

大曲市内の幼稚園に発生した嘔吐下痢症の 病因と R V L A の血清疫学に関する研究

森 田 盛 大* 佐 藤 宏 康* 原 田 誠三郎*
庄 司 キ ク* 金 鉄三郎* 天 野 保 二**
須 藤 恒 久*** 石 田 名香雄****

I はじめに

嘔吐や下痢などを主症状とする急性非細菌性胃腸炎 Acute non-bacterial gastro enteritis (以下 ANB^{1),2)} G) はウイルス性下痢症、乳幼児急性下痢症 (白色便性下痢症)、冬期嘔吐症、嘔吐下痢症など様々な名称の疾患群を包括しているが、主に夏期に多発する下痢症の病原である腸内ウイルスやアデノウイルス以外、その病原は最近にいたる迄明らかにされなかった。しかし、1973 年に Bishop³⁾ らや Flewett^{4),5),5)} らが急性乳幼児下痢症患者の小腸粘膜や糞便中に直径70~75nmの Reo virus like agent (R V L A) を電顕で検出し、更に、1972年、Kapikian⁷⁾ らがアメリカオハイオ州の Norwalk の小学校で流行した嘔吐下痢症患者の便から免疫電子顕微鏡法 (I E M) という新しい手法を用いて直径 27nm のパルボウイルス型のウイルス粒子を検出したことから、ANBG に関する病原学的解析が進化した。しかし、R V L A についてはそのウイルス像、免疫像及び疫学像がかなり明らかにされてきたが、なお不詳の点が多いし、又、パルボウイルスタイプの agent については漸く解明の糸口が開かれたにすぎない。我々は、これらのウイルス学的進展を背景にして、1975年12月中旬秋田県内の幼稚園に流行した嘔吐下痢症の病原分析を行なって Norwalk agent に類似するウイルス様粒子を I E M 法によって検出し、又、I E M 法による血清学的診断法の開発にアプローチすると共に、県内における R V L A の疫学像を明らかにしたので報告する。

II 調査方法

A. 被検血清と糞便材料の採取

(1) 1975年12月中旬、秋田県大曲市内の幼稚園で流行した嘔吐下痢症患者21名から採取した急性期と回復期の

血清と糞便。

(2) 1971年と1975年、秋田市と小坂町の健康住民99名から採血した血清。

血清は-20°C、糞便は-70°Cでそれぞれ使用時迄保存した。

B. 糞便からのウイルス様粒子の検出方法

(1) 嘔吐下痢症患者の糞便からのウイルス粒子の検出方法は、Kapikian⁷⁾ らの方法に準じて図1.の如く行なっ

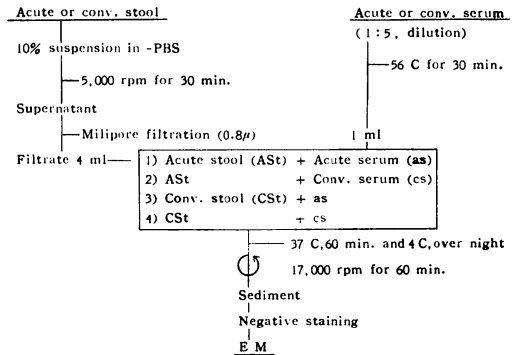


図1. I E M 法 (I)

た。即ち、糞便を-PBS (PH7.2, M/15) で10%乳剤として 5,000rpm, 30分間遠心し、上清を 0.8μのミリポアフィルターで濾過した。この濾液 4 ml に 1 : 5 に希釈したベア血清をそれぞれ 1 ml づつ添加し、37°C, 60分間、4°C で一夜インキュベートし、次いで、17,000 rpm, 60分間遠心した。沈渣を数滴の蒸留水に再浮遊したものをネグライズ染色し、電顕 (日本電子100B型) でウイルス様粒子の存否を観察した。

