

Norwalk-like virus (NLV) 感染症 東京都における検査と解析

佐々木 由紀子^{*}, 村田 以和夫^{*}, 関根 大正^{**}, 林志 直^{*}

Norwalk-like virus (NLV) Infection

Analysis of NLV infection in Tokyo and Detection Method of NLV

Yukiko SASAKI^{*}, Iwao MURATA^{*}, Hiromasa SEKINE^{**}
and Yukinao HAYASHI^{*}

Keywords: ノーウォーク様ウイルス *Norwalk-like virus*(NLV), 小型球形ウイルス *Small round structured virus*(SRSV), 胃腸炎 *gastroenteritis*

はじめに

ヒトの急性胃腸炎の原因ウイルスであるノーウォーク様ウイルス (*Norwalk-like virus*, 以下NLVと略す) は, これまで電子顕微鏡検査で見出された形状 (図1) から小型球形ウイルス (*Small round structured virus*, 以下SRSVと略す) と呼ばれてきた. 1999年の国際ウイルス命名委員会の第7次報告^{1,2)}を受け, 本報ではウイルス属名の略称であるNLVとして以下記載する. なお, NLVの属名は暫定的なものであり, 正式決定されたものではない*注参照.

* 注

国際ウイルス命名委員会は2002年8月, *Family Caliciviridae* のGenus名を1. *Lagovirus*, 2. *Norovirus* (従来の *Norwalk-like virus*), 3. *Sapovirus* (従来の *Sapporo-like virus*), 4. *Vesivirus* の4属とした. 今後, NLVは「ノロウイルス」と, サッポロ様ウイルスは「サポウイルス」と呼ばれることになる.

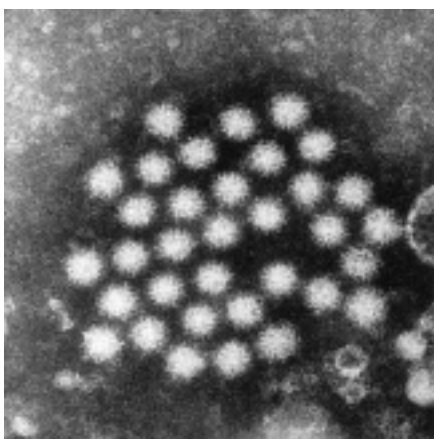


図1 . NLVの電子顕微鏡像

NLVは細菌と異なり食品の中で増殖することはないが, ヒトの空腸上皮細胞に感染して増殖し, 上皮細胞を破壊して糞便と共に生活環境中に排出され, 水や食品を汚染するという循環が成立している. また, NLVは感染力が強くヒトヒトへの感染が容易に起きる. 感染力の強さを示した事例として, NLVに感染した食品取扱者から食材や調理具がNLVに汚染され, 100人以上の大規模集団発生を引き起こした食中毒事例の報告³⁾がある. 当研究科では1994年以来, 培養ができないウイルスの検索にPCR法などの遺伝子検査法を導入し, ウイルスによる急性胃腸炎の実態の把握に努めてきた.

本報では明らかになって来たNLVによる健康被害の実態と, 東京都が実施しているNLVの標準的検査法について概説する.

1. NLV感染症の特徴

1) ウイルスの性状

NLVは直径が27~35nmと小型の丸い構造を持つウイルスで, 表面はカプシドと呼ばれるタンパク質の構造体に覆われている. インフルエンザウイルスやエイズウイルスなどと異なり, 表面にエンベロープと呼ばれる脂質二重膜構造体を持たないので, NLVは加熱, 乾燥, 酸, 有機溶剤, 塩素などに対して抵抗性が強い. わずか10~100個で感染が成立するといわれている.

NLVはカリシウイルス科のノーウォーク様ウイルス属 (*Norwalk-like Viruses*) に分類される. カリシウイルス科のウイルスゲノムは一本鎖のプラス鎖RNAで, 表1に示すように現在4属に大別され, それぞれの属は遺伝学的にも免疫学的にも大きく異なり, ウイルスの性状, 宿主, 標的臓器がそれぞれ異なっている.

