— 原 著 —

タイ国住民のサイトメガロウィルスおよび 単純ヘルペスウィルス (type 1 and 2) に関する血清疫学調査

山田 光雄

日本医科大学第2産婦人科学教室(主任: 鈴木正勝教授)
(指導: 室岡 一教授)
日本医科大学微生物学免疫学教室(指導: 山地幸雄教授)

A seroepidemiological study of cytomegalovirus and herpes simplex virus (type 1 and 2) in Thailand

Mitsuo Yamada

The Second Department of Obstetrics and Gynecology
(Director: Prof. Masakatsu Suzumura),
Nippon Medical School

Sera from 834 persons aged 0~68 years including cord bloods were collected in 1977~1979 at different areas in Thailand by Society for Medical Research in South East Asia, Nippon Medical School. These sera were examined by micro complement-fixation (CF) test for antibodies to cytomegalovirus (CMV) and by micro neutralization (NT) test for antibodies to herpes simplex virus (HSV) type 1 & 2. However, NT antibody titers were analyzed by using the II/I index in order to determine the type of HSV antibodies, because there is cross-reaction between type 1 & 2 viruses.

(1) Age related CMV antibody positive percentages were 79.2% of all samples, 91.1% in cord bloods, 46.7% at the age of 7~11 months old, 74.1% of 7~8 years old, 75.3~85.9% up to 30 years old, 95.5% of older than 31 years.

(2) Comparing the age related CMV antibody positive rates of different areas, it was recognized that all sera from the 5~63 years old of a hill tribe village had the positive antibodies, and the antibody positive rate apparently decreased in accordance with the advance of urbanization of the areas especially among adults.

Sera with high titers of the antibody were found in all age groups in Bangkok, which suggested dense infection within small groups of low socio-economic status.

(3) In 33 paired serum samples from mother and newborn (cord blood), CMV antibody status corresponded well, each other. However, the antibody positive rate in mothers was higher than that of average adults. This suggested that latently infected CMV in the female was reactivated during pregnancy.

(4) Analysis with II/I index showed that HSV antibody was contained in 62.7% of all samples, 87.5% in cord bloods, 5.9% at the age of 0~6 months old, 52.6% of 3~4 years old, 52.6~63.2% up to 20 years old, and 70.8% of 21~25 years old.

Increase of HSV seronegative young adults has recently attracted attention in the developed countries, but this tendency was not yet recognized in Thailand.

(5) By using the II/I index, NT antibody to type 1 was found in about 10% of children below 2 years old and about 50% of 3~10 years old. On the contrary, type 2 antibody was found in 10% of 3~20 years, and 18% of over 21 years old.

(6) Although antibody status by age was somewhat different in different geographical areas, primary infection of HSV was supposed to occur in higher ages in Bangkok compared to another rural areas.

(7) Thirty-three pairs of sera from mother and newborn were analysed with II/I index. Type 1 antibody was found in both samples of 21 pairs, and 4 pairs were antibody negative. In 8 pairs, mother and newborn antibodies were not identified as same type, but the difference of NT antibody titers between mother and newborn were less than 2 times, except 2 pairs.

Key words : antibodies, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1 & 2, infection, Thailand

緒言

ヘルペスウィルス群は自然界に広く分布して、哺乳動物を始めトリ、カエルなどにも寄生し、現在まで60種以上のヘルペスウィルスが発見されているが¹⁾、このうちヒトを宿主とするものは、サイトメガロウィルス (CMV)、単純ヘルペスウィルス1型 (HSV-type 1) および2型 (HSV-type 2)、水痘-帯状ヘルペスウィルス、EBウィルスの5種類が知られており、宿主と共存して永続的に生存する。しかし、初感染は水痘の場合を除けば普通不顕性に終わり、顕性感染の場合も一般に軽症である。すなわち、正常な宿主に対しては大部分が無症状感染 (silent infection) の形をとり、抗体が産生されるにもかかわらず潜伏感染 (latent infection) によってウィルスは体内に存続し、時に種々の誘因、例えば個体の抵抗性の低下などによって回帰発症 (recurrent disease) を起こす²⁾。

このヘルペスウィルス群のうち、CMV^{3~18)} および HSV^{19~30)} についての疫学調査に関して多数の報告があるが、調査年度や地域によってその報告結果は種々である。しかし、HSV では一般に世界的傾向として成人の初感染例が増加してきている³¹⁾。このことは、最近の成人の抗体保有率が年々低下傾向にあることと関連していると思われるが、特に妊娠可能年齢層での抗体陰性者の増加が問題となってきた。

CMV では、妊婦の初感染がほとんど不顕性感染で経過する反面、不顕性感染でも胎児感染が高率に生じるといわれている³²⁾。

また成人の抗体保有率の減少は、HSV でも二つの看過できない問題を提起している。その一つは、小児の初感染の場合は、不顕性感染が多く重症例は比較的少ないが、成人の初感染の場合案外重症例が多いことと、小児には見られないような多彩な病型を呈する点であり、また妊婦の初感染が流産の原因となる可能性も指摘されている³²⁾。もう一つは、未感染母体から新生児が受動免疫を持たない無防禦の状態で出産され

ることで、母児免疫のない新生児は致死感染を起こすことが多いという事実である³¹⁾。

さらに、HSV に関してのもう一つの問題点として、type 2 ウィルス感染がある。すでに1920年代に Lipschütz³³⁾ は、口唇ヘルペスと性器ヘルペスを臨床区別していたが、1967年ころから、HSVには生物学的性状や抗原性に多少差異のある二つの亜型 (type 1, 2) があることがわかり、type 1 は口唇ヘルペス、角膜ヘルペスなどを代表とする非性器性ヘルペス症に関連し、type 2 は性器ヘルペス症に関連することが判明してきた³⁴⁾。しかしこの type 1 virus と type 2 virus の間には強い抗原交叉があり、吉野ら³¹⁾によればウサギ免疫血清で交叉試験を行うと、その異型に対する中和抗体価は同型に対するその約1/4~1/8であるという。このために、血清中の抗体がいずれの type による抗体なのかを鑑別するための色々の criteria が考案されており、例えば pN (neutralizing potency)²⁷⁾、K (kinetics of neutralization)²⁵⁾、MA (multiplicity analysis)³⁵⁾、II/I index value^{28,29,36)} などがある。

ところで、CMV および HSV の浸淫状況に関して、欧米諸国や日本での詳細な調査報告はあるが^{3~30)}、東南アジア、特にタイ国での詳しい報告は少ない³⁷⁾。今回、著者は日本医科大学東南アジア医学研究会第11, 12, 13次調査団1977~'79、(団長 山地幸雄教授)により採取された臍帯血 (CB) を含めたタイ国内諸地域住民の血清について、CMV 抗体は微量補体結合 (CF) 反応³⁸⁾により、HSV 抗体は type 1 および type 2 virus による微量中和 (NT) 試験³⁹⁾により測定した。さらに、HSV については II/I index を用いた type 別感染の解析を行った。本論文においては、これらの血清疫学調査成績を述べ、さらに母児ペア血清についての所見を報告する。

