aetiological importance of the elementary bodies in vaccinia and fowl-pox. Lancet, 221, 525, 1931. 9) McFarlane A. S., McFarlane M. G., Arnies C. R. & Eagles G. H.: A physical and chemical exmianation of vaccinia virus. Brit. J. Exp. Path., 20, 485, 1939. 10) Parker R. F. & Rivers T. M.: Immunological and chemical investigations of vaccinia virus. I. Preparations of elementary bodies of vaccinia. J. Exp. Med. 62, 243, 1935. 11) Parker R. F. & Rivers T. M.: Immunological and chemical investigations of vaccinia virus. IV. Statistical studies of elementary bodies in relation to infection and agglutination. J. Exp. Med. 64, 439, 1936. 12) Pickels E. G. & Smadel J. E.: Ultracentrifugation studies on the elementary bodies of vaccine virus. I. General methods

and determination of particle size. J. Exp. Med. 68, 583, 1938. 13) 佐々木重雄編: 超遠心機とそれによる蛋白質およびウイルスの研究, 日本学術振興会刊 (1954) 14) Sawai, Y. & Noda, S.: Studies on the agglutination of the vaccinia virus by the electron microscope. Japan. J. Exp. Med., 23, 357, 1953. 15) Smadel J. E., Pickels E. G., & shedlovsky T.: ultracentrifugation studies on the elementary bodies of vaccine virus. II. The influence of sucrose, glycerol, and urea solution on the physical nature of vaccine virus. J. Exp. Med., 68, 607, 1938. 16) Smadel J. E., Rivers T. M. & Pickels E. G.: Estimation of the purity of preparations of elementary bodies of vaccinia. J. Exp. Med., 70, 379, 1939.

新生児肺炎ウイルス(HVJ仙台型)の研究

第5報 抗体分布

菊 地 浩*

HIROSHI KIKUCHI: NEWBORN VIRUS PNEUMONITIS (HVJ, TYPE SENDAI) 5TH REPORT

(受稿 6月3日 1955)

昭和27年3月, 当教室に於て, 新生児肺炎患児より病原体と思われる一新ウイルスを分離したが、その後教室に於ては、本ウイルスにより生ずる患児病変の組織学的所見³⁾及びその後⁴⁾に得られた散発例よりのウイルスの再分離、等主としてこのウイルスの人体殊に新生児に於ける感染、発病性について種々研究を継続中である。他方当教室白取は、福見博士の指導により本ウイルス分離当時既にマウスより本ウイルスと血清学的に同一と考えられる赤血球凝集性ウイルスを分離して居り、その後⁵⁾深井はマウスより、笹原、渡辺はマウス及び豚より同様のウイルスを分離して居り、笹原は豚に於ても殆ど全国的にこの新ウイルスの浸潤を認めている。斯くの如く本ウイルスは動物間にも広く分布する新病原体である事が漸次明らかになりつつあるが、吾々は更に本ウイルスによる人間の顕性又は不顕性の

感染の有無を知る目的で、人血清中の赤血球凝集抑制抗体を全国的に調査する計画を立て、本ウイルス分離当初に行つた仙台塩釜地区及び宮城県の一部の調査に引続き、昭和29年5月より30年3月に至る約10ヶ月間に、仙台市及び宮城県山間一地区の年令別抗体分布を調査すると共に、少数例宛ではあるが、殆ど全国各地より送附を受けた人血清についても本ウイルスに対する抗体価を調査する事が出来たので、その結果を報告し、御批判を仰ぎたい。

尙本ウイルスは第3回日本ウイルス学会総会に於てHVJ (Hemagglutinating Virus of Japan) と命名する事に決定したので、以下吾々の分離したウイルスをHVJ (仙台型) と略称する事にする。

1) 実験方法

* 東北大学医学部細菌学教室 (主任 黒屋政彦教授)

ウイルスはHVJ (仙台型) としてM₁₂, R₁, M₃, E₁₄ ~ M₁₂, R₁, M₃, E₂₂, をインフルエンザ A として福見博士より分与をうけ、发育雞卵膜尿膜腔接種継代を続けて来た PR 8 株、及びミシガン大学フランス教授より分与をうけた PR8-198, M593-E159, を使用した。赤血球凝集抑制試験は厚生省編衛生検査指針 (II) の方法に準拠して行つた。

2) 血清中の非特異的抑制物質の実験

動物の原血清中に屢々非特異的抑制物質の存在する事は Chu⁹⁾ の記載に見られる如く多数の報告があるが、人血清に就いては Francis inhibitor¹⁰⁾ (耐熱性) と Ginsberg inhibitor¹¹⁾ (易熱性) とがあげられる。人血清が HVJ に対して Francis inhibitor を有していない事は Ackermann, 石田により認められているが、Ginsberg inhibitor の有無は未だ知られていないので、予備実験として検討を加えた。その結果は第 1 表の通りである。即ち兎、モルモット、雞、及び人 (5 例) の血清につき、原血清と 56°C, 30 分加温し、非働化した血清とに分け、夫々 PR 8、及び HVJ に対して赤血球凝集抑制価を調べた処、PR8 に対しては非働化血清の抑制価が原血清に比し多くは試験管 1~2 本低くなつて居り、原血清中には PR8 に対して明らかに非特異的抑制物質の存在が認められた。之に反し、HVJ に対しては原血清も非働化血清も人血清に於ては全く差が見ら

第 1 表
非特異性抑制物質の有無に関する実験

	PR8		HVJ	
	原血清	非働化血清	原血清	非働化血清
兎	< 7	< 7	10	10
モルモット	9	< 7	10	10
雞	< 7	< 7	7	< 6
木下	10	8	9	9
白取	12	12	11	11
菊地	10	9	10	10
松山	11	10	9	9
佐藤	11	10	9	9

