

## 県下のウイルス性下痢症とその疫学

山西 重機・山本 忠雄・岡崎 秀信・高樹 正浩

### I 緒 言

急性下痢症は、現在なお乳幼児期の重要な疾患の一つである。この中で冬期を中心として発生する小児仮性コレラ、感冒性消化不良症、乳児嘔吐下痢症などと呼ばれる疾患の病因は、1973年 Bishop<sup>1)</sup> の報告以来次第に明らかにされ、ロタウイルスの感染を主体とする胃腸炎であることが確定されるに至った。他方、この乳児嘔吐下痢症とは流行期もしくは季節を違えて流行する下痢症があり、これらと患者からアデノウイルス<sup>2) 3) 4)</sup>、小型球状粒子<sup>5) 6) 7)</sup>、エンテロウイルス<sup>8)</sup>等の検出が報告されている。これらのウイルス性下痢症の疫学については若干の報告<sup>2) 9) 10)</sup>がなされているが、4年間にわたり同一地域で調査を継続した例は少い。そこで著者らは、県下で発生した下痢症患者の糞便からおもに電子顕微鏡によってウイルスを検索し、検出されたウイルスの種類とその季節的消長、および下痢症の流行との関係等につき知見を得たので報告する。

### II 材料と方法

1) 各下痢症患者の発生数、診断名<sup>11) 12)</sup>、年齢、性別は香川県感染症サーベイランス事業実施要綱に基づき、県下7保健所管内の人口に応じ設置された小児科定点17か所から報告される患者発生情報を集計した。

2) 気象情報は、高松地方気象台の気象観測原簿より引用した。

3) 糞便は、小児科定点を受診した下痢症患者から採取されたものを、血液は、小児科定点において下痢症およびその他の疾病患者より採取したものを、各々検査材料とした。

4) 糞便からのウイルス粒子の抽出精製は、Bishopらの方法<sup>13)</sup>に準拠しておこなった。

電子顕微鏡観察は、1%酢酸ウラン溶液でネガティブ染色をした後、100 S型電子顕微鏡(日本電子)を用い、加速電圧80KVでおこなった。

5) ロタウイルスの培養細胞による分離、継代実験は、佐藤らの方法<sup>14)</sup>に準じておこなった。

すなわち糞便材料を遠心およびメンブランフィルター

による除菌処理後、10 $\mu$ g/mlの濃度にトリプシンを添加し、37°C、30分間処理したのち、アカゲザル腎臓由来細胞株MA 104細胞に接種して37°Cで回転培養した。ウイルス接種後の細胞培地は、0.2%ウシアルブミンおよび0.05%トリプシンを含むEagleのminimal essential medium (MEM)である。

6日毎に感染細胞を3回凍結融解し、遠沈した上清を新しいMA 104細胞に接種する方法で、10代まで継代した。その間CPEの観察とFITC(BBL社)で標識した抗Nebraska calf diarrhea virus (NCDV) ウサギ血清を用いた直接法による蛍光抗体法観察をおこなった。一方、上記のウイルス継代培養中の一部細胞を用いて凍結融解後の遠心上清中に含まれる抗原の測定をおこなった。測定には酵素抗体法(ELISA)によるロタウイルス検出キット(Rotazyme):アボット社:(アメリカ)を用いた<sup>15)</sup>。

この方法には、一次抗体としてビーズ表面にコーティングした抗サル由来ロタウイルス(SA 11)モルモット抗体、2次抗体としてperoxidase 標識抗SA 11ウサギ抗体、酵素活性測定用基質として、O-phenyldiamineを各々用い、吸光度を測定して判定した。

またウイルス継代培養対照実験として、電顕的にロタウイルスの確認された材料を0.02%ホルマリン24時間処理によって不活化したのち細胞接種し、各継代毎のウイルス抗原の測定を同様に酵素抗体法によっておこなった。

6) 下痢症およびその他の患者から採取した血清中のロタウイルス抗体価を井上の方法<sup>16)</sup>に準じた免疫粘着赤血球凝集反応(IAHA)によって測定した。抗原にはNCDVを使用した。なお本実験に用いたMA 104細胞およびNCDVは松野重夫博士(国立予防衛生研究所)から分与されたものを用いた。

