

総 説

国際保健

—感染症, 特にウイルス性下痢症を中心に—

牛 島 廣 治

要 旨

小児の感染症とワクチンの概説, さらにわれわれが行っているアジアの小児を中心とした感染症, その中で特にウイルス性下痢症の分子疫学について述べた。世界における5歳未満の小児の死亡は新生児期の仮死・奇形等を除くと多くは感染症である。肺炎, 下痢, マラリアでなくなる子どもが多く, 肺炎球菌ワクチンやヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン, 麻疹・風疹ワクチンなど予防できるワクチンが十分に接種されていない現状がある。

分子疫学的手法を用いてベトナムの小児で呼吸器ウイルス感染症を調べたところ, ライノウイルス, RSウイルス, インフルエンザウイルス, パラインフルエンザウイルスなどが見出された。症状との関連を見ると, パラインフルエンザウイルスはクループを, RSウイルスは細気管支炎および胸部陥没, ヒトボカウイルス・ライノウイルスは低酸素状態と関係した。ベトナムでは風疹が流行している。風疹ウイルス2Bであり, 2013年のわが国の流行と関連していた可能性がある。風疹ワクチン未接種妊婦は風疹抗体を有せず, 先天性風疹症候群の発症に関係があった。わが国での下痢症ウイルスの分子疫学的手法を用いてバン格拉デシュ, ベトナム, タイでも分子疫学調査を行った。わが国では, ロタウイルス感染症の頻度はノロウイルスの頻度より少なくなっているが, これらの国ではロタウイルスの割合が高い。ヒトと動物の組換え遺伝

子を有するロタウイルスがアジアではみられた。しかし組換えウイルスが流行することはなかった。わが国でみられるような種々の下痢症ウイルスがアジアでもみられた。

ロタウイルス, ノロウイルスでは世界のある場所で流行する株が1~2年のうちにアジアで広がることがわかった。迅速診断キットの有用性はアジアの国々でも確認できたが, 健康保険での請求ができない限り高価な物と思われる。

I. はじめに

今回, 国際保健 (International Health) という大きなテーマでの執筆を依頼された。私が過去に東京大学大学院医学系研究科に属していて, 国内外の大学院生を含めた研究者とともに海外, 特にアジアの実験系および調査系の研究をしていたためと思われる。同時に当時, 在日外国人の子どもたちの健康も研究の視野に入っていた。国際保健は大きなテーマで, ここでは調査系の研究課題である母子の健康については触れず, アジアを中心とした感染症, 特にウイルス性胃腸炎の診断, 分子疫学 (特に感染症で使われる用語であるが分子, 即ち遺伝子のレベルまで掘り下げて行う疫学) を中心に述べていきたい。調査研究は人との出会いがあり楽しい分野であるが今は中断しているのが現状で, 機会があれば続けてみたい分野である。感染症の研究は東京大学大学院医学系研究科に属する前, その間, そしてその後も続けている分野であるのでこ

International Health — Infection, Especially Viral Gastroenteritis —

Hiroshi USHIJIMA

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

別刷請求先: 牛島廣治 日本大学医学部病態病理学系微生物学分野 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

