โนโรไวรัส: หกทศวรรษแห่งความท้าทายด้านสาธารณสุข

จารุณี ประเสริฐโสภณ*

ศูนย์วิจัยพัฒนานวัตกรรม และชีวการแพทย์สารสนเทศ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล จังหวัดนครปฐม

บทคัดย่อ

โนโรไวรัสเป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่พบเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น เด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง สำหรับประเทศไทยยังคงมีรายงานการระบาดของโนโรไวรัสอย่างต่อเนื่อง โดยมักพบในสถานศึกษา สถานพยาบาลและแหล่งท่องเที่ยว เชื้อไวรัสชนิดนี้สามารถติดต่อได้ง่ายผ่านอาหารและน้ำที่ปนเปื้อน รวมถึงการสัมผัสโดยตรงระหว่างบุคคล ทำให้มีอัตราการแพร่กระจายสูง แม้การติดเชื้อในคนทั่วไปที่มีสุขภาพแข็งแรงจะมีอาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง แต่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการขาดน้ำอย่างรุนแรงได้ ในด้านการวินิจฉัยการติดเชื้อโนโรไวรัส ปัจจุบันนิยมใช้เทคนิคระดับโมเลกุล โดยเฉพาะวิธี reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานสูงสุด (gold standard) เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูง เทคนิคดังกล่าวมีบทบาทสำคัญในการยืนยันการติดเชื้อในผู้ป่วย การเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา รวมถึงการติดตามและจำแนกสายพันธุ์ไวรัสที่ตรวจพบจากผู้ป่วยและตัวอย่างสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ ความก้าวหน้าด้านชีววิทยาของโนโรไวรัสยังช่วยเพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการติดเชื้อ โดยมีรายงานว่า histo-blood group antigens (HBGAs) ทำหน้าที่เป็นตัวรับสำคัญที่ไวรัสใช้ในการยึดเกาะและเข้าสู่เซลล์เยื่อบุลำไส้ของมนุษย์ องค์ความรู้นี้นำไปสู่การพัฒนาระบบเพาะเลี้ยงไวรัสใน human intestinal enteroids (HIEs) ซึ่งเป็นแบบจำลองลำไส้มนุษย์ที่ใกล้เคียงกับสภาพจริงและเอื้อต่อการศึกษาการจำลองตัวของไวรัสและการตอบสนองของโฮสต์ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันโนโรไวรัสที่ได้รับอนุมัติใช้เชิงพาณิชย์ แต่มีความก้าวหน้าในการพัฒนาวัคซีนหลายแพลตฟอร์ม เช่น virus-like particles (VLPs), viral vector และวัคซีนชนิด mRNA โดยการศึกษาในอาสาสมัครหลายฉบับรายงานว่าวัคซีนเหล่านี้สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและลดความรุนแรงของอาการทางคลินิกหลังการติดเชื้อได้ อย่างไรก็ตามวัคซีนดังกล่าวยังไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำหรือสร้างภูมิคุ้มกันที่ครอบคลุมสายพันธุ์ที่หลากหลายและคงอยู่ได้ในระยะยาว ซึ่งยังคงเป็นความท้าทายสำคัญในการพัฒนาวัคซีนโนโรไวรัสในอนาคต ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและองค์ความรู้ดังกล่าวสะท้อนถึงศักยภาพในการพัฒนามาตรการป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพและยั่งยืนต่อไป

คำสำคัญ: โนโรไวรัส โรคอุจจาระร่วง วัคซีน

*ผู้นิพนธ์หลัก: jarunee.pra@mahidol.ac.th
วันที่ส่ง: 12 กันยายน 2568 **วันที่แก้ไข:** 3 กุมภาพันธ์ 2569 **วันที่ตอบรับ:** 19 กุมภาพันธ์ 2569

Journal of the Medical Technologist Association of Thailand
Volume 54 No. 2 August 2026
บทความปริทัศน์
Review Article

Norovirus: Six Decades of Public Health Challenges

Jarunee Prasertsopon*

Center for Research Innovation and Biomedical Informatics,
Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Nakhon Pathom Province, Thailand

Abstract

Norovirus is a leading cause of acute gastroenteritis and remains a major public health concern worldwide, particularly among populations at high risk, such as children, older adults, and immunocompromised individuals. In Thailand, norovirus outbreaks continue to be reported regularly, most commonly in educational institutions, healthcare facilities, and tourist settings. The virus is highly contagious and can be transmitted through contaminated food and water, as well as via direct person-to-person contact, resulting in a high rate of transmission. Although norovirus infection in otherwise healthy individuals is generally self-limiting, severe dehydration and related complications may occur in high-risk populations. Regarding diagnosis, molecular techniques are currently the methods of choice, particularly reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), which is considered the gold standard due to its high sensitivity and specificity. RT-PCR plays a critical role in confirming infection in clinical cases, supporting epidemiological surveillance, and monitoring and genotyping norovirus strains detected in patients and environmental samples. Advances in norovirus biology have further enhanced understanding of viral pathogenesis. Notably, histo-blood group antigens (HBGAs) have been identified as key host receptors that facilitate viral attachment and entry into human intestinal epithelial cells. This knowledge has enabled the development of human intestinal enteroids (HIEs), a physiologically relevant in vitro model that supports norovirus replication and allows detailed investigation of virus-host interactions. Although no commercially licensed norovirus vaccine is currently available, substantial progress has been made in vaccine development using multiple platforms, including virus-like particles (VLPs), viral vectors, and mRNA-based approaches. Several clinical studies have demonstrated that these candidate vaccines can elicit immune responses and reduce the severity of clinical symptoms following infection. However, they have not yet achieved complete protection against reinfection nor provided broad and durable immunity across the genetically diverse norovirus strains, which remains a major challenge for future vaccine development. Continued technological advances and expanding scientific knowledge highlight the potential for developing effective and sustainable strategies for norovirus prevention and control.

Keywords: Norovirus, Gastroenteritis, Vaccine

*Corresponding author: jarunee.pra@mahidol.ac.th
Received date: September 12, 2025 **Revised date:** February 3, 2026 **Accepted date:** February 19, 2026

1. บทนำ

โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน (acute gastroenteritis) เป็นหนึ่งในโรคติดเชื้อที่พบบ่อยและสร้างภาระต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก และพบในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ แต่กลุ่มที่พบการติดเชื้อได้บ่อยและมีอาการรุนแรงจะพบในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ เด็กเล็ก ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง สาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันเกิดจากการติดเชื้อได้หลายชนิด ทั้งไวรัส แบคทีเรีย และปรสิต เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุสำคัญ ได้แก่ โรตาไวรัส โนโรไวรัส แอสโตรไวรัส และอะดีโนไวรัสสายพันธุ์ 40/41[1] แม้ว่าเชื้อโรตาไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและพบมากในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี แต่หลังจากมีการใช้วัคซีนอย่างกว้างขวางในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา ทำให้อัตราป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรตาไวรัสลดลงอย่างมาก[2-3] ในขณะที่เชื้อโนโรไวรัสกลับกลายเป็นเชื้อที่พบการระบาดมากขึ้นและปัจจุบันถือเป็นสาเหตุสำคัญของโรคระบบทางเดินอาหารในคนทั่วโลก[4]