実験材料および方法

1) ヒト血清：日本医大東南アジア医学研究会によ

Table 1 Serum samples tested for the study

Age of year	Geographical area and year of collection						Total
	K ^{a)} '77	M ^{b)} '77, '78	R ^{c)} '77, '78	CM ^{d)} '77~'79	CT ^{e)} '78	BK ^{f)} '78	
CB ^{g)}	0	0	0	33	0	23	56
0~4	0	0	1	2	0	65	68
5~9	11	11	11	61	8	42	144
10~14	21	13	23	129	3	25	214
15~19	0	18	9	53	30	1	111
20~29	4	26	26	96	9	13	174
30~39	3	6	12	7	0	3	31
40~68	8	12	13	3	0	0	36
Total	47	86	95	384	50	172	834

a) Karen (Hill Tribe) e) Central Thailand
b) Meo (") f) Bangkok area
c) Raming Tea plantation g) Cord blood
d) Chiang Mai area

って、1977~'79年にタイ国で採取されたヒト血清試料の834検体を用いた。供血者の居住地域および年令はTable 1に示した。すなわち、

i) Chiang Mai市の西約60 km, 海拔約1,000 mのPartmeek, 10th Villegge, Sopon, Mething Countyに居住する山岳民族, Karen族(K)。

ii) Chiang Mai市の北約100 km, 海拔約1,000 mのPapuchong Villegge およびその周辺に居住する山岳民族, Meo族(M)。

iii) Chiang Mai市の北約80 kmのChiang Dao郊外, 海拔約1,000 mのParng Huey TardにあるRaming茶栽培農園の従業員およびその家族(R)。

iv) Chiang Mai市の南約14 kmの水田地帯Sarapij VilleggeにあるChiang Mai Tobacco Co.の女子工員, Sarapij高校生徒, Chiang Mai大学病院外来患者および産科入院中の妊産婦, Chiang Mai市内のCheung DoiおよびSuan Dock両小中学校の生徒(CM)。

v) タイ国中央部Chainat, Chanthaburi, Nonthaburi, Phetchaburi, Phichit, Phitsanulok, Prachinburi, Saraburi, およびUthaitханиの住民(CT)。

vi) Siriraj Hospital, Mahidol大学, Bangkokの入院患者およびBangkok市民(BK)。

2) ウィルス: CMV補体結合反応には、帝京大学小児科ウィルス研究室より分与された、ヒト胎児肺細胞(HEL)継代AD-169株⁴⁰⁾で作成したCF抗原を用いた。

HSV-1(HF株)およびHSV-2(UW-268株)は、東大医科研吉野亀三郎教授より分与されたVero細胞継代株で、中和試験に用いたウィルス材料の感染価はいずれも約 5×10^5 TCID₅₀³⁹⁾/0.025 mlである。

3) 細胞培養: HEL細胞および教室保存のアフリカミドリザル腎由来株化Vero細胞の単層培養を用いた。培地はそれぞれビタミンを2倍量としたMEM-H [minimum essential medium Eagle (modified) with Hanks' salt (Flow Laboratories)], およびMEM-E [Eagle MEM Nissui ① (Nissui Seiyaku)]を用い、56°C 30分加熱コウシ血清(CS) (Flow Laboratories)を添加した。

HEL細胞の培養にはMEM-Eを用い、増殖にはCSを10%, 維持には2%添加した。

Vero細胞の増殖にはMEM-HにCSを10%添加し、維持にはMEM-EにCSを5%添加した。なお、中和試験用には重曹を1/2量としたMEM-Eに、CSを2%添加して用いた。

4) CMVの補体結合試験(CF): CDC (Center for Disease Control, U.S.A.)法⁴¹⁾の予研変法50%溶血マイクロ法³⁹⁾によった。96穴U型マイクロプレート(Linbro IS-MRC-96)上で、1:5希釈非働化被検血清より2倍階段希釈した希釈血清0.025 mlに、CF抗原4単位/0.025 ml, 補体5CH₅₀単位/0.05 mlを加えて混和した。4°C一夜静置後、室温に15分間放置し、感作赤血球(1.7%ヒツジ赤血球と至適溶血素希釈液の等量混合)0.05 mlを加え、37°C 60分加温してから、トレイ遠心機で1,000 rpm 3分間遠心

した。25% またはそれ以下の溶血を示す被検血清の最高希釈倍数を CF 抗体価とした。なお希釈液はすべて GVBS³⁸⁾†† を用いた。

5) HSV の中和試験 (NT) : Yang⁴²⁾ のマイクロプレート法の変法³⁹⁾ によった。96 穴平底マイクロプレート (3040 Microtest II, Falcon) の各穴に 100 TCID₅₀/0.05 ml のウィルスを入れ、ここにトランスファー・プレート上にて 1:5 希釈非働化被験血清より 2 倍階段希釈した希釈血清 0.025 ml を流下混和した。1 時間室温に放置後、5×10⁵/ml に調整した Vero 細胞浮遊液 0.025 ml を各穴に滴下し、5% CO₂ フラン器にて 37°C 4~5 日培養し、1:100 希釈ウィルス接種対照穴の半数に細胞変性効果 (CPE) がみられた時点で判定し、中和抗体価は ND₅₀⁴³⁾ で示した。なお希釈液はすべて 2% CS・MEM-E を用いた。

6) 血清抗体価の解析 : Rawls ら²⁸⁾ および Mc-

Donald ら²⁹⁾ による

$$\frac{\log_{10} \text{antibody titer to type 2}}{\log_{10} \text{antibody titer to type 1}} = \text{II/I index}$$

を求め、その値が 0.75 以下を type 1 感染、0.85 またはそれ以上を type 2 感染、0.75~0.84 を中間型 (intermediate) とみなした。なお抗体陽性率については χ^2 検定、抗体価平均値については Student's t-test による有意性の検定⁴⁴⁾を行った。

結果

1. CMV に対する抗体保有状況

1) CF 抗体価 5 倍以上を陽性とした場合の地域別年齢別の抗体価度数分布を **Table 2** に示した。全検体を集計すると **Fig. 1** の結果が得られた。すなわち CB を除く全検体の抗体陽性率は 77.73% (342/440) であった。CB では陽性率 91.07% (51/56) であった

Table 2 CF antibody level to CMV

Group	Age of year	No. of sera	CF titer							Antibody positive (≥5)		
			<5	5	10	20	40	80	≥160	No.	%	GM±σ _{n-1} ^{a)}
Meo (Hill Tribe)	5~9	3		1		2				3	100	12.57± 5.59
	10~14	8		3	2	2	1			8	100	10.94± 5.47
	15~19	8		4	2	1	1			8	100	9.20± 5.47
	20~29	14		3	9	2				14	100	9.53± 3.84
	30~63	7		2	2	3				7	100	11.02± 4.67
Raming Tea plantation	5~9	8	2	4	1	1				6	75.00	7.07± 4.48
	10~14	10	1	4	3	2				9	90.00	8.58± 4.44
	15~19	6		5	1					6	100	5.63± 3.32
	20~29	17	1	10	4	2				16	94.12	7.07± 4.15
	30~65	15		6	2	6	1			15	100	10.94± 5.21
Chiang Mai area	CB ^{b)}	33	5	5	12	9	2			28	84.85	12.23± 4.51
	0~4	1		1						1	100	5.00
	5~9	53	13	28	5	4	3			40	75.47	7.32± 4.86
	10~14	61	9	31	10	7	3	1		52	85.25	8.18± 5.14
	20~29	33	3	9	12	7	2			30	90.91	10.50± 4.70
Central Thailand	5~9	7	2	3	1		1			5	71.43	8.71± 6.16
	10~14	3	1			1				1	33.33	20.00
	15~19	30	6	7	5	10	2			24	80.00	12.23± 5.00
	20~29	8	3	1	2	1	1			5	62.50	13.20± 5.51
Bangkok area	CB ^{b)}	23	0	4	4	9	5	1		23	100	17.17± 5.47
	0~4	64	31	9	5	8	7	4		33	51.56	16.93± 6.55
	5~9	42	13	12	5	7	3	1	1	29	69.05	12.14± 6.55
	10~14	25	4	7	4	4	3	1	2	21	84.00	15.91± 7.85
	15~19	1		1						1	100	5.00
	20~29	13	9	1			2		1	4	30.77	33.64±10.42
	30~39	3		1		1		1		3	100	20.00±10.00

