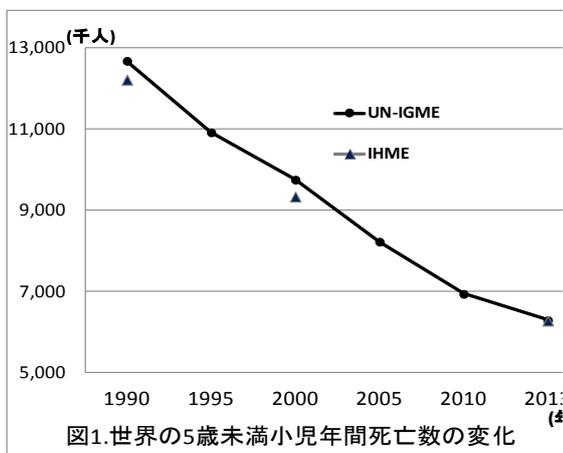


## I 世界の小児死亡の概要

世界の5歳未満小児の年間死亡数は2013年において630万人と推定されている<sup>1),2)</sup>。1990年の死亡数はUnited Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation(UN-IGME)の推計によれば1270万人<sup>1)</sup>、米ワシントン大学が中心のInstitute for Health Metrics and Evaluation(IHME)による推計では1220万人であったから<sup>2)</sup>、ここ四半世紀でほぼ半減したことになる(図1)。小児死亡率(1,000生出生あたりの5歳未満小児死亡数)をUN-IGMEによる推計でみると、1990年には90人/1,000生出生であったが、2013年には46人となった<sup>1)</sup>。5歳未満の小児死亡率を2015年までに1990年の3分の1に減らすことを目標に掲げたミレニアム開発目標(Millennium Development Goal, MDG)4は世界的には達成困難となったが、27か国(バングラデシュ、ネパール、タイ、スリランカなど)がMDG4を達成する可能性があるといわれている<sup>2)</sup>。



世界レベルの小児死亡推計は上記のUN-IGMEとIHMEが主に実施しているが、過去、両者の小児死亡推定数の差がとくに国レベルや疾患別で大きく、国際及び国レベルの保健政策策定者にとって混乱を招いていた。UN-IGMEは死亡数を過大に推計していた可能性がある一方<sup>3)</sup>、IHMEは推定に使った調査データが不十分という指摘があった<sup>4)</sup>。しかし、本質的な問題は、推計の基礎となる出生や死亡登録が不完全な開発途上国が多いことである。そのため、世帯レベルの健康に関する抽出型の人口保健調査(Demographic Health

Survey, DHS)やUNICEFによるMICS(Multiple Indicator Cluster Surveys、複数指数クラスター調査)、国勢調査によって収集されたデータから国全体の死亡推計せざるを得ない<sup>5),6)</sup>。最近が開発途上国における健康や死亡に関する調査数の増加や統計処理の精緻化により、推計精度が上がってきているが、推計実施機関が各々の推定方法を公開し、透明性、信頼性を高めることが政策への有効活用のために重要である<sup>7-11)</sup>。

小児死亡の地域格差はまだ大きく、中・低所得国の小児死亡率は2013年でも76人/1,000生出生と高所得国の12倍である。とくにサハラ以南のアフリカは92人/1,000生出生と高く<sup>2)</sup>、マラリアとHIV感染症による小児死亡の90%以上が起きている<sup>1)</sup>。国内の小児死亡格差についても今なお大きい。貧困層と富裕層の小児死亡格差は、その格差が広がった1990年代に比べ<sup>12)</sup>、2000年以降、縮小傾向がみられる<sup>13)</sup>。2000年以降の小児死亡の年次平均減少率は、貧困層で4.4%と富裕層の2.1%よりも大きかった<sup>13)</sup>。