(2) 急性乳幼児下痢症患者便からの R V L A の検出は Bishop⁹⁾ らの方法に準じて図2.の如く行なった。即ち、ホモジナイズした糞便をトリフロロカーボンで処理して遠心し、ポリエチレングリコールで沈澱させ、蔗糖濃度

*秋田県衛生科学研究所 **秋田大学医学部研究機器センター ***秋田大学医学部微生物学教室
****東北大学医学部細菌学教室

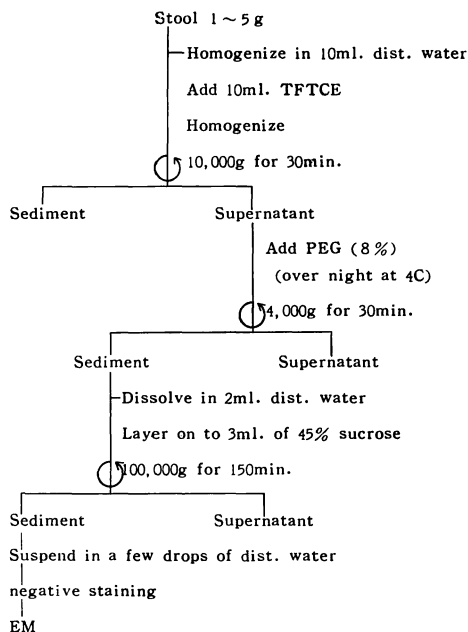


図2. ウイルス精製法 (Bishop)

勾配法にて濃縮精製し、ネガティブ染色を行なって電顕観察を行なった。

C. ペア血清間におけるウイルス様粒子の検出態度の比較方法

嘔吐下痢症患者から検出されたウイルス様粒子 (Norwalkagent 様粒子, 平均直径30nm) の検出態度を患児8名のペア血清を用いて, 図3の方法で比較検討した。即ち, 図2の方法で直径30nmのウイルス様粒子の比較的多く検出されたNo.1, 5, 8, 10の便材料をプールして乳剤をつくり, 5,000rpm, 30分遠心した上清をミリポアー濾過 (Poresize 0.8μ) 濾液 5mlづつにPBSで1:5に希釈したペア血清をそれぞれ別々に1mlづつ加えて37°C, 60分間, 4°C 1夜インキュベートした後,

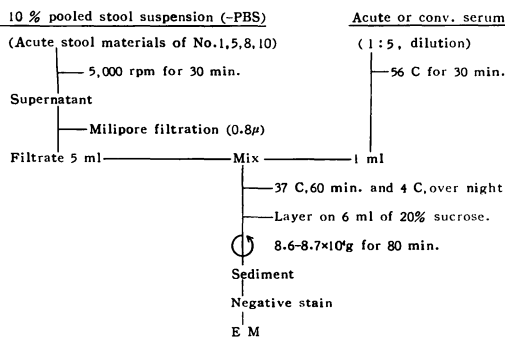


図3. IEM法 (II)

20% sucrose 液 6 ml 上にのせ, $8.6\sim 8.7\times 10^4 g$ 80分間遠心。沈渣を数滴の蒸留水に再浮遊し, ネガティブ染色を行なった後, 電顕観察を行なって, 比較的30nmの粒子数の多い総視野3ヶ所の粒子数を測定した。各組合せで測定された粒子数の総和から平均粒子数を算出し, この平均値 (20個) を中心に分散を考え, 30nmの粒子数1—15個, (十), 16—30個 (廿), 31—45 (卅), 46以上 (卅), 全く粒子の観察されない場合 (-) として表現した。

D. RVLAに対する補体結合 (CF) 抗体価の測定方法

Bishop らの方法によって精製したRVLAのCF抗原 (東北大学医学部小児科学教室鈴木宏博士から分与された) の2単位を用いて急性乳幼児下痢症患者と嘔吐下痢症患者のペア血清, 並びに健康住民から得た血清におけるRVLAに対する補体結合抗体価をマイクロタイター法により測定した。^{(10), (11), (12)}