* 東京都立衛生研究所微生物部ウイルス研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health
3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

** 東京都立衛生研究所多摩支所

表1. カリシウイルス科
(Family Caliciviridae) の分類

属 (Genus)	主なウイルス	主な宿主	症状
ノーウォーク様ウイルス属 (Norwalk-like viruses)	ノーウォークウイルス	ヒト	胃腸炎
サッポロ様ウイルス属 (Sapporo-like viruses)	サッポロウイルス	ヒト	胃腸炎
ラゴウイルス属 (Lagovirus)	ウサギ出血熱ウイルス	ウサギ	出血熱
ベスシウイルス属 (Vesivirus)	ネコカリシウイルス ブタ水泡疹ウイルス	ネコ・ブタ	気道炎

NLV属の遺伝子構造を図2に示したが、ゲノムの長さは7.3~8.3kbで、ゲノム上には3つのopen reading frame(ORF)が存在している。このうちORF1はヘリカーゼやポリメラーゼを始めとする種々の機能性蛋白質をコードしており、ORF2は構造蛋白質であるカプシド蛋白質を、ORF3は低分子量の塩基性蛋白質をコードしている。

NLV属は2つの遺伝子群 Genogroup (G) と Genogroup (G) に分けられ、それぞれの群は数十種類以上のサブタイプで構成されている。サッポロ様ウイルス属 (Sapporo-like viruses) *注参照はNLV属と同じくヒトに感染するウイルスで、Genogroup (G) と呼ばれる。



図2 NLVの遺伝子構造

2) 感染病理

NLV感染症の動物実験モデルは確立していない。また、培養細胞へ感染させる試みも成功していないので、NLVの感染病理に関する研究は進んでいない。なお、仔牛、ブタがヒトと同じNLVに感染することが報告^{4,5)}されている。

ボランティアにNLVを摂取させ、胃腸炎の発症過程を病理組織学的に観察した報告^{6,7)}によると、ヒト空腸上皮細胞のみに組織学的な変化が認められるが、十二指腸、回腸、大腸および結腸には変化が認められず、NLVの標的部位とウイルス遺伝子複製場所は空腸上皮細胞に局限していると考えられている。抗体の産生はあるが感染防御免疫は持続せず、同じウイルスに感染する場合のあることがボランティアによる感染実験より報告^{8,9,10)}されている。

3) 臨床的特徴と感染経路

NLV感染症では、吐き気・嘔吐・腹痛・下痢・発熱などの一般的な食中毒症状を示すが、小児では嘔吐を、成人では下痢を主徴とする例が多い^{11,12)}。嘔吐や激しい水様性の下痢が何回も起きるケースがある一方、上気道炎症状が主で胃腸炎症状が顕著でないケースもある。血便は認められない。平均潜伏時間は36時間であるが^{11,12)}、ウイルス摂取後数時間で発症する場合もある。これは感染したウイルス量および患者の健康状態により異なるものと考えられる。日

本を含む多くの国の調査結果^{13,14,15)}によると、成人のNLVに対する抗体保有率は70~80%に達しNLVの感染は日常的に頻発しており、不顕性感染者の割合はかなり高いと推定されている。

NLV感染症(食中毒)の原因食として生カキを始めとする二枚貝類が第一に挙げられるが、これは二枚貝が大量の海水を取り込み、生活排水中のNLVを蓄積するためと考えられている^{16,17)}。さらに、ヒトからヒトへの糞便や嘔吐物を介した感染も容易に起きる。直接の接触が無くても飛行機や観光バスのような閉鎖空間において同乗者間に感染が起きた例¹⁸⁾もあり、飛沫やウイルスが付着した埃などの浮遊物による空気感染も考えられている。

4) 臨床診断

NLV感染症に対する検査法が確立していなかった1982年に作成され¹⁹⁾、現在もアメリカ合衆国を中心に使用されている臨床診断基準を表2に示した。現在、確定診断はNLV遺伝子のRT-PCR法による検出、免疫電子顕微鏡法、発症期と回復期のペア血清における4倍以上の抗体価上昇確認のいずれかによって行われている。

