排出期間と比較することで算出した。このシナリオでは、排出期間が長いほど感染のさらなる拡大の可能性が高まると仮定しているが、症状の有無（有症状か無症状か）による違いは考慮していない。 fg の値は、過去の報告をもとに、一般集団、子ども、高齢者、免疫抑制者に対してそれぞれおよそ 1、2、3.3、16 とした（Bok et al., 2016 ; Lee et al., 2022 ; Tu et al., 2008 ; Wu et al., 2019）。

第2および第3のシナリオでは有症状者と無症状者の違いを考慮した。先行研究では、有症状者は無症状者に比べて、一般的にウイルスをより長期間にわたって排出することが報告されている。そこで有症状者

の平均排出期間を 9.8 日、無症状者を 5.6 日、そして一般的な平均排出期間を 7 日としてモデルに取り入れた（Sukhrrie ら, 2010）。

第2のシナリオでは、推定された感染者全体を、有症状者に起因するものと、無症状者に起因するものの2つのグループに分割した。これらの推定は、ノロウイルス感染者のおよそ30%が無症状であるという疫学的知見に基づいて重み付けを行った（Miura ら, 2018）。

第3のシナリオでは、第2のシナリオを拡張し、免疫の低下による再感染の可能性を取り入れた。感染から回復した個人も、時間の経過とともに免疫を失い、再び感染しやすくなる可能性がある。そこで、先行研究による報告に基づいて、遺伝子型特異的な免疫持続期間を適用した。たとえば、ノロウイルス GII.4 型においては、防御免疫の平均持続期間はおよそ 18.6 か月と推定されており、これは月あたり約 5.4% の免疫減衰率に相当する（Kumazaki & Usuku, 2023）。このシナリオでは、現在感受性のある個人における新規感染と、以前の免疫を失った個人における再感染の合計として潜在的な総感染者数を算出した。

学習データセットに対する当てはまりの良さ（goodness-of-fit）およびテストデータセットに対する予測性能は、二乗平均平方根誤差（RMSE）を用いて評価した。

C. D. 研究結果と考察

1. 下水からのノロウイルス検出

2023 年 4 月から 2025 年 2 月までの検出状況を表 1 に示した。ノロウイルス GI は 2024 年 5 月、8 月、9 月を除いて、すべての

月で検出された。GII については、2024 年 4 月から 2025 年 2 月まですべての検体から検出された。

2023 年は GI は検出されておらず、2024 年 1 月以降検出されるようになったこと、GII についても 2023 年は 7 月から 10 月まで検出されなかった状況とは対照的に毎月ノロウイルスが検出された。下水の採取は秋田県の 1 処理場から 2019 年より継続しているが、これまで夏季には GI/GII ともに検出されなくなる傾向があったのに対して、2024 年は夏季にも継続してウイルスが検出されており、感染者が多く存在したことが示唆された。

2. 河川生息二枚貝からのノロウイルス検出

表 2 に二枚貝からのノロウイルス検出状況を示した。多摩川河口域（川崎市側、キングスカイフロント地区河岸）にて 2024 年 4 月、9 月、12 月を除いて、2025 年 2 月まで毎月二枚貝を採取した。採取した二枚貝の

うち、10 粒から RNA 抽出を行い、ノロウイルス遺伝子検索を実施した結果を表 2 に示した。

ノロウイルス GI は 2024 年 6 月、8 月、11 月に検出され、特に 6 月は 10 粒のうち 6 粒が陽性となった。GII については、2023 年 6 月、8 月、11 月 1 月 2 月に検出され、陽性粒数は、それぞれ、5/10、1/10、2/10、4/9、4/9 粒となった。

二枚貝の採取は 2021 年 4 月より継続しているが 2024 年は 6 月、1 月、2 月に陽性率が高く、採取時期の前に感染者が多く存在した可能性が示唆された。

採取地点付近は、大型台風の通過や、大型の橋梁工事が継続して行われるなどの環境変化が大きいためか 2021 年に比較して採取できる二枚貝の数も減少しているが、その状況下であっても、陽性率の変化として関係流域のノロウイルス感染者の増減を反映していることが考えられた。