Tel: 03-3972-8111 Fax: 03-3972-0027

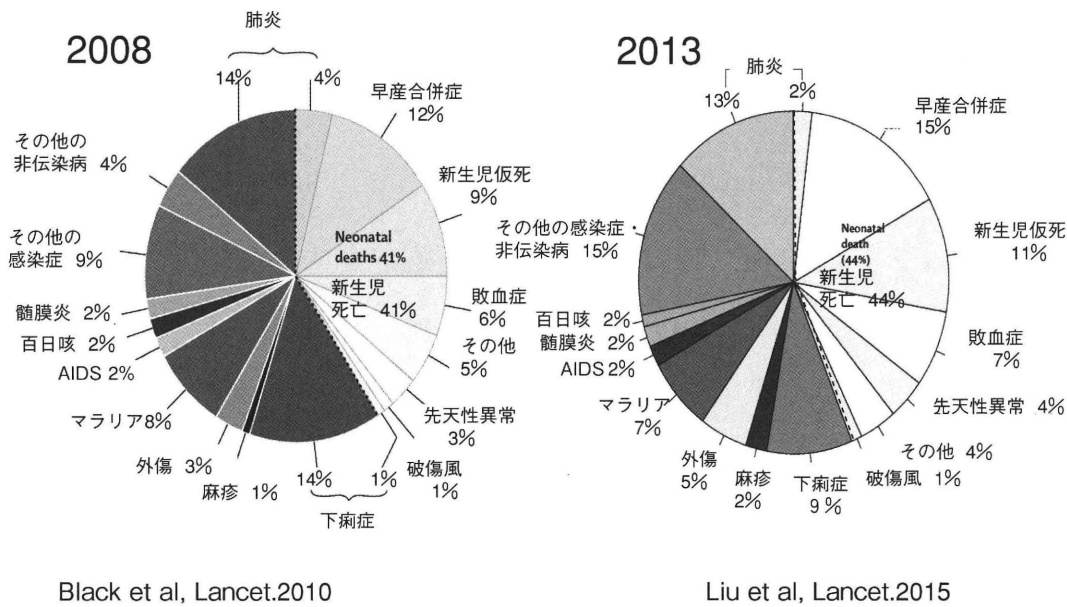


図 1 世界の 5 歳未満の子どもの死亡原因

の機会にまとめさせていただいた。なお、東京大学時代そしてその後の活動に関する資料は、「多民族文化社会における母子の健康」 (<http://square.umin.ac.jp/boshiken/>) のホームページの「一つの風」をご覧ください。また、現在までにおける活動もホームページから見ていただければ幸いです。

II. アジアにおける小児の感染症の特徴

WHO の年次報告の中から世界およびアジアの小児感染症の特徴をまとめると次のようになる。

- (1) 2008年、2015年の WHO の報告において年間890万人および642万人の 5 歳以下の小児が死亡している。その死亡の半数以上は適切な予防や治療があるのに、なされなかったためである。死亡の主な疾患は、肺炎、未熟児、下痢、出生時の仮死、マラリアである (図 1)。死亡の 1/3 は栄養不良と関係している。アジア諸国では先進国と比較し感染症での死亡が多い (詳細は省略)。
- (2) アジアの感染症には次のような問題がある。不適切な抗菌薬の使用による薬剤耐性菌の出現。H5N1, H7N9 などのインフルエンザの出現の可能性。本来ならワクチンで予防できるインフルエンザ菌や肺炎球菌による肺炎や髄膜炎がある。デング熱・デング出血熱の流行。ヒトーヒト感染症や食中毒としてのノロウイルス感染症。HIV・マラリア、その他の微生物による母子感染。エンテロウイルス71などのウイルスおよび細菌による脳炎・脳症、先天性風疹

症候群や破傷風による新生児感染症、ポリオ・結核、らい病などの根絶の難しさ、予防接種の普及が十分でないなどである。

- (3) 2012年の統計として WHO が主体で集めている予防接種の接種率と 5 歳未満児死亡率 (出生1,000対)、合計特殊出生率を並べた^{1,2)}。アジアを中心に先進国のオーストラリア、米国、そしてアフリカのコンゴを加えた。また風疹ワクチンを加えた (表)。5 歳未満児の死亡率はアフガニスタン、コンゴで高い 90台であるが、日本、韓国などでは 5 以下である。合計特殊出生率は、アフガニスタン、コンゴなどでは高く 5 で、日本、韓国では 1.5 以下である。総じて多産多死と少産少死がみられる。多産多死の国

表 Child health and vaccine coverage, 2012							
	Under 5 Mortality		%immunized 1-year old				Total fertility rate
	rate*	BCG	DPT3	polio	measles	rubella*	
Afghanistan	99	75	71	71	68	-	5.1
Australia	5	**	92	92	94	+	1.9
Bangladesh	41	95	96	96	96	+	2.2
Cambodia	40	99	95	95	93	-	2.6
China	14	99	99	99	99	+	1.7
Congo	96	92	85	85	80	-	5.0
Dem Rep Korea	29	78	72	76	73	-	6.0
India	56	87	72	70	74	+	2.5
Indonesia	31	81	64	69	80	-	2.4
Japan	3	95	98	99	96	+	1.4
Lao	72	81	79	78	72	+	3.1
Malaysia	6	99	99	99	95	+	2.0
Myanmar	52	87	85	87	84	+	2.0
Nepal	42	96	90	90	86	+	2.4
Pakistan	86	87	81	75	83	-	3.3
Philippines	29	88	86	86	85	+	3.1
Rep Korea	5	99	99	99	99	+	1.3
Thailand	13	99	99	99	98	+	1.4
United States	7	**	95	93	92	+	2.0
Vietnam	23	98	97	97	96	-	1.8