表2. アメリカ合衆国におけるNLV感染症の臨床診断基準¹⁹⁾

- | |
|--------------------------|
| 1. 糞便中の細菌およびその他の病原体検査は陰性 |
| 2. 患者の50%以上に嘔吐症状 |
| 3. 平均症状持続時間が12~60時間 |
| 4. 平均潜伏時間が24~48時間 |

わが国では病院で診断されると、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づき、細菌による胃腸炎やロタウイルスなどの他のウイルスによる胃腸炎と併せて「感染性胃腸炎」として、発生動向調査機関である国立感染症研究所中央感染情報センター(以下、中央感染情報センターと略す)に報告される。現在NLV感染症の確定診断の出来る機関は限定されており、国立感染症研究所と各地方衛生研究所だけである。衛生研究所におけるNLV検査は「感染症発生動向調査の病原体検索」と「食品衛生行政」の両面から行われているが、感染症対策行政と食品衛生行政の連携が欠かせない「双領域検査」である。

2. NLV感染症の現状

1) アメリカ合衆国のNLV感染者数

NLVは感染性胃腸炎の主要な病因物質であるが、簡易な検査法がないこと、および患者数が非常に多いことからの主な2つの理由から、NLV感染症の流行実態は未だに明らかになっていない。Meadら²⁰⁾は前節(表2)で示した臨床診断基準に基づいた患者報告数に人口統計、入院者数などの各種統計資料を用いて、アメリカ合衆国の成人が年間どのくらいNLV感染症の患者数を推定している²⁰⁾。これによると年間2,300万人がNLV感染症に罹患しているものと試算している。

表3. アメリカ合衆国における食品媒介感染症患者の疫学的推定値²⁾

	推定患者数 (人)	食品媒介による患者数 (人)
NLV	23,000,000	9,200,000
ロタウイルス	3,900,000	39,000
アストロウイルス	3,900,000	39,000
A型肝炎	83,391	4,170
細菌	5,204,934	4,175,565
原虫	2,541,316	357,190

(表3) .この中で920万人が食品媒介による感染者である .
この報告はRT-PCR法によるNLV検査が普及していない1998年に発表されたもので ,同国のNLV感染者の推定数は過大評価されている可能性もあるが ,NLVによる胃腸炎患者報告数は人口の10%近くに達し²⁰⁾ , NLV感染症は合衆国においては「common disease」,すなわち日常ありふれた病気として一般的に認識されている .アメリカ合衆国疾病対策センター (CDC) は ,これらの試算値を用いてNLV感染の制御に関する勧告²¹⁾を行っており ,NLV感染による健康被害を重要視している姿勢がうかがえる .

2) 東京のNLV感染者数

日本ではNLV検査は「感染症発生動向調査の病原体検索」と「食品衛生行政」の両面から行われている .図3は厚生労働省が発表した平成13年全国食中毒統計速報値³⁾であるが ,病因物質別の発生件数でNLVは第4位 (268件) ,患者数で第1位 (7,335人)であった(図3) .平成9年に食品衛生法が改正されNLVが食中毒統計に追加されて以降 ,NLVによる食中

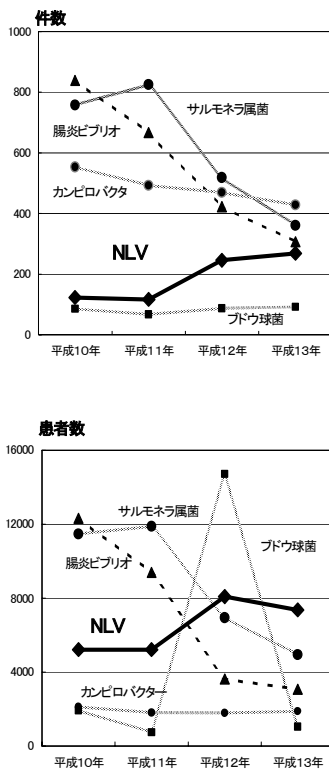


図3. 病因物質別食中毒統計 (全国)

毒発生件数と患者数は共に増加し続けている .

しかし ,食中毒統計は食品衛生法に基づく保健所長への届け出をもとに作成されているので ,NLVによる健康被害の実態を正しく表わしているとはいえ ,実際のNLV感染者数は平成13年のNLVによる食中毒患者数7,335人を更に上回るものと推定される .本報では実際の感染者数について ,平成11年4月より施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく平成13年度の東京都感染症発生動向調査結果²²⁾から推定を試みた .