7) 免疫電子顕微鏡法は、患者回復期血清および抗NCDVモルモット血清を用いてKapikianらの方法<sup>6)</sup>によっておこなった。

8) アデノウイルスの分離実験は、5)と同様の除菌処理後、本研究室で調整したヒト胎児肺(HEL)細胞に接種し、ウシアルブミンを含み、トリプシンを含まないMEM培地により37°Cで回転培養した。

### Ⅲ 結 果

#### 1) 県下における下痢症患者の発生状況

県内に設置された17か所の小児科定点で受診した下痢症患者数を各疾患毎に月別に集計したものをFig 1に示した。なお下痢症は、各定点の小児科医による臨床診断によって、乳児嘔吐下痢症、流行性嘔吐・下痢症、その他の感染性下痢症の3種に鑑別された。

乳児嘔吐下痢症は、冬期を中心に発生し患者数のピークは1982年の12月を除いて毎年1月であった。

また集計を始めた4年間にわたってはほぼ同一のパターンをくり返した。さらに患者発生数が気温とよく相関するのを認めた。すなわち発生数のピークは高松地方の月平均気温の最も低くなる1月にはほぼ一致し、月平均気温が10℃をこえる4月以降に患者数は激減した。

流行性嘔吐・下痢症については、発生パターンは、乳児嘔吐下痢症と類似しているが、患者発生は流行性嘔吐・下痢症の方が時期的にやや早い傾向が認められた。

その他の感染性下痢症の発生数と季節との関係は認められなかった。

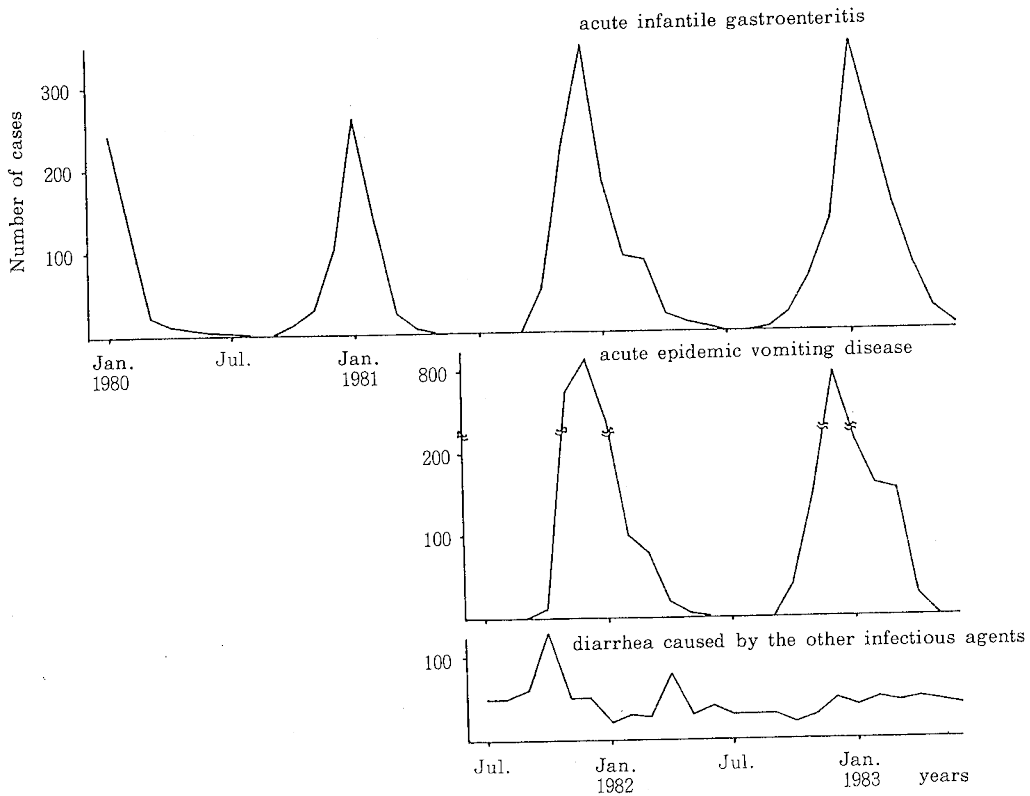


Fig. 1. Monthly occurrence of patients with acute gastroenteritis

2) 下痢症患者材料の電子顕微鏡による検索

下痢症患者から採取された糞便材料から電子顕微鏡によるネガティブ染色法で形態的にロタウイルス、アデノウイルスと各々同定可能な粒子および小型球状粒子が認められた。

この内、小型球状粒子は、さらに以下の4種に分類可能であった。すなわち①直径約30 nm で特有の陥凹を有するカリシウイルス、②直径25~30 nm の周縁なめらかな粒子、③直径25~30 nm の周縁粗造なNorwalk 様粒子(Norwalk 粒子)、④直径30~35 nm で周縁粗造な粒子(30~35 nm 粒子)であった。

