

食品媒介ウイルス感染症

武田直和

(国立感染症研究所)

Food-borne Virus Infection

Naokazu TAKEDA

(National Institute of Infectious Diseases, Gakuen 4-7-1, Musashi-Murayama, Tokyo 208-0011)

キーワード：ノロウイルス，E型肝炎ウイルス，サポウイルス，A型肝炎ウイルス，食品媒介

はじめに

現在，わが国において食品を介して感染するウイルスで問題となるのは，ウイルス性急性胃腸炎を引き起こすノロウイルスとサポウイルス，およびウイルス性急性肝炎の原因ウイルスであるA型肝炎ウイルスとE型肝炎ウイルスの4つのウイルスである。ノロウイルスとサポウイルスは数年前まではそれぞれノーウォーク様ウイルス，サッポロ様ウイルスと称されたウイルスで，電子顕微鏡による観察から原因ウイルスが検索されていた20年前には共に小型球形ウイルス (Small Round Structured Virus; SRSV) と呼ばれていたウイルスである。A型肝炎ウイルスとE型肝炎ウイルスは，現在A型からE型までである5種類の肝炎ウイルスの中で，経口伝播によって感染を引き起こすウイルスに分類される。これら4つのウイルスに共通する特徴は，遺伝子としてプラス一本鎖のRNAをもつことと，粒子は核酸とそれを覆う構造蛋白で構成され，脂質二重膜外皮蛋白質をもっていないことである。また，ウイルス粒子は酸性条件下で安定である。これらのウイルスの感染時のターゲットは腸管上皮細胞と考えられ，そこに到達するためには胃を通過しなければならないことを考えれば当然のことといえる。本稿では近年爆発的な流行を呈してきているノロウイルス感染症と，わが国では食品媒介性・人獣共通感染症という特徴をもつE型肝炎を中心にその疫学と流行の特徴を概説する。

ノロウイルスの性状

1. いまだに細胞で培養できない

このウイルスが電子顕微鏡下にとらえられたのは1972年であるから，すでに35年が経過している。多く

の細胞でウイルス増殖が試みられてきたが，いまだに増殖が可能な培養細胞は見つかっていない。ウイルス増殖が確認できた唯一の実験動物はチンパンジーであるが下痢は起こさない。最近，ブタオザルや新生児無菌ブタにノロウイルスを経口投与することによって下痢を起こすことに成功したとする報告がでたが，追試による検証が必要と思われる。したがって，いまだにヒトが実験に使える唯一の感受性動物とあってよく，このウイルスの性状の多くはボランティアによる感染実験から得られている。

2. 遺伝学的に抗原的に多様である

ノロウイルスはマウスやウシなどの動物のノロウイルスを含めると大きく遺伝子群 genogroup (G) I~V に分類される。大部分のヒトノロウイルスはGIとGIIに大別される。ヒトノロウイルスは遺伝学的に多様な集団を形成し，GIはさらに15以上の遺伝子型 (genotype) に，GIIは19以上のgenotypeに分類される^{1,2)}。これら30以上のgenotypeはそれぞれが異なった抗原性を有しており，この抗原性は血清型に対応していると考えられる。これらの分類は塩基配列を用いるか，アミノ酸を用いるか，さらに遺伝子全長で比較するか，一部の遺伝子で比較するか，どのような方法で系統樹解析するかによって多少異なってくる。構造蛋白全長のアミノ酸配列を比較すると，同領域の塩基配列の比較ではGIIに分類されるアルファトロン株はGIVに分類されてくる³⁾。

3. 便中に大量のウイルスが排泄される

GIIウイルスでは患者糞便1グラム中に 10^{10} コピー以上のウイルス遺伝子が検出されることがまれではない。検出数がすべて感染性を有するウイルス粒子に由来するものではなく，遺伝子断片が相当カウントされていることは想像に難くないが，なかには 10^{11} コピーという例もある。概してGIIはGIに比べ検出されるコピー数は10~100倍大きい⁴⁾。地球規模で見ても，わが国で

ノロウイルスの多彩な感染経路

食物感染 (Food-borne transmission)
食品や料理を介する感染

食中毒

接触感染 (Contact transmission, Person-to-person)
便や吐物に接触した手を介する感染

感染症

飛沫感染 (Droplet transmission)

微生物を含む飛沫が感染源となる人から発生し、空气中を短距離移動し、感受性宿主の結膜・鼻粘膜・口腔に到達する感染経路

空気感染 (Air-borne transmission)

飛沫核 (air-borne droplet nuclei) (微生物を含んだ飛沫 (droplet) から水分が蒸発した直径 $5 \mu\text{m}$ 以下の小粒子で、空气中を長く浮遊するもの) の拡散による感染経路
病原体を含む塵埃 (dust particle) の拡散による感染経路

水感染 (Water-borne transmission)

飲料水やプールを介する感染

?