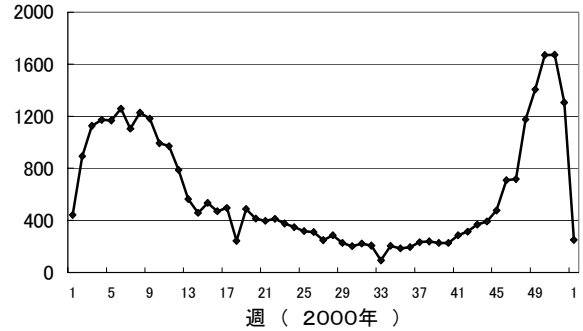


図4. 感染症胃腸炎発生動向 (定点病院報告患者数)

平成13年の東京都感染症発生動向調査結果²²⁾によると ,定点医療機関からの感染性胃腸炎の週別患者発生推移は図4のとおりである .平成13年の感染性胃腸炎の報告数は31,639人で ,流行のピークは第51週の1,673人であった .図5は平成13年第40週 (10月) から平成14年第11週 (3月) まで ,当研究科の検査数およびNLV陽性者数と ,発生動向調査の感染性胃腸炎患者報告数の週別推移を重ねたものである .感染性胃腸炎の年間の患者数はピークが晩秋から冬季を通じ春季にかかるパターンを描くが ,図5に示すように当研究科におけるNLV検査結果も同様のパターンを示していた .ただし ,年始年末期には事務処理の停止にともなう患者報告数の減少がある .

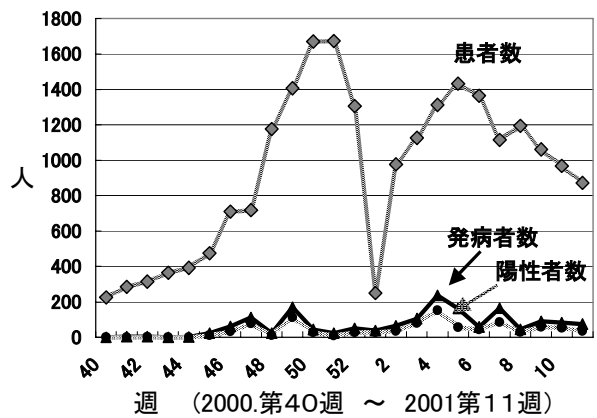


図5. 感染性胃腸炎患者数と食中毒疑い患者数

NLVによる急性胃腸炎は他の食中毒原因物質によるものと比べて症状が重いことから患者が受診する割合が高く ,

表4. 全国定点機関からの感染症胃腸炎患者報告数と病原体別推定患者数(2001年)

月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
定点報告患者数	134,580	126,116	97,248	72,659	54,640	39,763	32,852	20,393	22,526	33,187	83,024	161,880	878,868
病原体定点検出数													0
NLV	86	74	16	8	10	12	5	1	1	26	56	130	425
ロタウイルス	54	92	54	48	27	7	4	0	0	1	4	5	296
その他ウイルス	29	14	10	12	15	15	13	20	5	25	30	16	204
細菌	16	12	15	13	26	14	36	23	24	16	8	7	210
推定病原体別患者数													0
NLV	62,562	48,607	16,379	7,176	6,967	9,941	2,832	463	751	12,689	47,442	133,192	349,001
ロタウイルス	39,283	60,431	55,278	43,057	18,810	5,799	2,266	0	0	488	3,389	5,123	233,924
その他ウイルス	21,096	9,196	10,237	10,764	10,450	12,426	7,363	9,270	3,754	12,201	25,416	16,393	148,566
細菌	11,639	7,882	15,355	11,661	18,113	11,598	20,391	10,660	18,021	7,809	6,777	7,172	147,078

他の食中毒患者数に比べて受診者数はNLV感染者数に近いと考えることが出来る。感染性胃腸炎のもうひとつの主要疾患はロタウイルス感染症は、小児に多い下痢性疾患であるが、発生動向調査の感染性胃腸炎の年齢別患者数を見ると1歳未満5.6%、1~2歳10.1%合計15.7%と小児の割合は低い。