なお、Norwalk 様粒子には中空の粒子が多数混在しているのを認めた。

Fig. 2 (A-C) は、月別のウイルス等の検出数(棒グラフ)および検出率(折れ線)を示し、Dは月別の糞便材料の総数を示す。

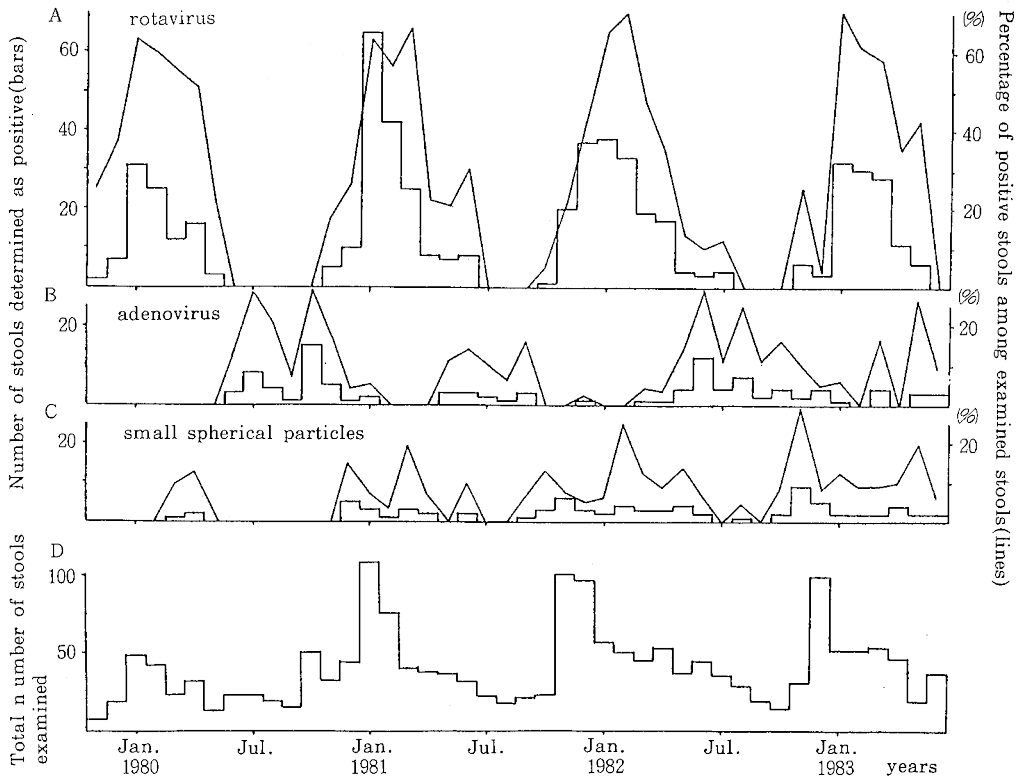


Fig. 2. Electron microscopic detection in stool samples of human rotavirus, adenovirus and small spherical particles (1980 to 1983)

ロタウイルスの検出は、Fig.2 Aに示すように11月から急増し、1～3月にピークとなりその後徐々に減少した。これらの発生パターンは4年間を通じて類似しており、明瞭な周期性が認められた。ピーク時の検出率は4年とも約70%であり、経年変化は認められなかった。

またロタウイルスが検出された材料は、発症後3日以内に採取されたものでは、90件中65件であり、第4病日から第8病日まででは24件中15件であった。

また発症後11日目に採取された1件からもロタウイルスが検出された。ロタウイルスが検出された125例の糞便を色状によって白色系、黄色系、緑色系、褐色系に分類すると各々69例(55.2%)、31例(24.8%)、16例(12.8%)、9例(7.2%)であった。