*: Per 1000 **: no vaccination #: Ref 3

でも、国によっては年を経ると顕著な減少がある。BCG に関しては米国、オーストラリアは乳児期に
なく、アフガニスタン、ラオスでは接種率60～70%
で他の国では80%を超えている。DPT 3 回接種、
ポリオワクチン、麻疹ワクチンはアフガニスタン、
ラオスでは60～70%であるが、他の国では80～90%
である。風疹ワクチンは定期接種としてはまだ未接
種国がある³⁾。国によっては戦争、紛争が統計数字
に反映していると考えられる。

Ⅲ. アジアの呼吸器感染症疾患とワクチン

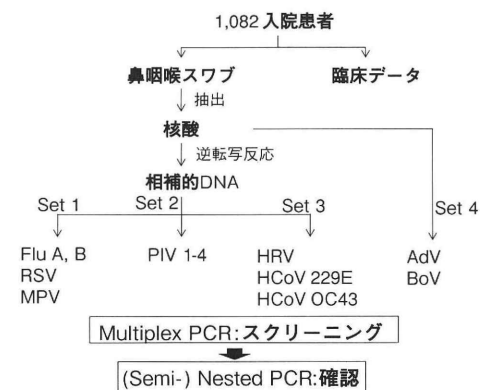
WHO の報告によると世界の5歳未満の小児の死亡
原因で肺炎によるものは、2008年では18%, 2013年
では15%であった(図1)。世界的には呼吸器感染症
では肺炎球菌およびヘモフィルス インフルエンザ菌
b 型(Hib)の予防接種を行うことで肺炎が減少した。
非常に有効なワクチンで、Hib ワクチンが定期接種と
なっている国ではHib 髄膜炎は事実上消え去っている。
20年も前から接種されている国がある。現在世界
130ヶ国以上で接種され、108ヶ国で定期接種となっ
ている。わが国では2013年4月から定期接種化された。
しかしながら2013年時点でHib ワクチン接種率は西
太平洋諸国では18%, 東南アジアでは27%である⁴⁾。

一方、2012年時点で肺炎球菌ワクチンは西太平洋で
33%, 東南アジアでは行われていない⁵⁾。Hib および
肺炎球菌ワクチンは有効なワクチンであるが、アジア
の国々で定期接種、無料化されている国は少ない³⁾。
[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/
mm6216a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6216a4.htm) (肺炎球菌ワクチン)

Ⅳ. 小児ウイルス性呼吸器感染症の分子疫学(ベトナムを例として)

呼吸器感染症の早期診断は、細菌感染症の場合は抗
菌薬を使用するか否かに関係し、ウイルス感染症の場
合は感染の拡大防止のために特に重要である。細菌同
定法としての培養法は結果を得るため数日がかかるこ
とが多い。細菌、ウイルスの特定の病原体の検査には
イムノクロマト法による迅速診断が可能であるが、そ
の種類は少なく、同時に多数の病原体を調べる場合は
遺伝子増幅法(PCR)が有用である。

私たちの教室でベトナムから留学してきた Tran
Dinh Nguyen 氏の研究内容を紹介したい。ベトナム
ホーチミン市にある小児病院で入院時に患者検体を得



▶ 場所: ホーチミン市第2小児病院

▶ 時期: 2010年4月～2011年5月

▶ 気候: 雨季(5～10月), 乾季(11～4月)

図2 呼吸器ウイルス感染症の遺伝子診断(例)