図1. ノロウイルスの多彩な感染経路.

見ても年間の統計では常に GII の流行が GI に比べて優勢であることと関連するのかもしれない。GI と GII の検出される比率はおおむね 1:9 である。ひとつのカキ養殖海域全域がたった一人の人間が排泄したノロウイルスによって汚染された米国ルイジアナ湾の例を見ると、このウイルスのもつ感染力がいかに強大であるかが理解できる⁵⁾。さらに厄介なことに、症状が消失後も糞便中には長期にわたってウイルスの排泄が続く。成人では約3週間であるのに対し、小児では1カ月以上も便中にウイルスを排泄し続ける。加えて、ノロウイルス感染では感染イコール発症とはならず、無症状の感染者が少なからず見られる。ノロウイルスが原因となった集団食中毒における調理従事者の役割が近年クローズアップされたゆえんである。

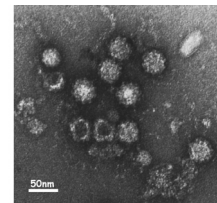
4. 極めて少量のウイルス粒子で感染が成立する

筆者は長年この問題に関心を抱いてきた。「10~100個のウイルス粒子」で感染が成立する、という記載に出会ったのは2000年が最初である⁶⁾。その実験方法と結果が知りたくて調べたが引用文献に記載はなく、常に途切れてしまう。その後、「100個以下」というものと「10個」という記載を米国 MMWR に数報見いだした。しかし、記載だけで引用文献はなく、今日まで実験結果を明確に記載したものに巡り合っていない。前述したルイジアナの例や、食中毒の原因となった生ガキと同一ロットのカキから検出される遺伝子量（コピー数であって粒子数ではない）の例から、あながち間違っただけ数字ではないと思われるが、昨今の文献や発表に多く引用されているフレーズである。どなたかご存知あるまいか？

5. 多彩な感染経路をもつ

ノロウイルスで明らかになっている感染経路を図1に示した。ノロウイルスに汚染された食品を介した伝播 (food-borne transmission) は「食中毒」として感知される。便や吐物に接触した手を介した伝播 (contact transmission あるいは person-to-person transmission)、吐

ノロウイルス



サポウイルス

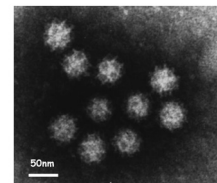


図2. ノロウイルスおよびサポウイルス粒子の電子顕微鏡像。

物や下痢便そのものから舞い上がる飛沫を介した伝播 (droplet transmission)、飛沫核や塵埃を介した伝播 (air-borne transmission) はわが国では「感染症」としてとらえられる。2006年12月、東京都池袋のホテルで発生したノロウイルス感染症の原因は、床のカーベットの嘔吐物が適切に処理されなかったため、ウイルスを含んだ小粒子が塵埃として舞い上がり、それを吸い込んだ人に感染が広がったと考えられている。このほかに、ノロウイルスには汚染された簡易水道や井戸水を介した伝播 (water-borne transmission) が知られている。

ノロウイルスによる食中毒の最近の傾向

わが国では冬期をピークとして、食品媒介によるウイルス性急性胃腸炎が毎年のように発生する。夏期にピークを迎える細菌性下痢症とは異なり、ウイルス性胃腸炎は12月から翌年2月に頻発するのが特徴である。患者糞便からは病原性細菌は分離されず、電子顕微鏡で検索すると直径約38ナノメートルの小型で球形（正二十面体）の病原体が認められる（図2）。これがノロウイルスである。

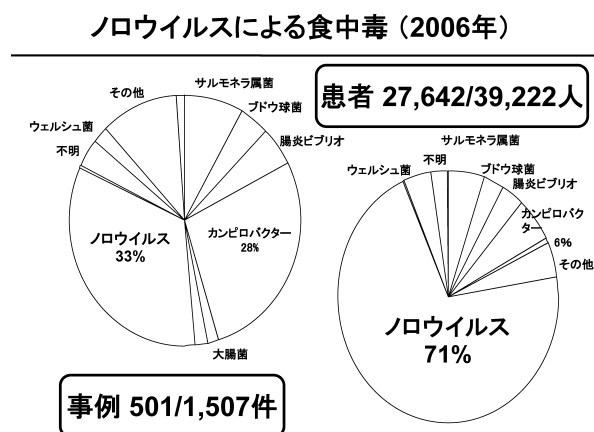


図3. ノロウイルスによる食中毒 (2006年).