## II 開発途上国における小児死亡の変遷

開発途上国における小児死亡の減少の要因を年代ごとに整理すると以下ようになる(表1)。

表1. 小児死亡減少の年代別の主な促進要因、阻止要因

	小児死亡減少促進要因	阻止要因
1960-70年代	社会経済発展、保健医療の向上	病院ケアへの偏重
1980年代	PHC、予防接種、ORS、家族計画の普及	構造調整、自己負担
1990年代	ORS、後半IMCIの開始	HIV感染症、紛争
2000年以降	MDG、援助急増、母親の教育レベル向上	援助のアンバランス

1960年から70年代は、主に社会経済発展や保健医療の全般的な向上が小児死亡の減少を促進した。予防接種拡大プログラム(Expanded Programme on Immunization, EPI)は1974年に開始されたものの、70年代前期、中期はまだ病院での臨床ケアへの偏重が強く、プライマリヘルスケア(PHC)やコミュニティヘルスへの取り組みは十分でなかった。1980年代に入ると、構造調整下での医療費自己負担の増加などの影響で小児死亡減少が鈍化した時期や地域もあったが<sup>14),15)</sup>、

PHC の進展とともに、EPI、下痢症による脱水症状に対する経口補液 (ORS)、家族計画が多くの地域で普及し、小児死亡の減少が継続した。ただ、アフリカのガンビアや旧ザイールからの報告にみられるように、予防接種によって麻疹や百日咳による死亡が、ORS によって下痢症からの脱水症による死亡が予防されたとしても、当時、有効な対策が限られていたマラリアや肺炎など、他の主な小児疾患により死亡するという置換現象も少なくなかった<sup>16)・18)</sup>。

1990 年代になると、サハラ以南アフリカの多くの国で小児死亡の再増加がみられるようになった<sup>19)</sup>。とくに HIV 感染症率が高かった東部および南部アフリカ地域で顕著であり<sup>20)</sup>、コンゴ (旧ザイール) などの紛争地域でも、強制移住、水衛生状態の悪い密集状態、食糧不足により、栄養失調や下痢症をはじめとする感染症が蔓延し、小児死亡が増加した<sup>21)</sup>。

2000 年代に入り、開発途上国の貧困層における小児死亡の減少が一気に加速した。それに貢献しているのが、MDG の一つとして小児死亡減少が取り上げられたこと、それに呼応した 2000 年以降の保健分野への援助の顕著な増加である<sup>2)</sup>。2000 年代、世界エイズ・結核・マラリア対策基金 (グローバルファンド) 等の設立により、保健医療分野への援助資金額は 1990 年代に比べ約 3 倍に増え<sup>22)</sup>、とくにマラリア、HIV/エイズ、結核など貧困層の小児にとって罹患、死亡率が高い感染症に対する対策が進展した。たとえば、グローバルファンドを通して、マラリア対策における長期持続殺虫剤浸透蚊帳 (long lasting insecticidal nets, LLIN) による予防、迅速診断キットによる診断、アルテミシニン誘導体多剤併用療法 (artemisinin-based combination therapy, ACT) による治療や HIV/エイズ対策における母子感染予防や小児 HIV 感染児に対する ARV 治療が拡大している<sup>23)</sup>。EPI では、GAVI アライアンスを通じたインフルエンザ桿菌 type b(Hib) ワクチンや肺炎球菌結合型ワクチン (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV) の導入が開発途上国でも進んでいる。さらに、サハラ以南アフリカ諸国に関しては、1990 年代からの女子就学率の上昇により母親の教育レベルが 2000 年代向上したこと<sup>24)</sup>、予防接種等の小児保健サービスだけでなく、

妊産婦ケアや施設分娩など母性保健サービスも含む母子保健サービスの普及が社会経済発展以上に小児死亡減少に貢献したと推測されている<sup>25)・26)</sup>。