て、インフルエンザウイルス、RSウイルス、ヒトボ
カウイルス、ライノウイルスを始めとする急性呼吸
器感染症病原体の分子疫学を行った。臨床所見も含
めて報告した。即ち13の呼吸器ウイルスを4つに分
けて multiplex RT-PCR (候補とされる多種の病原体
をまず逆転写酵素を用いてRNA ウイルスの遺伝子は
DNA にした後、遺伝子増幅する方法)で行った。セッ
ト1はインフルエンザウイルスAとB, RSウイルス、
ヒトメタニューモウイルスであり、セットBはパラ
インフルエンザウイルス1, 2, 3, 4で、セット3は
ヒトライノウイルス、ヒトコロナウイルス、セット4
はアデノウイルスとヒトボカウイルスである(図2)⁶⁾。
2010年4月～2011年5月までで1,082検体中65%にウ
イルスが見出された。12%に2つ以上のウイルスの重
感染があった。個々のウイルスではライノウイルスが
30%, RSウイルスが24%, ヒトボカウイルスが7%
にみられた。ライノウイルスは年間を通じて検出さ
れ⁷⁾, RSウイルスは流行の時期があり、雨季に多く
みられた⁸⁾。インフルエンザウイルスはH3N2が雨
季に、そしてパンデミックH1N12009が乾季にみら
れた⁹⁾。他のウイルスは乾季の方に多くみられた¹⁰⁾。
ライノウイルスは全ての年齢にみられたが、RSウイ
ルスは生後6か月未満に多く、パラインフルエンザウ
イルスは12～24か月に、インフルエンザウイルスは2
歳以上に多かった。また、パラインフルエンザウイ
ルスはクループを、RSウイルスは細気管支炎および胸
郭の陥没、ヒトボカウイルスとライノウイルスは低酸
素と関係した。

わが国において臨床との関連でこれほど詳しく調べ

られた報告は少ないと思われる。multiplex (RT-) PCR 法は主にウイルスに用いられる。勿論、細菌にも応用できるが、細菌の場合は咽頭スワブ・鼻咽喉スワブからの検査では常在菌を捕まえることがある。診断としての有用性ととも分子疫学的研究もアジアの検体においてできることがわかった。これからのワクチンの開発、評価に有用である。

V. ベトナムでの風疹の分子疫学的研究

MR (麻疹・風疹) ワクチンの定期接種が行われているわが国で、成人の風疹例が2012年23週から増加傾向になった。2013年8月には終息の方向に向かっていったが、感染者はワクチン未接種者成人男子を中心にみられ、同時に妊婦に感染し2012年10月～2013年4月に10例の先天性風疹症候群 (CRS) の報告がされた。その後も CRS が続いた。定期接種開始当初、男性が対象となっていなかったことから成人男性で抗体保有率が低い。30～50歳の風疹抗体保有率は女性で97～98%、男性で73～86%であった。流行のウイルス遺伝子型は2Bに属し、アジアで流行している株と一致した¹¹⁾。

風疹ワクチンの定期接種が施行されていない国では数年ごとに風疹のアウトブレイクがあり、CRS による被害が生じている。ベトナムでは2010～2011年に風疹の流行があり、2012年には CRS の増加がみられた。その後もベトナムでは風疹が流行している。われわれはベトナムとの共同研究により遺伝子型2Bの流行があることを学会および論文として報告した¹²⁾。残念ながらわが国の流行予防にこの報告が寄与することがなかった。「発熱と発疹」の疾患には風疹と共に麻疹がある。途上国では両者の区別がなされていないことがあり、風疹が麻疹として報告されることがある。ベトナムでは麻疹の流行が2014年にみられ、D8に属するが系統樹解析では従来と異なる株であった¹³⁾。麻疹・風疹のベトナム流行に関してはワクチンの供給が十分でない、またはワクチンの供給が不安定なことが1つの原因である。わが国はベトナムに風疹・麻疹の混合ワクチンの製造技術を供与する計画がある。政府開発援助 (ODA) を活用し、官民連携で2018年までにベトナム国内で子どもに接種するのに必要な量を製造できる体制を整えるとしている。このようにベトナムにおいて現時点では風疹ワクチンは定期接種化されていない³⁾。早期の定期接種化が望まれる。

VI. 風疹に対する妊婦の抗体測定

妊娠初期に風疹ウイルスに感染すると胎児が CRS になることがある。妊婦が妊娠前に風疹抗体陽性の場合には危険性が少ないが、抗体陰性の場合には危険性が高い。ベトナムでは、母親の約30%が風疹抗体陰性であった。また CRS の発症頻度は151/10万人であった¹⁴⁾。またラオスのビエンチャンでは2007～2008年において学童期の子どもの麻疹の抗体保有率は98%であったが風疹抗体保有率は56%であった¹⁵⁾。ラオスでは2011/2012年から MR ワクチンが定期接種化された。しかし2011年のラオス健康省の報告では麻疹ワクチンの接種率は70%以下である¹⁶⁾。