Ⅲ 成 績

A. 大曲市内幼稚園で流行した嘔吐下痢症についての調査成績

(1) 流行概況と細菌学的及びウイルス学的検査成績
1975年12月中旬, 秋田県大曲市内の幼稚園で嘔吐, 腹痛, 下痢を主症状 (図4.) とする一見食中毒様の患者が

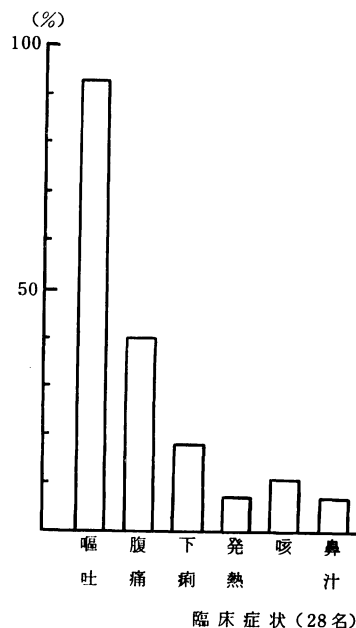


図4. 嘔吐下痢症の臨床症状 (問診表による)

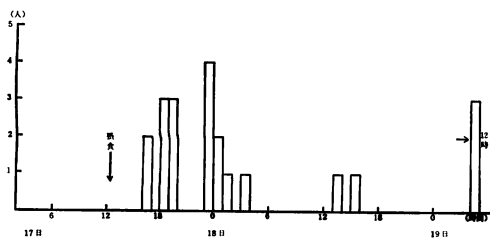


図5. 患者発病日時 (21名)

図5.に示す如く発生した。しかし、患者糞便や原因食品のマスターテーブルにもとづく推定原因食品及び調理人糞便から既知の食中毒菌は、表1.に示す如く、全く検出されなかった。又、潜伏期間が二峰性の分布を示すこと

表1. ウイルス学的及び細菌学的検査成績

患者 No.	年齢	性別	検体 (糞便) 番号	ウイルス分離					アデノ C F		病原細菌分離				
				MK	GMK	HE	HEp	SM*	急性期	回復期	ブドウ球菌	サルモネラ	腸炎ビブリオ	ウェルシュ菌	病原菌大腸炎
1	5	♂	5230	—	—	—	—	—	× 64	× 128	—	—	—	—	—
2	6	♂	5231	—	—	—	—	—	× 16	× 16	—	—	—	—	—
3	5	♂	5232	—	—	—	—	—	× 32	× 32	—	—	—	—	—
4	6	♀	5233	—	—	—	—	—	× 32	× 32	—	—	—	—	—
5	6	♂	5234	—	—	—	—	—	× 32	× 32	—	—	—	—	—
6	5	♀	5235	—	—	—	—	—	× 16	× 16	—	—	—	—	—
7	4	♀	5236	—	—	—	—	—	× 64	× 64	—	—	—	—	—
8	4	♂	5237	—	—	—	—	—	× 64	× 64	—	—	—	—	—
9	3	♀	5238	—	—	—	—	—	× 64	nt	—	—	—	—	—
10	6	♂	5239	—	—	—	—	—	× 8	× 16	—	—	—	—	—
11	5	♂	5240	—	—	—	—	—	× 32	nt	—	—	—	—	—
12	4	♀	5241	—	—	—	—	—	× 128	× 64	—	—	—	—	—
13	5	♂	5242	—	—	—	—	—	× 16	× 16	—	—	—	—	—
14	5	♀	5243	—	—	—	—	—	× 8	nt	—	—	—	—	—

* 生後48時間以内の哺乳マウス

(2) IEM法による患者便からのウイルス粒子の検出成績

嘔吐下痢症を示した4～6才の上記幼稚園児21名から発症3日以内の急性期血清と23病日前後の回復期血清、並びに急性期と発病後38日目の糞便をそれぞれ採取し、表2.に示す如き組合せで図1.に示したIEM法により、糞便中のウイルス粒子の検出を試みた。その結果、図6, 7.に示す如き平均直径30nmのウイルス様粒子の凝集像が10名中6名の糞便から検出された、しかも、急性期便と回復期血清の組合せで最も高率に検出され、特異的抗体