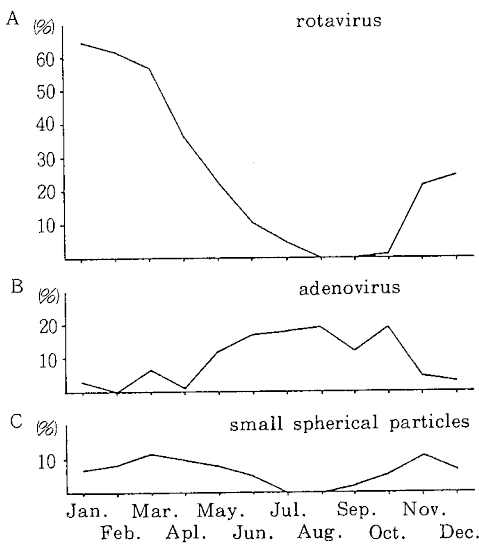


Fig. 3. Monthly frequencies of stool sample positivity over a 4 year period.

Fig.3は1980～83年の期間について、電子顕微鏡でのロタウイルス、アデノウイルスおよび小型球状粒子の検出成績を月別に集計してその検出率を示したものである。アデノウイルスはロタウイルスとは逆に夏を中心として5～7月に多く検出される傾向を示した。

Fig.2 Bにみられるように検出パターンは年によってかなり異なった。すなわち1980年および1982年では検出期間が長くピーク時の検出率も25%以上となった。これに対して、1981年では検出期間は短かく、ピーク時の検出率も16%程度であった。また1回の検出期間中に複数のピークを有する傾向を示した。

小型球状粒子は、4種類全体でみると、Fig.3 Cに示すように、初秋から翌年の初夏にかけて多く検出され、盛夏に検出されることはまれであった。

しかしFig.2 Cで示されるように検出パターンは年によってかなり異なり、1981年から1982年にかけてと1982年から1983年にかけての寒冷期には、1979年から1980年にかけてと1980年から1981年にかけての同じ季節に比べてピーク時の検出率が高い傾向が認められた。またアデノウイルスと同様、検出期に複数のピークが認められた。1981年10月から1983年6月までの期間中、この小型球状粒子の検出パターンを形態的に4種に分類してみるとFig.4に示すようにカリシウイルスでは1982年3月から6月までと、1982年11月から1983年1月を除く5月までの期間中、計12件の材料から検出された。25～30 nm 粒子は、調査期間中はほぼ断続的に計26件の材料から検出された。また調査した2年とも冬季に検出のピークを認めた。Norwalk 様粒子は、1982年の11月から1983年の6月までの期間に集中的に14件の材料から検出され、その他4件の材料から散発的に検出された。

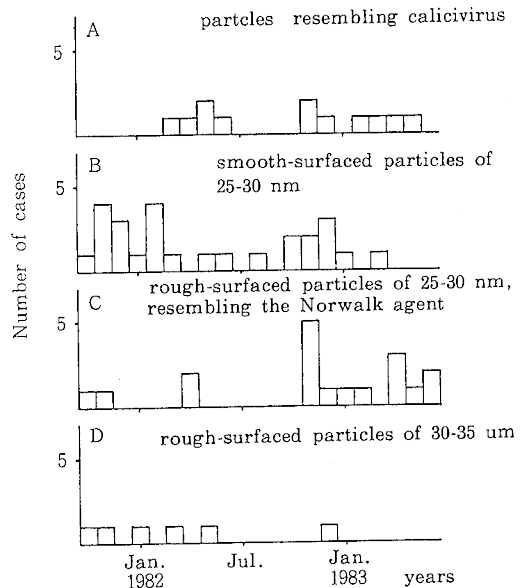


Fig. 4. Differential detection of the four kinds of small spherical particles.

30～35 nm 粒子は、1981年10月から1982年5月までの期間に少数例から断続的に検出された。

30～35 nm粒子が検出された材料数は計6件であった。

3) ロタウイルスの培養細胞による分離と継代培養の試み

電子顕微鏡でロタウイルスの確認ができた糞便材料75件についてMA 104細胞を用いて分離培養を試みた。細胞に接種後6日毎に継代をおこなって培養したところ、44件(58.7%)に細胞の球型化と剥離を伴う明瞭なCPE

を認め、蛍光抗体法によりロタウイルス抗原が検出された。ほとんどの材料では、接種4～7代目からCPEを認めたが、2件では分離初代から、5件は分離2代目からCPEを認め、その後継代可能であった。