開発途上国では新生児期以後の死亡の減少が大きい一方、新生児死亡はあまり減少していないため、5 歳未満小児死亡のなかで新生児死亡の割合が増え、現在 44%である<sup>27)</sup>。新生児期以降の死亡原因では、肺炎、下痢症、マラリアが依然多いものの、絶対数では減少している。栄養失調が小児死亡の約半数に関与すると推定されている<sup>27)</sup>。感染症による死亡の減少とともに、非感染性疾患 (Non-communicable diseases, NCD)、なかでも溺死や交通事故など不慮の事故が小児死亡に占める割合が次第に増えつつある。不慮の事故による死亡は 5 歳未満の死亡の 5%を占めるにすぎないが、1 歳から 4 歳に限ると 13.5%となる<sup>28)</sup>。不慮の事故が 1 歳から 4 歳の死亡原因の 1/3 を占める先進国に比し、開発途上国における事故予防対策や救急医療の充実は、感染症対策よりも大幅に遅れている<sup>28)</sup>。

### Ⅲ 小児保健分野内での援助の偏重

下痢症、肺炎を含む急性呼吸器感染症 (ARI) による死亡は、1990 年代から減少傾向が続いているが、2000 年代に入り、ORS 利用率や細菌性が疑われる ARI に対する抗生剤の適切な処方率は停滞している<sup>29)</sup>。この背景には国際保健のなかの分野間のアジェンダ設定や優先順位付けの競合とともに、各分野への援助資金の分配も競合し<sup>30)</sup>、<sup>31)</sup>、小児保健分野への注目度や支援が後退していること、さらに小児保健のなかでもマラリアや HIV エイズに支援が偏り、下痢症や ARI に対する注目度や援助が減退していることがある<sup>32)・34)</sup>。

具体的に下痢症についてみると、ORS 利用率は 1995 年ごろから 40%前後で横ばいであり<sup>35)</sup>、現在推奨されている低浸透圧 ORS と亜鉛による治療も、下痢自体への治療効果があるにもかかわらず、利用率があまり上昇していない<sup>36)・37)</sup>。援助資金額は各疾病の死亡や罹患の大きさに比例する訳ではなく、5 歳未満の小児死亡原因のなかで HIV とマラリアは、下痢症による死亡よりも少ないにもかかわらず、より多額の資金を得ている<sup>38)・39)</sup>。2007 年から 2011 年まで、HIV エイズ分野は 650

億米ドル、マラリア分野は130億米ドルの資金援助を受けたが<sup>38)</sup>、下痢症対策に対する援助資金額のデータはなく、そのこと自体が優先度の低さを物語っている<sup>38), 40)</sup>。WHO、UNICEF、米国国際開発局 (USAID) からの下痢症対策に対する援助額に限ってみても1980年代中期の額に比べ、現在はその5-10%にすぎない<sup>40)</sup>。援助減退以外のORS利用率停滞の理由として、以前の下痢症対策、ARI対策、マラリア対策といった垂直型(縦割り)の対策から統合的小児疾患管理 (Integrated management of childhood illness, IMCI) に代表される統合型の対策へ移行したことも影響している。マラリア、栄養失調、ARI、下痢症、HIV感染症を含むIMCIは統合的な診療として重要であるが、下痢症に特化した診療、ORS利用の推進、そのための研修や広報活動が十分にできなくなり、IMCIのなかに埋没してしまった感がある<sup>41)-43)</sup>。

#### IV 開発途上国の小児ARIの動向

##### 1. 肺炎による死亡、罹患の変遷

肺炎をはじめとしたARIに対する対策は、下痢症と同様にその疾病規模に比べ注目度や援助額が小さく<sup>2), 44)</sup>、UNICEFやWHOは肺炎をThe Forgotten Killer of Children (忘れ去られた小児の死亡原因)と呼んでいる<sup>45)</sup>。それでも肺炎による世界の5歳未満小児死亡推定数は2000年の168万人から2013年の93.5万人まで年間減少率5%と、小児死亡全体の減少率4.4%よりも高い率で減少しており<sup>1)</sup>、その背景に関心が集まっている<sup>46)</sup>。肺炎の罹患率は図2に示すように、1996年には0.45エピソード/児・年<sup>47)</sup>であったが、2000年に0.32エピソード/児・年、2010年には0.24エピソード/児・年と減少している<sup>48)</sup>。