a) (Geometrical mean titer)±(standard deviation)

b) Cord blood

Fig. 1 Antibody status to CMV and HSV-1, 2 of Thai people

a) Geometrical mean titer of antibody positive sera

が、生後 7~11 カ月で 46.67% (7/15) と CB と比べて有意に低下 ($P < 0.01$) し、7~8 才では 7~11 カ月に比べて 74.14% (43/58) に上昇 ($P < 0.05$) した後、30 才までは 75.28~85.88% と、陽性率にあまり変動はないが、31 才以上では 30 才までと比べて 95.45% (21/22) と高い保有率 ($P < 0.05$) に至る。陽性血清の平均抗体価は、CB では 1:14.24、生後 7 カ月から 3~4 才までは 1:15.42~18.29 ($P < 0.01$) と CB より高かったが、以後 30 才までは 7 カ月~4 才と比べて 1:8.65~10.48 ($P < 0.01$) の間にあり、31 才以後には 5~30 才と比べて 1:13.91 ($P < 0.01$) となった。

2) 地域別年令別抗体保有状況を Fig. 2, 3 に示した。Fig. 2, Table 2 で抗体陽性率を比較すると、M では四つの年令層の全員が抗体を保有していた。R では 30 才以上は 5~9 才より高く ($P < 0.05$)、比較的高年令での抗体保有率の上昇がみられた。CM および CT では、CB も含めてそれぞれの各年令層間に有意の差は見られなかった。BK では CB は 0~4 才、5~9 才、15 才以上 ($P < 0.01$) および 10~14 才 ($P < 0.05$) より高く、また 10~14 才は 0~4 才、15 才以上 ($P < 0.01$) より高く、CB および 10~14 才で抗体陽性率の高いことがわかった。

各地域の 5 才以上の抗体陽性率は M (100%)、R (92.86%)、CM (83.00%)、CT (72.92%)、BK (69.05%) であり、これらを比較してみると、M は CM、CT、BK より高く ($P < 0.01$)、R は CT、BK より高く ($P < 0.01$)、CM は BK より高かった

($P < 0.01$)。CB については、CM と BK の間に有意差は認められなかった。

次いで Fig. 3 で各年令層の抗体陽性率の地域による差をみると、5~9 才および 10~14 才では各地域間に差はなかったが、15 才以上では CT は M および R より低く ($P < 0.01$)、BK は M、R、CM ($P < 0.01$) および CT ($P < 0.05$) より低かった。

すなわち都市化が進むに従い、抗体陽性率は低下する傾向がみられ、今回の調査成績に関する限りこの低下は特に成人層に著しかった、なお Fig. 2, 3 には陽性血清抗体価のうち、80 倍以上を high, 20~40 倍を moderate, 5~10 倍を low と分けて図示してある。

陽性血清の平均抗体価の年令による差を地域別に検討したところ (Fig. 2)、M、CT、BK では年令層間に有意差は認められなかった。R では 30 才以上の平均抗体価は 15~19 才より高かった ($P < 0.01$)。また、CM では CB は 0~9 才 ($P < 0.01$) および 10~14 才 ($P < 0.05$) より高く、20~29 才は 0~9 才より高かった ($P < 0.05$)。

次いで各年令層における地域間の陽性血清抗体価の差をみると (Fig. 3)、5~9 才では BK が CM より高く ($P < 0.05$)、10~14 才では M が CM より高く ($P < 0.01$)、15 才以上では BK が M より高く ($P < 0.01$)、CT は R より高かった ($P < 0.05$)。

3) Fig. 2 にみられるように、CM では CB と 20~29 才の成人との間に、抗体陽性率の有意差はみられないのに、BK では CB と 15 才以上の成人との間に有意差がみられる。その理由は、CM での検体は

Fig. 2 Percentage of population with CMV positive sera by age groups and areas
a) (No. of positive sera) / (No. of tested sera)

The antibody levels are designated as high, moderate, low.

□ : low, 5~10 ▨ : moderate, 20~40 ▤ : high, 80~

Fig. 3 Percentage of population with CMV positive sera by age groups and areas

a) Meo (Hill Tribe) c) Chiang Mai area e) Bangkok area

b) Raming Tea plantation d) Central Thailand

f) (No. of positive sera) / (No. of tested sera)

The antibody levels are designated as high, moderate, low.

□ : low, 5~10 ▨ : moderate, 20~40 ▤ : high, 80~

ペアー血清, すなわち産婦とその新生児臍帯血由来の血清であるが, BK での成人血清は CB をとった新生児とは他人であるためである. Fig. 4 に示したように '79 年度採取のペアー血清 (33 例) の抗体陽性率は, 母体血 90.91% (30/33), CB 84.85% (28/33) で両者の間に有意差はなく, また陽性血清の平均抗体価は母体血 1:10.48, CB 1:12.19 でやはり有意差はみられなかった. なお母体血と CB の CF 抗体価の

間には正の相関があった ($r=0.564$, $P<0.01$).

2. HSV に対する抗体保有状況

1) 地域別年齢別の type 1 および type 2 ウィルスに対する中和抗体価数分布を Table 3~6 に示した. 全検体を集計すると Fig. 1 の結果が得られた. すなわち type 1 の CB を除く全検体の抗体陽性率は 61.05% (475/778) で, CB では 87.50%

CF antibody titers of mothers	40				1	1
	20	1			5	1
	10	2	1	7	2	
	5	1	2	5	1	
	<5	1	2			
		<5	5	10	20	40
		CF antibody titers of cord bloods				

Fig. 4 Correlation of CMV antibody level between mothers and cord bloods ($r=0.564$, $P<0.01$)

(49/56) であったが、生後3カ月以下で 0% (0/10) と有意に減少し ($P<0.01$)、生後3~4才で生後3カ月以下に比べて 52.6% (10/19) と有意に上昇した ($P<0.01$)。26~30才では3~4才に比べて再び有意の上昇がみられ ($P<0.05$)、31才以上では 82.0% (50/61) であった。

type 2 では CB を除く全検体の抗体陽性率は 24.55% (191/778) で、CB では 48.21% (27/56) であったが、生後3カ月以下で 0% (0/10) と有意に低下し ($P<0.01$)、3~4才で生後3カ月以下に比べて 42.11% (8/19) に上昇 ($P<0.05$) した。7~20才までの間に陽性率は3~4才に比べて再び低下したが ($P<0.05$)、26才以上では 41.18% (49/119) であった。

2) しかし HSV には type 1, type 2 の間に強い抗原交叉³¹⁾があるため、それぞれの抗体価から、直ちに両ウィルスに対する抗体陽性率を算定することは困難である。そこで実験方法に記した II/I index^{28,29)}を用いて解析を行ったところ、type 1, intermediate, type 2 の三つの抗体に分類され、全検体について Fig. 5 の結果が得られた。すなわち、HSV に対する抗体陽性率は CB で 87.50% と高率であるが、生後0~6カ月では 5.88% にまで低下する。そして2才までは低率であるが、3~4才では0~2才に比べて 52.63% と上昇 ($P<0.01$) した。以後20才までは 52.63~63.16% の間であるが、21~25才で20才までと比べて 70.83% と上昇 ($P<0.05$) した。

