

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17358

研究課題名（和文）健康成人における長期ノロウイルス不顕性感染の大規模追跡研究

研究課題名（英文）Follow-up evaluation for norovirus asymptomatic infection among healthy adults:  
A prospective matched cohort study

研究代表者

小林 大輝（Kobayashi, Daiki）

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30769617

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、健康者におけるノロウイルス不顕性感染を前向きに検討した研究である。288名が参加し、平均年齢は59.9歳で49.7%が男性であった。73名は過去にノロウイルス不顕性感染を確認されており、215名が過去に陰性であった。中央値599日後には14名がノロウイルス陽性であった。過去に陽性であったものは、同じ遺伝子グループが陽性となることはなかった。一方、過去に陰性であったものの中では、高齢者、血圧上昇、HbA1c高値のものが新規陽性となる傾向にあった。一方で過去に陰性であったものも、特定の特徴や生活様式を持つことで、ノロウイルス不顕性感染を新規に起こしやすいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、健康者を対象としたノロウイルス不顕性感染の前向き研究として、最大規模であり他に類を見ないものである。現在までの研究は横断研究が主であり、現在の感染を評価するのみであった。しかしながら本研究は前向き研究であり、過去に不顕性感染を起こしたものと、起こしていないものの双方の感染のリスクを評価した点でユニークである。

研究成果の概要（英文）：This prospective age- and sex-matched cohort study included apparently healthy asymptomatic adults with a positive norovirus result and those with a negative result (ratio 1:3) during the 2016 to 2017 screening. The primary outcome was real-time reverse-transcription polymerase chain reaction-confirmed norovirus in stool specimens. Of 288 participants, 73 were positive for norovirus previously, while 215 were negative. After a median of 599 days between baseline screening and follow-up, 14 tested positive for norovirus (2.7% and 5.6% among positive- and negative-norovirus groups at baseline, respectively). Among previously norovirus-negative participants, being older, having elevated blood pressure and hemoglobin A1c level, and drinking Japanese sake at baseline were associated with positive results at follow-up. There may be higher risks of future asymptomatic norovirus infection in previously no-norovirus asymptomatic infection people with specific lifestyles or medical histories.

研究分野：疫学

キーワード：ノロウイルス 不顕性感染 前向きコホート

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における感染性胃腸炎の発生件数は、定点報告でさえも年間 100 万件を超え、実際の患者数はその数倍以上と考えられる(厚生労働省・平成 26 年)。その中で最も多い病原体がノロウイルスである。小児・高齢者を中心に年間 2 千人以上の死亡例があり、衛生環境が良好で公衆衛生が発達した本邦においても、未だ重要な疫学的問題である。ノロウイルスによる脅威は本邦のみならず、世界でも最も頻度の高い感染性胃腸炎の病原体である。ノロウイルスに年間 7 億人近くが罹患し、5 万人が死亡していると推定され、世界的に取り組むべき公衆衛生課題である(CDC, 2016)。

ノロウイルス性感染性胃腸炎に対する特異的な治療方法や有効なワクチンは未だ確立されておらず、感染予防が最も効果的に疾病負荷を減らす(Lopman BA et al. *PLoS Med.* 2016)。その感染経路として一般的なものは、ノロウイルスに汚染された食物の摂取である(図・経路 1)。その後感染者は吐物や糞便からウイルスを排泄し、それにより周囲に集団発生を引き起こす。しかし申請者が既に行った【成人孤発性ウイルス性急性腸炎における、関連食物の疫学調査】(以下、関連食物研究)(図・研究 1)によると、衛生環境が良好な本邦では、特に二枚貝を中心とした食物汚染の感染性胃腸炎に対する効果は限定的であることが分かった(オッズ比 1.2 程度)。