โนโรไวรัสค้นพบจากการระบาดที่โรงเรียนประถมเมืองนอร์วอร์ค รัฐโอไฮโอ สหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2511[5] ต่อมาในปี พ.ศ. 2515 Kapikian และคณะ ตรวจพบอนุภาคไวรัสจากตัวอย่างอุจจาระผู้ป่วยด้วยเทคนิค immune electron microscopy และเรียกว่า “Norwalk virus” ซึ่งต่อมาได้รับการจัดให้อยู่ในกลุ่มโนโรไวรัส[6] องค์การอนามัยโลก (WHO) ประเมินว่าในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อประมาณ 685 ล้านรายและมีผู้เสียชีวิตราว 200,000 ราย โดยกว่า 125 ล้านรายมีความเกี่ยวข้องกับอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ[7-8] ปริมาณเชื้อไวรัสเพียง 10-100 อนุภาคสามารถทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันได้[9] อีกทั้งเชื้อนี้ยังทนทานต่อสิ่งแวดล้อมและน้ำยาฆ่าเชื้อทั่วไป เช่น คลอรีนและแอลกอฮอล์[10] รวมถึงมีการกลายพันธุ์และเกิด recombination ได้บ่อยทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำได้ง่าย[11] โดยทั่วไปการติดเชื้อในคนสุขภาพดีจะมีอาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองภายใน 1-3 วัน แต่ในเด็กเล็ก ผู้สูงอายุ และผู้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาจมีอาการรุนแรงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต[12] การระบาดส่วนใหญ่พบในสถานที่ปิดหรือชุมชนแออัด เช่น โรงพยาบาล สถานดูแลผู้สูงอายุ โรงเรียน และเรือสำราญ[13] ซึ่งส่งผลกระทบทั้งด้านสาธารณสุขและเศรษฐกิจทั่วโลก สำหรับประเทศไทยมีรายงานการพบเชื้อโนโรไวรัสเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในช่วงฤดูฝนและฤดูหนาว โดยสายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดคือ GII.4 ซึ่งพบเป็นสายพันธุ์ที่มีการระบาดสูงสุดทั่วโลก[14] อีกทั้งยังพบการระบาดซ้ำ ๆ ในโรงเรียนและสถานพยาบาล ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงความสามารถในการแพร่กระจายและการหมุนเวียนของโนโรไวรัสในชุมชน[15-16]

1.1 ลักษณะทางชีววิทยาและการจำแนกสายพันธุ์

โนโรไวรัสเป็นไวรัส RNA สายเดี่ยวชนิดบวก (single-stranded, positive-sense RNA; +ssRNA virus) จัดอยู่ใน family *Caliciviridae* มีอนุภาคขนาดเล็ก และมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 27-38 นาโนเมตร โครงสร้าง capsid มีลักษณะสมมาตรแบบ icosahedral และเป็นไวรัสที่ไม่มีเยื่อหุ้ม (non-enveloped virus) ทำให้เชื้อมีความคงทนต่อสิ่งแวดล้อมสูง สามารถทนต่ออุณหภูมิตั้งแต่ระดับเยือกแข็งไปจนถึง 60 องศาเซลเซียส รวมถึงทนต่อค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH 3-7) และสารฆ่าเชื้อบางชนิด[17-18]โครงสร้าง capsid ประกอบด้วยโปรตีนหลักสองชนิด ได้แก่ VP1 (major capsid protein) และ VP2 (minor capsid protein) โดย VP1 เป็นองค์ประกอบหลักของ capsid จัดเรียงเป็น dimer จำนวน 90 คู่ สร้างเป็นอนุภาค capsid ที่มีสมมาตรแบบ icosahedral[19] ส่วน VP2 มีปริมาณน้อยกว่า แต่มีบทบาทสำคัญในการคงสภาพโครงสร้าง capsid และอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการติดเชื้อในเซลล์โฮสต์[20] จีโนมของไวรัสมีความยาวประมาณ 7.5 กิโลเบส แบ่งออกเป็น 3 open reading frames (ORFs) ได้แก่ ORF1 ซึ่งถอดและแปลรหัสเป็น polyprotein ที่ถูกย่อยโดย viral protease ให้กลายเป็น non-structural proteins ได้แก่ NS1/2 (N-terminal), NS3 (helicase), NS4 (3A-like), NS5 (VPg), NS6 (protease) และ NS7 (RNA-dependent RNA polymerase; RdRp) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการจำลองตัวเองและการแปลรหัสของไวรัส[21] ORF2 ซึ่งถอดและแปลรหัสเป็นโปรตีน VP1 ซึ่งเป็นแอนติเจนหลักและเป็นเป้าหมายสำคัญของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน[19] และ ORF3 ซึ่งถอดและแปลรหัสเป็นโปรตีน VP2 ซึ่งมีบทบาทช่วยประกอบ capsid และเพิ่มความเสถียรของอนุภาคไวรัส[20] สำหรับโปรตีน VP1 มี 2 โดเมนสำคัญ ได้แก่ Shell (S) domain ซึ่งทำหน้าที่ปกป้องจีโนม RNA และ Protruding (P) domain ที่ยื่นออกมาจากผิว capsid โดย P domain แบ่งย่อยเป็น P1 และ P2 subdomains โดยเฉพาะ P2 subdomain ซึ่งมีความหลากหลายของกรดอะมิโนสูง และเป็นบริเวณสำคัญที่จับกับตัวรับบนเซลล์โฮสต์ ตลอดจนเกี่ยวข้องกับกลไกการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกัน[22]

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของไวรัสทำให้มีการจำแนกสายพันธุ์ด้วย 2 แนวทางหลัก ได้แก่

- Genotyping (VP1-based typing): อาศัยลำดับกรดอะมิโนของ VP1 เป็นเกณฑ์ ปัจจุบันมีการจำแนกออกเป็น 10 genogroups (GI-GX) และมากกว่า 50 genotypes ซึ่งตรวจพบได้ทั้งในคนและสัตว์ โดย genogroups ที่มีความสำคัญต่อการก่อโรคในคน ได้แก่ GI, GII, GIV, GVIII และ GIX นอกจากนี้ ยังมีรายงานการตรวจพบโนโรไวรัสในสัตว์หลายชนิด เช่น สุกร โค สุนัข แมว และหนู[23-28]
- P-typing (RdRp-based typing): อาศัยลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) โดยแบ่งออกเป็น P-groups และ P-types ปัจจุบันมีรายงานมากกว่า 60 P-types ที่พบในคน[23]

นอกจากนี้ ไวรัสยังสามารถเกิด recombination ระหว่างยีน capsid (VP1) และ polymerase (RdRp) ได้ ส่งผลให้เกิดสายพันธุ์ลูกผสม (recombinant strains) ซึ่งทำให้การเฝ้าระวังทางระบาดวิทยามีความซับซ้อนและเพิ่มความท้าทายต่อการพัฒนาวัคซีน[29] สายพันธุ์ที่มีความสำคัญที่สุดในการระบาดทั่วโลกคือ GII.4 genotype เนื่องจากสามารถก่อให้เกิดการระบาดใหญ่เป็นระยะ โดยมีการเกิด variants ใหม่ทุก 2-4 ปี เช่น US95/96, Farmington Hills 2002 และ Sydney 2012 ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมดังกล่าวช่วยให้ไวรัสสามารถหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันและก่อการระบาดซ้ำในหลายภูมิภาคทั่วโลก[30]