3. 状態空間モデル

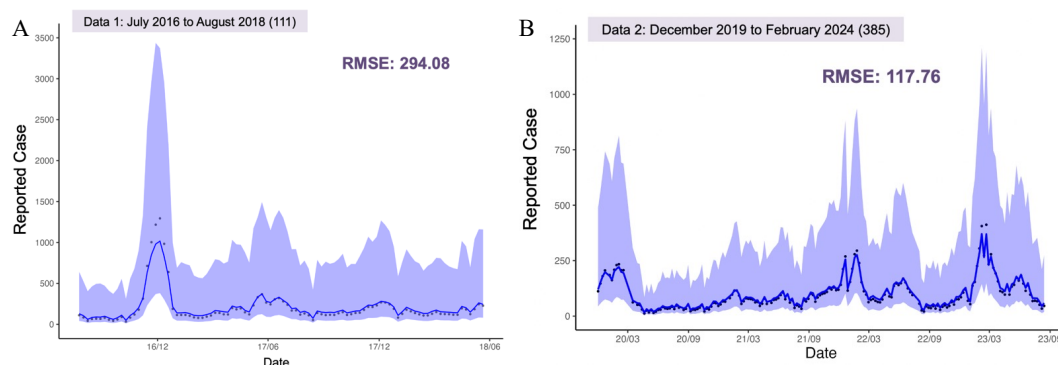


図 2. 状態空間モデル（図 1）の症例数データへのフィッティング結果。A：2016 年 7 月～2018 年 8 月、N = 111。B：2019 年 12 月～2024 年 2 月、N = 385。図中の点が報告者数、実線が報告者数推定値、シェード部分が報告者数推定値の 95%信頼区間。

図2に、仙台市における感染性胃腸炎報告者数と、モデルによる推定値を示した。第1のデータセット（2016年7月～2018年8月、 $N=111$ ）は、第2のデータセット（2019年12月～2024年2月、 $N=385$ ）と比べて、RMSE（平方平均二乗誤差）が高かった。報告症例数の補正項（ βt ）の値は図3に示した。

図4および図5には、第1および第2のデータセットに対して、上に示したシナリオの下に推定された潜在的な感染者数を示した。異なる色の折れ線は、シナリオ1、シナリオ2、シナリオ3の仮定に基づいた推定された感染動向を表しており、点は観測された報告症例を示している。RMSE値から、シナリオ2およびシナリオ3の方がシナリオ1よりも精度の高い推定値を与えている

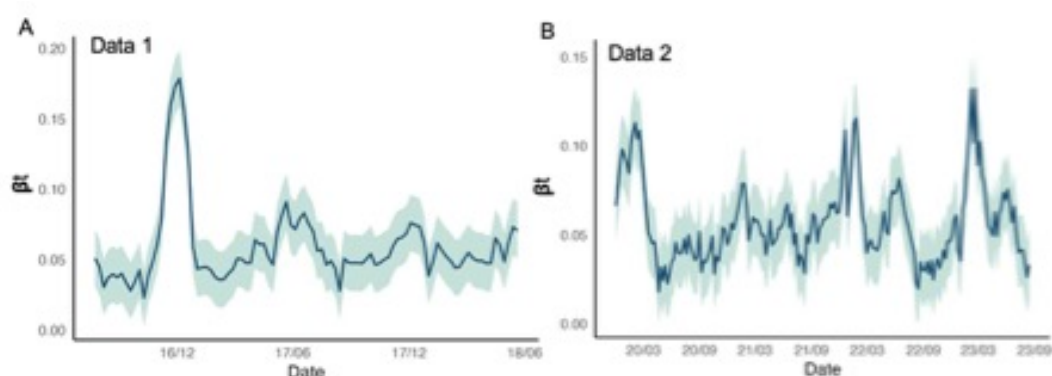


図3．報告症例数の補正項（ βt ）推定値．A：2016年7月～2018年8月、 $N=111$ ．
B：2019年12月～2024年2月、 $N=385$ ．実線が中央値、シェード部分が95%信頼
区間