厚生労働省の食中毒統計によると、2006/2007シーズンのノロウイルスによる食中毒事件数は過去4シーズン平均の1.7倍にあたる501件で全食中毒事件数(1,507件)に占める割合(33%)はカンピロバクター(28%)を抜いてついに第1位となった。患者数は過去4シーズン平均の2.7倍にあたる27,642人で、全食中毒患者数(39,222人)に占める割合は実に71%を占めるに至った(図3)。1999年は第3位であったノロウイルスによる食中毒患者数は、2000年に第2位となり、2001年からは第1位の位置にある。食中毒発生施設を見ると、事例では飲食店、旅館、仕出屋ではほぼ9割を占め、患者数で見ても同様の割合であった。当然のことながら原因食品として疑われるのはこれらの施設で提供される食事や料理であって、原因食品が特定された事例数で84%、患者数で89%を占めていた。これまで生ガキはノロウイルスによる食中毒の原因食材として話題に上がり、2001年には食中毒事件の40%以上を占めていた。しかし、2001年以降大幅に減少し、2006/2007シーズンは事件数の4%、患者数ではわずか1%にまで減少し、もはや食中毒の主要な原因食材ではなくなった。その代わりに、発生施設や疑われる食材から容易に考えられるように、調理や配膳の過程で調理従事者や食品取扱者から直接、あるいは間接的に二次汚染を受けることが主要な原因である。本来、料理に使われる食材がノロウイルスによって汚染される可能性は極めて低い。また、すべてではないにせよ、料理の大部分はノロウイルスが完全に不活化される温度まで加熱され調理されるのが常である。それにもかかわらず、飲食店や旅館で提供される料理が原因食品となる理由には何らかの共通の原因が存在することを示している。

食中毒や有症苦情、さらにヒト-ヒト感染や感染経路不明な胃腸炎の集団発生が起こると、事例ごとの情報が記載された「集団発生病原体票」が地方衛生研究所から国立感染症研究所情報センター送られて集計される。この集計でも9月から翌年8月までの月別の発生報告を年代別に見ると、2006/2007シーズンではそれ以前に

比べ、早くから事件数が増加し、発生事例数も例年に比べて異常に多かった。ノロウイルスが検出された1,227事例の感染経路は、752事例(61%)がヒト-ヒト感染、239事例(19%)が食中毒、236事例(19%)が不明である。感染経路からわかるように、食中毒が疑われる飲食店や旅館の占める割合は低く、推定感染場所は老人ホーム、病院、福祉・介護施設などでのヒト-ヒト感染が疑われた。

2006/2007シーズンのノロウイルス流行株

2006/2007シーズンに検出された遺伝子群はGIIによるものが90%以上を占め、遺伝子型まで調べられた事例ではGenotype 4 (GII/4)によるものが大部分であった。GII/4はわが国のみならず、全世界で圧倒的に多数のNoV感染事例から検出される遺伝子型である。遺伝子にRNAもつウイルスの例に漏れず、ノロウイルスはゲノムに変異を蓄積しつつ、遺伝学的には別系統のウイルスとして毎年出現してくる。日本で猛威を奮ったノロウイルスの起源と伝播に関する手がかりを求め、進化系統樹解析が行われた⁷⁾。解析には多数の塩基配列情報が蓄積している構造蛋白質のShell領域(285-bps)を用い、レファレンスとして2006年の2~6月に検出された英国株、オランダで同定されたEU株、2006年の3~7月に流行した香港株を用いた。その結果、2006冬期にわが国で流行した株の大半は、(i)2006年に世界各地で同定された英国株、EU株、香港株と近縁の株であること、(ii)これまでにわが国で流行した株とは異なること、(iii)5月にはすでに富山で流行していたこと、(iv)構造蛋白質のP2ドメインのループ領域に変異をもつことなどが明らかになっている。また、2004/2005シーズンに流行した株は、2006冬期には局地的な感染にとどまり、全国的な流行の原因にはなっていなかった。わが国の2006/2007シーズンにおいては、同一起源の新型ウイルス株が全国的な感染流行を引き起こした可能性が高い。2006/2007シーズンは流行拡大がほぼ同時期に起こっていたことから、食材を介した伝播とは考えにくく、ヒト-ヒト感染が流行の拡大に重要な役割を果たしていたと考えられる。

