流行性耳下腺炎の血清疫学的研究

第2報 ムンプスに対する集団免疫の生成機序に関する考察

Serologico-epidemiological Studies of Mumps

II. Considerations on the Mechanism of Development of Herd Immunity against Mumps

札幌医科大学衛生学教室（主任 金光正次教授）

北 和 男

Kazuo Kita

Department of Hygiene, Sapporo Medical College

(Director: Prof. M. Konamitsu)

まえがき

前報¹⁾で私は各種年齢集団のムンプスウイルス(MV)に対する血球凝集抑制(HI)抗体および補体結合(CF)抗体を測定し、年齢ならびに居住環境と各抗体の分布型との関係を観察した。本報ではこれについてムンプスの流行期および流行間期において両抗体を集団的に測定し、前報の成績と総合してムンプスに対する集団免疫の生成機序を血清学的に考察しようと試みた。

実験方法

1) 対象集団

a) ムンプスの流行に曝露された集団の血清

昭和30年秋札幌市内の某小学校第1学年の児童の間にムンプスの流行があり、61名の患者が発生した。この流行がほとんど終熄した時期に罹患率の高かった組と低かった組から患者を含め120名を選んで採血した。その際患者の採血は発病から2～4週の間おこなった。またこれと同じ時期に美瑛市においてもムンプスの小流行が発生したので、幼児および学童の患者15名から同じ間隔で採血した。

b) 流行期間の血清

ムンプスの流行のない時期に札幌市内小中学校生徒111名と、同市の某病院職員53名からそれぞれ8カ月および6カ月の間隔で2回採血し、これを流行期間の組血清とした。

2) 抗体測定法

前報と同様にHI抗体とV抗原に対するCF抗体を測定した。使用したウイルス抗原、抗体測定術式、各抗体

の表示法はすべて前報と同様である。

実験成績

(I) ムンプスの流行に曝露された集団の抗体上昇状況

1. 流行状況

上述の札幌市内小学校におけるムンプスの流行状況は第1表のごとくである。すなわち患者は9月下旬から散発し初め、11月下旬に至って急増したが、以後次第に減少し翌年1月に終熄した。流行の発生した第1学年にお

第1表 ムンプ発生状況

月/日	30/9 ~	15/10 ~	31/10 ~	15/11 ~	30/11 ~	15/12 ~	31/12 ~	15/1 ~	31/1 ~	計
発生数	1	1	5	5	30	14	3	0	2	61

第2表 組別罹患状況

	1組	2組	3組	4組	5組	6組	7組
罹患率	12/56	6/56	6/56	13/54	12/56	7/56	5/54
%	21.4	10.7	10.7	24.1	21.4	12.5	9.3

ける各組別罹患状況は第2表のごとくかなりの差があり、1, 4, 5組は罹患率が20%以上に達しているが2, 3, 6, 7組はこれに比べてかなり低く、すなわちこの成績からムンプスの発生にはかなりの組集積性が認められる。

2. 血清抗体の上昇状況

以上のごとくこの流行では組によつて罹患率がかなり異なるので、流行のほとんど終熄した12月下旬に罹患率

第3表 HI 抗体 (RDE 処理) の組別, 既往別分布状況

群	種 別	<16	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	合計	総計
多 発 群	発 病 者	1			2	2	6	1	2	2	2	2	20	62
	非 発 病	既往症(+)			4	4	4	1					13	
	既往症(-)	1	1	8	12	3	1	1	2				29	
稀 発 群	発 病 者					2	1						3	44
	非 発 病	既往症(+)			1	4	4	1	1				17	
	既往症(-)	2	5	3	3	8	1	2					24	

第4表 CF 抗体の組別既往別分布状況

群	種 別	< 8	8	16	32	64	128	256	512	合 計	総 計
多 発 群	発 病 者			1	1	1	7	5	4	19	63
	非 発 病	既往症(+)	1	3	4	4	2	1		15	
	既往症(-)	9	7	6	4	2	1			29	
稀 発 群	発 病 者	1					1		1	3	44
	非 発 病	既往症(+)	2	4	4	5	1	1		17	
	既往症(-)	13	1	4	3	2	1			24	