1.2 พยาธิกำเนิดและกลไกการเกิดโรค

การติดเชื้อโนโรไวรัสเกิดขึ้นเมื่ออนุภาคไวรัสเข้าสู่ร่างกายทางระบบทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่เกิดจากการบริโภคอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ เมื่อเข้าสู่ลำไส้เล็ก ไวรัสจะจับกับ histo-blood group antigens (HBGAs) บนผิวเซลล์เยื่อบุใน duodenum หรือ jejunum ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับ (receptor) หรือตัวรับร่วม (co-receptor) ของการติดเชื้อ ดังนั้น ความไวต่อการติดเชื้อจึงแตกต่างกันตามชนิดของ HBGAs ในแต่ละบุคคล เช่น ผู้ที่มียีน FUT2 (secretor-positive) มีความไวต่อการติดเชื้อมากกว่ากลุ่ม non-secretors ที่ไม่แสดงยีนดังกล่าว[31] เมื่อไวรัสจับกับ HBGAs แล้ว โปรตีน VP1 ซึ่งเป็น capsid หลักจะมีบทบาทในการนำไวรัสเข้าสู่เซลล์ผ่านกระบวนการ endocytosis จากนั้นจีโนม RNA ของไวรัสจะถูกปลดปล่อยเข้าสู่ไซโตพลาสซึมเพื่อเริ่มกระบวนการจำลองตัวเอง (replication cycle)[32]

จากงานวิจัยของ Troeger และคณะ ในปี พ.ศ. 2552 ที่ศึกษาในอาสาสมัครพบว่า การติดเชื้อโนโรไวรัสมีผลโดยตรงต่อโครงสร้างเยื่อบุลำไส้เล็ก โดยทำให้เกิด villous atrophy, crypt hyperplasia และการเปลี่ยนแปลงของ microvilli ส่งผลให้การดูดซึมสารอาหารผิดปกติ (malabsorption) และมีการหลั่งของเหลวในลำไส้เพิ่มขึ้น (hypersecretion) อันเป็นกลไกสำคัญของการเกิดอาการอุจจาระร่วง[33-34] นอกจากนี้ยังพบว่าไวรัสสามารถกระตุ้นให้ enteroendocrine cells หลั่ง serotonin ซึ่งอาจมีบทบาทในการเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้และกระตุ้นการอาเจียน แต่อย่างไรก็ตามกลไกดังกล่าวยังคงอยู่ในระดับสมมุติฐานและจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสกับการหลั่งสารสื่อประสาทชนิดนี้[35-36]

1.3 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อโนโรไวรัส

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมและกำจัดการติดเชื้อโนโรไวรัส โดยสามารถแบ่งออกเป็นสองระดับหลัก ได้แก่

1.3.1 ภูมิคุ้มกันจำเพาะ (Adaptive immunity) B cells มีความสามารถในการสร้าง neutralizing antibodies ที่จำเพาะต่อโปรตีน VP1 โดยเฉพาะบริเวณ P domain ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญของ neutralizing epitopes อย่างไรก็ตาม ภูมิคุ้มกันชนิดนี้มักมีระยะเวลาสั้นประมาณ 6-24 เดือน และส่วนใหญ่เป็น genotype-specific ทำให้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อจากสายพันธุ์อื่นได้ (cross-protection)[37-38]

1.3.2 ภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะ (Innate immunity) กลไกภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะ เช่น natural killer (NK) cells, interferons (IFNs) และ cytokines มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการติดเชื้อในระยะแรก แต่โนโรไวรัสสามารถสร้าง non-structural protein NS1 ที่ยับยั้งสัญญาณ interferon-mediated antiviral response ทำให้ไวรัสสามารถหลบเลี่ยงกลไกภูมิคุ้มกันนี้ได้[39-40]

ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือผู้ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ที่ติดเชื้อโนโรไวรัสอาจไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสออกไปได้ ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรัง (chronic infection) และมีการขับไวรัสออกมาในอุจจาระต่อเนื่องเป็นเวลาหลายเดือนถึงหลายปี[41]

1.4 ระบาดวิทยาและการกระจายสายพันธุ์ของโนโรไวรัส

โนโรไวรัสสามารถแพร่เชื้อได้หลายทาง โดยแพร่จากการบริโภคอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อน เช่น หอยนางรมดิบหรือผักที่ล้างไม่สะอาด ขณะเดียวกันการติดเชื้อจากคนสู่คนก็มีความสำคัญ โดยเฉพาะผู้ที่มีอาการอาเจียนหรือท้องเสียจะปล่อยไวรัสออกมาในปริมาณสูง ซึ่งอนุภาคของไวรัสเพียง 10-100 อนุภาคก็สามารถก่อโรคได้ อีกทั้งไวรัสยังคงอยู่บนพื้นผิวได้นานหลายวันถึงหลายสัปดาห์และทนต่อสารฆ่าเชื้อบางชนิด เช่น แอลกอฮอล์ คลอรีน รวมถึงทนต่อความร้อนระดับทั่วไป ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย ในอุจจาระของผู้ติดเชื้อโนโรไวรัสโดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและมีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง อาจพบปริมาณไวรัสสูงถึง 10^{11} genome copies ต่อกรัมของอุจจาระ ทำให้ยังคงสามารถแพร่เชื้อได้แม้หายจากอาการป่วยแล้ว[42] นอกจากนี้ผู้ติดเชื้อบางรายไม่แสดงอาการแต่ยังสามารถแพร่เชื้อไวรัสให้ผู้อื่นได้ ซึ่งกลุ่มเหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อการระบาด[9, 43-45]

โนโรไวรัสที่ก่อโรคในคนมีมากกว่า 30 genotypes โดยส่วนใหญ่จัดอยู่ใน genogroup I (GI) และ genogroup II (GII) ทั้งนี้ genogroup II โดยเฉพาะสายพันธุ์ GII.4 ถือเป็นสายพันธุ์หลักที่ก่อให้เกิดการระบาดทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง และมีการเกิด GII.4 variants ใหม่เป็นระยะ เช่น Hunter, Den Haag, New Orleans และ Sydney โดยแต่ละ variant สามารถแพร่ระบาดในระดับสูงและเข้ามาทดแทนสายพันธุ์เดิมได้[30, 46] แม้ GII.4 จะเป็นสายพันธุ์หลักที่พบการระบาดแต่สายพันธุ์อื่นก็พบมีการระบาดในบางช่วง เช่น สายพันธุ์ GII.17 Kawasaki พบการระบาดในเอเชียช่วงปี พ.ศ. 2557-2558[47] สายพันธุ์ recombinant GII.2[P16] ที่พบการระบาดในจีนและไทยช่วงปลายปี พ.ศ. 2559-2560[48-49] นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2558 มีการค้นพบสายพันธุ์ GII.4[P16] ซึ่งเป็น recombinant ระหว่าง VP1 จาก GII.4 Sydney และ polymerase GII.P16 และแพร่ระบาดแทนที่สายพันธุ์ GII.4 Sydney ในบางภูมิภาค[50] ในเชิงภูมิศาสตร์ สายพันธุ์ไวรัสมีการกระจายแตกต่างกันไป ในทวีปเอเชียสายพันธุ์ GII.4 พบการระบาดเป็นหลัก ส่วนสายพันธุ์ GII.17 Kawasaki เคยระบาดในจีนและญี่ปุ่น[51] ส่วนประเทศไทยพบการระบาดของสายพันธุ์ GII.4 มาอย่างต่อเนื่อง ก่อนมีการตรวจพบสายพันธุ์ recombinant GII.2[P16] ในเด็ก[49] ในยุโรปสายพันธุ์ GII.4 variants พบการระบาดทุก 2-3 ปี โดยเฉพาะในสถานดูแลผู้สูงอายุ[52-54] ส่วนในอเมริกาเหนือและใต้พบการระบาดของสายพันธุ์ GII.4 เป็นประจำ[55-56] และพบการระบาดของสายพันธุ์ GII.2[P16] เป็นหลักในทวีปแอฟริกา[57] นอกจากนี้ยังมีการรายงานการระบาดของสายพันธุ์ GII.4 จากน้ำดื่มและสุขาภิบาล[58]