ノロウイルスと血液型物質

前述のようにNoVに属するウイルスはGIとGIIの2つのGenogroup(遺伝子群)に大別され、さらにそれぞれは少なくとも15と18のGenotype(遺伝子型)に分類される。各遺伝子型はそれぞれ異なった抗原型に対応しており、極めて多様性をもった集団として存在する。この多様性が、血液型抗原の認識にも反映されており、遺伝子型により認識する血液型抗原の種類、数はさまざまであることが明らかになってきた。H抗原は認識せず、A、B型の2抗原のみに結合する株、Le^aの1抗原のみに結合する株、Le^b、Le^xの2抗原のみを認識する株

など株によって認識する血液型物質は様々であった。血液型抗原との結合に関しては比較的 GII/4 株に関する報告が多い。いずれの報告においてもこの遺伝子型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遺伝子型に比べ強いことが示されている。GII/4 株が認識する糖鎖は H, A, B, Le^b, Le^x であり、Le^a, Le^s には結合しない。2004/2005 シーズンの高齢者施設における NoV 集団感染事例で、7 施設から計 12 の死亡例が報告された。この死亡例のうち 3 事例において詳細な解析が行われており、3 事例とも原因ウイルスが GII/4 株であった。GII/4 遺伝子型株の血液型抗原への結合力の強さが重症化に至る原因となり、また伝播力に結びついている可能性が高い。

サポウイルスによる食中毒

サポウイルスはブタのサポウイルスを含めると大きく遺伝子群 genogroup (G) I~V に分類される。このうち GIII はブタに感染するウイルスで、ヒトからは GI, GII, GIV, GV のサポウイルスが見つかった。ヒトノロウイルス同様、サポウイルスは遺伝学的に多様な集団を形成しているが、各遺伝子群内にどれぐらいの遺伝子型があるのかまだ明らかになっていない。ようやくウイルスハンティングが始まったばかりである。図 2 にウイルス粒子の電子顕微鏡像を示した。直径が約 38 nm の正 20 面体構造をもつ小型の粒子である。サポウイルスは小児の散発性胃腸炎の原因ウイルスのひとつと考えられてきたが、よくよく調べてみると原因不明であった集団食中毒事件の原因物質である例が報告されるようになってきた。2007 年 5 月、京都へ修学旅行に行った横浜の中学 3 年生の間で、嘔吐、下痢を主徴とする急性胃腸炎の集団発生が旅行後に発生し、患者発生曲線から単一の病原体への暴露と考えられた。食中毒菌とノロウイルスが検査されたが共に陰性であったためサポウイルスを疑ってリアルタイム RT-PCR で調べたところ GIV サポウイルスが検出されている。患者の便と調理従事者の便から遺伝学的に区別できないウイルスが検出されることから、NoV 同様、調理従事者から食品を介して伝播する経路のあることが明らかになっている。ノロウイルスではカキの中腸腺へのノロウイルスの蓄積が問題になっているが、どういうわけか、サポウイルスはカキの中腸腺には濃縮されない。しかしながら、ノロウイルス同様、シジミからは検出される。今後、食中毒原因物質のひとつとして検査項目の中に入ってくる可能性がある。

A 型肝炎

A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (HAV) によって引き起こされる急性肝炎である。わが国では冬から春にかけて好発し、しばしば流行的に発生したために、流行性肝炎と呼ばれていた。わが国ではかなり以前に大流行が終焉

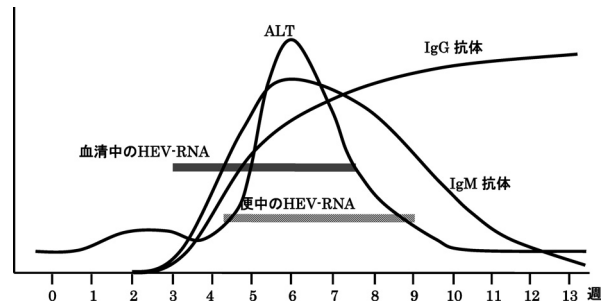


図 4. HEV 感染マーカーとウイルスの動態.