の高い4, 5組と低い6, 7組から罹患者を含めて合計107名の採血をおこない, HIおよびCF抗体を測定した。両集団を罹患者と非罹患者に分け, 後者をさらに過去におけるムンプスの既往症の有無によつて分別し, 各群の抗体を比較すると第3, 4表のごとくである。まずHI抗体(RDE処理)についてみると, 患者が多発した集団では罹患者の抗体はほとんど64~8,192倍を示し, 2,000倍以上に達した者も少なくない。これに比べて罹患者の低い集団の患者抗体は128~256倍で前者より一般に低い。次にこの際罹患者しなかつた者をみると, ムンプスの既往症を有する群の抗体は両集団とともに64~256倍の間に集積しているが, 既往症のない群の抗体は著しく低いものから患者に匹敵する高さのものまで広い領域にわたつて分布している。すなわち全般的傾向として患者の抗体は一般に高いが個体差が著しく, ムンプスの既往症を有し罹患者しなかつた群の抗体はこれによりやや低い個体差が少い。これに対して既往症がないに拘らず罹患者しなかつた群の抗体はさらに低い値の領域に分布するが, 個体差が著しく大きいといえる。次にCF抗体の分布をみるとHI抗体のそれとは明らかに異なっている。すなわち罹患者の高い集団の患者の抗体は比較的広い値に分布するが, 128~512倍付近に集積する傾

向があり, これは罹患者の低い集団においても同様である。また既往症を有し罹患者しなかつた群の抗体はこれよりもさらに低く, 抗体を検出しえない者も少くない。ここで注目されるのはこの群のCF抗体の分布がその集団の罹患者率によつて明らかに異なることである。すなわち患者の多発した集団では抗体の高さとともにその保有者の数が漸減し, 指数型に類似した分布をなしているが, 罹患者の少かつた集団では抗体を保有しない者と, 16~64倍付近の値を示す者の2群からなり, 抗体は2峰型の分布を示している。以上のごとく同じ集団および同じ群においても, HI抗体とCF抗体の分布は明らかに異なる特性を有することを認めた。

3. ムンプスに対するHIおよびCF抗体の分布の比較

前項の成績からムンプスの流行に曝露された集団においても, 罹患者の高さ, 罹患者および非罹患者によつて各抗体の分布が異なることを知つた。よつてこれに美瑛市の散発患者15名を加え, 各群ごとにHIおよびCF抗体の分布を比較すると第1図のごとくである。すなわち顕性発病者のHI抗体は 2^5 から 2^{13} にわたつて分布しているが, これは $2^7 \sim 2^8$ に強く集積する個体と, $2^{10} \sim 2^{13}$ に弱く集積する個体の2群に区別され, 全体とし

第1図 HI および CF 抗体の分布比較

て双峰性を思わせる分布をなしている。これらの患者はすべて定型的な耳下腺炎を主徴として発病し、いずれも発病後2~4週の間採血されている。したがって患者の条件および採血の時期からこの群のHI抗体は単峰型の分布を示すものと予想したが、このような異型の分布を得た。その原因として患者の年齢、性、臨床症状の重篤度、発病から採血までの日数の差を考え、これらの点について検討したがHI抗体の高さと上述の諸因子の間にはなんらの関係も認められなかった。これに対して同じ患者群のCF抗体は明らかに単峰型の分布をなし、特に2⁷以上に集積している。

次にムンプスの既往症を有し罹患しなかつた群についてみると、HI抗体は2⁶~2⁸に著しく集積している。前報では、流行期間におけるHI抗体はおよそ2⁷をモードとして分布することを知つたが、ムンプスの流行直後においてもこの群のHI抗体がこれと同じモードを有す

る分布を呈したことは興味深い。これに対してCF抗体は2⁵以下に集積する偏った分布をなし、前群と明瞭に区別される。ムンプスの既往症なくかつ罹患を免れた群は本症の感染に対して質的に異なる諸種の個体を含んでいると考えられる。すなわち過去において確実にムンプスの感染を受けず、さらに今回の流行においても未感染に終つた者、ムンプスの既往症は否定されるが今回の流行で不顕性感染を受けた者、および過去に不顕性感染を受けており、そのため今回の罹患を免れた者、すなわち免疫学的には前者の群に属する者である。本群にはこのような異質の個体が混在していると想像されるのでそのHI抗体の分布もきわめて不規則な型をなすものと予想したが、図にみるように2⁶をモードとする単峰型を示している。ただしその分布は前群に比べて明らかに低い値の方に偏るとともに、他方において患者の抗体に匹敵する高い値を示す者もみられ、上述した本群の構造の想定を裏付けている。これに対しCF抗体では明らかな双峰型を呈し、特に抗体を証明しない者が約40%を占めていることは、本群に相当数の未感染者が含まれていることを意味している。すなわちムンプスに対するこの群の免疫学的構造はCF抗体による方がはるかに明確である。最後に既往症に関係なく今回の流行の際罹患しなかつた群を総合すると、