3) 一般に type 1 virus は幼年に初感染することが多いが、type 2 virus は生殖行為などによる接触感染で伝播するため、成人になってからの初感染が多いことが、過去の疫学調査^{21,23,30,45)}からも示されている。Table 7 に示すように年令を0~2才、3~10才、11~20才、21才以上と区分し、その各々の年令層における type 1, intermediate, および type 2 に対する抗体陽性率について検討したところ、type 1 では0~2才は3才以上の各年令層より低かった ($P<0.01$)。intermediate では21才以上が3~10才より高かった ($P<0.05$)。type 2 では0~2才は3~10才 ($P<0.05$)、21才以上 ($P<0.01$) より低く、21才以上は11~20才より高かった ($P<0.01$)。

Table 3 Neutralization (NT) antibody level to HSV-1 (1)

Group	Age of year	No. of sera	NT titer												Antibody positive (≥ 10)		
			0	5	7	10	14	20	28	40	56	80	112	No.	%	GM $\pm\sigma_{n-1}$ ^{a)}	
Karen (Hill Tribe)	5~9	11	2	1		1	4	2	1					8	72.73	16.13 $\pm$ 3.44	
	10~14	21	1	1		2	7	2	6	1	1			19	90.48	20.00 $\pm$ 4.03	
	20~29	4		1		2	1							3	75.00	11.25 $\pm$ 3.06	
	30~68	11		2		2	5	1	1					9	81.82	14.74 $\pm$ 3.44	
Meo (Hill Tribe)	5~9	11	3	1	1		3	2	1					6	54.55	17.78 $\pm$ 3.32	
	10~14	13	4		1	2	2	2		2				8	61.54	18.40 $\pm$ 4.32	
	15~19	18	3	1	1	3	2	4	3			1		13	72.22	18.92 $\pm$ 4.15	
	20~29	26	1	4		2	11	3	4	1				21	80.77	17.29 $\pm$ 3.63	
	30~63	18	1	2		2	4	4	5					15	83.33	18.66 $\pm$ 3.63	
Raming Tea plantation	0~4	1							1					1	100	28.28	
	5~9	11	2	1	1			2	1	2	2			7	63.64	34.58 $\pm$ 3.90	
	10~14	23	9		2	2	3		1	1	1	2	2	12	52.17	32.72 $\pm$ 6.46	
	15~19	9	6			1				1	1			3	33.33	28.28 $\pm$ 6.24	
	20~29	26	5	1	1	2	2	5	3	4		3		19	73.08	27.32 $\pm$ 4.76	
	30~65	25	1			3	7	2	4	4	2		2	24	96.00	24.97 $\pm$ 5.11	

a) (Geometrical mean titer) $\pm$ (standard deviation)

Table 4 NT antibody level to HSV-1 (2)

Group	Age of year	No. of sera	NT titer													Antibody positive (≥ 10)		
			0	5	7	10	14	20	28	40	56	80	112	160	No.	%	GM $\pm\sigma_{n-1}$ ^{a)}	
Chiang Mai area	CB ^{b)}	33	3		2	2	4	6	9	2	4	1		28	84.85	26.03 $\pm$ 4.29		
	0~4	2	1					1					1	50.00	20.00			
	5~9	61	13	2	1	3	9	19	4	8	1	1	45	73.77	21.89 $\pm$ 3.98			
	10~14	129	35	3	10	15	28	8	20	5	3	1	1	81	62.79	19.19 $\pm$ 4.29		
	15~19	53	7	6	13	8	12	5	2				27	50.94	14.34 $\pm$ 3.42			
	20~29	96	19	2	12	9	22	9	11	7	3		2	63	65.63	20.42 $\pm$ 4.48		
	30~57	10	4	1	1		1	2	1				4	40.00	20.00 $\pm$ 3.32			
Central Thailand	5~9	8	2		2	1	2	1					4	50.00	14.14 $\pm$ 3.32			
	10~14	3	2	1									0					
	15~19	30	10		1	3	9	4	3				19	63.33	16.02 $\pm$ 3.49			
	20~29	9	3					2	2	2			6	66.67	28.28 $\pm$ 3.42			
Bangkok area	CB ^{b)}	23	2				1	2	8	2	5	2		1	21	91.30	38.64 $\pm$ 4.41	
	0~4	65	48	1	2	1	3	1	5	2	2			14	21.54	25.67 $\pm$ 4.26		
	5~9	42	24	1	1	2	4	3		5	1		1	16	38.10	24.79 $\pm$ 5.00		
	10~14	25	9		2	1	4	1	2	1	3	2		14	56.00	29.08 $\pm$ 5.18		
	15~19	1					1							1	100	14.14		
	20~29	13	3		1	1	3	2	2	1				9	69.23	19.19 $\pm$ 3.90		
	30~39	3				2			1					3	100	14.14 $\pm$ 4.57		

a) (Geometrical mean titer) $\pm$ (standard deviation)

b) Cord blood

Table 5 NT antibody level to HSV-2 (1)

Group	Age of year	No. of sera	NT titer											Antibody positive (≥ 10)		
			0	5	7	10	14	20	28	40	56	80	112	No.	%	GM $\pm\sigma_{n-1}$ ^{a)}
Karen (Hill Tribe)	5~9	11	6	3	2									0	0	
	10~14	21	7	3	2	4	4		1					9	42.86	13.10 $\pm$ 3.51
	20~29	4	2	2										0	0	
	30~68	11	4	1	4	1	1							2	18.18	11.89 $\pm$ 3.19
Meo (Hill Tribe)	5~9	11	4	2	3	2								2	18.18	10.00
	10~14	13	5	1	1	3	1	1	1					6	46.15	14.14 $\pm$ 3.87
	15~19	18	6	5	2	2	2	1						5	27.78	13.20 $\pm$ 3.34
	20~29	26	8	3	10	2	3							5	19.23	12.31 $\pm$ 3.01
	30~63	18	4	1	8	3	1	1						5	27.78	12.31 $\pm$ 3.42
Raming Tea plantation	0~4	1						1						1	100	20.00
	5~9	11	3	1	6		1							1	9.09	14.14
	10~14	23	12		3	2	3	1	1	1				8	34.78	16.82 $\pm$ 4.09
	15~19	9	6		1	1			1					2	22.22	16.82 $\pm$ 5.21
	20~29	26	9	2	4	4	2	1	3	1				11	42.31	17.05 $\pm$ 4.20
	30~65	25	3	2	6	2	8	1	1	2				14	56.00	16.82 $\pm$ 3.90

a) (Geometrical mean titer) $\pm$ (standard deviation)

このことから type 1 は 3~10 才の比較的低年齢で約半数が初感染するのに比して、type 2 は 21 才以上の成人になってからの初感染が顕著であることが示唆される。すなわち Fig. 1 の折線グラフにおける、3~4 才からの陽性率の上昇は type 1 感染による者が

多いためであり、また 21 才以上での上昇は type 2 感染による者が多いためと解析できる。なお 3~4 才の年齢層に type 2 抗体陽性とみなされる検体が多かったことは (Fig. 5), それらの検体のほとんどが BK 由来であることが関係している可能性もある。

Table 6 NT antibody level to HSV-2 (2)