し、現在は散発的な発生のみである。このため 1960 年以降に生まれた人はほとんど HAV に対する防御抗体をもたない。年輩者が感染すると劇症化することがあり注意を要する。

E 型肝炎

E 型肝炎は E 型肝炎ウイルス (HEV) によって引き起こされる急性肝炎である。これまでわが国ではあまり馴染みのない疾患であった。まれに散発的に見つかった症例は、そのほとんどが海外旅行中に感染し、帰国後に発症したケースであったため輸入感染症と認識されてきた。しかしながら、しばしば焼肉店での会食後に発生した集団感染事例に見られるように、食物を介した感染様式が存在することも明らかになってきた。E 型肝炎の臨床症状は A 型肝炎のそれと似た急性肝炎で、B 型肝炎や C 型肝炎とは異なり、慢性化することはない⁸⁾。潜伏期間は 15~50 日、平均 6 週間で、平均 4 週間といわれる A 型肝炎の潜伏期に比べ幾分長い。E 型肝炎の典型的な症状である黄疸は発症後の 0~10 病日目に顕著となる。この時期に AST 値と ALT 値は著しく上昇し、IgG 抗体と IgM 抗体が共に検出される (図 4)。発熱、悪心・腹痛などの消化器症状、肝腫大、肝機能の悪化も出現する。大半の症例では安静臥床により治癒するが、まれに劇症化するケースもある。発症前後には短期間ではあるが、血液と糞便からウイルス RNA を RT-PCR で検出することができる。E 型肝炎のひとつの特徴は感染妊婦の死亡率が高いことで、実に 20% に達するという報告もある⁹⁾。

E 型肝炎ウイルスの性状

1983 年、経口伝播型非 A 非 B 型肝炎患者の急性期の糞便乳剤を、A 型肝炎ウイルスに対する抗体陽性のボランティアに経口投与し、典型的な急性肝炎を再現する実験が行われた。患者糞便からは、直径 27~30 nm の小型の球形ウイルス粒子が免疫電子顕微鏡法で観察され、さらにこの粒子を静脈注射したサルでも ALT と AST の上昇が見られた。便と胆汁から同じウイルス粒子が観察され、このウイルス粒子が経口伝播型非 A 非 B 型肝炎の病原体であると断定された。1990 年になって、ようやく感染サルの便と胆汁から cDNA のクローニング

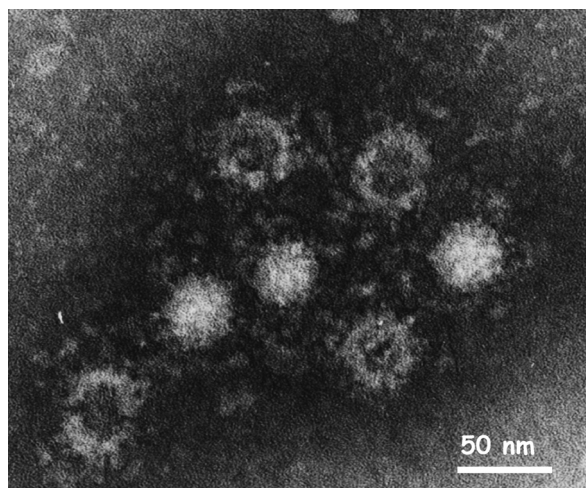


図5. HEV感染サル糞便から調製したネイティブなHEV粒子の電子顕微鏡像。

が成功し、このウイルスがE型肝炎ウイルス(Hepatitis E virus; HEV)と命名された(図5)。HEVには少なくとも4つの遺伝子型(Genotype)が存在する。ミャンマーをはじめ、アジアで分離された株の大部分は相互に塩基で90%以上、アミノ酸ではそれ以上のホモロジーを示し、G1に分類される。一方、メキシコ株は他のアジア株と塩基配列で81~82%のホモロジーしかなく別の系統であるG2に分類される。当初、HEVはこの2つのGenotypeしかないと考えられてきたが、1998年、アメリカで海外渡航歴が全くないE型肝炎患者からUS1株とUS2株が分離された。これらはG1やG2と塩基レベルで78~80%のホモロジーしかなく、明らかに異なる遺伝子型に分類される株であった。これらの株は、ブタから分離された株とともにG3に分類されている。さらに、中国で分離された新しい株はG4に分類された(図6)。わが国でも海外渡航歴のない急性E型肝炎患者とブタ、イノシシ、シカからG3およびG4に属する株が分離されている。