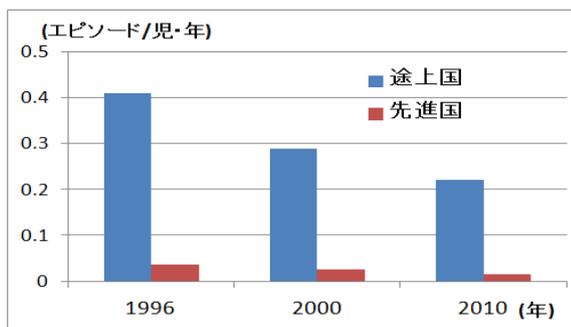


図2. 小児肺炎の罹患率(途上国、先進国)の変遷

##### 2. 小児の急性下気道感染症の病原体の変化

開発途上国における小児の急性下気道感染症 (acute lower respiratory infection, ALRI) は過去、細菌による割合が比較的高いと考えられ<sup>49), 50)</sup>、非チフス性サルモネラ菌<sup>51)</sup>や腸内細菌などのグラム陰性菌<sup>52), 53)</sup>が市中肺炎の起炎菌となる割合も比較的高かった。しかし、近年、細菌性が疑われる大葉性肺炎は減少し、喘鳴が主体でウイルス性の細気管支炎などが疑われるALRIが増加している<sup>54)</sup>。例えば、タンザニアやケニアにおけるARIに関する研究では、RSウイルスやインフルエンザウイルスなどウイルス性感染症が細菌性に比べてはるかに高かった<sup>55), 56)</sup>。ただ、細菌を同定するための適切な検体を採取しているかどうかには疑問が残る。また、南アフリカにおける出生コホート調査では、麻疹、百日咳ワクチンはもちろん、HibワクチンやPCVの接種率が高いにもかかわらず、ALRIの罹患率は比較的高く、また肺炎と診断された65%に喘鳴が認められ、ウイルス感染症の多さが示唆された<sup>57)</sup>。

開発途上国の小児ALRIにおける細菌性からウイルス性感染症への優位の変移は、近年のHibワクチンやPCVの普及も貢献している可能性は高い<sup>58)</sup>。さらに、ARI全般に対する抗生剤処方量の増加、早期化が細菌の同定を困難にするとともに、細菌性感染症自体を一時的にしろ減少させているかもしれない。実際、ARIにおける細菌性感染症の減少が疑われているにもかかわらず、ARIに対する抗生剤治療が開発途上国では増加している。先進国では適切な薬剤処方に関する意識が高まり、不適切な処方は減少しているが、とくに東欧諸国、フィリピンのような中所得国、アフリカでは、ウイルス性疑いの呼吸器感染症に対する抗生剤の処方率が近年、70%台まで上昇したという報告がある<sup>59)</sup>。

開発途上国の市中病院や診療所における肺炎の診断は、胸部X線撮影や正確な聴診が困難であることから、IMCIガイドラインでは多呼吸と陥没呼吸に基づくが、肺炎以外で同様の所見を呈する中等度以上のマラリアなどを肺炎と誤診する可能性があり、肺炎を過剰診断し、抗生剤による過剰治療を促している<sup>58)</sup>。一方、重症の肺炎や細気管支炎に関しては、抗生剤よりも酸素投与の方が低酸素血症の悪化による死亡を防止するためには有