ロタウイルスのMA 104細胞における増殖をさらに確認する目的で分離のできた材料のうち、15例について培養細胞中のウイルス抗原を継代毎にELISAで測定した。

Fig.5 Aにこの内の典型的な例を示した。

ウイルス抗原は分離初代で検出されたが、その後検出されなくなり、5代目以降で再び検出されるようになった。なお、この例では、CPEは6代目以降で認めた。

以上の成績は他の例でもほぼ同様であった。対照としてホルマリンにより不活化したロタウイルスを用いた継代実験では、ウイルス抗原が検出されたのは初代のみで2代目以後はウイルス抗原を検出することはできなかった(Fig. 5 B)。

#### 4) 下痢症患者血清中のロタウイルス抗体価

下痢症患者の各材料のうち、糞便、患者血清のそろったものについて、患者血清および抗NC DVモルモット血清による免疫電子顕微鏡法、IAHA法による急性期および回復期血清中の抗ロタウイルス抗体価の測定を行い、糞便材料についての電子顕微鏡による粒子検索結果と比較検討した(Table 1)。

15例中12例に電子顕微鏡によりロタウイルスが検出され、患者血清中抗体価の上昇のみられなかった1例を除いて、患者血清および抗NC DV血清を用いた免疫電子顕微鏡法で陽性の所見を得た。またこれらの例では、5例で回復期血清に明瞭な抗体価の上昇( $\geq 80$ )が認められ、急性期血清の入手できなかった5例でも高い抗体価( $\geq 40$ )を得た。一方電子顕微鏡検索でロタウイルスを認められなかった2例のうち、1例(No.10)では、血清中の抗体価も陰性であったが、他の1例(No.8)では、免疫電子顕微鏡の所見が陽性であり、血清中の抗体価の上昇も認められた。

#### 5) ロタウイルスの血清学的検索

定点に指定されている医療機関を一般の疾患により受診した患者より採取した血清172例について、抗ロタウイルス抗体の保有状況を検索した(Table 2)。

1歳以後では年齢をおうごとに抗体保有率が増加し、4歳児70.5%、16歳以上では100%に達した。

1歳未満では、検体数は少ないが、7～12か月児で7例中1例で陽性、6か月以内児では4例中陽性例は認められなかった。

#### 6) アデノウイルスの分離

電子顕微鏡でアデノウイルスを検出した糞便材料のうち20例について、HEL細胞に接種し、4～5日毎に培

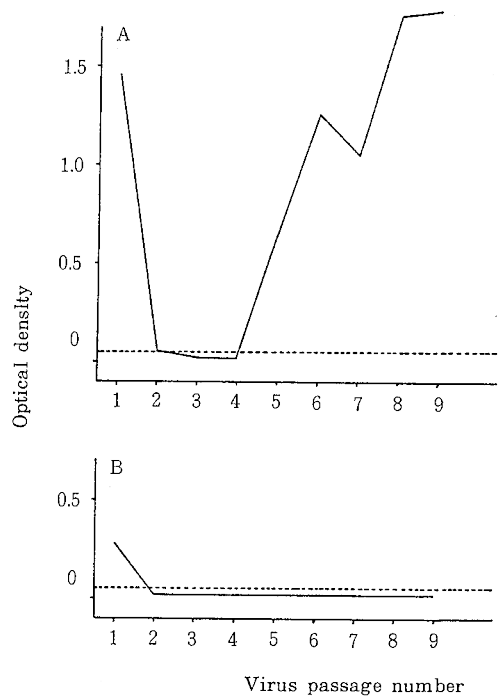


Fig. 5. Detection of rotavirus antigens in cultured cells after inoculation with formalin non-treated (A) or treated (B) material containing human rotavirus

地を交換しながら、20日間観察を継続したが、CPEを認めることはできなかった。

## IV 考 察

香川県感染症サーベイランス事業によって報告される乳児嘔吐下痢症患者数の分布は、気温の低い冬期に集中し、毎年同様のパターンをくり返した。一方、下痢症患者から採取された糞便からの電子顕微鏡によるロタウイルスの検出数も冬季に集中し、上記乳児嘔吐下痢症患者の発生様式とよく一致した。これは発生のピークに若干の差がみられるものの、東日本地域<sup>2) 30)</sup> および西日本地域<sup>17)</sup>での報告とほぼ同様であった。Table 3に、糞便材料に添付された各小児科定点の医師による診断名とそれから検出されたウイルスとの関係を示した。乳児嘔吐下痢症と診断された患者から採取された1981年7月以降の565例の糞便のうち電子顕微鏡によって何らかの粒子が検出された陽性例299例の84% (252例)にロタウイルスが認められたこと、血清の入手できた例では患者血