わが国におけるE型肝炎

E型肝炎は東アジアから東南アジア、南アジア、中東、アフリカ、北アメリカで広く報告されており、これらの地域の散発性肝炎の主要な原因のひとつであると考えられている。E型肝炎は主に糞口経路によって伝播するが、なかでも飲用水の汚染が原因である場合が多い。前述のニューデリーで発生した急性肝炎の大流行をはじめ、過去にアジア、北アフリカ、メキシコなどで発生した大流行は汚染飲料水が原因であったため、HEVはかつてwater-borne hepatitis virusとも呼ばれていた。また、生または未調理の貝類の摂取や、加熱が十分でないブタ肉の摂取による散発性肝炎も報告されている。一方、輸血によるE型肝炎は、血液を介して感染するB型肝炎やC型肝炎より少ないものの皆無ではない。潜伏期に血清中にウイルスが出現することはサルおよびボラン

ティアによる感染実験で以前から示されており、輸血によるE型肝炎の危険性はすでに指摘されていた。わが国では、E型肝炎の多発地域でのIgG抗体保有率は比較的高いが、1993年時点での平均抗体保有率は5.4%と高くはない。特に30歳以下ではほとんど抗体を保有しておらず、抗体保有率は年齢とともに増加することが示されている。地域別で見ると、肝機能高値献血者を対象とした全国規模の調査の結果、北海道地区が他の地区と比較してHEVのRNA陽性率がかなり高いことが判明した。E型肝炎は主に糞口経路によって伝播し、なかでも飲用水の汚染が原因である場合が多い。しかし、近年、HEVはブタ、イノシシなどの動物にも感染することが明らかになっており、これらの肉を生、あるいは加熱不十分のまままで摂食することによって感染することも確実である。野生のシカ肉を生で食べた4人がE型肝炎を発症したことが2003年に報告されたが、この症例では患者血清と残存したシカ肉からほぼ同じ配列をもつG3の遺伝子が検出されている。これは動物からヒトに感染することが直接証明された初めての症例でもある。しかしながら全国の野生シカのHEV感染状況調査の結果、抗体陽性の個体は少なく、陽性個体の抗体価も低いことから、野生シカがHEVのreservoirである可能性は低いと考えられている。ブタの場合、抗体保有率は月齢とともに上昇し出荷豚の抗体保有率は90%以上であるが、HEV遺伝子の検出率から見ると、2,3カ月齢のブタからの検出率が高く、6カ月齢のブタからのそれは低い。北海道で市販されているブタレバーからのHEV遺伝子検出率が1.9%であることもこの結果と一致している。また、2004年に北海道の焼肉店での会食後に発生した集団感染事例は食物を介した感染様式が存在することが明らかになった例で、この感染事例では劇症肝炎による死亡者がでていた。一方イノシシに関しては、鳥取でイノシシの生レバーの摂食が原因と見られる急性型肝炎の発症例と死亡例があり、長崎ではイノシシ肉の摂食に伴う集団感染例が報告されている。また、福岡での感染例では、冷凍保存されていたイノシシ肉と患者血清中からほぼ遺伝学的に同一のHEV遺伝子が増幅され、因果関係が証明されている。

おわりに

いろいろ対策が叫ばれてはいるがそれを無視するようにノロウイルスは毎年流行を繰り返している。特に近年はGII/4による流行の波がほぼ2年ごとに押し寄せ、特にわが国の2006/2007シーズンはまれに見る規模であった。便中に排泄されるウイルス量を計測し、組織血液型物質への親和性を調べ、組換えウイルス様粒子を用いた抗原性の解析、さらに全塩基配列から得られる情報等を基に大流行の原因を明らかにしようと試みたが、GII/4がなぜこれほどの大流行を引き起こしたかの答えは得られていない。中和の抗原エピトープを微妙に変化