用であるが、開発途上国では、抗生剤はあっても、酸素投与設備のない地方の病院は多い<sup>60)</sup>。

### 3. 開発途上国における PCV による影響

開発途上国でも Hib ワクチンだけでなく、PCV の接種率も上昇しているが、PCV 接種後の鼻咽頭微生物叢の変化に関する検討はまだ限定的である<sup>61)</sup>。先進国では PCV 導入後、肺炎球菌血清型の非 PCV 血清型への置換<sup>62),63)</sup>、肺炎球菌と拮抗関係にある黄色ブドウ球菌保有率の上昇に加え<sup>64)-66)</sup>、高処理大規模シーケンシング解析で嫌気性菌をはじめ多様な細菌の増加が認められ<sup>67)</sup>、PCV 接種による鼻咽頭微生物叢の大きな変動が示されている。開発途上国の小児は不衛生環境や数多い同胞との密集生活により、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌（無莢膜型も含む）の保有率が先進国に比べて高く<sup>61)</sup>、黄色ブドウ球菌も新生児期にとくに高いことから<sup>61)</sup>、PCV 接種によって起こる鼻咽頭微生物叢の変動も先進国とは異なる可能性がある。

PCV 導入後の侵襲性肺炎球菌感染症や肺炎の変動に関して先進国に比べ<sup>68)</sup>、途上国における治験でなく一般人口を対象にした検討は、南アフリカからの報告<sup>57,69)</sup>以外まだ少ない。米アラスカ州の先住民族地域では、PCV 導入後、侵襲性肺炎球菌感染症が一時減少した後、非 PCV 血清型肺炎球菌による侵襲性感染症が増えたが、とくに上水道のない家庭の小児で有意に増加し、手洗い不足の関与が推測されている<sup>70)</sup>。開発途上国は、このアラスカ州の先住民族地域以上に不十分な水衛生、人口密集、空気汚染など衛生環境が悪く、病原体への暴露機会、感染後の肺炎への進展、他児への伝播も多く、鼻咽頭の肺炎球菌保有率だけでなく、侵襲性肺炎球菌感染症も先進国に比べて多い<sup>71)</sup>。そのため、PCV による侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防効果は大きいですが、PCV 導入後、非 PCV 血清型への置換や菌交代現象、それら置換、交代した病原体（たとえば黄色ブドウ球菌）による感染症の増加が、衛生環境が良好で病原体暴露が比較的少ない先進国に比べ、より早期かつ顕著に出る可能性がある。よって、PCV 導入後、病原体変動を幅広くモニターするサーベイランスが本来なら開発途上国でこそ重要であるが、実現は容易でない。

### 4. ARI における環境、コミュニティの重要性

ARI に対する環境要因の関与は途上国ではとくに重要であり、たとえば、地方では薪から生じる煙の家屋内空気汚染に、母親に背負われた乳児はとくに料理中に曝され、多量の PM<sub>5</sub> や二酸化窒素を吸い込み、下気道の上皮損傷をきたし、肺炎を起こしやすくなる<sup>72),73)</sup>。そのため、肺炎で入院した子どもを治療したとしても、家庭での空気汚染、暴露をなくさない限り肺炎を反復する。肺炎自体も下気道にダメージを与えるため、途上国では肺炎で入院治療した後、HIV 感染など明らかな免疫不全がない子どもであっても、退院後、再度肺炎の発症、死亡例は多い<sup>74)-76)</sup>。

そのため、退院後の小児のフォローアップ、その家庭の環境改善や栄養改善をコミュニティレベルでコミュニティヘルスワーカーらが中心となって実施することが重要である。さらに、診療サービスへのアクセスや受診行動の改善が必要であり、それには診療施設までの距離だけでなく、交通の手段や費用、自費負担額、病気の認識、受診の意思決定者、診療施設に有資格スタッフが居る時間帯、スタッフの態度、医薬品の充足度など、多岐に亘る検討と改善を要する。

肺炎球菌をはじめワクチン予防可能疾患は重症感染症を起こし、致死率が高いため、臨床レベルが低い開発途上国では予防接種の意義は大きいですが、死亡率が減少してきている現在、ワクチンのような病原体特異的な予防だけでなく、水衛生や家屋内空気汚染の改善などの包括的な感染症予防、コミュニティヘルスの充実がより重要となっている。