VII. アジアでの下痢症関連

アジア特に東南アジアにおいては気候、土壌が動植物の繁殖に適しているため、概して飢餓、栄養不良による死亡はアフリカに比べて少ない。また、かつては飢餓、栄養不良が多くみられたアジアの国々では改善されてきている。しかしながら感染症は多く、死亡も多い。その1つに下痢症がある。世界での5歳未満での死亡に占める下痢症の割合は2008年には15%、134万人であったが、2013年では9%で58万人である (図1)。2008年ではロタウイルスでの死亡が45万人とされている。一方、ノロウイルスの胃腸炎での死亡は約20万人である。現在では、抗菌薬が有効な細菌性下痢症の死亡の割合がより減少している。ロタウイルスのワクチンが世界100ヶ国以上で使用されており、その効果として重症のロタウイルス感染症が減少してきている。ノロウイルスワクチンは現在開発の段階であり、近い将来ワクチンが使用される可能性がある。ノロウイルスの特徴はインフルエンザウイルスのように変異がみられることや、新しい型が流行することにある。一方、途上国を対象にしてロタウイルス、ノロウイルス以外のウイルスや細菌に対してもワクチンの開発がなされている¹⁷⁾。

私たちは30年以上にわたってウイルス性下痢症の分子疫学をわが国の5～6ヶ所の小児科臨床医と共にやってきた^{18, 19)}。昨年までは11の胃腸炎ウイルスの検出を3セットの multiplex (RT-) PCR 法で検出してきた。セット1ではロタウイルス A, B, C とアデノウイルス、セット2ではノロウイルス I, II, サボウイルス、アストロウイルス、セット3ではエンテロ

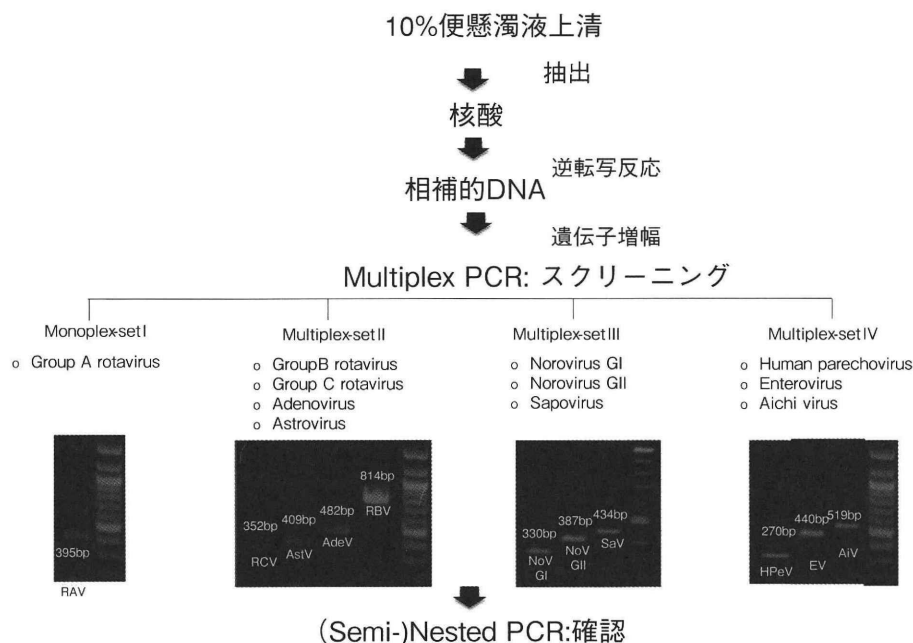


図3 消化器ウイルス感染症の遺伝子診断 (例)

ウイルス, アイチウイルス, パレコウイルスの検出を行っている。ロタウイルス A の検出をより正確にするために, 現在ではセット 1 は monoplex PCR でロタウイルス A を, セット 2 はロタウイルス B, C とアデノウイルス, アストロウイルスを, セット 3 はノロウイルス I, II, サポウイルス, セット 4 はアイチウイルス, ヒトパレコウイルス, エンテロウイルスの検出をしている (図 3)。

それ以外のヒトボカウイルス, コサウイルス, サフォールドウイルスは個別に行っている²⁰⁾がセット 5 を検討している。日本以外の対象国として過去アジアとの関連では, 極東ロシア, 中国, 台湾, ベトナム, インドネシア, タイ, バングラデシュ, スリランカと共同研究をしてきた。特にそれらの国からわが国の大学院生あるいは研究者として参加していただいた。各国の下痢症ウイルスの解析を, 自国に戻ってからも行ってほしいし, 臨床診断や疫学に役立ててほしいと思った。帰国後の支援も考慮し, 協力をしている。またアジアの胃腸炎の流行はわが国の流行 (株) とも関連しており, わが国での疫学研究にも貢献している。