Group	Age of year	No. of sera	NT titer												Antibody positive (≥ 10)		
			0	5	7	10	14	20	28	40	56	80	112	No.	%	GM $\pm\sigma_{n-1}$ ^{a)}	
Chiang Mai area	CB ^{b)}	33	8	3	12	3	3	2	2					10	30.30	15.69 $\pm$ 3.74	
	0~4	2	2											0	0		
	5~9	61	23	10	10	8	8		1	1				18	29.51	13.38 $\pm$ 3.66	
	10~14	129	60	21	23	14	9	2						25	19.38	11.97 $\pm$ 3.14	
	15~19	53	32	3	11	5	2							7	13.21	11.02 $\pm$ 2.95	
	20~29	96	43	9	19	7	8	2	5	1	2			25	26.04	17.65 $\pm$ 4.32	
30~57	10	4	1	2	1	2							3	30.00	12.57 $\pm$ 3.06		
Central Thailand	5~9	8	5		3									0	0		
	10~14	3	3											0	0		
	15~19	30	11	3	10	5	1							6	20.00	10.57 $\pm$ 2.87	
	20~29	9	3	1	1		1		2		1			4	44.44	28.28 $\pm$ 4.41	
Bangkok area	CB ^{b)}	23	3		3	5	3	3	5	1				17	73.91	17.65 $\pm$ 4.01	
	0~4	65	52	2	2	1	3	4	1					9	13.85	17.17 $\pm$ 3.39	
	5~9	42	26	4	4	4	2	1	1					8	19.05	13.57 $\pm$ 3.69	
	10~14	25	13	1	3	1	2	2	2			1		8	32.00	22.82 $\pm$ 5.25	
	15~19	1			1									0	0		
	20~29	13	3		4	2	3	1						6	46.15	13.38 $\pm$ 3.25	
	30~39	3		2						1				1	33.33	40.00	

a) (Geometrical mean titer) $\pm$ (standard deviation)

b) Cord blood

Table 7 HSV (type 1, intermediate and type 2) of varing age groups

Age group (year)	No. tested	No. with HSV antibodies	No. with type 1 antibodies	No. with intermediate antibodies	No. with type 2 antibodies
Cord blood	56	49 (87.50)	35 (62.50)	6 (10.71)	8 (14.29)
0~2	49	6 (12.24)	5 (10.20)		1 (2.04)
3~10	193	116 (60.10)	88 (45.60)	5 (2.59)	23 (11.92)
11~20	321	195 (60.75)	148 (46.11)	19 (5.92)	28 (8.72)
21~68	215	157 (73.02)	104 (48.37)	15 (6.98)	38 (17.67)

Fig 5 Antibody status to HSV of Thai people

a) (No of HSV antibody positive) / (No tested)

: type 1
 : intermediate
 : type 2

4) II/I index により補正した地域別年令別の HSV 抗体保有状況は, Fig. 6, 7 のとおりである.

Fig. 6 では K, M および CT では各年令層間に有意差は認められなかったが, これはそれらの集団には 3 才以下の検体がないことを考慮に入れなければならない. R では 30~65 才は 20~29 才 ($P < 0.05$), および 10~14 才, 15~19 才 ($P < 0.01$) より高く, また 10~14 才は 15~19 才より高かった ($P < 0.01$). すなわち 15~19 才で一旦陽性率は低下するが, 30 才以上で抗体陽性率は上昇している. CM では CB は 10~14 才, 20~29 才 ($P < 0.05$), および 15~19 才, 30~57 才 ($P < 0.01$) より高く, また 0~9 才は 15~19 才より高かった ($P < 0.05$). すなわち CM では幼年層のほうが, 15 才以上の青壮年層より陽性

率が高く, 以前に比べて最近数年の間に HSV が幼年層に浸淫してきていることを示している. BK では, CB は 0~4 才, 5~9 才, 10~14 才 ($P < 0.01$) の各年令より高く, 5~9 才 ($P < 0.05$) および 10~14 才, 15~30 才 ($P < 0.01$) は 0~4 才より高く, また 15~30 才は 5~9 才より高かった ($P < 0.05$). すなわち BK では加齢とともに陽性率が上昇していることがわかる. CB については CM と BK の間に有意差は認められなかった.

Fig. 6 の各地域の 5 才以上の抗体陽性率は K (83.00%), M (73.26%), R (67.02%), CM (63.90%), CT (56.00%), BK (51.81%) であり, これを比較すると K は CM ($P < 0.05$), および CT, BK ($P < 0.01$) より高く, M は CT ($P < 0.05$), BK

Fig. 6 Percentage of population with HSV positive sera by age groups and areas

a) (No. of HSV antibody positive) / (No. tested)

type 2 intermediate type 1

Fig. 7 Percentage of population with HSV positive sera by age groups and areas

a) Karen (Hill Tribe) c) Raming Tea plantation e) Central Thailand
b) Meo (- - -) d) Chiang Mai area f) Bangkok area
g) (No of HSV antibody positive) / (No tested)
▨ : type 2 ▤ : intermediate □ : type 1

Mother/CB	Numbers
I / I	21
II / II	0
I / II	3
II / I	1
II / IM	2
IM / II	2
N / N	4
Total	33

I, type 1; II, type 2
IM, intermediate
N, negative

Fig. 8 Correlation of HSV (type 1 & 2) antibody levels between mothers and cord bloods and analysis with II/I index of paired sera

($P < 0.01$) より高く, R, CM は BK ($P < 0.05$) より高かった. すなわち, 都市化が進むにつれて抗体陽性率が低下する傾向がみられた.

Fig. 7 では各年令層のうち, 5~9 才では CM は BK より高く ($P < 0.01$), 10~14 才では K は CM ($P < 0.05$) および R, BK ($P < 0.01$) より高かった. 15 才以上では M は CM より高かった ($P < 0.01$).

5) '79 年度に CM で採取した母親および臍帯血 33 ペアの type 1 および type 2 に対する抗体価は Fig. 8 に示すとおりである. これらの成績について II/I index による解析を行ったところ, 21 ペア

は両者とも type 1, 4 ペアは両者とも抗体陰性と判定された. type の一致しないペアが 8 例あったが, 2 例を除いて母児間のそれぞれの抗体価の差は 2 倍以下であった.

考察

1. サイトメガロウイルス

ヒトの CMV 垂直感染の実態については不明の点も多いが, 今回のタイ国試料のデータでは, 臍帯血の約 91% に抗体が検出された. この数字は日本と同等⁶⁾であり, 欧米の一部¹²⁾より高い. 沼崎⁴⁾は, 日本人正常妊婦の臍ぬぐい液から妊娠中期で 10%, 末

期で 28% に CMV を分離し、CMV 垂直感染は経胎盤感染によるものよりも、出生時産道感染によるもののほうが多いと推論した。この推論はほかの研究者によっても支持されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。今回のタイ国試料では、抗体陽性率は生後 7~11 カ月で最低となるが 46.7% の高率である。この時期は母親由来の抗体が消失する時期であることから考えると、生下時約半数の者が産道内感染を受けていると推測され、この時期の陽性血清の平均抗体価が 1:18.3 と高いこともこの推測を支持する。そしてこの考え方が正しいとすると、臍帯血中の CF 抗体は、必ずしも産道内感染を阻止していないことになり、Leinikki ら^{9,48,55)}も同様に推論している。