と同時期に同様の患者が大曲市内の他の幼稚園の小児にも発生していることが明らかとなったことから、食中毒説は否定され、ウイルス感染症が想定された。しかし、表1.に示す各種培養細胞及び哺乳マウスを用いたウイルス分離—培養検査もすべて陰性の結果しか得られず、又、ペア血清間におけるアデノウイルスに対するCF抗体価の有意上昇も認められなかったことから、上述の方法で検出されるようなウイルス感染症は否定された。一方、1975年末～1976年初頭にかけて秋田市内に流行した急性乳幼児下痢症などからRVLAが高率(90%)に検出されたことから、このagentが本流行の病原としての可能性が推定され、以下の如き実験に着手した。

の関与が示唆された。一方、図8.に示す如きphageも2名の便に観察されたが、明らかに上記30nmの粒子と形態像が相異し、しかも血清採取時期と相関しなかった。又、RVLAは精細な検討にもかかわらず、その存在を認めることができなかった。

検出された平均直径30nmのウイルス様粒子は、時には中空emptyの粒子を含み、又、直径27nmのNorwalk agentと比較すると、やや大型のようにもみえるが、形態学的には、そのEM像がNorwalk agentと極めて類似していた。冬期間の侵淫が想定されるバライン

表2. IEM法(I)によるウイルス様粒子 (30nm) の検出成績

Patients			Detection of the virus-like particles (30nm) by IEM			
No.	Age (Years)	Sex	1) ASst+as	2) ASst+cs	3) CSt+as	4) CSt+cs
1	5	M	+	+	-	+
2	6	M	-	-	-	-
3	5	M	-	-	nt	nt
5	6	M	+	+	-	-
7	4	F	-	-	-	-
8	4	M	-	+	-	-
10	6	M	-	+	-	-
12	4	F	-	+	nt	nt
13	5	M	+	+	-	-
14	5	F	-	-	nt	nt

ASst: Acute stool CSt: Conv. stool, as: Acute serum, cs: Conv. serum, M: Male, F: Female, nt: not tested.

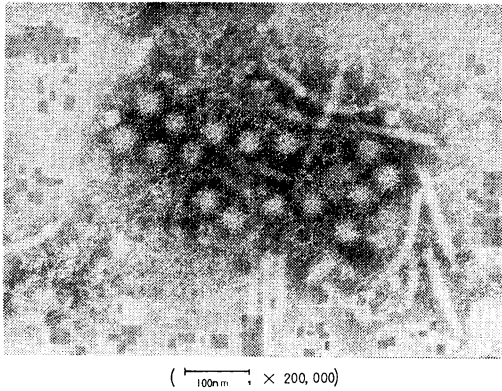


図6. 凝集したウイルス様粒子 (PTA negative染色)

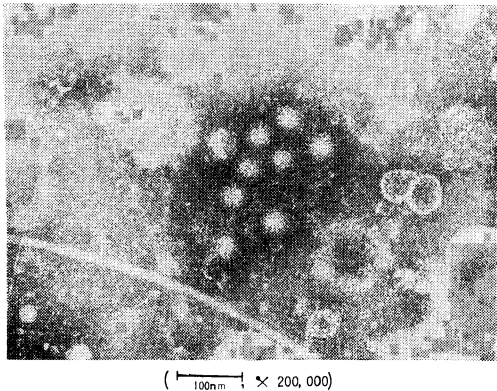


図7. 凝集したウイルス様粒子 (PTA negative 染色)