国際保健としての下痢症は多くの大学が関心を持ち, わが国の海外研究拠点がアジア, アフリカに存在する (感染症研究国際展開プログラム J-GRID)。大阪大学がタイ, 岡山大学がインド, 神戸大学がインドネシア, 東京大学が中国, 東北大学がフィリピン, 長崎大学がベトナムと区別して下痢症関係の研究をし

ている。ここでは, 私たちが行ったバングラデシュ, ベトナム, タイに絞って報告する。

1. バングラデシュの胃腸炎の分子疫学

バングラデシュには International Centre for Diarrhoeal Disease Research (ICDDR) がある。胃腸炎を中心としたユニークな研究所であり病院もある。それだけ下痢が注目される国である。われわれは2004～2005年のダッカの小児の917下痢便からサポウイルスをバングラデシュで初めて見出した (2.7%)。サポウイルスは1977年に札幌での検体から初めて検出されたが, バングラデシュでも感染を確認した。同じサンプルの中から, アイチウイルスが2.5%, ノロウイルスが4.7%に見出された。ロタウイルスは33.5%で見出され, その半数が G2 であった。アデノウイルス (Ad) は1.9%であったが, その中で Ad40 が42%, Ad9 が36%, そして Ad10 が22%であった²¹⁾。また Ad67 という新しいアデノウイルスがみられ, それが AdV9, AdV25, AdV26, AdV33, AdV46 と Ad65 由来と思われる部分の組換えウイルスであった²²⁾。このように1年間の糞便材料のみからしてわが国とは異なる新しい知見が得られた。研究の中心であった Dey 氏は現在自国に戻り, 大学で胃腸炎のウイルスのみならず細菌についても分子疫学的研究をしている。

2. ベトナムの胃腸炎の分子疫学

ベトナムではホーチミン小児病院から Nguyen Ahn Tuan 氏が留学生として研究を行った。1994～1996年の158検体で50%がロタウイルスであった。ロタウイルスは秋から冬にかけてみられ、この時はG1, G4が主でありG3はなかった。また1999～2000年の検体からはロタウイルスが65.6% (889/1,355) でみられた。G1 (68.7%), G4 (15.4%), G2 (12.3%), G3 (0.6%), そしてG9 (0.5%) であった²³⁾。また通常みられないようなG型とP型の組換えが11%にあった。即ち、わが国と異なりベトナムでは、動物のロタウイルスと類似するゲノムに置き換わるリアソータントウイルスがみられた²⁴⁾。またノロウイルスは5.4%にみられ多くはLordsdale型のGII.4であった。2002～2003年でエンテロウイルスは9.8%にみられた。われわれの研究では、その後のロタウイルスの分子疫学は行っていない。細菌まで含めた最近の報告では、ロタウイルスが50%, ノロウイルスが24%, カンピロバクター 20%, サルモネラ属18%, 赤痢菌16%であった²⁵⁾。

3. タイでの胃腸炎ウイルスの分子疫学

私たちは15年以上チェンマイ大学 Maneekarn 教授らと共同研究を進めてきた²⁶⁾。2000年頃、乳幼児の検体からロタウイルスは30%前後見出された。1995～2000年ではG1が多く、次いでG2, G4, G3の順でみられた。G9が一番多い年(2000～2001年)もあった²⁷⁾。ノロウイルスは2000～2001年で12%に見出されている。その後、サポウイルス、アストロウイルス、アイチウイルス、C群ロタウイルス、ヒトパレコウイルス、エンテロウイルス、ボカウイルス、コサウイルスなど日本で見出せるウイルスがタイでも検出された²⁸⁾。またヒトと動物のロタウイルスのリアソータントウイルス、稀なあるいは新奇なロタウイルスのG, P型も見出された。詳しくそれらの株の解析を行った。ノロウイルスの中ではGII.4といわれる世界での流行株がタイでも見出された。わが国および世界の流行に呼応したロタウイルス、ノロウイルスの型がタイで見出されると共に、新しい型のパレコウイルスなどが見出された²⁹⁾。