また沼崎ら⁶⁾は仙台地方で、生後 4~9 カ月の正常乳児の口腔ぬぐい液や尿中に CMV を約 64% に検出し、坂本⁴⁹⁾は生後 2 カ月~1 才の乳児の口腔ぬぐい液や尿の 25~29% に CMV が検出されたが、2~13 才では 7~10% であったと報告しており、不顕性感染乳児は潜伏感染に移行すると考えられているが、同様の事情はタイ国にもあてはまるであろう。

著者の成績で、4 才以下に陽性血清の平均抗体価が高いのは、幼児期の家族内感染を裏付けるものであろうが、この年令層の検体はほとんどが Bangkok 地域であることを考慮に入れなければならない。

生後 6 カ月ころの最も低い陽性率と比べて有意差の認められたのは 7~8 才であり、5~10 才の陽性率は 65~85% であった。藤井⁵⁰⁾は CMV 抗体陽性率の年令分布は、変形 W 型を描くといっており、乳児あるいは小児期における山と谷の位置はやや異なるが、W 型パターンは沼崎の成績⁶⁾にもみられる。しかしこのような年令分布パターンはタイ国では認められなかった。学童期における陽性率の比較的ゆるい上昇カーブは、CMV は外界における抵抗が弱いので呼吸器ウィルスの飛沫感染のような伝播型式をとらず、小児期では urine-hands-oral route¹⁶⁾により伝播されることを示すものであろう。英国では、寄宿学校や孤児院のような比較的閉鎖された環境では、抗体陽性率が 50~80% と高いのに、全日制の学校では 15~20% と低率であったとの報告³⁾がある。

31 才以上に再び陽性率の上昇がみられたが、この傾向はほかの地域での報告にもみられる。青年期以後の CMV の接触感染は一名“kissing disease¹⁶⁾”ともいわれるように、性的接触による伝播が示唆されている。

加齢による抗体陽性率の推移を WHO の報告^{12,51)}と比較してみると、Washington D.C., Melbourne, Stockholm, London では臍帯血が 30~40% と低率で小児期さらに低下し、青年期になって上昇ははじめ、30 才以上で 60~70% である(西欧型)のに比べて、開発途上国では臍帯血は 80~100% と高率で、生後 6 カ月~1 年で最低となるが約 50~60% 保有する。そしてその後の加齢による上昇は急峻で、青年層で 80~90% と高率に保有する。このことから見れば、今回報告の '78~'79 年のタイ国における状況は開発途上国の数字に近い。しかし日本では臍帯血 95%、生後 6 カ月で 60%、1 才で 50%、3~4 才で 70%、学童期~青年層で 55~85% と高率であり、また米国でも Albany (N.Y.) は西欧型であるが、Los Angeles (Calif), Anchorage (Alaska) などは比較的高く、香港、東欧の Bratislava (Czechoslovakia)、南欧の Roma では高率である。そして著者の調査したタイ国内においても、地域により差が認められており、CMV 感染は地域、社会習慣、経済環境に左右されることは明らかである。日本で見られる CMV の高い浸淫状況は、一般的公衆衛生状況のみでは説明し難い。ただし妊娠可能年令婦人の CMV 抗体保有率の低下は、妊娠中の初感染に起因する先天性巨大封入体症につながる問題を内蔵する。

タイ国内での地域差を検討してみると(Fig. 2, 3)、山岳民族では 5~63 才の全年令層が 100% 抗体を保有しており、不衛生な生活環境および低い経済状態を反映している。また R, CM, CT の三つの集団で陽性率が BK より高いのは、都市化の進んでいないこれらの地域では、CMV が広く浸淫していることを示す。BK での状況のみが異なっており、これは大都市における一般的な傾向である高い人口密度と生活程度の極端なバリエーション、すなわち住民の貧富の差が大きいことを反映していると考えられる。すなわち抗体保有率が低いにもかかわらず陽性抗体価が高く、各年令で抗体価 80 倍以上の high titer がみられることは、低い社会経済状況にある集団内での濃厚感染を示唆する。また 5~14 才では各地域間に陽性率の差はないが、15 才以上では都市化が進むにつれて明らかに低くなっていた(Fig. 3)。

CM における母親と臍帯血のペアー血清による検討では、抗体が効率よく児に移行していることがわかるが、一方 BK で CB と 15~39 才の成人との間にみられる陽性率の著しい差は、CMV 潜伏感染の妊娠中

の化活性^{6,9,46-48}) を示唆する。

2. 単純ヘルペスウィルス

HSV に対する抗体保有率は今回の調査結果では、臍帯血で 87.5% と高率であったが、生後約半年で 5.9% と急速に低下し 2 才ころまで低率である。一方 CMV 抗体保有率は生後 6~12 カ月で最低となるものの、約半数の児は抗体を保有している。HSV と CMV との間に見られるこの差は、ウィルスの細胞外における抵抗性、virulence、および妊娠による CMV 潜伏感染の再活性化などの事情によるのであろうが、危険な HSV の出産時および乳児期感染³¹) は母児免疫により有効に阻止されていることを示唆するのかもしれない。

また 2 才までは HSV 抗体陽性率は低率 (6/49) であるが、陽性血清の抗体価は高い。これは乳児期における初感染を疑わなければならないが、6 名の陽性供血児には重症 HSV 感染の症状はみられなかった。3~4 才で HSV 抗体陽性率は急増し 52.6% に至るが、この年令層の検体は、大部分 (17/19) が Bangkok 地域であるため、この地域の特殊事情、すなわち限定された小地域における流行を反映しているのかもしれない。また II/I index^{28,29}) による解析では、3~4 才の年令層の HSV 抗体陽性者のうち半数が type 2 感染を起こしており、5~10 才の各年令層にも type 2 感染が見られることは (Fig. 5), type 2 感染が従来いわれていたよりもっと高い頻度で幼年者に性的接触以外の経路で起こりうる可能性²⁴) を示している。次いでこの高い HSV 抗体保有率は 20 才まで続き、21 才以後さらに 70.83% と上昇をみる。これらのうち、学童期以後の年代における感染様式は CMV と同様、person to person contact¹⁰) によるものと考えられる。今回の調査の生後 6 カ月ころの成績をほかの先進国と比較すると、HSV の抗体陽性率は先進国同様に非常に低率となっているが、CMV ではほかの先進国より高い。これは CMV 初感染を決定する因子が HSV のそれとは異なることを示唆する。

II/I index を用いた type 1 および type 2 抗体獲得年令の解析 (Table 7) から、type 1 は 3~10 才の比較的幼年令で初感染するのに比べ、type 2 は 21 才以上の成人になってからの初感染が多いことがわかる。すなわち type 1 virus が割合普遍的経路によって感染するのに比べ、type 2 virus が性的接触により伝播することが肯定される。

今回 CMV は CF 抗体を、HSV は NT 抗体を測定したが、一般に CF 抗体は獲得後早期 (数カ月~1 年) に消失するのに比べて、NT 抗体は一旦獲得すれば数年は存続する⁵³)。今回の調査では、CMV 抗体保有率のほう HSV のそれより全般的に高い。もしヒトが両ウィルスに対して同じ程度の感染ないし感作の機会を有するとすれば、加齢とともに NT 抗体のほうが多いと累積され、HSV のほうが逆に CMV より高い抗体保有率を示すはずである。したがって今回の成績は、CMV のほうがより普遍的に常在し、感染ないし感作するウィルスであることを示すとともに、HSV のほうが CMV に比べて latent infection になりやすいウィルスであることを示す。