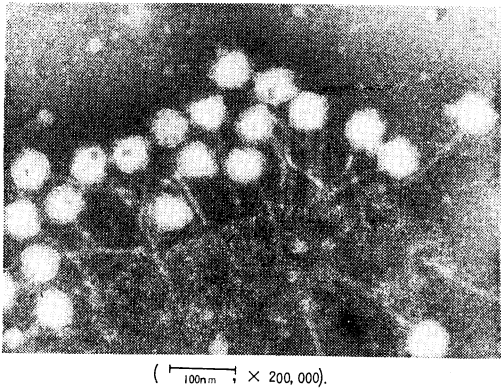


図8. phage (PTA negative 染色)

フルエンザウイルス (150～600nm) や アデノウイルス (60～85nm) と形態学的にも又、大きさも全く異っている。coliphage MS2の24nm, coliphage $\phi \times 174$ の24nmより大きい¹³⁾か、夏期に侵淫の顕著となる腸内ウイルス (15～30nm) よりは若干直径が大きい。これらのことから、下痢や嘔吐を惹起する腸内ウイルスやアデノウイルスの如き既知ウイルスやファージなどの粒子ではないと考えられた。そして、このウイルス様粒子が回復期血清を添加すると、高率に糞便から検出されることから、本嘔吐下痢症の agent としての可能性が高いと考えられた。

(3) ペア血清間におけるウイルス様粒子の検出態度とRVLAに対するCF抗体価の比較

上述のIEM法によって平均直径30nmのウイルス様粒子が比較的高率に検出されたNo.1, 5, 8, 10の4名の糞便をプールし、ペア血清間におけるウイルス様粒子の

表3. IEM(II)法によるウイルス様粒子 (30nm) の検出とペア血清のRVLA-A-CF抗体価

Patients			Detection of the virus-like particles by IEM		Titers of CF antibody against RVLA	
No.	Age (Years)	Sex	Acute serum Pooled stool	Conv. serum Pooled stool	Acute serum	Conv. serum
1	5	M	++	++	32	32
5	6	M	+	nt	8	8
8	4	M	+	+++	16	16
10	6	M	++	++	<8	<8
13	5	M	+	++	8	8
15	4	F	+	nt	16	16
16	4	F	nt	nt	<8	<8

17	5	M	nt	nt	8	8
18	4	M	+	+	nt	nt
19	3	F	+	+	nt	nt
20	5	F	+	+	nt	nt
21	4	M	+	+	ut	nt

Pooled stool: Acute stool materials of №1, 5, 8 and 10. RVLA: Reovirus-like agent. nt: not tested.

検出態度を比較検討した。得られた結果は表3.に示す如くであった。即ち、各試料から観察された粒子数の総和から求めた1試料当りの平均検出粒子数を基準値として各血清毎の検出粒子数を比較した結果、8例中4例の回復期血清において急性期血清を用いた場合よりも検出粒子数が多く観察された。他はペア血清間に差が殆んど認められなかった。このことは、少なくとも本粒子に対する抗体産生の行なわれていることを示しており、又、抗原として用いる試料中のウイルス様粒子数を定量的にコントロールすることによってIEM法による血清学的診断の可能性を示したものと考えられる。一方、RVLAに対するCF抗体価を測定したが、表3.の如く、いずれのペア血清においてもCF抗体価の上昇は認められず、血清学的にもRVLAの関与が否定された。

B, RVLAに関する血清疫学調査成績

秋田市及び小坂町の住民99名についてRVLAに対するCF抗体保有状況を調査した結果、図9.及び表4.に示す如き成績が得られた。即ち、各地区の被検集団が小さいためバラつきが大きいので両地区を総和してみている