清および抗NCDV血清による免疫電子顕微鏡法所見が陽性であったこと。回復期血清で急性期血清に比べて抗体価の上昇が認められ、または回復期血清単独例でも抗

体価が高いことから、香川県感染症サーベイランス事業に基づいて報告される乳児嘔吐下痢症のほとんどがロタウイルスによるものであることが確認された。

**Table 1. Antibodies against rotavirus in sera from patients with acute infantile gastroenteritis\*.**

Pt. No.	EM†	immuno EM††		I. A. H. A.‡	
		patients' serum	guinea pig serum	acute phase serum	convalescent serum
1	+	+	+	ND	160
2	+	+	+	ND	160
3	+	±	+	ND	10
4	+	+	+	<10	80
5	+	+	+	ND	40
6	+	ND#	+	<10	ND
7	+	+	+	<10	80
8	-	+	+	<10	320
9	+	ND	+	<10	ND
10	-	-	-	<10	<10
11	+	ND	+	<10	ND
12	+	+	+	ND	80
13	+	+	+	<10	80
14	+	+	+	ND	160
15	+	+	+	<10	320

\* All patients are from 1982.

† The stools were surveyed by electron microscopy.

+ Rotavirus was detected. - Not detected.

†† Rotavirus suspension from own patient's stool specimen was mixed with convalescent sera or pigs immune sera and observed by electron microscopy.

+ Agglutination of virus particles.

- No agglutination of virus particles.

‡ Immune adherence hemagglutination.

# Not done.

**Table 2. Prevalence of antibody against rotavirus among infants, children, and young adults without gastrointestinal symptoms.**

Age	Number of serum samples (a)	Number of positive sera	% positivity
0 ~ 6 m	5	0	0%
7 ~ 12 m	6	1	16.6%
1 y	14	5	35.7%
2 y	10	5	50.0%
3 y	11	6	54.5%
4 y	17	12	70.5%
5 ~ 10 y	75	66	88.0%
11 ~ 15 y	26	22	84.6%
16 ~ 20 y	8	8	100.0%
total	172	125	72.6%

(a) Sera were obtained from hospital patients suffering non-related diseases.

Table 3. Correlation between virus or virus-like particles detected by microscopy and diseases states<sup>1)</sup>.

	No of stool samples	No of samples with virus or virus-like particles	No of samples with rotavirus	No of samples with small spherical particles	No of samples with adenovirus
acute infantile gastroenteritis	565	299 (52.9) <sup>a)</sup>	252 <sup>2)</sup> (84.2) <sup>b)</sup>	15 <sup>3)</sup> ( 5.0) <sup>c)</sup>	36 <sup>4)</sup> (12.0) <sup>d)</sup>
acute epidemic vomiting disease	135	39 (28.8)	7 (17.9)	31 <sup>5)</sup> (79.5)	3 <sup>5)</sup> ( 7.7)
diarrhea caused by other infectious agents	329	66 (20.0)	33 (50.0)	19 (28.8)	14 (21.2)

- 1) Patients were from 1981 to 1983.
- 2) One case of both rotavirus and small spherical particles.
- 3) One case of both rotavirus and small spherical particles, and three cases of small spherical and adenoviral particles.
- 4) Three cases of both small spherical particles and adenovirus.
- 5) Two cases of both small spherical particles and adenovirus.
- a) Percent of positive stool samples.
- b) Percent of samples with rotavirus among samples with any virus or virus-like particles.
- c) Percent of samples with small spherical particles among samples with any virus or virus-like particles.
- d) Percent of samples with adenovirus among samples with any virus or virus-like particles.