VIII. アジア諸国で用いたウイルス性下痢症の迅速診断法

感染症の迅速診断は治療を早く進めるため、あるいは感染症の流行を防ぐために必要である。残念ながら

ウイルス性下痢症に対しては、輸液・整腸薬を除くと早期診断がされても有効な治療法はないが、感染の流行を防ぐための予防には役に立つ方法である。ロタウイルスが細胞培養によって増殖可能であることから、その抗体を用いてラテックス凝集法(LA)による試薬の作製を考えた³⁰⁾。その後ロタウイルスに続いてアデノウイルスでも試みた。LAでは非特異反応が出ることもあるので、より簡易なイムノクロマト法(IC)が開発され、市販されたロタウイルスおよびアデノウイルスのICキットの評価をした。

ヒトのノロウイルスの細胞培養は現在まで成功されておらず、安定した抗体を得ることは難しかった。人工的なウイルス様粒子が作製できたことから、先駆けてノロウイルスのICキットを作製した³¹⁾。ノロウイルスのICキットはわが国では現在5社から市販されている。サポウイルス、アストロウイルスのICキットも作製しているがすべての型に反応するものはできていない。

ノロウイルスICキットをタイの検体で行ったところ、RT-PCRと良好な反応が得られた³²⁾。また同様な他の会社のキットを使ったタイでの報告もある³³⁾。迅速診断は、遺伝子診断と異なりどこでもいつでも誰でも行える方法である。呼吸器感染症ではインフルエンザウイルス、RSウイルス、メタニューモウイルス、マイコプラズマ、また溶血性連鎖球菌などの検査にも使用されている。途上国においても便利な検査法であるが、保険で認められない限り高価な検査法である。

われわれは、アジアの国々と連携しながら迅速診断法を現地で有用に使えるように何らかのことができないだろうかと考えている。

IX. おわりに

アジアの小児感染症、特にウイルス性下痢症の分子疫学を中心に述べてきた。またアジアでのワクチンの使用状況についても述べた。診断、疫学としての分子疫学的手法は定着化してきている。しかしながら予防と治療はこれからで、ロタウイルスのワクチンのインパクトは強い。多種のウイルスが存在するので個々のウイルスと同時に全体的に見た予防、例えば衛生管理、栄養管理、プロバイオティックスの使用、重症児の早期管理などが必要である。ここでは言及しなかった。

謝 辞

本文中に出てくる研究者以外に共同研究を行っている
沖津祥子, Pattara Khamrin, Aksara Thongprachum,
Ngan Thi Kim Pham, Quang Duy Trinh, 高梨さやか氏
等に深謝します。

文 献

- 1) 母子保健事業団. 諸外国の母子保健関連指標. 母子保健の主たる統計 平成26年度刊行 (2014). 東京: 2015年3月25日発刊 pps114-121.
- 2) WHO. WHO-UNICEF estimates of vaccine coverage. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragebcg.html
- 3) WHO. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases
- 4) WHO. Immunization Coverage. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> (Hib)
- 5) CDC. Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine-Worldwide, 2000-2012. 2013; 62: 308-311. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6216a4.htm>
- 6) Tran DN, Trinh QD, Pham NT, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory virus infections in Vietnamese children. *Epidemiol Infect* 2015; Jul 6: 1-10. [Epub ahead of print]
- 7) Tran DN, Trinh QD, Pham NT, et al. Human rhinovirus infections in hospitalized children: clinical, epidemiological and virological features. *Epidemiol Infect* 2015; Jun 26: 1-9. [Epub ahead of print]
- 8) Tran DN, Pham TM, Ha MT, et al. Molecular epidemiology and disease severity of human respiratory syncytial virus in Vietnam. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e45436. doi: 10.1371/journal.pone.0045436. Epub 2013 Jan 22.
- 9) Tran DN, Pham TM, Ha MT, et al. Molecular epidemiology of influenza A virus infection among hospitalized children in Vietnam during post-pandemic period. *J Med Virol*. 2015 Jun; 87 (6): 904-912. doi:10.1002/jmv.24143. Epub 2015 Feb 3.
- 10) Tran DN, Nguyen TQ, Nguyen TA, et al. Human bocavirus in children with acute respiratory infections in Vietnam. *J Med Virol*. 2014 Jun; 86 (6): 988-994. doi: 10.1002/jmv.23789. Epub 2013 Oct 12.
- 11) CDC. Nationwide Rubella Epidemic-Japan, 2013. *MMWR* 2013; 62 (23): 457-462.
- 12) Tran DN, Pham NT, Tran TT, et al. Phylogenetic analysis of rubella viruses in Vietnam during 2009-2010. *J Med Virol* 2012; 84: 705-710.
- 13) Pham VH, Nguyet DP, Mai KN, et al. Measles Epidemics Among Children in Vietnam: Genomic Characterization of Virus Responsible for Measles Outbreak in Ho Chi Minh City, 2014. *EBioMedicine* 2014; 1 (2-3): 133-140.
- 14) Miyakawa M, Yoshino H, Yoshida LM, et al. Seroprevalence of rubella in the cord blood of pregnant women and congenital rubella incidence in Nha Trang, Vietnam. *Vaccine* 2014; 32: 1192-1198.
- 15) Phengxay M, Hayakawa Y, Phan TG, et al. Seroprevalence of rubella and measles antibodies in Lao PDR. *Clin Lab* 2011; 57 (3-4): 237-244.
- 16) Institut Pasteur du Laos (IPL). Measles and rubella. <http://www.pasteur.la/project-carried-on-in-the-lab-4/measles-and-rubella/>
- 17) O'Ryan M1, Vidal R, del Canto F, et al. Vaccines for viral and bacterial pathogens causing acute gastroenteritis: Part I: Overview, vaccines for enteric viruses and *Vibrio cholerae*. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11 (3): 584-600.
- 18) 牛島廣治. ウイルス性胃腸炎の診断法と疫学の過去, 現在と今後の展望. *ウイルス* 2009; 59: 75-90.
- 19) 牛島廣治. 臨床と基礎をつなぐウイルスの分子疫学〜ロタウイルスを中心に. *Vaccine Digest* 2015; 7: 7-8.
- 20) 沖津祥子, 牛島廣治. 小児に関わる新たなウイルスーヒトボカウイルス・ヒトパレコウイルス, サフォーールドウイルス・ヒトコサウイルスなどー. *小児科* 2015; 56: 285-291.
- 21) Dey SK, Shimizu H, Phan TG, et al. Molecular epidemiology of adenovirus infection among infants