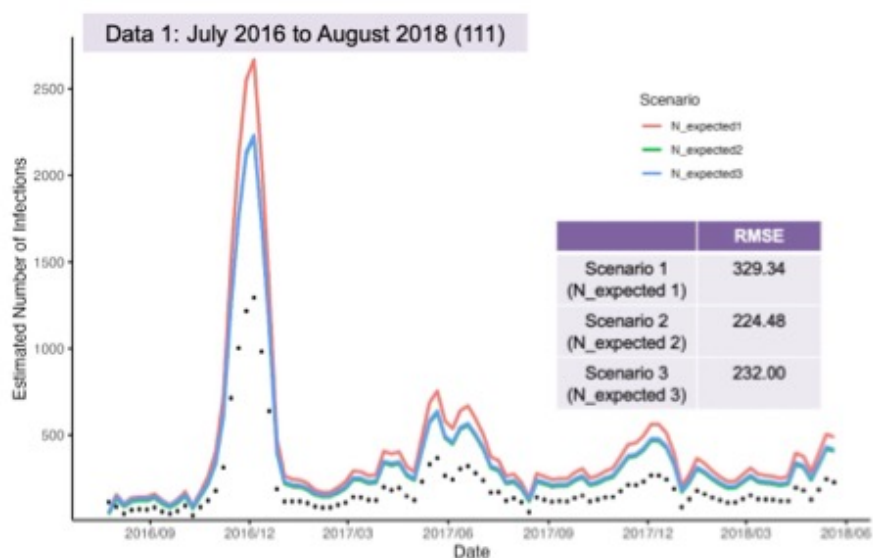


図4．2016年7月～2018年8月における総感染者数の推定値．点が報告者数、実
線が各シナリオ下の総感染者数推定値．

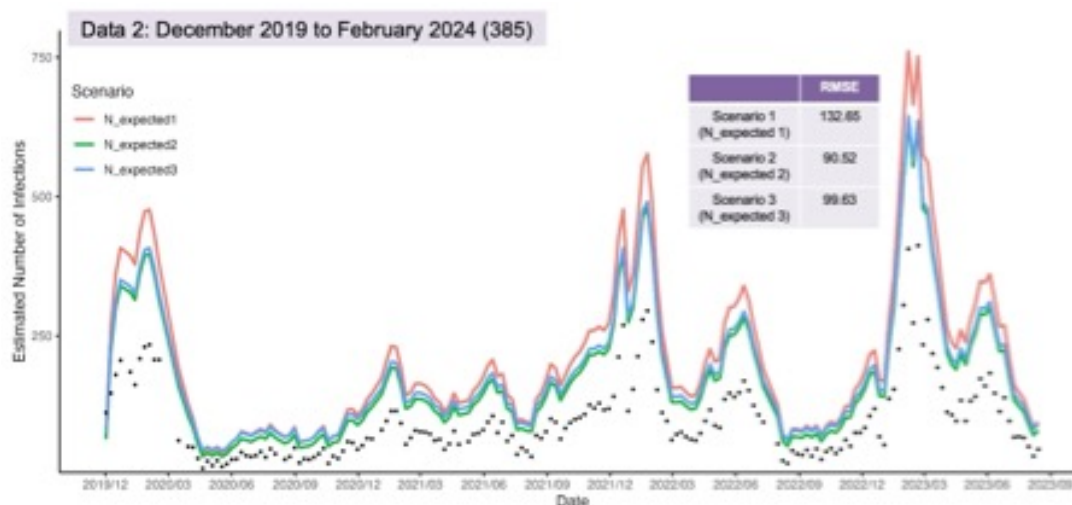


図5. 2019年12月～2024年2月における総感染者数の推定値. 点が報告者数、実線が各シナリオ下の総感染者数推定値.

と考えられた。にシナリオ2は最も低いRMSE値を示し、第1および第2のデータセットにおいてそれぞれ224.48および90.52であった。シナリオ1では、人口集団ごとのウイルス排出期間の違いしか考慮しておらず、有症状と無症状の感染の違いや再感染の影響を含んでいなかったため、最も高いRMSEとなったと考えられた。一方、シナリオ2および3では、有症状／無症状の違いや免疫の減衰を考慮に入れているため、これらの情報を加えることでモデルにおける予測性能が向上したと考えられた。

E. 結論

ノロウイルス感染による健康被害情報が、食中毒報告、および小児科定点からの胃腸炎報告のみとなっている現状において、感染実態の推計は、例えば行政施策としての食中毒対策の効果を判定する指標の一つとなる。ノロウイルスの存在を直接捉える下水等の環境検体からのウイルス検出データ

は、遺伝子型の変異などが流行状況にどのように影響するかの手が係となると期待でき、引き続き検体の確保と、遺伝子解析を実施していく。

また、今年度は感染報告者数を用いて状態空間モデルにより潜在的な総感染者数を推定するモデルを構築した。3つのシナリオに基づいた推定を通じて、より適切な仮定を組み込むことで総感染者数の推定精度が向上することが示された。具体的には、集団ごとのウイルス排出期間の違いに加え、有症状者と無症状者の排出期間の違いを考慮することで、予測精度が向上した。総じて、個人レベルでのウイルス排出期間の違いや再感染の可能性をモデルに組み込むことが、感染者数の推定精度を向上させると考えられた。今後は、今回構築した状態空間モデルを拡張し、図6に示すような食中毒速報の増減や、下水中のウイルス量や、感染ダイナミクスに影響を与える環境的および社会的変数の採用などに取り組む。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・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. 参考文献