HSV の血清疫学調査は、CMV の場合のような WHO による世界的規模での同時調査はまだ行われていない。これは type 1, 2 間の抗原交叉のため解析が複雑となるためでもあろうが、Yoshino ら²⁰)、および Hondo ら²⁶) の日本における調査によると、1959~60 年の 10~20 才の年令層でみられたのと同様の抗体分布 (陽性率約 73%) が、1969 年の 20~30 才に認められており、初感染年令層の上昇してきたことが指摘されている。ただしこの場合の成績は、type 1 virus の中和試験によるものである。また Australia でも 1940~50 年の 10 年間に抗体保有率の減少が認められており⁵⁴)、若年成人層での抗体陰性者の増加が問題視されてきている。著者のタイ国住民の調査では、type 1 に対する中和抗体陽性率 (Fig. 1) が 50% を超えるのは 3~4 才の時期であり、日本の 1960 年ころよりもさらに初感染年令は低いと推測される。

地域別年令別 HSV 浸淫状況については (Fig. 6)、一般に都市化が進むにつれて抗体陽性率の低下がみられた。R は地理的には比較的閉鎖された山岳地域の住民であり、15~19 才で一旦陽性率が低下しているがこの理由はわからない。CM では最近数年の間に、HSV が幼年層に浸淫してきていると推測された。またこの年令の検体は CM 市内の小学校児童より採取したものが多く、同地域の就学率の向上に伴う学校内初感染を反映していると考えられる。BK では加齢とともに陽性率が上昇している。10 才以上についてみると、HSV の浸淫は山岳民族の間に高い (Fig. 7)。

ペアー血清による成績を、II/I index を用いて補正してみると (Fig. 8)、母体血は type 1 virus に対する抗体保有率が高いが (24/33)、これは母親がすで

に小児期に初感染をうけているためであり、この点 type 2 virus とははなはだ条件が異なっている (3/33). このことは、産道内感染は type 2 によるものが多いという報告³⁴⁾を肯定する結果となる。

結論

日本医大東南アジア医学研究会 (1977~'79) により採取された、タイ国内諸地域の住民の血清 834 検体について、サイトメガロウィルス (CMV) 抗体は補体結合 (CF) 反応により、単純ヘルペスウィルス 1 型および 2 型 (HSV-1, 2) 抗体は中和 (NT) 試験により測定し、さらに HSV については、II/I index を用いた type 別感染の解析を行った。

1) CMV 抗体保有率は、全検体では 79.2% であり、臍帯血 (CB) で 91.1%, 生後 7~11 カ月で 46.7%, 7~8 才で 74.1%, 以後 30 才までは 75.3~85.9%. 31 才以上では 95.5% であった。

2) CMV 抗体保有率の地域間比較では、山岳民族は 5~63 才の全年令層が 100% 抗体を保有していたが、都市化が進むにつれて陽性率が低下する傾向がみられ、この低下は特に成人層に著しかった。Bangkok では各年令で high titer の集団がみられたが、これは低い社会経済状況にある集団内での濃厚感染を示唆する。

3) 母親と CB のペアー血清による検討では、CMV 抗体保有は母親と CB とでよく一致したが、産婦は一般成人より抗体保有率が高く、CMV 潜伏感染の妊娠中の活性化が示唆された。

4) II/I index を用いた解析による HSV 抗体保有率は、全検体では 62.7% であり、CB で 87.5%, 生後 0~6 カ月で 5.9%, 3~4 才で 52.6%, 以後 20 才までは 52.6~63.2% であったが、21~25 才で 70.8% と上昇した。

5) II/I index を用いた解析から、HSV type 1 は 3~10 才の比較的幼年令で約半数が初感染するのに比べ、type 2 は 20 才までに約 10%, 21 才以上で約 18% に抗体が検出された。

6) HSV に関して現在世界的傾向として問題となっている、若い成人層での抗体陰性者の増加はタイ国ではまだないことがわかった。

7) HSV 抗体保有率の地域間比較から、Bangkok はほかの地域より初感染年令が高いことがわかった。

8) 母親と CB のペアー血清 33 例中、HSV に対し 21 例では両者に type 1 抗体が認められたが 4 例

は両者とも抗体陰性であった。8 例では両者の抗体の type が一致しなかったが、このうち 2 例を除いて両者の抗体価の差は 2 倍以下であった。

稿を終わるにあたり、本研究に関してご援助いただいた東京大学医科学研究所 吉野亀三郎教授、北里大学微生物学 西村千昭教授、帝京大学 小児科学篠崎彦助教授、Chiang Mai 大学 Niwat Maneekarn 講師、および日本医大微生物学免疫学教室員各位、現地での検体採取にご協力いただいた Chiang Mai 大学 Pongsirij Prathnadi 病院長、および Bangkok, Siriraj 病院 Prasong Tuchinda 教授その他の関係者各位に深く感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第 27 回日本感染症学会東日本地方会、第 26 回日本ウイルス学会総会、第 53 回日本感染症学会総会、第 27 回日本ウイルス学会総会、第 47 回日本医科大学医学会総会において発表した。

文献

- 1) Kaplan, A.S.: The herpesviruses. p. 37, Academic Press, New York, 1973.
- 2) 植竹久雄編: ウイルス学. p. 238, 理工学社, 東京, 1979.
- 3) Stern, H.: The incidence of infection with cytomegalovirus in a normal population. A serological study in Greater London. J. Hyg. Camb., **63**, 79~87, 1965.
- 4) Golubjatnikov, R., Allen, V.D., and Steadman, M.: Prevalence of antibodies to E-B virus, cytomegalovirus and toxoplasma in a Mexican highland community. Am. J. Epidemiol., **97**, 116~124, 1973.
- 5) Krech, V.H., Jung, M., and Jung, F.: Cytomegalovirus Infections of Man. p. 18~35, Krager, S., Basel, 1971.
- 6) Numazaki, Y., Yano, N., and Morizuka, T.: Primary infection with human cytomegalovirus. Virus isolation from healthy infants and pregnant women. Am. J. Epidemiol., **91**, 410~417, 1970.
- 7) Li, F., and Hanshaw, J.B.: Cytomegalovirus infection among migrant children. Am. J. Epidemiol., **86**, 137~141, 1967.
- 8) Sinha, S.K., and Pauls, F.P.: Cytomegalovirus complementfixation antibody responses in Eskimo families. Pediatrics, **48**, 157, 1971.
- 9) Leinikki, P., Granstrom, M.L., and Santavuori, P.: Epidemiology of cytomegalovirus infections during pregnancy and infancy. Scand. J. Infect. Dis., **10**, 165~171, 1978.
- 10) McMillan, B.C., Golubjatnikov, R., and Hansen, R.P.: A study of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes hominis antibody in institutionalized and non-institutionalized children. Health Lab. Sci., **14**, 261~268, 1977.
- 11) Seeman, J.: Immunological study of cytomegalovirus complementfixing antibodies in the population of the CSR. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. (Praha), **20**, 489~496, 1976.
- 12) Krech, U.: Complement-fixing antibodies against