## V 結語

5 歳未満の小児死亡の変遷、ARI の動向について、開発途上国に焦点をあてて、レビューした。

今後、Universal Health Coverage(UHC)がポスト MDG としてグローバルヘルスの重要なアジェンダになる。1978 年のアルマ・アタ宣言後、1980 年代の PHC の変容を省みて、UHC に関しても、そのテーマが、誰が中心となって如何に解釈され、政策や戦略が策定、実施されていくか、格差解消に繋がっているか、といった UHC の political economy を見据える視点を持ちつつ、小児保健に参画していくことが重要である。

## 文 献

- 1) Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430-40.
- 2) Wang H, Liddell CA, Coates MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 957-979.
- 3) Alkema L, You D. Child Mortality Estimation: A Comparison of UN IGME and IHME Estimates of Levels and Trends in Under-Five Mortality Rates and Deaths. *PLoS Med* 2012; 9(8): e1001288.
- 4) Diallo, A.H., Meda, N. Estimates of mortality in children younger than 5 years for Burkina Faso. *Lancet* 2010; 376 (9748): 1223-1224
- 5) Rajaratnam JK, Tran LN, Lopez AD et al. Measuring under-five mortality: validation of new low-cost methods. *PLoS Med* 2010; 7: e1000253.
- 6) Mathers C, Boerma T. Mortality Measurement Matters: Improving Data Collection and Estimation Methods for Child and Adult Mortality. *PLoS Med* 2010; 7(4): e1000265.
- 7) Wardlaw T. New estimates of global under-5 mortality. *Lancet* 2007; 370 : 1413.
- 8) Murray CJ, Laakso T, Shibuya K et al. Author reply to Wardlaw T. New estimates of global under-5 mortality. *Lancet* 2007 ; 370 : 1413-4.
- 9) Child Mortality Coordination Group. Tracking progress towards the Millennium Development Goals: reaching consensus on child mortality levels and trends. *Bull World Health Organ.* 2006 Mar;84(3):225-32.
- 10) Murray CJ. Towards good practice for health statistics: lessons from the Millennium Development Goal health indicators. *Lancet* 2007 ; 369 : 862–73.
- 11) Murray CJ, Laakso T, Shibuya K. et al. Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts for under-5 mortality to 2015. *Lancet* 2007; 370: 1040–54.
- 12) Moser KA, Leon DA, Gwatkin DR. How does progress towards the child mortality millennium development goal affect inequalities between the poorest and least poor? Analysis of Demographic and Health Survey data. *BMJ.* 2005;331(7526):1180–1182
- 13) Bendavid E. Changes in child mortality over time across the wealth gradient in less-developed countries. *Pediatrics* 2014; 134(6), Dec. 2014: 1-9
- 14) Lugalla JLP. The impact of structural adjustment policies on women's and children's health in Tanzania. *Review of African Political Economy* 1995; 22 (63): 43-53.
- 15) James C, Morris SS, Keith R et al. Impact on child mortality of removing user fees: Simulation model. *British Medical Journal* 2005; 331: 747–49.
- 16) Kasongo Project Team. Influence of measles vaccination on survival pattern of 7–35 month old children in Kasongo, Zaire. *Lancet* 1981 ; 317 : 764–767.
- 17) Chen LC. Primary health care in developing countries: overcoming operational, technical, and social barriers. *Lancet* 1986 ; 328 : 1260-65.
- 18) Greenwood BM, Greenwood AM, Tulloch BS, et al. Deaths in infancy and early childhood in a well vaccinated rural West African population. *Ann Trop Paediatr* 1987; 7:91-99.
- 19) Garenne M, Gakusi E. Health transitions in sub-Saharan Africa: overview of mortality trends in children under 5 years