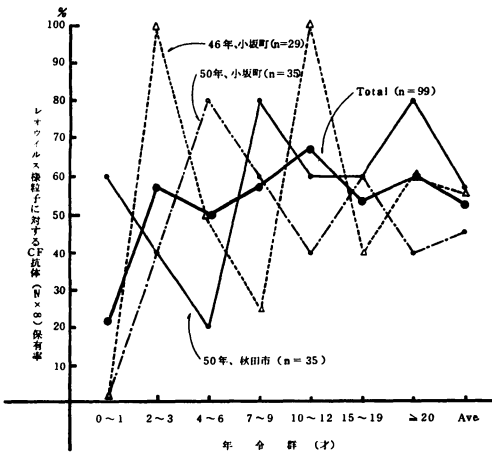


図9. 秋田県住民における Reovirus-like agent に対する年齢別補体結合抗体保有率

表4. RVLAに対する年齢別CF抗体保有率

年 令	小 坂 町 1971年	小 坂 町 1975年	秋 田 市 1975年	総 計
0 - 1	0/4 (0.0)	0/5 (0.0)	3/5 (60.0)	3/14(21.4)
2 - 3	4/4 (100)	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)	8/14(57.1)
4 - 6	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)	1/5 (20.0)	6/12(50.0)
7 - 9	1/4 (25.0)	3/5 (60.0)	4/5 (80.0)	8/14(57.1)
10-12	5/5(100.0)	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	10/15 (66.7)
15-19	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	8/15(53.3)
≥20	3/5 (60.0)	2/5 (40.0)	4/5 (80.0)	9/15(60.0)
平 均 陽性率	16/29 (55.2)	16/35 (45.7)	20/35 (57.1)	52/99 (52.5)

と、RVLAの罹患年齢層である0-1才群では21.4%であるが、以後の年齢層では50-66.7%（ピークは10-12才群）の保有率を示した。

IV 考 察

急性非細菌性胃腸炎（ANBG）は、一般に9月～3月にかけて流行形式で発生し、急性呼吸器感染症に次いで多発するウイルス感染症と考えられているが、疾患そのものは自己限定性 self-limited¹⁾で予後が良好であるのが一般的である、このANBGの病原については、これまで腸球菌説、体質異常説、ウイルス説、腸管外感染説¹⁴⁾などの諸説が論議されてきたが、1945年の Reimann¹⁵⁾ら1947年の Gorden¹⁶⁾ら、1953年の Jordan¹⁷⁾らの患者糞便汚液の志願者への慎重な経口投与実験などから、先ず感染性が明らかにされ、又、同時に糞便を細菌汚過器で通していることから細菌やプロトゾアが否定され、ウイルス説が台頭してきたのである。しかし、Gorden と Jordan が可能な限りのウイルス学的手法を以って志願者糞便からのウイルス分離に努めたが、すべてネガティブの結果に終り、ウイルス説の確証が得られずに経過してきた。しかし、Dolin¹⁸⁾らが Norwalk のANBG患者便を1.2μのミリポアフィルターで汚過した汚液にストレプトマイシンとオーレオマイシンを加え行なった志願者への経口投与実験などから、ウイルス説が再確認されたといえよう。そして、Bishop¹⁸⁾らや Flewett¹⁹⁾らの精力的な電顕によるウイルス粒子の観察、更に、Kapikian¹⁸⁾らの免疫学的特異性を利用したIEM法の導入により、いくつかの agent の存在が明らかにされ、ウイルス説確証へのウイルス学的突破口が開かれたのである。即ち、乳幼児の急性乳幼児下痢症によって代表されるANBGにRVLA、児童～大人の嘔吐下痢症に代表されるAN

BGに Norwalk agent の如き パルボウイルスの関与が明らかにされたのである。又、tropical sprue などから Mathan らがオルソミキソウイルスとコロナウイルスに類似した粒子²⁰⁾、Tomkins らは arenavirus 様粒子²¹⁾ (Pleomorphic virus-like 粒子) などの存在も報告している。いずれにせよ、これらのいろいろなウイルス様粒子の検出意義、或いは病原意義、更に又、これらのウイルス学的性状や分類などに関する解析が急がれているのが現状である。この中で、RVLAは比較的研究が進展し、少なくとも急性乳幼児下痢症の agent としてほぼ確立されたと考えられるが、それでも尚且つ不詳の点も多い。例えばグローバルな疫学像もさることながら、地域性に密着した疫学像の解析、環境の免疫度とその内での伝播形式、免疫の持続性、或いは感染防禦としての体液性と細胞性免疫の関与意義、更にワクチンの問題など山積しているのである。その意味において、著者は後述の如き地域的な疫学的解析を試みたのである。