HI抗体は2⁶をモードとし正規型に近い分布をなしているが、CF抗体では明らかに双峰性を示し、この分布型とそれぞれの峰に対するCF価が前報で観察した学童集団のCF抗体の分布ときわめてよく一致しているのが注目される。

4. ムンプスの流行間期におけるHI抗体およびCF抗体価の変動状況

前報で私はMVに対するHI抗体の分布型は集団の年齢と環境によって異なるが、小学学童以上の年齢では分布の型のいかに拘らずそのモードはほとんど一定であるという注目すべき事実を見出した。この成績はムンプスの流行のない時期の任意の時点で観察して得たものであるが、血清抗体の高さは時間の経過とともに変動するのは周知の事実であり、したがってこの現象の成因を解明するには上述のごとき静的相での観察とともに、動的相からの検討が必要である。以上の考案の下に私は既述

の流行例とは別個にムンプスの流行間期を選び、成人および小中学校生徒から6カ月及び8カ月の間隔で採取した組血清についてHIおよびCF抗体を測定した。あらためて述べるまでもなくこの集団にはこの期間にムンプスに罹患した者は1名もない。第2図はそれぞれの期間における各個体のHI抗体の変動を示したものである。

第2図 流行間期におけるHI抗体の変動

図にみるようにHI価の変動にはかなりの個体差があるが、集団的傾向として初めに近い抗体は上昇し、初めに高かった抗体は反対に低下している。図について抗体の集団変動に対する回帰式を求めると図に示すとき直線が得られ、これが基準線と交わる点に対応する横軸上の値はともに6.9となる。これは初回測定時の抗体が6.9より低かった者はこの期間に不顕性感染を受けて抗体が上昇し、これより高い抗体を有していた者は感染を免れた結果、時日の経過とともに抗体が低下したためと考えられる。この際抗体の集団変動の方向が上昇から下降に転換する点に対する横軸上の値、すなわちわれわれが提唱する集団感染指数 X 値が前報で観察したHI抗体分布のモード 2^7 にほとんど等しいことはきわめて興味深

い。

次にCF抗体の変動をみると第3図のごとくである。すなわち学童生徒の集団ではHI抗体の場合と同様にその変動にはかなりの個体差があるが、全般的傾向として初めに低い抗体は上昇し、初めに高かった抗体は低下している。しかし図にみるようにHI抗体に比べて低下の

第3図 流行間期におけるCF抗体の変動

傾向が著しく、8カ月後においては集団の50%が抗体を消失している。すなわちこの時期においては集団は抗体を保有しない者(2^3 未満)と抗体を保有する者(2^3 以上)の2群に分たれる。よつて図のごとく後者の群について前回と同様に抗体の集団の変動に対する回帰式を求めると図の回帰直線が得られ、これから集団感染指数は4.1となる。この値は前報に述べた都市学童のCF抗体の分布、および本報で観察した非罹患群のCF抗体分布の第2峰に対する抗体価4.0とほとんど等しい。なお成人集団のCF抗体の分布は前報に述べたごとく低い値に極端に偏っているために、その変動を観察することは不可能であるから省略した。

考 按

ムンプスが世界各地に常在するウイルス性感染症であり、しかも個体の感受性はきわめて高度であるに拘らずムンプス以外の他のウイルス性疾患、例えば麻疹、インフルエンザのごとく著明な流行をみることは比較的に少い。特に都会では学齢期以上の集団に大規模の流行をみることが稀であり、本邦での流行例^{9)・10)}もその大部分が小都市ないし村落に発生している。その理由として不顕性感染率がかなり大であること、また一度罹患すると強固な免疫を得ること、これと関連してMVの抗体構造が恒常性を保っていること、潜伏期の比較的長いことなどがあげられている。また田舎にしばしば高度の流行が発