- old (1950-2000). *Bull World Health Organ.* 2006 Jun;84(6):470-8.
- 20) Walker N, Schwartländer B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. *Lancet* 2002;
- 21) Houwelling T, Kunst AE, Moser K et al. Rising under-5 mortality in Africa. Who bears the brunt? *Trop Med Int Health* 2006 ; 11 : 1218-1227.
- 22) Ravishankar N, Gubbins P, Cooley RJ, et al. Financing of global health: tracking development assistance for health from 1990 to 2007. *Lancet* 2009; 373: 2113–24.
- 23) Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014 13; 384(9947):1005-70.
- 24) Gakidou E, Cowling K, Lozano R, et al. Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis. *Lancet* 2010;376:959–74.
- 25) Corsi DJ, Subramanian SV. Revisiting the discourse on accomplishing MDG-4. *International Journal of Epidemiology* 2013;42:648–653.
- 26) Barros AJD, Victora CG. Measuring Coverage in MNCH: Determining and Interpreting Inequalities in Coverage of Maternal, Newborn, and Child Health Interventions. *PLoS Med* 2013; 10(5): e1001390.
- 27) Black R, Victora C, Walker S, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–51.
- 28) Khan UR, Sengoelge M, Zia N, et al. Country level economic disparities in child injury mortality. *Arch Dis Child* 2015;100 (Suppl 1):s29–s33.
- 29) Countdown to 2015. Fulfilling the health Agenda for women and children: the 2014 report. Geneva: World Health Organization and United Nations Children’s Fund, 2014.
- 30) Shiffman J. Has donor prioritization of HIV/AIDS displaced aid for other health issues? *Health Policy and Planning* 2008; 23: 95–100.
- 31) Shiffman J. A social explanation for the rise and fall of global health issues. *Bull World Health Organ.* 2009 Aug; 87(8): 608-13.
- 32) Powell-Jackson T, Borghi J, Mueller DH, et al. Countdown to 2015: tracking donor assistance to maternal, newborn, and child health. *Lancet.* 2006; 368(9541): 1077-1087.
- 33) Pitt C, Greco G, Powell-Jackson T, et al. Countdown to 2015: assessment of official development assistance to maternal, newborn, and child health, 2003-08. *Lancet* 2010; 376(9751): 1485-96.
- 34) Hsu J, Pitt C, Greco G, et al. Countdown to 2015: changes in official development assistance to maternal, newborn, and child health in 2009-10, and assessment of progress since 2003. *Lancet* 2012; 380(9848): 1157-1168.
- 35) Bhutta ZA, Chopra M, Axelson H, et al. Countdown to 2015 decade report (2000–10): taking stock of maternal, newborn, and child survival. *Lancet* 2010;375:2032-44.
- 36) Winch PJ, Gilroy KE, Fischer Walker CL. Effect of HIV/AIDS and malaria on the context for introduction of zinc treatment and low-osmolarity ORS for childhood diarrhoea. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2008; 26: 1-11.
- 37) United Nations Children’s Fund. Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world’s poorest children, 2012. New York.
- 38) Unger CC, Salam SS, Sarker MSA, et al. Treating diarrhoeal disease in children under five: the global picture. *Archives of Diseases in Childhood* 2014; 99: 273-278.