パルボウイルスと考えられる病原群についても、単一の agent なのか、或いは複数以上存在するのか、複数以上存在するとすれば、ウイルス学的差異や抗原性の差異更に培養の問題など先ず明らかにされねばならない。パルボウイルス群に属すると考えられる既知の検出ウイルス粒子には、上述の直径 27nm の Norwalk agent をはじめとして、1971年3月ハワイホノルルで Norwalk の場合と類似の臨床像と疫学像を有するANBGを惹起した Hawaii agent²⁴⁾、1971年6月メリーランド州の Montgomery County agent²⁴⁾、Madeley ららの $28 \pm 0.5 \text{ nm}$ の星状形の Astrovirus²⁶⁾、Paver らの 22nm の粒子²⁷⁾、Appleton らの 29~30nm の粒子などがある。Norwalk agent、Hawii agent、montgomery County agent の 3 agents について志願者への交叉感染実験の結果からみる限り、Norwalk agent と Hawii agent 間に抗原性の類似がみられないが、Norwalk と Montgomery County の両 agents 間には抗原性の交叉がみられる²⁸⁾。しかし、Astrovirus との相関性については不詳である。著者が今回の大曲市内の嘔吐下痢症から検出した 30 nm のウイルス様粒子は粒子直径の大きさからいえば、Norwalk agent より若干大きい、形態学的には Astrovirus よりも Norwalk agent に類似している。このようなパルボウイルスタイプのウイルス粒子が検出された例は本邦では殆んど報告されていない。本粒子が回復期血清を用いた場合、特異的に高率に検出されるこ

と、及び、ANBGと関連するような既知の病原性細菌やウイルスが全く検出されなかったことなどから、この粒子が本流行の agent と推定されたのである。しかし、本粒子がウイルスとしての諸種性状を有するのか否か、ANBGのいろいろな agent、特にパルボウイルスタイプの agent 間における位置づけについては更に明らかにされねばならない。一方、著者は本粒子を比較的多く含有する糞便をプールした粗精製粒子液を抗原として、ベア血清を用いた IEM法による血清学的診断法について検討し、その可能性のあることを明らかにしたが、今後定量的な血清学的診断法の開発を検討していく考えである。

V 結 論

著者は、急性非細菌性胃腸炎の病原像を明らかにすべく、1975年12月中旬秋田県大曲市内の幼稚園で流行した嘔吐下痢症の病原解析、並びに急性乳幼児下痢症の agent である RVLA の疫学的解析について研究し、以下の如き結論が得られた。

1. 嘔吐下痢症患者糞便からは既知の病原性細菌やウイルスは検出されなかった。しかし、患者糞便とベア血清を用いて IEM法を試みた結果、急性期便と回復期血清の組合せで10例中6例から平均直径 30nm のウイルス様粒子を検出した。
2. この粒子は Norwalk agent より若干粒子の直径が大きい、形態学的には類似していることから、パルボウイルス群に相当するのではないかと推定される。
3. 又、この粒子を含む4名の糞便をプールし、これを抗原粒子として IEM法による血清学的診断について検討し、その可能性のあることを確かめた。
4. RVLAに対するCF抗体の保有状況は0-1才群で21.4%、2-3才群以降では50-66.7%の保有率であり、罹患年令層の0-1才群は明らかに低率であった。

稿を終えるにあたり、被検材料の採取に御協力下さいました大曲保健所塩谷太郎所長、今野 等主任専門技術員及び各係員の方々、並びにRVLAのCF抗原を分与して下さいました東北大学医学部小児科学教室鈴木 宏及び今井 明両博士に心から感謝します。