- cytomegalovirus in different parts of the world. Bull. WHO, **49**, 103~106, 1973.
- 13) Lang, D.J., Garruto, R.M., and Gajdusek, D.C. : Early acquisition of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody in several isolated Melanesian populations. Am. J. Epidemiol., **105**, 480~487, 1977.
 - 14) Monif, G.R.G., Adams, W.R., and Flory, L.F. : Complement-fixing antibodies to the AD-169 strain of cytomegalovirus in banked blood. Transfusion, **14**, 58~60, 1974.
 - 15) Hanshaw, J.B., Scheiner, A.P., Moxley, A.W., and Gaev, L. : School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J. Med., **295**, 468~470, 1976.
 - 16) Stern, H. : Cytomegalovirus. A cause of persistent latent infection. J. Clin. Pathol., **25**, 34~38, 1972.
 - 17) 藤井良知, 中村健, 田畑栄造, 坂本博, 時松昭 : ヒト Cytomegalovirus の分離とその感染症の血清疫学. 医学と生物学, **74**, 258~263, 1967.
 - 18) Mukundan, P., Jadhav, M., and Jacob, T.J. : Prevalence of cytomegalovirus antibody in young children in Vellore. Indian J. Med. Res., **65**, 589~592, 1977.
 - 19) Isabel, W., Smith, W., and Peutherer, J.F. : The incidence of Herpesvirus hominis antibody in the population. J. Hyg. Camb., **65**, 395~408, 1967.
 - 20) Yoshino, K., Taniguchi, S., and Furuse, R. : A serological survey for antibodies against herpes simplex virus with special reference to comparatively heat-labile complement-fixing antibodies. Jpn. J. Med. Sci. Biol., **15**, 235~247, 1962.
 - 21) Nahmias, A.J., Josey, W.E., Naib, Z.M., Luce, C.F., and Duffey, A. : Antibodies to herpesvirus hominis type 1 and 2 in humans. Am. J. Epidemiol., **91**, 539~546, 1970.
 - 22) Wentworth, B.B., and Alexander, E.R. : Seroepidemiology of infections due to members of the herpesvirus group. Am. J. Epidemiol., **94**, 496~507, 1971.
 - 23) Rawls, W.E., Gardner, H.L., and Flanders, R.W. : Genital herpes in two social groups. Am. J. Obstet. Gynecol., **110**, 682~689, 1971.
 - 24) Nahmias, A.J., Dowdle, W.R., Naib, Z.M., and Josey, W.E. : Genital infection with herpesvirus hominis type 1 and 2 in children. Pediatrics, **42**, 659~666, 1968.
 - 25) Rawls, W.E., Tompkins, W.A.F., Figueroa, M.E., and Melnick, J.L. : Herpesvirus type 2. Association with carcinoma of the cervix. Science, **161**, 1255~1256, 1968.
 - 26) Hondo, R. : A seroepidemiological study of herpes simplex virus. Jpn. J. Med. Sci. Biol., **27**, 205~213, 1974.
 - 27) Pauls, F.P., and Dowdle, W.R. : A serologic study of herpesvirus hominis strains by micro-neutralization tests. J. Immunol., **98**, 941~947, 1967.
 - 28) Rawls, W.E., Iwamoto, K., Adam, E., and Melnick, J.L. : Measurement of antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in human sera. J. Immunol., **104**, 599~606, 1970.
 - 29) McDonald, A.D., Williams, M.C., West, R., and Stewart, J. : Neutralizing antibodies to herpesvirus type 1 and 2 in Montreal women. Am. J. Epidemiol., **100**, 124~129, 1974.
 - 30) Nahmias, A.J., Josey, W.E., and Naib, Z.M. : The epidemiology of type 2 (genital) herpes simplex virus infection. Obstet. Gynecol. Surv., **27**, 295~302, 1972.
 - 31) 吉野亀三郎 : ヘルペス. 講談社, 1977.
 - 32) 甲野礼作, 石田名香雄, 沼崎義夫 : 臨床ウイルス学, 講義編. p. 516~523, 講談社, 1978.
 - 33) Lipschütz, B. : Untersuchungen über die Ätiologie der krankheiten der Herpesgruppe. Arch. Dermatol. Syph. (Berl.), **136**, 428~482, 1921.
 - 34) Nahmias, A.J., and Dowdle, W.R. : Antigenic and biologic differences in Herpesvirus hominis. Prog. Med. Virol., **10**, 110~159, 1968.
 - 35) Aurelian, L., Royston, I., and Davis, H.J. : Antibody to genital herpes simplex virus. Association with cervical atypia and carcinoma in situ. J. Natl. Cancer Inst., **45**, 455~464, 1970.
 - 36) Prakash, S.S., and Seth, P. : Evaluation of Indirect Hemagglutination and Its Inhibition in the Differentiation between Antibodies to Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 for Seroepidemiologic Studies. J. Infect. Dis., **139**, 524~528, 1979.
 - 37) Annual Report of the Virus Research Institute. p. 21, Virus Research Institute, Dept. of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Bangkok, 1976.
 - 38) 森田盛大 : 補体結合抗体測定法. "臨床ウイルス学, 手技編" (甲野礼作, 石田名香雄, 河崎義雄編), p. 64~76, 講談社, 1978.
 - 39) 吉野亀三郎 : 単純ヘルペス. "臨床ウイルス学, 手技編" (甲野礼作, 石田名香雄, 沼崎義雄編), p. 223~231, 講談社, 1978.
 - 40) Rowe, W.P., Hartley, J.W., and Waterman, S. : Cytopathogenic Agent Resembling Human Salivary Gland Virus Recovered from Tissue Cultures of Human Adenoids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **92**, 418~424, 1956.
 - 41) 国立予防衛生研究所学会編 : ウイルス実験学, 総編. p. 247~252, 丸善, 1973.
 - 42) Yang, J.P.S., Chiang, W., Gale, J.L., and Chen, N.S.T. : A Chick-Embryo Cell Microtest for Typing of Herpesvirus Hominis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **148**, 324~328, 1975.
 - 43) Grist, N.R., Ross, C.A.C., Bell, E.J., and Scott, E.J. : "Diagnostic methods in clinical virology", p. 44, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1966.
 - 44) 古屋芳雄, 富坂五一郎 : 医学統計法. 金原出版, 1979.
 - 45) Nahmias, A.J., and Roizman, B. : Infection with herpessimplex virus 1 and 2 (Third of Three Parts). N. Engl. J. Med., **289**, 781~782, 1973.
 - 46) Montgomery, R., Youngblood, L., and Medearis, D.N. : Recovery of cytomegalovirus from the

- cervix in pregnancy. *Pediatrics*, **49**, 524~531, 1972.
- 47) Reynolds, D.W., Stagno, S., and Hosty, T.S. : Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *N. Engl. J. Med.*, **289**, 1~5, 1973.
- 48) Stagno, S., Reynolds, D.W., Huang, E.S., and Thames, S.D. : Congenital cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.*, **296**, 1254~1258, 1977.
- 49) 坂本博 : 小児における Cytomegalovirus 感染に関する研究. 第1編 Cytomegalovirus 分離成績. *日小会誌*, **78**, 669~677, 1974.
- 50) 藤井良知 : サイトメガロウイルスの水平伝播. *臨床とウイルス*, **4**, 150~153, 1976.
- 51) 沼崎義夫 : CMV の疫学 (WHO の調査報告). *臨床とウイルス*, **11**, 267~269, 1979.
- 52) 藤井良知 : Cytomegalovirus 感染症. *小臨*, **19**, 692~704, 1966.
- 53) 植竹久雄 : ウイルス学. p. 165, 理工学社, 東京, 1979.
- 54) Scott, T.F. : Infection with the virus of herpes simplex. *N. Engl. J. Med.*, **250**, 183~188, 1954.
- 55) Reynolds, D.W., Stagno, S., Reynolds, R. : Perinatal cytomegalovirus infection Influence of placentally transferred maternal antibody. *J. Infect. Dis.*, **137**, 564~567, 1978.

(受付: 1980 年 4 月 16 日)