一方、厚生労働省が5年に一度実施している全国患者情報の東京都版である「平成11年患者調査 東京都集計結果報告」²³⁾によると、腸管感染症の受診者数は1日3,400人(基準日は平成11年10月19日~21日までの指定した1日)で、平成11年感染症発生動向調査における第42週(10月17日~23日)の感染性胃腸炎の患者数は一日あたり約30人であった。したがって両数値を用いて感染症発生動向調査の患者数から受診者数総数を推定すると、基準日において「3,400÷65=52」、すなわち「52倍」という補正值が得られる。

以上のことから、平成13年のピークである第51週の患者数「1,673人」を用いて、ロタウイルスによると推定される分を差し引き、定点病院の患者数の補正值「52倍」を掛けて計算すると、「1,673×0.843×52=73,337」となり、第51週のNLV感染症患者数の推定実数は約7.3万人となる。これはピーク週であった平成13年第51週には都民160人に1人がNLV感染症に罹患していたことになり、NLVによる潜在的健康被害は前述の食中毒統計に比べてかなり大きいものである。

表5. NLV検査順序と判定の仕方
(厚生労働省薬品局食品保険部監視安全課)

試料:糞便		結果	
検査順序		プラス	マイナス
1st assay	抗原ELISA検査	NLV陽性判定	2nd assayへ
2nd assay	電子顕微鏡検査	NLV陽性判定	3rd assayへ
3rd assay	RT-PCR法(1st)*	4th assayへ	NLV陰性判定
4th assay	ハイブリダイゼーション法 または塩基配列決定	NLV陽性判定	NLV陰性判定
試料:食品		結果	
検査順序		プラス	マイナス
1st assay	RT-PCR法(1st)*	2nd assayへ	NLV陰性判定
2nd assay	nested PCR法*	3rd assayへ	NLV陰性判定
3rd assay	ハイブリダイゼーション法 または塩基配列決定	NLV陽性判定	NLV陰性判定

*「糞便材料の時にはNested PCRは行わない」という記載がある

*「各自が最も良いと判断したプライマーを用いて行って良い」という記載がある

ることが推定される。

3) 全国のNLV患者数

平成13年の全国感染症発生動向調査結果²⁴⁾によると、定点医療機関からの感染性胃腸炎の月別患者発生と病原体検索定点からの月別検査結果は表4のとおりである。報告患者数の病原体別患者数を推定するため、月ごとに検出病原体の比率を求め報告患者数に適用して計算した。その結果、平成13年の感染性胃腸炎の報告数は87.9万人で、そのうち34.9万人がNLV、23.3万人がロタウイルス、14.9万人がその他のウイルス、14.7万人が細菌によると推定された。全国における定点病院報告数と患者総数の比率を、前節で求めた補正值で適用して計算すると、日本におけるNLVによる患者総数は年間1,800万人となる。

3. NLV感染症の検査

1) NLVの検査法

NLVの検査法について厚生労働省が「ウイルス性下痢症診断マニュアル」を作成している³³⁾。表5は平成13年改訂されたマニュアルに記載のNLV検査法の流れを示したものである。抗原ELISA法は時間がかからず簡便であるが、検出感度が低くNLVの多様性から抗原抗体の合致度が低いために陰性となる場合が多いのが欠点である。電子顕微鏡検査は検出感度が検査者の熟練度に負うところが大きく安定性に欠けるため、当科においては抗原ELISA法とともに補助的検査としてケースバイケースで応用している。当研究科のNLV検査の流れを表6に示した。

東京都では依頼検査検体数が非常に多く、結果を3日以内、成績書を1週間以内に発行出来るようにするには、NLV検査の効率化が必須の課題となっている。厚生労働省のマニュアルによればRT-PCR法において、実験室内汚染による擬陽性検出が懸念されるため試料が糞便の場合nested PCRは行わないこととされている。当研究科ではnested PCR法の実施に際して、1st PCRとnested PCRは別の実験室で実施するなどの実験室環境整備を図るとともに、検査者の実験手技の熟練度を向上することによりコンタミネーションを防止するように努めている。また、ハイブリダイゼーション法で1st PCRの結果とnested PCRの結果を比較している。なお、NLV検査には種々の方法があり、NLVの各種診断法及