一方、流行性嘔吐・下痢症およびその他の感染性下痢症と各々診断された患者から採取された糞便の陽性例の各々39例中7例(18%), 66例中33例(50%)からロタウイルスが検出されたことから、上記疾患にロタウイルスによる下痢症が含まれている可能性が示された。電子顕微鏡によるロタウイルスの検出には、発症から糞便採取までの日数が関係することが示された。

すなわち、検出率は第3病日までで採取された糞便では72.2%, 第4から第8病日まででは65.0%であった。

この結果は、浦沢ら<sup>10)</sup>の報告の、第3病日まででは、94%, 第4から第8病日まででは76%と比べると、検出率はやや低いものの同様の傾向を示した。

電子顕微鏡でロタウイルスが検出された糞便材料について、MA 104細胞による分離を試みたところ75例中44例(58.6%)で分離可能であった。この分離率は、梅津ら<sup>10)</sup>の10例中5例と同様であった。組織培養細胞を用いたロタウイルスの分離は、疫学面からみた血清型等の検討には有用であると考えられる。

流行性嘔吐・下痢症は香川県では1982年7月から独立した疾患として集計されるようになった。患者の発生は冬季に集中するが、乳児嘔吐下痢症よりやや時期的に早い傾向がみられた。この疾患には小型球状粒子の関与が

報告されているが<sup>19)</sup>、香川県においても、流行性嘔吐・下痢症から採取された糞便135例のうち陽性例39例の80%(31例)から小型球状粒子が検出された(Table 3)

しかし小型球状粒子は、冬を中心に検出され、夏には減少することから、流行性嘔吐・下痢症の患者発生の季節性とある程度の相関が認められたが、乳児嘔吐下痢症の患者発生とロタウイルスの検出ほどの一致はみられなかった。このことは感染症サーベイランスにおける各下痢症の診断基準が必ずしも明確でなく<sup>5)19)</sup>結果として、病名と病原因子とが、よく対応しないことが一因であると考えられた。

さらに約2年間にわたっての検索で、電子顕微鏡により形態的に4種類に分類できる小型球状粒子が検出され、他の報告<sup>5)20)</sup>とほぼ対応することが示された。

各粒子の検出パターンは冬を中心とする傾向が認められ、これら4種類の粒子の検出パターンが異なることが小型球状粒子全体の検出パターンが年ごとに異なることおよび1回の検出期間中に複数のピークを生じることの原因であることが示された。しかし現在のところ観察期間が短かく明瞭な規則性を認めるには至っていない。

その他の感染性下痢症患者の発生は、特に季節性が認められなかった。この患者から採取された糞便材料から

ウイルス粒子（小型球状粒子を含む）が検出された陽性例の割合は、1981年7月以降の検体数329例中66例（20%）と他の2種の下痢症患者に比べて少い特徴が認められた。これは細菌等種々の感染因子による下痢症が含まれていることの反映であると考えられた。検出されたウイルス粒子等は、ロタウイルス33例（陽性例の50%）、小型球状粒子19例（同29%）、アデノウイルス14例（同21%）であった（Table 3）。

アデノウイルスは、乳児嘔吐下痢症から36例（陽性例の12%）、その他の感染性下痢症から14例（同21%）、流行性嘔吐・下痢症から3例（同6%）が電子顕微鏡により検出された（Table 3）。

また電子顕微鏡でアデノウイルスが検出された糞便材料について、HEL細胞による分離を試みたが全例不可能であり、いわゆる enteric adenovirus であると考えられた。

下痢症患者の糞便材料からの電子顕微鏡によるアデノウイルスの検出については、従来季節性は少いとする報告<sup>2) 3) 4)</sup> が一般的であった。しかしこれらの報告では調査期間が短かく、件数も必ずしも多くはない。一方、本報告では4年間にわたって同一地域での調査を継続した結果、53例の糞便からアデノウイルスが夏を中心として検出され、比較的明瞭に認められた。このことより、アデノウイルスが夏季におけるウイルス性下痢症として重要である可能性が示されたと考ええる。また検出パターンが年により異なること、アデノウイルスが検出される1回の期間中に、検出のピークが複数存在することから複数の型の enteric adenovirus<sup>2)</sup> による下痢症が、同時または時期を異にして発生している可能性が示唆された。このことについては、さらに詳細な検討が必要であると考える。

今後も県下における下痢症の調査および糞便材料からの電顕によるウイルス検出を継続実施する予定であり、ロタウイルスについては抗原型による分類、アデノウイルスおよび小型球状粒子については、免疫電子顕微鏡法等による詳細な検索が必要であると考えている。