1.5 การระบาดของโนโรไวรัสในประเทศไทย

สำหรับประเทศไทยการติดเชื้อโนโรไวรัสถูกระบุครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2543 จากผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลัน[59] หลังจากนั้นมีรายงานการระบาดในหลายพื้นที่ โดยเฉพาะในโรงเรียน ศูนย์เลี้ยงเด็ก และโรงพยาบาล ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2550 พบการระบาดของสายพันธุ์ GII.4, GII.6 และ GII.3 ในจังหวัดเชียงใหม่[60] ต่อมาในปี พ.ศ. 2550-2551 พบการระบาดของสายพันธุ์ GII.4 อย่างต่อเนื่องทั้งในกรุงเทพฯ และจังหวัดเชียงใหม่[14, 61-62] ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมา สายพันธุ์ GII.4 ยังคงเป็นสายพันธุ์หลักในการระบาดในหลายจังหวัด เช่น ภูเก็ต เชียงใหม่ และขอนแก่น เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับอาหารทะเลปนเปื้อนโดยเฉพาะหอยนางรม[63-65] อย่างไรก็ตามในช่วงปี พ.ศ. 2557-2558 มีรายงานการตรวจพบสายพันธุ์ GII.17 Kawasaki คล้ายกับที่พบในจีนและญี่ปุ่น[51, 66] และในปี พ.ศ. 2559-2560 มีการระบาดของสายพันธุ์ recombinant GII.2[P16] โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งมีแนวโน้มระบาดแทนที่สายพันธุ์ GII.4 ชั่วคราว[67]

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560-2561 พบการระบาดของสายพันธุ์ GII.4 กลับมาเป็นสายพันธุ์หลัก โดยเฉพาะสายพันธุ์ GII.4 Sydney และ recombinant GII.4[P16] ซึ่งตรวจพบในสถานดูแลผู้สูงอายุและโรงพยาบาล[68-69] ในปี พ.ศ. 2564-2565 มีรายงานการระบาดของสายพันธุ์ใหม่ในภาคตะวันออก ได้แก่ สายพันธุ์ GII.3[P25] ซึ่งตรวจพบครั้งแรกในประเทศไทย ขณะเดียวกันยังตรวจพบสายพันธุ์อื่น ๆ ได้แก่ GII.17[P17], GII.21[P21], GII.3[P12] และ GII.4[P31] ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่เคยมีรายงานมาก่อนและถูกตรวจพบร่วมในช่วงเวลาเดียวกัน[70-71] การระบาดส่วนใหญ่เป็นการระบาดเฉพาะในพื้นที่มากกว่าการแพร่กระจายเป็นวงกว้าง ดังนั้นสถานการณ์การระบาดของโนโรไวรัสในประเทศไทยมีความคล้ายกับการระบาดทั่วโลก กล่าวคือ สายพันธุ์ GII.4 พบการระบาดเป็นหลักและต่อเนื่อง ส่วนสายพันธุ์ใหม่ เช่น สายพันธุ์ GII.17 Kawasaki, GII.2[P16] หรือ GII.3[P25] พบการระบาดเป็นช่วง ๆ ก่อนที่สายพันธุ์ GII.4 variants หรือ recombinants จะกลับมาระบาดอีกครั้ง

1.6 การเพาะเลี้ยงโนโรไวรัส

การศึกษาโนโรไวรัสในห้องปฏิบัติการมีข้อจำกัดอย่างมาก เนื่องจากไวรัสชนิดนี้ไม่สามารถเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์เพาะเลี้ยงทั่วไป เช่น Vero หรือ HeLa cells เป็นต้น ทำให้นักวิจัยไม่สามารถผลิตไวรัสในปริมาณที่เพียงพอและสม่ำเสมอ จึงเป็นอุปสรรคในการศึกษากลไกการติดเชื้อ การทดสอบยาต้านไวรัส ตลอดจนการพัฒนาวัคซีนและเครื่องมือทางคลินิก[72] ทำให้

การตรวจวินิจฉัยและการศึกษาส่วนใหญ่ต้องอาศัยเทคนิคทางอณูชีววิทยา เช่น reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือ real-time RT-PCR เป็นหลัก[46] จากงานวิจัยของ Straub และคณะ ได้มีการพัฒนาระบบการเพาะเลี้ยงเซลล์ โดยมีการสร้างสภาพแวดล้อมที่ใกล้เคียงลำไส้ของมนุษย์ เพื่อช่วยในการเพิ่มจำนวนของไวรัส เช่น การใช้เซลล์ Int-407 และ Caco-2 ร่วมกับระบบการเพาะเลี้ยงแบบ 3D culture (rotating bioreactor, microcarrier beads) แต่อย่างไรก็ตาม วิธีการดังกล่าวยังไม่สามารถทำให้ไวรัสเพิ่มจำนวนได้อย่างมีนัยสำคัญ[73] ต่อมา Jones และคณะ รายงานว่าโนโรไวรัสสามารถติดเชื้อและเพิ่มจำนวนได้ใน Burkitt lymphoma B cell lines เช่น BJAB cells โดยมีแบคทีเรียในลำไส้เป็น cofactor ที่ช่วยในการติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มจำนวนยังไม่เสถียรและไม่สามารถผลิตไวรัสจำนวนมากได้[74] จากงานวิจัยของ Ettayebi และคณะ ที่ได้มีการพัฒนา Human Intestinal Enteroids (HIEs) จากสเต็มเซลล์เยื่อบุลำไส้มนุษย์ ซึ่งมีการแสดงออกของ HBGAs และตัวรับอื่น ๆ ที่ไวรัสใช้ในการเข้าเซลล์ งานวิจัยพบว่าโนโรไวรัสทั้งสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในมนุษย์เป็นครั้งคราว เช่น GI.1 และ GII.3 รวมถึงสายพันธุ์ที่มีศักยภาพในการก่อการระบาดในวงกว้าง เช่น GII.4 และ GII.17 สามารถติดเชื้อและจำลองตัวได้ในระบบ HIEs ซึ่งถือเป็นความก้าวหน้าสำคัญที่ช่วยในการศึกษากลไกการติดเชื้อและการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในสภาวะที่ใกล้เคียงกับเซลล์ที่มีการติดเชื้อจริง[75] นอกจากนี้ HIEs ยังถูกนำมาใช้ในการศึกษาความทนทานของโนโรไวรัสต่อสารฆ่าเชื้อ เช่น แอลกอฮอล์และคลอรีน[76] รวมถึงใช้เป็นแบบจำลองเพื่อประเมินความสามารถในการติดเชื้อและการจำลองตัวของโนโรไวรัสที่สกัดได้จากอาหารและสิ่งแวดล้อม เช่น ผัก ผลไม้ และน้ำทะเล ซึ่งช่วยยืนยันว่าเชื้อที่ตรวจพบยังคงมีศักยภาพในการติดเชื้อในมนุษย์ได้[77-78] ขณะเดียวกัน HIEs ยังถูกนำมาใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนและยาต้านไวรัส โดยช่วยให้การทดสอบการป้องกันหรือยับยั้งการติดเชื้อมีความใกล้เคียงกับสภาวะที่เกิดขึ้นจริงในลำไส้มนุษย์[79-80] อย่างไรก็ตาม แม้ระบบ HIEs จะเป็นแบบจำลองที่ใกล้เคียงการติดเชื้อโนโรไวรัสในมนุษย์มากที่สุด แต่ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากไม่สามารถรองรับการจำลองตัวของไวรัสได้ทุกสายพันธุ์ มีความซับซ้อน ต้นทุนสูง และขาดองค์ประกอบของระบบภูมิคุ้มกันและจุลชีพประจำถิ่นในลำไส้ จึงควรใช้ควบคู่กับแบบจำลองอื่นในการศึกษาและตีความผลการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น[75, 79-80]

2. การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การติดเชื้อโนโรไวรัสไม่สามารถแยกออกจากโรคทางเดินอาหารที่เกิดจากเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ได้จากอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียว ดังนั้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในการสอบสวนการระบาด[81] ซึ่งวิธีการตรวจหลักมีดังนี้

2.1 วิธีทางชีววิทยาระดับโมเลกุล (Molecular techniques) ปัจจุบันถือเป็น gold standard เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูง

2.1.1 วิธี Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) เป็นวิธีที่ใช้ตรวจหา RNA ของไวรัส โดยอาศัยการแปลงเป็น cDNA และขยายด้วย PCR สามารถจำแนกได้ถึงระดับ genogroup และในบางครั้งถึงระดับ genotype เหมาะสำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยรายบุคคลและการสอบสวนการระบาด[82]

2.1.2 วิธี Real-time RT-PCR (RT-qPCR) เป็นวิธีมาตรฐาน มีความไวสูงและให้ผลรวดเร็วกว่าวิธี RT-PCR แบบดั้งเดิม อีกทั้งยังสามารถวัดปริมาณไวรัสในตัวอย่างได้ด้วย[83-84]

2.2 วิธีทางอิมมูโนวิทยา (Immunological methods)

2.2.1 วิธี Enzyme immunoassay (EIA) / Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) เป็นวิธีที่สะดวกรวดเร็ว เหมาะสำหรับการตรวจคัดกรองตัวอย่างจำนวนมากในสถานการณ์ระบาด ความแม่นยำขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ที่ระบาดและคุณภาพของแอนติบอดีที่ใช้[85]

2.2.2 วิธี rapid test หรือ immunochromatographic test (ICT/lateral flow) เป็นวิธีที่นิยมเนื่องจากใช้งานง่ายและได้ผลภายใน 15-30 นาที แต่มีข้อจำกัดคือความไวต่ำ จึงมีการแนะนำให้ตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR[86]

2.3 วิธีการเพาะเลี้ยงโนโรไวรัสในระบบ Human Intestinal Enteroids (HIEs) เป็นเซลล์ที่พัฒนาจากสเต็มเซลล์เยื่อบุลำไส้มนุษย์ สามารถรองรับการติดเชื้อของโนโรไวรัสหลายสายพันธุ์ รวมถึงสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการระบาดเป็นหลัก โดยการเพาะเลี้ยงนี้เป็นการใช้ในงานวิจัยที่ศึกษาด้านกลไกการติดเชื้อ การทดสอบวัคซีน และยาต้านไวรัส แต่ยังไม่ใช่วิธีที่ใช้เพื่อตรวจหาการติดเชื้อในห้องปฏิบัติการทั่วไป[75]

2.4 การดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscopy, EM) เคยถูกใช้ในอดีตเพื่อดูอนุภาคไวรัสโดยตรง แต่มีข้อจำกัดด้านความไว ต้องใช้ตัวอย่างที่มีปริมาณไวรัสสูง และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ปัจจุบันวิธีนี้จึงจำกัดอยู่ในงานวิจัยไวรัสวิทยาพื้นฐาน การศึกษาลักษณะโครงสร้างของไวรัส หรือกรณีที่ไม่สามารถระบุเชื้อก่อโรคได้ด้วยวิธีมาตรฐาน หรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งจำเป็นต้องตรวจดูอนุภาคไวรัสโดยตรงเพื่อสนับสนุนการวิเคราะห์[4]

3. การศึกษาและพัฒนาวัคซีนโนโรไวรัส

ปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันโนโรไวรัสที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในทางคลินิก อย่างไรก็ตามได้มีการพัฒนาวัคซีนต้นแบบหลายชนิด โดยส่วนใหญ่เป็นวัคซีนชนิด virus-like particles (VLPs) ซึ่งอยู่ในระยะการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครมนุษย์ในบางประเทศ โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกาและยุโรป การพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันโรคนี้ยังเผชิญกับความท้าทายหลายประการ ได้แก่ ความหลากหลายทางพันธุกรรมของไวรัส การกลายพันธุ์อย่างต่อเนื่อง และภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติที่คงอยู่ไม่นาน ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อสามารถติดเชื้อซ้ำได้ภายใน 6-24 เดือน[87-88] ดังนั้นวัคซีนที่พัฒนาขึ้นจำเป็นต้องกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ครอบคลุมโนโรไวรัสหลายสายพันธุ์และคงอยู่ได้ในระยะยาว โดยในปัจจุบันได้มีการพัฒนาวัคซีนขึ้นหลายชนิด ได้แก่

3.1 วัคซีนชนิด Virus-Like Particles (VLPs) วัคซีนชนิดนี้ใช้โปรตีน VP1 ของโนโรไวรัสมาประกอบเป็นโครงสร้างคล้ายไวรัสที่ไม่ก่อโรค สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้งในระดับ systemic immunity (IgG) และ mucosal immunity (IgA)[19, 88] โดยวัคซีน HIL-214 (หรือ TAK-214) ของบริษัท Takeda เป็นวัคซีนชนิด bivalent VLPs ที่ประกอบด้วยสายพันธุ์ GI.1 และ GII.4 โดยวัคซีนนี้ได้ผ่านการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2b และแสดงให้เห็นว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์และช่วยลดความรุนแรงของอาการในอาสาสมัครจากการทดลองแบบ controlled human infection model (CHIM)[89] อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมของ Tan พบว่าการประเมินประสิทธิผลทางคลินิกของวัคซีนชนิด VLPs ในประชากรกลุ่มทารกและผู้ใหญ่ยังมีข้อจำกัดและยังไม่สามารถยืนยันการป้องกันโรคได้อย่างมีนัยสำคัญ[90]

3.2 วัคซีนชนิด Viral vector วัคซีนชนิดนี้ใช้ไวรัสพาหะในการนำยีน VP1 ของโนโรไวรัสเข้าสู่เซลล์ของโฮสต์ เพื่อให้เกิดการแสดงออกของแอนติเจนและกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยมีเป้าหมายสำคัญในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เยื่อบุทางเดินอาหาร ตัวอย่างของวัคซีนชนิดนี้คือ VXA-G1.1-NN ของบริษัท Vaxart ซึ่งใช้ adenovirus เป็นพาหะและพัฒนาในรูปแบบวัคซีนชนิดรับประทาน โดยผลการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 และ 1b พบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีชนิด IgA ในระบบทางเดินอาหารและลด viral shedding ได้อย่างมีนัยสำคัญ[91-92] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษา viral vectors ชนิดอื่น ๆ สำหรับใช้ในการพัฒนาวัคซีนโนโรไวรัส เช่น chimpanzee adenovirus (AdC68), vesicular stomatitis virus (VSV), vaccinia virus และ Sendai virus โดยงานวิจัยส่วนใหญ่อยู่ในระยะพรีคลินิก แต่ให้ผลลัพธ์ที่ดีในการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลอง[93-96]

3.3 วัคซีนชนิด mRNA วัคซีนชนิดนี้สามารถออกแบบให้เป็น multivalent vaccine ได้ เช่น บริษัท Moderna ได้พัฒนาวัคซีนโนโรไวรัสชนิด mRNA ได้แก่ mRNA-1403 ซึ่งเป็นวัคซีนชนิด trivalent ประกอบด้วย mRNA ที่เข้ารหัสโปรตีน VP1 ของโนโรไวรัสสายพันธุ์ GII.4, GI.3 และ GII.3 โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 พบว่ามีความปลอดภัยและสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนาวัคซีน mRNA-1405 ซึ่งเป็นวัคซีนชนิด pentavalent และยังอยู่ระหว่างการพัฒนา[97-98] อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2568 มีการพักการทดลองทางคลินิกของวัคซีนโนโรไวรัสชนิด mRNA เป็นการชั่วคราวโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) เพื่อตรวจสอบเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากวัคซีนชนิดนี้[99]

3.4 วัคซีนชนิด DNA วัคซีนชนิดนี้ยังอยู่ในระยะพรีคลินิก โดยใช้พลาสมิดที่เข้ารหัสโปรตีน VP1 ของโนโรไวรัสสายพันธุ์ GII.4 เป็นแอนติเจน การศึกษาในสัตว์ทดลอง เช่น หนู พบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นการสร้าง IgG ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการจับของไวรัส (blocking antibodies) รวมถึงการตอบสนองของ T cells ซึ่งบ่งชี้ถึงศักยภาพของวัคซีนชนิด DNA ในการพัฒนาต่อยอดเป็นวัคซีนป้องกันโนโรไวรัสในอนาคต[100]

3.5 วัคซีนชนิดอนุภาคย่อยและอนุพันธ์ VLP (P-particle) วัคซีนชนิดนี้นำเฉพาะโดเมน P ของโปรตีน VP1 ของโนโรไวรัสมาประกอบเป็นอนุภาคย่อยที่เรียกว่า P-particle ซึ่งมีเสถียรภาพสูงและสามารถแสดงตำแหน่งจับกับ HBGAs ได้โดยตรง การศึกษาระดับพรีคลินิกในสัตว์ทดลองพบว่า P-particle สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่ยับยั้งเชื้อไวรัสในการจับ

กับ HBGAs ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถเหนี่ยวนำการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในระดับใกล้เคียงกับวัคซีนชนิด VLPs[101-102]

แม้ว่าวัคซีนป้องกันโนโรไวรัสยังไม่ถูกนำมาใช้ในเชิงพาณิชย์ แต่ความก้าวหน้าจากหลายแพลตฟอร์ม โดยเฉพาะวัคซีนชนิด virus-like particles (VLPs), viral vector และ mRNA แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งแบบ systemic immunity ซึ่งมี IgG เป็นแอนติบอดีหลักและช่วยลดความรุนแรงของโรค และแบบ mucosal immunity ซึ่งมี IgA เป็นแอนติบอดีสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อบุลำไส้ อย่างไรก็ตาม หลักฐานทางคลินิกในปัจจุบันยังไม่สามารถแสดงการป้องกันการติดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์ อีกทั้งยังมีความท้าทายในการพัฒนาวัคซีนที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ครอบคลุมโนโรไวรัสหลากหลายสายพันธุ์และคงอยู่ได้ในระยะยาว หากการพัฒนาวัคซีนเหล่านี้ประสบความสำเร็จ จะเป็นก้าวสำคัญในการลดการเกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่เกิดจากโนโรไวรัสในอนาคตได้

4. บทสรุป

โนโรไวรัสยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก การแพร่เชื้ออย่างรวดเร็วและความหลากหลายสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเป็นอุปสรรคต่อการควบคุมโรค การตรวจวินิจฉัยด้วยเทคนิคระดับโมเลกุล โดยเฉพาะ RT-PCR มีบทบาทสำคัญในการเฝ้าระวังการระบาด ขณะเดียวกันความรู้ใหม่จากการศึกษาบทบาทของ HBGAs และการใช้ระบบเพาะเลี้ยง HIEs ได้เพิ่มพูนความรู้และความเข้าใจในกลไกของการติดเชื้อ แม้วัคซีนหลายแพลตฟอร์มยังอยู่ระหว่างการพัฒนา แต่ความก้าวหน้าดังกล่าวสะท้อนให้เห็นถึงศักยภาพในการสร้างมาตรการป้องกันที่ยั่งยืนในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, *et al.* Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. Lancet 2013; 382: 209-22.
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, *et al.* Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013. Clin Infect Dis 2016; 62: S96-105.
3. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. J Infect Dis 2017; 215: 1666-72.
4. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. Lancet 2018; 392: 175-86.
5. Adler JL, Zickl R. Winter vomiting disease. J Infect Dis 1969; 119: 668-73.
6. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. J Virol 1972; 10: 1075-81.
7. World Health Organization. Norovirus. [Internet]. Switzerland: WHO; 2025 [cited 2025 Aug 19]. Available from: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/norovirus.
8. Leasca S. This is the deadliest foodborne illness, according to the World Health Organization. [Internet]. USA: Food & Wine; 2025 Jan 5 [cited 2025 Aug 28]. Available from: https://www.foodandwine.com/most-viral-foodborne-illnesses-world-health-organization-8767812.
9. Teunis PF, Moe CL, Liu P, *et al.* Norwalk virus: how infectious is it? J Med Virol 2008; 80: 1468-76.
10. Cannon JL, Papafragkou E, Park GW, Osborne J, Jaykus LA, Vinjé J. Surrogates for the study of norovirus stability and inactivation in the environment: a comparison of murine norovirus and feline calicivirus. J Food Prot 2006; 69: 2761-5.
11. Parra GI, Squires RB, Karangwa CK, *et al*. Static and evolving norovirus genotypes: implications for epidemiology and immunity. PLoS Pathog 2017; 13: e1006136.

12. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, *et al.* Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. N Engl J Med 2013; 368: 1121-30.
13. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, *et al.* Norovirus disease in the United States. Emerg Infect Dis 2013; 19: 1198-205.
14. Kumthip K., Khamrin P., Maneekarn N. Molecular epidemiology and genotype distributions of noroviruses and sapoviruses in Thailand 2000-2016: a review. J Med Virol 2018; 90: 617-24.
15. The standard. The Department of Health has issued a warning to strengthen surveillance for norovirus during the festive season following the detection of 1,436 cases associated with a school sports day event. [Internet]. Thailand: The standard; 2024 [cited 2025 Dec 19]. Available from: https://thestandard.co/1436-cases-of-norovirus-reported/. (in Thai)
16. Sangsiriwut K, Thitanuwat B, Saita T, *et al.* Molecular Surveillance and Genotypic Distribution of Rotavirus A, Norovirus GI and GII in Bangkok Wastewater Treatment Plants During COVID-19 Phase in 2023, Thailand. Food Environ Virol 2025; 17: 53.
17. Green KY. Caliciviridae: The noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 582-608.
18. Tuladhar E, Hazeleger WC, Koopmans M, Zwietering MH, Beumer RR, Duizer E. Residual viral and bacterial contamination of surfaces after cleaning and disinfection. Appl Environ Microbiol 2012; 78: 7769-75. doi:10.1128/AEM.02144-12.
19. Prasad BV, Hardy ME, Dokland T, Bella J, Rossmann MG, Estes MK. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. Science 1999; 286: 287-90.
20. Vongpunsawad S, Prasad BV, Estes MK. Norwalk virus minor capsid protein VP2 associates within the VP1 shell domain. J Virol 2013; 87: 4818-25. doi: 10.1128/JVI.03508-12.
21. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. J Gen Virol 2014; 95: 278-91. doi:10.1099/vir.0.059634-0.
22. Tan M, Jiang X. Norovirus gastroenteritis, carbohydrate receptors, and animal models. PLoS Pathog 2010; 6: e1000983. doi: 10.1371/journal.ppat.1000983.
23. Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, *et al.* Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. J Gen Virol 2019; 100: 1393-406. doi:10.1099/jgv.0.001318.
24. Chao DY, Wei JY, Chang WF, Wang J, Wang LC. Detection of multiple genotypes of calicivirus Infection in asymptomatic swine in Taiwan. Zoonoses Public Health 2012; 59: 434-44.
25. Wang Y, Yue H, Tang C. Prevalence and complete genome of bovine norovirus with novel VP1 genotype in calves in China. Sci Rep 2019; 9: 12023.
26. Bodnar L, Lorusso E, Di Martino B, *et al.* Identification of a novel canine norovirus. Infect Genet Evol 2017; 52: 75-81.
27. Pinto P, Wang Q, Chen N, *et al.* Discovery and Genomic Characterization of Noroviruses from a Gastroenteritis Outbreak in Domestic Cats in the US. PLoS One 2012; 7: e32739.
28. Wobus CE, Peiper AM, McSweeney AM, *et al.* Murine Norovirus: Additional Protocols for Basic and Antiviral Studies. Curr Protoc. 2023; 3: e828.
29. Bull RA, Tanaka MM, White PA. Norovirus recombination. J Gen Virol 2007; 88: 3347-59. doi: 10.1099/vir.0.83321-0.
30. Siebenga JJ, Vennema H, Zheng D-P, *et al.* Norovirus illness is a global problem: Emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. J Infect Dis 2009; 200: 802-12. doi: 10.1086/605127.