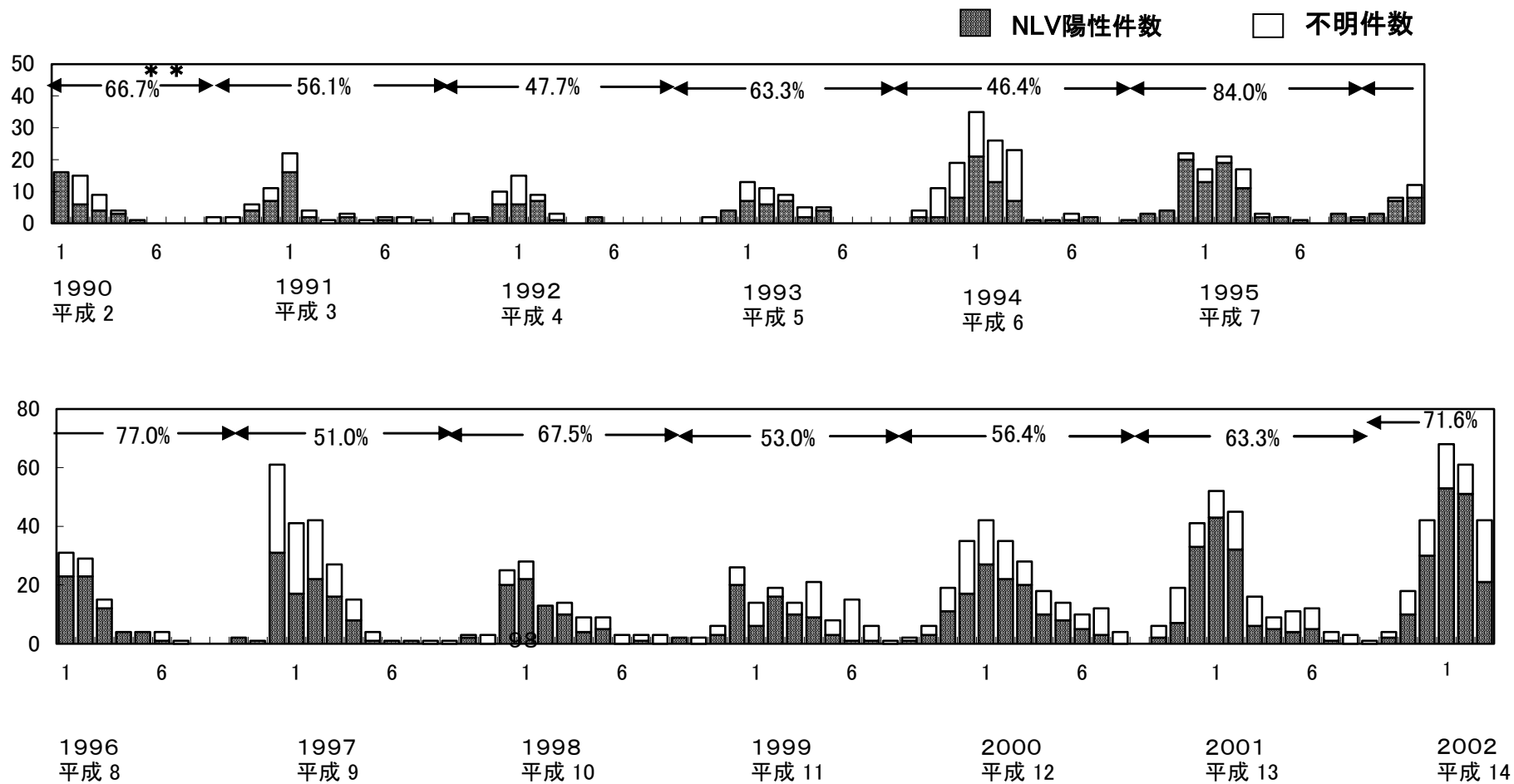


図6．東京都における非細菌性胃腸炎集団発生事例の月別推移

** 数値は1シーズン(10月から翌年9月)の陽性率

び必要ウイルス粒子数で示した検出限界を表7に示した。また、NLV検査においては、対象とする検査材料の量と質が重要な要素となる。当研究科が推奨している検査材料の採取方法を表8に示した。