## 文 献

- 1) Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H., & Ruck, B. J.: Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 2:1281-1283, 1973.
- 2) 川名修徳, 高橋敦子, 前川裕子, 松本一郎, 川名林治, 角掛茂: 小児急性胃腸炎の臨床ウイルス学的研究. *小児科臨床*, 35: 2471-2476, 1982.
- 3) Konno, T., Suzuki, H., Imai, A., Kutsuzawa, T., Ishida, N., Katsushima, N., Sakamoto, M., Kitaoka, S., Tsuboi, R. & Adachi, M.: A long-term survey of rotavirus infection in Japanese children with acute gastroenteritis. *J. infec. Dis.*, 138: 569-576, 1978.
- 4) Middleton, P. J.: Role of viruses in pediatric gastrointestinal disease and epidemiologic factors. Tyrrell, D. A. J. & Kapikian, A. Z. (ed.), *Virus infection of the gastrointestinal tract.*, Marcel Dekker, Inc., New York & Basel, 1982, P. 211-225.
- 5) 石田名香雄, 今野多助, 浦沢正三, 中尾享, 松野重夫, 稲葉右二, 鈴木栄, 大石功, 葉村敬: 本邦で検出された下痢症ウイルスの多様性, とくに rotavirus 以外の小球形ウイルス群について, *ウイルス*, 31: 167-170, 1981.
- 6) Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Dolin, R., Thornhill, T. S., Kalica, A. R. & Chanock, R. M.: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J. Virol.*, 10: 1075-1081, 1972.
- 7) Madeley, C. R., & Cosgrove, B. P.: Caliciviruses in man. *Lancet*, 1: 199-200, 1976.
- 8) 千葉峻三: 夏の下痢—ウイルス性—, *小児科診療*, 45: 1046-1052, 1982.
- 9) Brandt, C. D., Kim H. W., Yolken, R. H., Kapikian, A. Z., Arrobio, J. O., Rodriguez, W. J., Wyatt, R. G., Chanock, R. M., & Parrott, R. H.: Comparative epidemiology of two rotavirus serotypes and other viral agent associated with pediatric gastroenteritis. *Am. J. Epidemiol.*, 110: 243-254., 1979.
- 10) 浦沢正三, 秋葉澄伯: わが国におけるウイルス性下痢症. *臨床とウイルス*, 7: 339-349, 1979.
- 11) 皆川和: 乳児嘔吐下痢症 (ウイルス性), 流行性嘔吐下痢症 (ウイルス性), 堀誠, 堀賢二編, 厚生省感染症サーベイランスによる小児感染症診療必携, 文光堂, 東京, 1983, P59-68.
- 12) 中尾享: 流行性嘔吐症. *日本医師会雑誌*, 81: 1510-1514, 1977.
- 13) Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H. & Ruck, B. J.: Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*, 2: 149-151, 1974.
- 14) 佐藤邦彦: ヒト・ロタウイルスの細胞培養への分離とその抗原性, 物理化学的性状. *ウイルス*, 31: 153-163, 1981.
- 15) 浦沢价子, 古屋宏三, 谷口孝喜, 浦沢正三, 佐伯義人: Enzyme-linked immunosorbent assay 法によるヒト・ロタウイルスの検出. *臨床とウイルス*, 8: 464-468, 1980.
- 16) 井上栄: 新しいウイルス検査法の実用性と問題点, *I A H A 試験法の特徴, 臨床とウイルス*, 9: 53-57,



- 1981.
- 17) 安部宣文：乳幼児冬季下痢症の臨床疫学的検討，小児科診療，42：1572—1575，1979.
  - 18) 梅津幸司，白地良一，今野二郎，千葉良，永井幸夫，海老名卓三郎，石田名春雄：ヒトロタウイルスの分離培養，医学のあゆみ，121：330—331，1982.
  - 19) 坂口孝行，布上董：幼児・学童の流行性嘔吐・下痢症，鈴木栄編，小児科Mook.No10，金原出版，東京，1980，P59—66.
  - 20) Caul, E. O., & Appleton, H. : The electron microscopy and physical characteristics of small round human fecal viruses, an interim scheme for classification. *J. Med. Virol.*, 9 : 257—265, 1982.
  - 21) De Jong, J. C., Wigand, R., Kidd, A. H., Wadell, G., Kapsenberg, J. G., Muzerie, C. J., Wermenbol, A. G. & Fitzlaff, R. G. : Candidate adenoviruses 40 and 41: Fastidious adenoviruses from human infant stool. *J. Med. Virol.*, 11 : 215—231, 1983.