Auger-Méthé, M., Newman, K., Cole, D., Empacher, F., Gryba, R., King, A. A., Leos-Barajas, V., Mills Flemming, J., Nielsen, A., Petris, G., & Thomas, L. (2021). A Guide to State-space Modeling of Ecological Time Series. *Ecological Monographs*, 91(4). <https://doi.org/10.1002/ecm.1470>

Bok, K., Prevots, D. R., Binder, A. M., Parra, G. I., Strollo, S., Fahle, G. A., Behrle-Yardley, A., Johnson, J. A., Levenson, E. A., Sosnovtsev, S. V., Holland, S. M., Palmore, T. N., & Green, K. Y. (2016). Epidemiology of Norovirus Infection among Immunocompromised Patients at A Tertiary Care Research Hospital, 2010-2013. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw169>

Kadoya, S., Li, Y., Wang, Y., Katayama, H., &

Sano, D. (2025). State-space Modelling using Wastewater Virus and Epidemiological Data to Estimate Reported COVID-19 Cases and the Potential Infection Numbers. *Journal of The Royal Society Interface*, 22(222). <https://doi.org/10.1098/rsif.2024.0456>

Kumazaki, M., & Usuku, S. (2023). Influence of Herd Immunity on Norovirus: A Long-term Field Study of Repeated Viral Gastroenteritis Outbreaks at The Same Facilities. *BMC Infectious Diseases*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08251-7>

Lee, C. C., Chiu, C. H., Lee, H. Y., Tsai, C. N., Chen, C. L., & Chen, S. Y. (2022). Clinical and Virological Characteristics of Viral Shedding in Children with Norovirus Gastroenteritis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(6). <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.10.006>

Miura, F., Matsuyama, R., & Nishiura, H. (2018). Estimating the Asymptomatic Ratio of Norovirus Infection during Foodborne Outbreaks with Laboratory Testing in Japan. *Journal of Epidemiology*, 28(9). <https://doi.org/10.2188/JEA.JE20170040>

Sukhrie, F. H. A., Siebenga, J. J., Beersma, M. F. C., & Koopmans, M. (2010). Chronic Shedders as Reservoir for Nosocomial Transmission of Norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(11). <https://doi.org/10.1128/JCM.01308-10>

Tu, E. T. V., Bull, R. A., Kim, M. J., McIver, C. J., Heron, L., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2008). Norovirus Excretion in An Aged-care Setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.02198-07>

Wu, Q. S., Xuan, Z. L., Liu, J. Y., Zhao, X. T., Chen, Y. F., Wang, C. X., Shen, X. T., Wang, Y. X., Wang, L., & Hu, Y. (2019). Norovirus Shedding Among Symptomatic and Asymptomatic Employees in Outbreak Settings in Shanghai, China. *BMC Infectious Diseases*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4205-y>

表 1. 下水中のノロウイルス遺伝子検出状況(2023 年 4 月—2025 年 2 月) 数値は Ct 値

	月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
2023 年	GI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	35.09	32.09	30.8
	GII	26.43	29.84	31	ND	ND	ND	ND	28.68	27.96	29.87	28.75	27.12
2024 年	GI	28.3	ND	30.70	33.19	ND	ND	34.08	30.63	32.81	32.04	32.08	
	GII	25.19	28.24	29.09	30.35	34.51	30.00	30.34	30.94	29.26	28.97	27.97	

ND; Not
detected

表 2. 河川二枚貝中のノロウイルス遺伝子
検出状況（陽性数/検査数）

	月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
2023 年	GI		0/10		0/10		0/10		0/10		1/10		1/10
	GII		0/10		1/10		0/10		0/10		1/10		3/10
2024 年	GI		0/10	6/10	0/10	2/10		0/4	1/10		0/9	0/9	
	GII		0/10	5/10	0/10	1/10		0/4	2/10		4/9	4/9	

図 6. ノロウイルス関連食中毒事件速報件数の推移（2018 年—2025 年 3 月 27 日）