表7. NLV 診断法と検出限界

方法	必要量 (ウイルス粒子数)
1. 電子顕微鏡検査	10 ⁷
2. 免疫電子顕微鏡検査	10 ⁵
3. ウェスタンブロット法	10 ⁵
4. 抗原ELISA法	10 ⁵
5. RT-PCR法	10 ³
6. ハイブリダイゼーション法	10 ³
7. リアルタイムRT-PCR法	10 ²
8. DNAマイクロアレイ	10 ²

表8. 検査材料の採取法

1	発病後48～72時間が最適
2	一事例あたり10人以上が望ましい
3	糞便は最低10ml
4	電子顕微鏡と抗原ELISA法には冷蔵保存
5	遺伝子検査のみの場合は冷凍保存

2) 東京都のNLV検査結果

平成2年1月から平成14年3月の12年間に発生した非細菌性の急性胃腸炎集団事例についてNLV検査の月別の陽性率を図6に示した。平成2年から平成6年は電子顕微鏡検査が主体で、平成7年4月よりRT-PCR検査法に切り替えている。RT-PCR法の導入により陽性率が向上したことで、および平成

9年の食品衛生法の改正でNLVが食中毒起因物質に追加されたことにより、NLV検査需要は年々増加傾向にある。12年間全体を通すと、非細菌性の急性胃腸炎集団事例の63%がNLVによるもので、月別発生状況は毎年12月から3月に集中している。検査をおこなった発症者の約半数からNLVが検出されている(表9)。さらに非発症者群からもNLVは20%の陽性率が得られており、不顕性感染者が5人に1人の割合で存在することが示唆される。

表9. 集団発生事例の対照群別NLV陽性率

対照群	陽性率(%)
発病者群	48.1
非発病者群	20.5
症状不明者群	25.4
食品従事者群	9.2
職員等	6.0
総事例数あたり	62.6

NLV遺伝子は多様な遺伝子グループを形成しており、遺伝子の塩基配列の変化が激しいことが報告²⁵⁻³²⁾されている。したがってRT-PCR法に用いるプライマーが対象遺伝子と合致しないとNLV陽性率低下の要因となる。すなわち、図6に示すように平成8年度冬季および平成12年度冬季に検出率の低下がみられたが、この時期の流行株の遺伝子とプライマーの不一致が原因と考えられたので、プライマーの変更を実施し陽性率を確保した。このようにNLV検査は、その時期の流行株を把握して適合プライマーを検出し陽性率を維持向上するように努める必要がある。

表6. 都立衛生研究所のNLV検査の流れ

	結果	
	プラス	マイナス
試料: 糞便/食品の場合		
1st assay RT-PCR+nested PCR法 1st choice プライマー*	2nd assay へ	sub-assay へ
2nd assay ハイブリダイゼーション法	NLV陽性 食品は3rd assay へ	NLV陰性
試料: 食品の場合		
3rd assay RT-PCR+nested PCR法 2nd choice プライマー**	NLV陽性	NLV陰性
sub-assay 電子顕微鏡法 塩基配列決定	NLV陽性 NLV陽性	2nd choice プライマーのPCRへ NLV陰性
抗原ELISA法 RT-PCR+nested PCR法 2nd choice プライマー**	2nd choice プライマーのPCRへ 塩基配列決定へ	NLV陰性 NLV陰性

* 1st choice プライマー
1stPCR : MR4,MR3,NV35
nested PCR : NV82,LV82,SM82,NV3,NV81,NV51

** 2nd choice プライマー
G1SKR, COG1F, G2SKR, G2F1, G2F3, Yuri22F,
SR46, SR48, SR50, SR52, SR67, SR61, P1, P2, P3

おわりに

NLV検査は遺伝子検査法の導入で飛躍的に向上したが、NLV感染症の実態については不明の部分が多い。NLVは少量でヒトに感染し、多様な遺伝子を持つという特徴を併せ持っている。感染予防対策を構築するためには、確実な診断、検査技術の確立、正確なデータの蓄積、並びに個々の事例の疫学解析を積み重ねていくことが不可欠である。