生しやすいのは、MVの接触機会が少いために感受性者が蓄積し、1度濃厚な接触機会が与えられるとウイルスの伝播がきわめて容易なためと解されている。ムンプスの感染機序として直接接​​触を重視する者¹¹⁾もあるが、MVの性状、宿主への侵入門および排泄経路、排泄期間などを考えると、droplet nuclei による間接的感染の可能性も除外できない。本報の流行例において組別罹患率が著しく異なるのは、各組の感受性者の数とともに後者の因子が作用しているのではないと思われる。またこの成績から等しくムンプスの感染に曝露されても患者と非罹患患者では抗体分布が異なり、また非罹患患者の間でも既往における本病罹患の有無によって抗体分布の性状が異なることを知った。さらに流行間期における抗体価の集団的変動の特性と各集団の抗体分布のモードとの間に緊密な量的関係のあることを見出したが、これはムンプスの疫学においてきわめて重要な知見と思う。すなわちHI抗体ではおよそ 2^7 の値を中心として絶えず変動していることが見出され、これは換言すれば 2^6 以下の抗体を有する者は絶えずMVの不顕性感染を受けていることを示すものである。この意味で本報に述べたムンプスの既往症を有する非罹患患者群のHI抗体の分布はきわめて興味深い。すなわちその抗体が 2^7 付近に強く集積していることは、この集団の中でこれより低い抗体の保有者は今回の流行の際不顕性再感染を受けたと解される。またこの集団の抗体が患者に比べて一般に低いことから、顕性発病と不顕性感染では抗体の上昇態度が異なると考えられる。ムンプスに再感染発病がきわめて少いという経験的事実からすれば、この差は初感染と再感染の差異によるものと思われるが、同じ初感染においても顕性発病者と不顕性に終った者の間で抗体上昇が異なるか否かを判別することは容易でない。Henle¹²⁾等は後者の抗体上昇は前者のそれに匹敵すると述べているが、本報で観察したムンプスの既往症なく、しかも今回の流行で発病を免れた群の中には、当然多数の不顕性初感染者が含まれているはずである。しかしこの群のHI抗体は少数を除いては患者に比べて明らかに低く、Henleらの成績とはかなり異なるようである。

本報で注目されるのは患者群のHI抗体分布である。例数が比較的少いので決定的なことはいえないが、患者は年令、感染条件、発病より採血までの日数においておよそ等しい条件であるに拘らず多峰型の分布を示した。これが患者に本質的な型であるか否かは、今後例数を増して検討したい。

これに比べてCF抗体の分布はきわめて特性が鮮明で

ある。すなわち患者では著しく高い単峰型分布を示し、非罹患患者では明らかに低い。また後者においてもムンプスの既往症なく、罹患も免れた群では双峰型を呈し、既往症を有する群と明瞭に区別される。しかもその低い峰に対応する抗体価 2^4 が流行間期におけるCF抗体の集団の変動傾向が転換する点の値とよく一致することは、ムンプス感染者の一部の抗体がこの値に集積することを意味している。しかしCF抗体の分布がさらにもう一つの峰を有する点において、さきに述べたHI抗体とは本質的に異なっている。

以上の成績と前報で得た成績を総合すると、ムンプスに対する集団免疫の成立する機序は次のごとく考えられる。第4図は集団にムンプスが浸淫していく過程をHI抗体の出現推移によって現わしたものである。

第4図 HI抗体によるムンプスの
集団免疫成立機序

未感染集団(I)がMVの感染に曝露されるとともに抗体が上昇するが、浸淫の初期には未感染者のほかに既往の感染者、きわめて最近の感染者をも含んでいる。顕性患者の抗体は一般に著明に上昇するに対して、本報の成績によれば不顕性感染者の抗体はこれより低い。したがってこの時期の抗体は(II)のごとく、これを欠くものから著しく高い値にわたって広い領域に分布することになる。ムンプスの浸淫が進むにしたがい未感染者とともに最近の感染者が減少し、また上昇した抗体も時日の経過とともに低下する。しかしその値が 2^6 以下に低下すれば常在するMVの再感染を受けるが、ほとんどは不顕性感染に終るために抗体上昇度も低く 2^7 付近に止まるものが多い。したがってその抗体分布域が縮小するとともにこの値に集積した分布型を呈することになる。ムンプスの浸淫が完了すると集団のほとんどが遠い過去に初感染を受けたものとなるから抗体分布域もさらに縮小し、またその際の抗体値のパラッキを律するものは個体差のみとなるために、その分布は(III)のごとき正規型

を示すと考えられる。

これに比べてMV感染とCF抗体との関係は著しく複雑である。すなわちV抗原に対するCF抗体は比較的持続性に富むとはいえ、HI抗体に比べればはるかに持続性が短いことが知られている。したがってCF抗体の検出はMV感染の証明になるが、その逆は必ずしも成立しない。本報の成績においてCF抗体がこれを欠く者と2'に集積する者との2群よりなる双峰型の分布をなし、後者の値が流行間期におけるCF抗体の変動方向が転換する点の抗体価と一致することを認めた。しかしこれをもつて直ちにHI抗体の場合と同様に、CF抗体がMVの不顕性感染により2'を中心として絶えず変動していると考えすることはできない。何となれば等しく感染に曝露されたに拘らず、CF抗体をまったく証明しない者が集団の相当数を占めているからである。これがすべて真の未感染者であるか、あるいはなんらかの理由により再感染を受けてもCF抗体の上昇を示さない者であるかは明らかでない。最近羽田¹⁸⁾はMVの感染に曝露されても小児のCF抗体は過半数において上昇したが、成人では1名の上昇者もみなかったことより、その理由について推論している。私の成績においてもCF抗体が双峰型分布をなすのは学童集団に限られ、成人では指数型に類似した分布をなしているが、羽田の成績となんらかの関連があるように思われる。以上のごとくCF抗体については不明の点が少ないので、これによるムンプスの浸淫機序の考察は避けたい。