31. Nordgren J, Svensson L. Genetic susceptibility to human norovirus infection: an update. Viruses 2019; 11: 226. doi: 10.3390/v11030226.
32. Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG, Green KY, Virgin HW. Advances in norovirus biology. Cell Host Microbe 2014; 15: 668-80. doi: 10.1016/j.chom.2014.05.015.
33. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, *et al.* Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. Gut 2009; 58: 1070-7. doi: 10.1136/gut.2008.160150.
34. Karst SM. Pathogenesis of noroviruses, emerging RNA viruses. Viruses 2010; 2: 748-81. doi: 10. 3390/v 2030748.
35. Hellysaz R , Neijd M , Vesikari T, Svensson L , Hagbom M. Viral Gastroenteritis: Sickness Symptoms and Behavioral Responses. mBio 2023; 14: e03567-22. doi: 10.1128/mbio.03567-22.
36. Cuvry A, Molineaux L , Gozalbo-Rovira R, *et al.* Human norovirus disturbs intestinal motility and transit time through its capsid proteins. PLoS Pathog 2024; 20: e1012710. doi: 10.1371/journal. ppat.1012710.
37. Lindesmith LC, McDaniel JR, Changela A, *et al.* Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. Immunity 2019; 50: 1530-41.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.007.
38. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. Emerg Infect Dis 2013; 19: 1260-7. doi: 10.3201/eid1908.130472.
39. Baldridge MT, Nice TJ, McCune BT, *et al.* Commensal microbes and interferon-λ determine persistence of enteric murine norovirus infection. Science 2015; 347: 266-9. doi: 10.1126/science. 1258025.
40. Lee S, Wilen CB, Orvedahl A, *et al.* Norovirus cell tropism is determined by combinatorial action of a viral non-structural protein and host cytokine. Cell Host Microbe 2017; 22: 449-459.e4.
41. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. N Engl J Med 2012; 367: 2126-32. doi: 10.1056/NEJMra1207742.
42. Chaimongkol N, Kim DY, Matsushima Y, *et al.* A Decade of Chronic Norovirus Infection Surveillance at the National Institutes of Health Clinical Research Center: Clinical Characteristics, Molecular Epidemiology, and Replication. J Infect Dis 2024; 231: 784-94.
43. Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. Gastroenterol Clin North Am 2006; 35: 275-90. doi: 10.1016/j.gtc.2006.03.001.
44. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. N Engl J Med 2009; 361: 1776-85. doi: 10.1056/NEJMra0804575.
45. Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS. Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. J Clin Microbiol 2007; 45: 3996-4005. doi: 10.1128/JCM.01516-07.
46. Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. J Clin Microbiol 2015; 53: 373-81. doi: 10.1128/JCM.01535-14.
47. Lu J, Sun L, Fang L, *et al.* Gastroenteritis outbreaks caused by norovirus GII.17, Guangdong Province, China, 2014-2015. Emerg Infect Dis 2015; 21: 1240-2. doi: 10.3201/eid2107.150226.
48. Ao Y, Wang J, Ling H, *et al.* Norovirus GII.P16/GII.2-associated gastroenteritis, China, 2016. Emerg Infect Dis 2017; 23: 1172-5. doi: 10.3201/eid2307.170034.
49. Kittigul L, Pombubpa K, Rupprom K, Thasiri J. Detection of norovirus recombinant GII.2[P16] strains in oysters in Thailand. Food Environ Virol 2022; 14: 59-68.

50. Cannon JL, Barclay L, Collins NR, *et al.* Genetic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States from 2013 to 2016 demonstrated emergence of novel GII.4 recombinant viruses. J Clin Microbiol 2017; 55: 2208-21.
51. Chan MCW, Hu Y, Chen H, *et al.* Global Spread of Norovirus GII.17 Kawasaki 308, 2014-2016. Emerg Infect Dis 2017; 23: 1359-1354. doi: 10.3201/eid2308.161138.
52. van Beek J, de Graaf M, Al-Hello H, *et al.* Molecular surveillance of norovirus, 2005-16: an epidemiologi cal analysis of data collected from the NoroNet network. Lancet Infect Dis 2018; 18: 545-53.
53. Chan MCW, Roy S, Bonifacio J, *et al.* Detection of Norovirus Variant GII.4 Hong Kong in Asia and Europe, 2017-2019. Emerg Infect Dis 2021; 27: 289-93.
54. Medici MC, Morelli A, Arcangeletti MC, *et al.* An outbreak of norovirus infection in an Italian residential-care facility for the elderly. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 97-100.
55. Vega E, Barclay L, Gregoricus N, Williams K, Lee D, Vinjé J. Novel surveillance network for norovirus gastroenteritis outbreaks, United States. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1389-95.
56. Ferreira MSR, Victoria M, Carvalho-Costa FA, *et al.* Surveillance of norovirus infections in the state of Rio De Janeiro, Brazil 2005-2008. J Med Virol 2010; 82: 1442-8. doi: 10.1002/jmv.21831.
57. Mabasa VV, van Zyl WB, Ismail A, Allam M, Taylor MB, Mans J. Multiple Novel Human Norovirus Recombinants Identified in Wastewater in Pretoria, South Africa by Next-Generation Sequencing. Viruses 2022; 14: 2732.
58. Mans J, Armah GE, Murray TY, Taylor MB. Norovirus epidemiology in Africa: A review. PLoS One 2016; 11: e0146280.
59. Hansman GS, Katayama K, Maneekarn N, *et al*. Genetic diversity of norovirus and sapovirus in hospitalized infants with sporadic cases of acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. J Clin Microbiol 2004; 42: 1305-7. doi: 10.1128/JCM.42.3.1305-1307.2004.
60. Thongprachum A, Khamrin P, Chan-It W, *et al.* Emergence of norovirus GII.4 2006a and 2006b variants in hospitalized children with acute gastroenteritis in Thailand. Clin Lab 2013; 59: 271-6.
61. Chaimongkol N, Khamrin P, Malasao R, *et al.* Molecular characterization of norovirus variants and genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in Thailand. J Med Virol 2014; 86: 1210-8.
62. Pongsuwanna Y, Tacharoenmuang R, Prapanpoj M, *et al.* Monthly Distribution of Norovirus and Sapovirus Causing Viral Gastroenteritis in Thailand. Jpn J Infect Dis 2017; 70: 84-6.
63. Bodhidatta L, Abente E, Neesanant P, *et al.* Molecular epidemiology and genotype distribution of noroviruses in children in Thailand from 2004 to 2010: A multi-site study. J med virol 2015; 87: 664-74.
64. Supadej K, Khamrin P, Kumthip K, *et al.* Wide variety of recombinant strains of norovirus GII in pediatric patients hospitalized with acute gastroenteritis in Thailand during 2005 to 2015. Infect Genet Evol 2017; 52: 44-51.
65. Kittigul L, Pombubpa K, Sukonthalux S, Rattanatham T, Utrarachkij F. Noroviruses in oysters from local markets and oyster farms in southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011; 42: 105-13.
66. Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, *et al.* Molecular characterization of norovirus GII.17 detected in healthy adult, intussusception patient, and acute gastroenteritis children in Thailand. Infect Genet Evol 2016; 44: 330-3.
67. Thanusuwannasak T Puenpa J, Chuchaona W, Vongpunsawad S , Poovorawan Y. Emergence of multiple norovirus strains in Thailand, 2015-2017. Infect Genet Evol 2018; 61: 108-12.