- and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh. *Infect Genet Evol* 2009 ; 9 : 518-522.
- 22) Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, et al. Genome sequence of a novel virus of the species human adenovirus d associated with acute gastroenteritis. *Genome Announc* 2013 ; 1 : 1-2.
 - 23) Doan LT, Okitsu S, Nishio O, et al. Epidemiological features of rotavirus infection among hospitalized children with gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol* 2003 ; 69 : 588-594.
 - 24) Matsushima Y, Nakajima E, Nguyen TA, et al. Genome sequence of an unusual human G10P [8] rotavirus detected in Vietnam. *J Virol* 2012 ; 86 : 10236-10237.
 - 25) Anders KL, Thompson CN, Thuy NT, et al. The epidemiology and aetiology of diarrhoeal disease in infancy in southern Vietnam : a birth cohort study. *Int J Infect Dis* 2015 ; 35 : 3-10.
 - 26) Maneekarn N, Ushijima H. Epidemiology of rotavirus infection in Thailand. *Pediatr Int* 2000 ; 42 : 415-421.
 - 27) Khamrin P, Peerakome S, Wongsawasdi L, et al. Emergence of human G9 rotavirus with an exceptionally high frequency in children admitted to hospital with diarrhea in Chiang Mai, Thailand. *J Med Virol* 2006 ; 78 : 273-280.
 - 28) Chaimongkol N, Khamrin P, Suantai B, et al. A wide variety of diarrhea viruses circulating in pediatric patients in Thailand. *Clin Lab* 2012 ; 58 : 117-123.
 - 29) Chuchaona W, Khamrin P, Yodmeeklin A, et al. Detection and characterization of a novel human parechovirus genotype in Thailand. *Infect Genet Evol* 2015 ; 31 : 300-304.
 - 30) Ushijima H, Kohno H, Kim B, Shinozaki T, et al. A new latex agglutination test kit for detecting rotavirus in stool from children with gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis* 1986 ; 5 : 492-493.
 - 31) Okame M, Yan H, Akihara S, et al. Evaluation of a newly developed immunochromatographic method for detection of norovirus. *Kansenshogaku Zasshi* 2003 ; 77 : 637-639.
 - 32) Thongprachum A, Khamrin P, Chaimongkol N, et al. Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 2106-2109.
 - 33) Pombubpa K1, Kittigul L. Assessment of a rapid immunochromatographic test for the diagnosis of norovirus gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 ; 31 : 2379-2383.