MVの感染に対するHIおよびCF抗体の意義については多くの研究^{8) 9) 13) -17)}があるが、従来はCF抗体の方に高い信頼性を認める者が多い^{13) 17) 18) 19)}。これは罹患の既往症、ムンプス患者との接触、中和抗体との相互関係から導かれた意見であるが^{13) 14) 22) 23)}、私はRDE処理をおこなった血清のHI抗体の分布とその集団の変動の間に密接な統計的関係のあることを知り、またこれがムンプスの疫学における経験的事実とよく適合することを認めた。この成績によればMVに対するいわゆる終生免疫は現象的なものであり、その本質は常在するウイルスの不顕性感染を反復することにより、抗体がおよそ一定の値に保持されるためと解され、これはRay²¹⁾らおよびHenle²⁰⁾らの見解と一致する。以上はあくまでもHI抗体のみを指標とした推論であるが、従来特異性が高いとされていたCF抗体に比べてHI抗体の方が統計的法則性を示し、しかもムンプスの疫学に関する経験事実とよく適合するのは注目すべきことを思う。

結 論

- 1) ムンプスの流行に曝露された集団について血清中のHIおよびCF(抗V)抗体を測定し、過去における本病の罹患ならびに今回の流行による罹患と、それぞれの抗体の集団の分布との関係を比較観察した。
- 2) ムンプスの流行間期における都市学童、成人集団のHIおよびCF抗体の集団の変動状況を観察し、流行間期においても常在するMVの不顕性感染を推定しうる成績を得た。
- 3) 前報および本報の成績から、ムンプスの終生免疫の成立機序に対し、再感染を支柱とする理論模型を設定し、考察を加えた。

拙筆に当り、終始御懇篤な御指導御援助ならびに御校閥を賜わつた金光教授に深謝するとともに、血清採取に御援助、御協力をいただいた小中学校の教官各位および被検者各位にお礼申しあげ、また教職員各位の御協力を感謝する。

本研究の要旨は第25回および26回日本衛生学会総会、ならびに第11回日本公衆衛生学会総会の席上において発表した。なお本研究は文部省科学研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 北：日本衛生学雑誌，
- 2) 金光 他：医学と生物学，26., 6, 227, 昭27.
- 3) 村田：満洲医学雑誌，34., 13, 昭15.
- 4) 遠藤：児科雑誌，43., 552, 昭17.
- 5) 小松崎：小児科臨床，5., 5, 41, 昭27.
- 6) 清水，他：小児科診療，16., 396, 昭28.
- 7) 中野 他：東海学校保健，1., 13, 昭30.
- 8) 芦原 他：日本公衛雑誌，3., 4, 35, 昭31.
- 9) 羽田：東京医事新誌，73., 4, 昭31.
- 10) 辻：日本衛生学雑誌，12., 2, 昭32.
- 11) Habel, K.: Amr. J. Med. Sci. 209., 75, 1945
- 12) Henle, G. et al.: J. Exp. Med. 88., 133, 1948
- 13) Henle, G. et al.: J. Immunol. 66., 535, 579, 1951.
- 14) Bashe, W. J. et al.: J. Immunol. 71., 76, 1953.
- 15) 北山，他：VIRUS. 3., 1, 1953.
- 16) 甲野，他：東京医事新誌，72., 11, 昭30.
- 17) Maris, E. P. et al.: J. Exp. Med. 84., 323, 1946.
- 18) Sohler, R. & Arimberger-Esser, I.: Ann. I. Inst. Pasteur. 82., 168, 1952.
- 19) Siegert, R. & Haussmann, H. G.: Z. Hyg. &

- Inf. Krh. 137., 92, 1953.
- 20) Henle, G. et al. : Pediatrics. 1., 593, 1948.
- 21) Ray, B. G. & Swain, R. H. A. : Brit. J. Exp. Path. 34., 501, 1953.
- 22) Feller, A. E. & Jordan, W. S. : J. Lab. Clin. Med. 36., 360, 1950.
- 23) Habel, K. : Amer. J. Hyg. 54., 295, 1951,
(受付 : 1958 年 1 月 1 日)
-