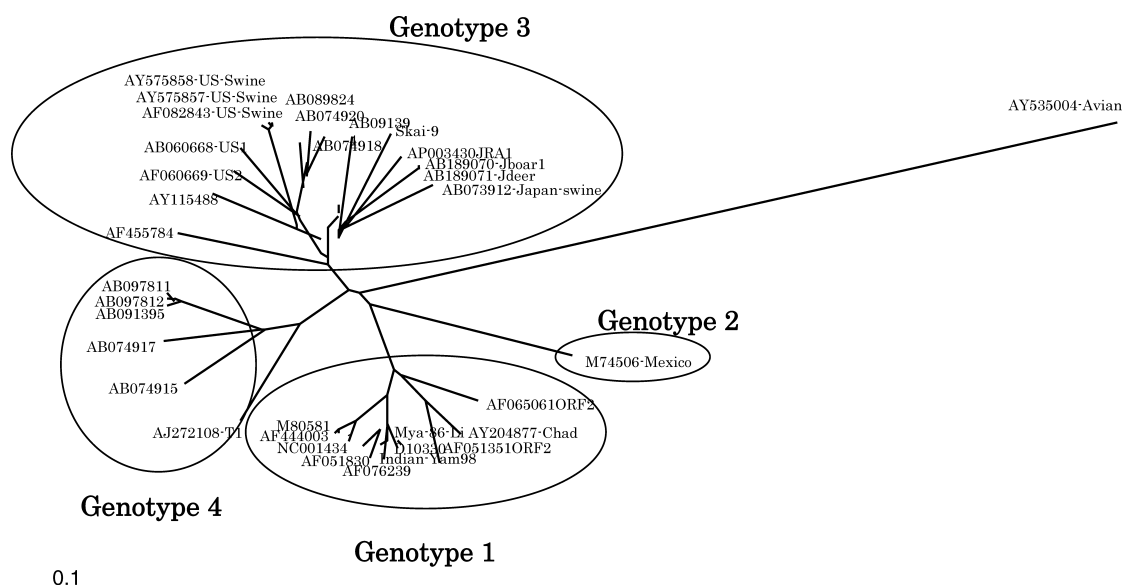


図6. HEV の遺伝子系統樹. ORF2 全長の塩基配列に基づく系統樹.

させつつ生き延びてきているのかもしれない。人側の感受性ととともに今後取り組まなければならない課題である。

診断技術の進歩に伴い、E型肝炎は発展途上のウイルス常在国における、主として飲料水を解して endemic あるいは pandemic な流行と、先進国における sporadic な発生との2面性をもつ疾患であることが明らかになってきた。特に、わが国では単に人獣共通感染症としてではなく食品由来感染症の範疇に含まれる疾患であることが大きな特徴である。この食品を解した感染はわが国固有の食習慣に根差した感染でもある。劇症肝炎というリスクが伴うことを常に念頭において欲しいものである。

文 献

- 1) Kageyama, T., Kojima, S., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., *et al.*: Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 1548–1557 (2003).
- 2) Okada, M., Ogawa, T., Kaiho, I., Shinozaki, K.: Genetic analysis of noroviruses in Chiba Prefecture, Japan, between 1999 and 2004. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 4391–4401 (2005).
- 3) Green, K.: The Noroviruses. *In* Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.), *Fields' Virology*, 5th Ed., p. 949–979. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2007).
- 4) Chan, M. C., Sung, J. J., Lam, R. K., Chan, P. K., Lee, N. L., Lai, R. W., *et al.*: Fecal viral load and norovirus-associated gastroenteritis. *Emerg. Infect. Dis.*, **12**, 1278–1280 (2006).
- 5) Dowell, S. F., Groves, C., Kirkland, K. B., Cicirello, H. G., Ando, T., Jin, Q., *et al.*: A multistate outbreak of oyster-associated gastroenteritis: implications for interstate tracing of contaminated shellfish. *J. Infect. Dis.*, **171**, 1497–1503 (1995).
- 6) Schaub, S. A. and Oshiro, R. K.: Public health concerns about caliciviruses as waterborne contaminants. *J. Infect. Dis.*, **181** (Suppl. 2), S374–S380 (2000).
- 7) 本村和嗣, 中村浩美, 宏美 守, 勝 横, 神田忠仁, 佐藤裕徳, 他: 2006 秋冬シーズンに流行したノロウイルス GII/4 株のゲノム解析. 病原微生物検出情報, **28**, 279–280 (2007).
- 8) Purcell, R. H. and Emerson, S. U.: Hepatitis E virus. *In* Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.), *Fields Virology*. 4th Ed., p. 3051–3061. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2007).
- 9) Khuroo, M. S., Teli, M. R., Skidmore, S., Sofi, M. A., and Khuroo, M. I.: Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am. J. Med.*, **70**, 252–255 (1981).