文 献

- 1) Grean K.Y., Ando T., Balayan M.S., *et al* : *J. Infect. Dis.*, 181(Suppl 2) S322-S330, 2000
- 2) 中込治 : ウイルス, 49, 165-174, 1999
- 3) 厚生労働省 : 食中毒発生速報 (平成13年), 2002
- 4) Liu, B.L., Lambden P.R., Gunter H., *et al* : *J. Virol.*, 73(1), 819-825, 1999
- 5) Sugieda M., Nagaola H., Kakishima Y., *et al* : *Arch. Virol.*, 143(6), 1215-1221, 1998
- 6) Kapikan A.Z. : *Fields Virology, 3rd edition*, Vol1, , 783-810, 1996, Lippincott Raven, USA
- 7) Green K.Y. : *Fields Virology, 4th edition*, Vol1, 841-874, 2001, Lippincott Raven, USA
- 8) Dolin, R., Blacklow N.R., DuPont H., *et al* : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 140, 578-583, 1972
- 9) Parrino T.A., Schreiber D.S., Trier J.S., *et al* : *N. Eng. J. Med.*, 297, 86-89, 1977
- 10) Graham D.Y., Jiang X., Tanaka T., *et al* : *J. Infect. Dis.*, 170, 34-43, 1994
- 11) 東京都衛生局生活環境部 : 東京都の食中毒概要, 1994
- 12) 関根大正, 佐々木由紀子 : 臨床栄養, 89, 850-857, 1996
- 13) Parker S.P., Cubitt W.P., Jiang X.J., *et al* : *J. Med. Virol.*, 42, 194-200, 1995
- 14) Smit T.K., Boss P., Peenze I. *et al* : *J. Med. Virol.*, 59, 227-231, 1999
- 15) Honma S., Nakata S., Numata K., *et al* : *J. Clin. Microbiol.*, 36, 2481-2484, 1998
- 16) 武井直巳 : 微生物の世界, 123-136, 1998, 養賢堂, 東京
- 17) Burkhardt W., Cubitt W.P., Jiang X.J., *et al* : *Appl. Environ. Microbiol.*, 66, 1375-1378, 2000
- 18) Chadwick P.R., Walker M., Rees A.E., : *The Lancet*, 343, 171, 1994
- 19) Kaplan J.E., Gary G.W., Baron R.C., *et al* : *Ann. Intern. Med.*, 96, 756-761, 1982
- 20) Mead, P.S., Slutsker L., Diets V., *et al* : *Emerg. Infect. Dis.*, 5, 607-625, 1999
- 21) *MMWR*, 50(RR09), 1-18, 2001
- 22) 東京都立衛生研究所 : 感染症発生動向調査事業報告書 (平成13年), 2002
- 23) 東京都衛生局 : 平成11年患者調査 東京都集計結果報告, 2002
- 24) 感染症検査情報 (厚生労働省還元データ)
- 25) Green J., Vinje J., Gallimor C.I., *et al* : *Virus Genes*, 20, 227-236, 2000
- 26) 佐々木由紀子, 林志直, 野口やよい *et al* : 東京都立衛生研究所年報, 52, 3-7, 2001
- 27) Schnagl R.D., Braton N., Patrickis M., *et al* : *Acta. Virol.*, 44, 265-271, 2000
- 28) Iritani, N., Seto Y., Haruki K., *et al* : *J. Clin. Microbiol.*, 38, 2649-2654, 2000
- 29) Gonin P., Couillard M., d'Halewyn M.A., *et al* : *J. Infect. Dis.*, 182, 691-697, 2000
- 30) Fankhauser R.L., Noel, J.S., Monroe S.S., *et al* : *J. Infect. Dis.*, 186, 1-7, 2002
- 31) Hale A., Mattick K., Lewis D., *et al* : *J. Med. Virol.*, 62, 99-103, 2000
- 32) Kawamoto H., Yamazaki K., Utagawa E., *et al* : *J. Med. Virol.*, 64, 569-579, 2001
- 33) 衛生微生物協議会 & 国立感染症研究所 : ウイルス性下痢症診断マニュアル 第2版, 2000