一方で別の感染経路として、健常者が症状なくノロウイルスを体内に保持し排出を続ける不顕性感染状態が元となる経路があると、近年提唱されている(図・経路 2)(研究協力者: Saito M. et al. *Clin Infect Dis.* 2014)。申請者は平成 28 年度文部科学省科研費事業【感染拡大予防を目的とした、健常成人におけるノロウイルス不顕性感染の大規模調査】(以下、28 年度科研費研究)(図・研究 2)にて、横断的にノロウイルス不顕性感染を調査した。結果およそ 6.4%の成人の糞便中にノロウイルスがリアルタイム PCR 法にて確認された。これは過去に英国にて報告された不顕性感染率 2-12%程度と同程度と考えられ(Phillips GM et al. *Epidemiol Infect.* 2010)、感染拡大が不顕性感染によっても起こる裏付けになると考えられた。

しかし過去の研究はほぼすべて横断的なものであり、不顕性感染者におけるノロウイルス排出期間は不明である。そのため、ある時点における不顕性感染の有無のみでは、多くの集団感染を十分に説明することは困難である。さらに、9 名の腎移植後免疫抑制状態の患者を対象とした研究では、97-898 日間排出が続いたとの報告があるが(Schorr R et al. *Clin Infect Dis.* 2010)、健常者における大規模な前向き縦断的研究は未だない。また新規不顕性感染発症に関する研究は皆無である。健常成人におけるノロウイルス不顕性感染がどの程度持続し、またどのような者が長期ウイルス排出を行っているかを調査することにより、不顕性感染を元にしたノロウイルス性急性胃腸炎の集団発生を予測し、予防手段を講じることが出来ると考えられる。

### 2. 研究の目的

大規模かつ縦断的な本研究では、不顕性感染におけるウイルス排出状況を記述的にとらえ、多角的・多変量的かつ縦断的に臨床状況・ウイルス状況における不顕性感染の関連因子を調査する。この試みは世界的に初のため独自の、人間ドックデータを併用することで 100 項目を超える詳細な患者情報との網羅的な調査ができる事が創造的である。この研究により得られた知見から、感染予防を啓蒙し、ノロウイルス感染性腸炎による疾病負荷を減らすことを目的とする。また、世界的にも結果を適応することにより、世界的に公衆衛生を向上させ、貢献することを目標とする。

### 3. 研究の方法

本研究は、大規模前向き縦断的研究である。20歳以上の人間ドック受診者を対象とした28年度科研費研究にて、ノロウイルス陽性となった者を追跡対象者候補とする(約250名)。また陽性者1名につき、年齢・性別をマッチさせた陰性者3名も、新規不顕性感染発症調査目的に、追跡対象者候補とする(約750名)。候補者に対し書面郵送で本研究の説明を行い、便検体の提供を含めた参加同意を得られた者を対象とする。得られた便検体からリアルタイムPCR法を用いウイルス同定を行う。ウイルス結果と患者背景を比較し、単変量解析及び多変量縦断的解析を行い、不顕性感染持続者及び新規発症者それぞれの特徴を評価する。

### 4. 研究成果

結果288名が参加し、平均年齢は59.9歳で49.7%が男性であった。73名は過去にノロウイルス不顕性感染を確認されており、215名が過去に陰性であった。中央値599日後には14名(4.9%; GI 0; GII 14)がノロウイルス陽性であった。過去に陽性であったものは2.7%であり、過去に陰性であったものは5.6%であった。過去に陽性であったものは、同じ遺伝子グループが陽性となることはなかった。一方、過去に陰性であったものの中では、高齢者、血圧上昇、HbA1c高値のものがノロウイルス新規陽性となる傾向にあった。不顕性感染においても、同遺伝子グループに対する保護的影響の可能性が示唆された。一方で過去に陰性であったものも、特定の特徴や生活様式を持つことで、ノロウイルス不顕性感染を新規に起こしやすいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	斉藤 繭子  (Saito Mayuko)	東北大学・微生物学教室・准教授  (11301)	
研究協力者	横田 恭子  (Yokota Kyoko)	香川大学・感染症教育学講座・准教授  (16201)	
研究協力者	宇山 静香  (Uyama Shizuka)	聖路加国際大学  (32633)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関