- 39) Jenniskens F, Tiendrebeogo G, Coolen A, et al. How countries cope with competing demands and expectations: perspectives of different stakeholders on priority setting and resource allocation for health in the era of HIV and AIDS. *BMC Public Health* 2012; 12:1071.
- 40) Bump JB, Reich MR, Johnson AM. Diarrhoeal diseases and the global health agenda: measuring and changing priority. *Health Policy and Planning* 2013; 28, 11, 799-808.
- 41) WHO. The Analytic review of the Integrated Management of Childhood Illness Strategy (IMCI). 2003; Geneva.
- 42) Greco G, Powell-Jackson T, Borghi J, et al. Countdown to 2015: assessment of donor assistance to maternal, newborn, and child health between 2003 and 2006. *Lancet* 2008; 371: 1268-75.
- 43) Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, et al. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *Lancet* 2010; 376: 63-67.
- 44) Greenwood BM, Weber MW, Mulholland K. Childhood pneumonia - preventing the world's biggest killer of children. *Bull World Health Organ* 2007; 85 (7):502-503.
- 45) The United Nations Children's Fund/World Health Organization. Pneumonia: the forgotten killer of children. Geneva: UNICEF/WHO; 2006.
- 46) Fischer Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet* 2013; 381: 1405-16.
- 47) Murray CJL, Lopez AD. Global burden of disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1996.
- 48) Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health* 2013; 3: 010401.
- 49) Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:247-252.
- 50) Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;13:S454-62.
- 51) Graham SM, Walsh AL, Molyneux EM, et al. Clinical presentation of non-typhoidal Salmonella bacteraemia in Malawian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:310-4.
- 52) O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, et al. Importance of enteric bacteria as a cause of pneumonia, meningitis and septicemia among children in a rural community in The Gambia, west Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 122-28.
- 53) Utsunomiya Y, Ahmed K, Rikitomi N, et al. Isolation of pathogenic bacteria from induced sputum from hospitalized children with pneumonia in Bangladesh. *J Trop Pediatr*. 1998; 44: 338-341.
- 54) Brewster D. The failure of IMCI to recognise airways disease. *Paediatr Int Child Health*. 2015; 35(1): 3-4.
- 55) D'Acromont V, Kilowoko M, Kyungu E, et al. Beyond malaria - causes of fever in outpatient Tanzanian children. *N Engl J Med* 2014;370:809-817
- 56) Feikin DR, Njenga MK, Bigogo G, et al. Viral and bacterial causes of severe acute respiratory illness among children aged less than 5 years in a high malaria prevalence area of western Kenya, 2007-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e14-e19
- 57) le Roux DM, Myer L, Nicol MP, et al. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Glob Health* 2015; 3: 95-103.
- 58) Campbell H, Nair H. Child pneumonia at a

- time of epidemiological transition. *Lancet* 2015; e65-e66.
- 59) Holloway KA, Ivanovska V, Wagner AK et al. Prescribing for acute childhood infections in developing and transitional countries, 1990-2009. *Paediatr Int Child Health*. 2015; 35(1):5-13.
- 60) Duke T, Graham SM, Cherian MN, et al. Oxygen is an essential medicine: a call for international action. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1362-1368
- 61) Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and Other Respiratory Bacterial Pathogens in Low and Lower-Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e103293
- 62) Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962–1973.
- 63) Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* 2013; 10: e1001517.
- 64) Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. *JAMA* 2004; 292: 716–720.
- 65) Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363: 1871–1872.
- 66) van Gils EJM, Hak E, Veenhoven RH, et al. Effect of Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on *Staphylococcus aureus* Colonisation in a Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE* 2011; 6(6): e20229.
- 67) Biesbroek G, Wang X, Keijsers B, et al. Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Nasopharyngeal Microbiota in Healthy Children. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(2):201-210.
- 68) Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015; published online Feb 3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71081-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71081-3).
- 69) von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1889-99.
- 70) Wenger JD1, Zulz T, Bruden D, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Mar;29(3):251-6.
- 71) Scott JAG. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007; 25: 2398–405.
- 72) Smith KR, Mehta S. The burden of disease from indoor air pollution in developing countries: comparison of estimates. *Int J Hyg Env Health*. 2003;206:279–289.
- 73) Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, et al. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2008;86:390–398.
- 74) Snow RW, Howard SC, Mung'Ala-Odera V, English M, Molyneux CS, Waruiru C, et al., et al. Paediatric survival and re-admission risks following hospitalization on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 377-83
- 75) Moisi JC, Gatakaa H, Berkley JA, et al. Excess child mortality after discharge from hospital in Kilifi, Kenya: a retrospective

cohort analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89:725-732.

- 76) Wiens MO, Pawluk S, Kissoon N, et al. Pediatric Post-Discharge Mortality in Resource Poor Countries: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e66698.