文 献

- 1). Blacklow, N. R., et al., Acute infectious nonbacterial gastroenteritis : Etiology and pathogenesis, *Ann. Int. Med.*, 76, 993-1008 (1972)
- 2). Agus, S. G., et al., Acute infectious nonbacterial gastroenteritis : Intestinal histopathology, *Ann. Int. Med.*, 79, 18-25 (1973)
- 3). Bishop, R. F., et al., Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis, *Lancet*, 2, 1281-1283 (1973)
- 4). Flewett, T. H., et al., Virus particles in gastroenteritis, *Lancet*, 2, 1497 (1973)
- 5). Flewett, T. H., et al., Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves, *Lancet*, 2, 61 (1974)
- 6). Flewett, T. H., et al., Diagnostic electron microscopy of faeces, *J. Clin. path.*, 27, 603-614 (1974)
- 7). Kapikian, A. Z., et al., Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis, *J. virol.*, 10, 1075-1081 (1972)
- 8). Adler, J. L., et al., Winter vomiting disease, *J. Infect. Dis.*, 119, 668-673 (1963)
- 9). Bishop, R. F., et al., Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis, *Lancet*, 1, 149-151 (1974)
- 10). Kapikian, A. Z., et al., Reovirus-like agent in stools : Association with infantile diarrhea and development of serologic tests, *Science*, 185, 1049-1053 (1974)
- 12). Kapikian, A. Z., et al., Antigenic relationships among five reoviruslike(RVL) agents by complement fixation(CF) and development of new substitute CF antigens for the human RVL agent of infantile gastroenteritis, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 152, 535-539 (1976)
- 13). Madeley, C. R., et al., Viruses in infantile gastroenteritis, *Lancet*, 2, 124 (1975)
- 14). 鈴木 宏たち, 冬期流行の乳幼児急性下痢症 (いわゆる白色便性下痢症) の糞便ウイルス (レオウイルス様因子), *小児科臨床*, 29, 49-54 (1975)
- 15). Reiman, H. A., et al., The cause of epidemic diarrhea, nausea and vomiting (Viral dysentery ?), *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59, 8-9 (1945)
- 16). Gorden, L., et al., Transmission of epidemic gastroenteritis of fecal filtrate, *J. Exp. Med.*, 86, 409-422 (1947)
- 17). Jordan, W. S., et al., A study of illness in a group of Cleveland families. VII. Transmission of acute non-bacterial gastroenteritis to volunteers : evidence for two different etiologic agents, *J. Exp. Med.*, 98, 461-475 (1953)
- 18). Dolin, R., et al., Transmission of acute infectious nonbacterial gastroenteritis to volunteers by oral administration of stool filtrates, *J. Infect. Dis.*, 123, 307-312 (1971)
- 19). Dolin, R., et al., Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 140, 578-583 (1972)
- 20). Mathan, M., et al., Pleomorphic virus-like particles in human faeces, *Lancet*, 1, 1068-1069 (1975)
- 21). Tomkins, A. M., et al., Virus-like particles in jejunal mucosa, *Lancet*, 2, 36-37 (1975)
- 22). 今野多助たち, 乳児腸炎ウイルス (レオウイルス様因子感染症, 小児科), 17, 9-16 (1976)
- 23). Wyatt, R. G., et al., Induction of diarrhea in clostrum derived from newborn Rhesus monkeys with the human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis, *Arch. Virol.*, 50, 17-27 (1976)
- 24). Schreiber, D. S., et al., The small intestinal lesion induced by Hawaii agent of acute

- infectious nonbacterial gastroenteritis, J.Infect.Dis., 129, 705-708 (1974)
- 25). Madeley, C.R., et al., 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis, Lancet, 2, 451-452 (1975)
- 26). Paver, W.K., et al., A small virus in human faeces, Lancet, 1, 237-239 (1973)
- 27). Appleton, H., et al., Viruses and gastroenteritis in infants, Lancet, 1, 1297 (1975)
- 29). Wyatt, R.G., et al., Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers, J.Infect.Dis., 129, 709-714 (1974)
- 29). 今井 明たち, 仮性小児コレラにおける Reovirus-like agent の免疫血清反応, 日本小児科学会雑誌, 80, 355-360 (1976)