68. Chuchaona W, Chansaenroj J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Recombinant GII.Pe-GII.4 Norovirus, Thailand, 2017-2018. Emerg Infect Dis 2019; 25: 1612-4.
69. Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, *et al.* Changing Predominance of Norovirus Recombinant Strains GII.2[P16] to GII.4[P16] and GII.4[P31] in Thailand, 2017 to 2018. ASM 2022; 10: e00448-22.
70. Udompat P, Srimuang K, Doungngern P, *et al.* An unusual diarrheal outbreak in the community in Eastern Thailand caused by Norovirus GII.3[P25]. Virol J 2024; 21: 21.
71. Chuchaona W, Khongwichit S, Luang-On W, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Norovirus GII.3[P25] in Patients and Produce, Chanthaburi Province, Thailand, 2022. Emerg Infect Dis 2023; 29: 1067-70.
72. Duizer E, Schwab KJ, Neill FH, Atmar RL, Koopmans MP, Estes MK. Laboratory efforts to cultivate noroviruses. J Gen Virol 2004; 85: 79-87. doi: 10.1099/vir.0.19478-0.
73. Straub TM, Höner zu Bentrup K, Orosz-Coghlan P, *et al.* In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. Emerging Infectious Diseases 2007; 13: 396-403.
74. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, *et al.* Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. Science 2014; 346: 755-9.
75. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, *et al.* Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. Science 2016; 353: 1387-93.
76. Costantini V, Morantz EK, Browne H, *et al.* Human norovirus replication in human intestinal enteroids as model to evaluate virus inactivation. Emerging Infectious Diseases 2018; 24: 1453-64. doi.org/10.3201/eid2408.180126.
77. Desdouits M, Polo D, Mennec CL, *et al.* Use of Human Intestinal Enteroids to Evaluate Persistence of Infectious Human Norovirus in Seawater. Emerg Infect Dis 2022; 28: 1475-9.
78. Wales SQ, Kulka M, Keinard B, Ngo D, Papafragkou E. Use of Human Intestinal Enteroids for Recovery of Infectious Human Norovirus from Berries and Lettuce. Foods 2023; 12: 4286.
79. Estes MK, Ettayebi K, Tenge VR, *et al.* Human Norovirus Cultivation in Nontransformed Stem Cell-Derived Human Intestinal Enteroid Cultures: Success and Challenges. Viruses 2019; 11: 638.
80. Ettayebi K, Tenge VR, Cortes-Penfield NW, *et al.* New Insights and Enhanced Human Norovirus Cultivation in Human Intestinal Enteroids. mSphere 2021; 6: e01136-20. doi: 10.1128/mSphere. 01136-20.
81. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. J Clin Virol 2009; 44: 1-8.
82. Kageyama T, Kojima S, Shinohara M, *et al.* Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol 2003; 41: 1548-57.
83. Kroneman A, Vega E, Vennema H, *et al.* Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. Arch Virol 2013; 158: 2059-68.
84. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for Norovirus. [Internet]. USA: CDC; 2024 [cited 2025 Aug 19]. Available from: https://www.cdc.gov/norovirus/php/laboratories/index.html?
85. Costantini V, Grenz L, Fritzinger A, *et al.* Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. J Clin Microbiol 2010; 48: 2770-8.
86. Kumthip K, Khamrin P, Saikruang W, Supadej K, Ushijima H, Maneekarn N. Comparative Evaluation of Norovirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis by Rapid Immunochromatographic Test, RT-PCR and Real-time RT-PCR. Journal of Tropical Pediatrics 2017; 63: 468-75.

87. Lindesmith LC, Donaldson EF, Baric RS. Norovirus GII.4 strain antigenic variation. J Virol 2010; 85: 231-42.
88. Debbink K, Lindesmith LC, Baric RS. The state of norovirus vaccines. Clin Infect Dis 2014; 58: 1746-52.
89. Atmar RL, Bernstein DI, Lyon GM, *et al.* Serological correlates of protection against a GII.4 norovirus. Clin Vaccine Immunol 2015; 22: 923-9.
90. Tan M. The Impact of Norovirus on Children and Adolescents: Implications for Ongoing Vaccine Development. Curr Pediatr Rep 2025; 13: 21.
91. Kim L, Liebowitz D, Lin K, *et al.* Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. JCI Insight 2018; 3: e121077.
92. Flitter BA, Greco SN, Lester CL, *et al.* An oral norovirus vaccine tablet was safe and elicited mucosal immunity in older adults in a phase 1b clinical trial. Sci Transl Med 2025; 17: eads0556.
93. Jiang Y, Sun L, Qiao N, *et al.* A quadrivalent norovirus vaccine based on a chimpanzee adenovirus vector induces potent immunity in mice. Virol Sin 2024; 39: 675-84.
94. Ma Y, Li J. Vesicular Stomatitis Virus as a Vector To Deliver Virus-Like Particles of Human Norovirus: a New Vaccine Candidate against an Important Noncultivable Virus. J Virol 2011; 85: 2942-52.
95. Bai Y, Wu X, Shen Y, *et al.* Vaccinia Virus Vector Bivalent Norovirus Vaccine. Viruses 2025; 17: 237.
96. Samieipour Y, Wiegand M, Willner EM, *et al.* Replication-deficient Sendai virus expressing human norovirus capsid protein elicits robust NoV-specific antibody and T-cell responses in mice. Microbes Infect 2025; 27: 105412.
97. Schoofs T, Bollman BA, Mancini K, *et al.* 575. Safety and Immunogenicity of mRNA-1403, a Multivalent Norovirus mRNA Vaccine, in Healthy Adults: Interim Results of a Phase 1/2, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. Open Forum Infect Dis 2025; 12: ofae631.013. doi: 10.1093/ofid/ofae631.013.
98. Moderna, Inc. Norovirus vaccines (mRNA-1403 & mRNA-1405). [Internet]. USA: Moderna; 2023 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_downloads/program_detail/2023/09/Norovirus-09-13-23.pdf
99. Waldron J. Moderna norovirus vaccine on hold over case of Guillain-Barré syndrome. [Internet]. USA: Fierce Biotech; 2025 [cited 2025 Aug 19]. Available from: https://www.fiercebiotech.com/biotech/modernas-norovirus-vaccine-placed-fda-hold-over-case-guillain-barre
100. Kim NE, Kim MJ, Park BJ, *et al.* A DNA vaccine against GII.4 human norovirus VP1 induces blocking antibody production and T cell responses. Vaccine 2024; 42: 1392-400.
101. Tan M, Huang P, Xia M, *et al.* Norovirus P Particle, a Novel Platform for Vaccine Development and Antibody Production. J Virol 2010; 85: 753-64.
102. Tamminen K, Huhti L, Koho T, *et al.* A comparison of immunogenicity of norovirus GII-4 virus-like particles and P-particles. Immunology 2012; 135: 89-99.