表中数字は血清の凝集抑制価²⁾を以て示す。Virus は PR8 は 8 HAU, HVJ は 4 HAU 使用, 1 HAU に換算。

れず雞に於て試験管 1 本の差を見たのみであつた。従つて HVJ に対しては Ginsberg inhibitor も存在しないと考えられる。然し乍ら HVJ の抗体調査に當つては PR 8 も同時に検査している点より、血清は 56°C, 30 分加温、非働化したものを使用した。

3) 実験成績

1. 仙台市成人の HVJ 抗体価の推移

本ウイルス分離当初の 1952 年 3 月より、54 年に至る

仙台市居住の少数の成人に就いて抗体価を調べた処、第 1 図の如く年次毎に抗体価の上昇が認められる。此の事より仙台地方には年々本ウイルスによる感染、流行がある事が推察出来る。

2. 仙台市民の年令別抗体分布

仙台市居住の新生児より 60 才迄、各年令毎 20 名前後を一群として、総数 259 名について HVJ 及び PR8 の赤血球凝集抑制抗体価を調べた処第 2 図の如き

第 1 図 仙台市成人の HVJ 抗体価 (年次別)

度数分布を示した。この度数分布から各年令毎に抗体価の平均値を算出して曲線を描くと第3図の如くなる。

この際 2^5 以下は抗体価の測定は不可能のため、 2^5 以下を便宜上 2^4 として計算した。尚平均値の曲線は次の方法により統計処理を行つた。即ち母平均を m とし、大きさ N の無作為標本 $x_1, x_2 \dots x_n$ をとり、標本平均を $\bar{x}$ 、不偏分散を u^2 とし、次の式によりF-分布を計算し、危険率5%又は1%以下を以て有意又は無意の差とした。

$$\bar{x} \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \bar{x}_i,$$

$$u^2 \equiv \frac{S_x}{N-1}$$

$$= \frac{1}{N-1} \left\{ \sum_{i=1}^N x_i^2 - N \bar{x}^2 \right\}$$

$$F_0 = \frac{(\bar{x} - m)^2 \cdot N}{u^2},$$

$$n=1, n_2=N-1$$

第3図の示す如くHVJに対する抗体価は、新生児が $2^{7.3}$ で危険率5%以下の有意の差を以て少々低い価を示しているが、その後は $2^8 \sim 9$ の間に年令的に抗体価に殆ど差を認めず、たゞ21~25才の抗体価のみが $2^{9.7}$ で母平均より少々高い価を示した。これに反し、PR8に対する抗体価は1~6才迄は低く、10~15才、及び21~30才が高く、夫々危険率5%以下で母平均に対し有意の差を示した。即ち新生児に於ては受動免疫によつて相当の抗体を有しているが、その後次第に抗体価の低下を来し、2~6才に於て最低となり、その後上昇して7~9才以後は殆ど成人並みの抗体価に達し、21~30才で少々抗体価の上昇が見られるが、全般的に7

第2図 仙台市民のHVJ, PR8年令別抗体分布

第3図 仙台市民年令別抗体分布 (平均値)

~9才以後は大差は認められない。

このPR8の抗体価曲線は操教授等の記載による曲線に比し1~2才が少々高い価を示しているが、之は少数例のためではないと思われる。以上の結果より見れば、PR8は乳幼児期には抗体価が著明に低下しているのに、HVJにあつては年令的差異が認められず、高抗体価が其儘維持されている事が注目される。

3. 宮城県内一山間地区に於ける抗体分布

仙台市民の年令別抗体分布と比較するため、宮城県内の山間地区として岩出山町(真山地区)住民を選び、乳児期より成人に至る各年令層を一群20~40名とし、総計212名について、仙台市民と同じ方法にて抗体分

第 4 図

宮城県岩出山町（真山地区）年令別抗体分布

布状況を調査した。その結果は第4図の通りである。この度数分布を各年令別に平均値をとつてみると第5図の如くなる。新生児の血清は入手不可能のため本調査より省いた。

先ずPR8について見ると1~2才では 2^5 以下で抗体を有せず、6才迄の幼児でも極めて低い抗体価を示すにすぎないが、学童期に入つて急激に上昇して 2^9 に達し、成人並の抗体価を示している。即ち6才以下と7才以上

第 6 図

第 5 図

宮城県岩出山町（真山地区）
年令別抗体分布（平均値）

の抗体価曲線は危険率1%以下で両者の高低に有意の差を示して居り、此の曲線は仙台市に於けるPR8の分布曲線と1~2才の抗体価をのぞき略々近似している。

一方HVJに於ては、2才迄の乳幼児は 2^5 以下で殆ど抗体価を有していないが、3~6才の幼児では $2^{10.5}$ と著明に上昇を示し、学童期に入つて $2^{7.2}$ と低下、爾後中学生、成人と次第に抗体価が上昇している。即ち2才以下の抗体価の谷、3~6才、及び21才以上に於ける抗体価の山は共に危険率1%以下を以て母平均に対し

有意の差を示して居り、抗体価が年令に応じて著明な変動を示している事は、仙台市民の抗体価に比し、特異な点と考えられる。

4. HVJの全国的抗体分布

本ウイルスに対する赤血球凝集抑制抗体の全国的分布を調べる目的で、最初学童（11～12才）の血清を各県より20名宛貰い受け、抗体価を測定しようと試みた。東北地方の6県、及び富山、長野、静岡、愛媛、高知、佐賀の6県計12県については学童の抗体価を測定する事が出来たが、他県では学童血清の入手が困難であつたので、その後は成人血清の送附を得て抗体価の測定を行つた。之等の抗体価の度数分布を各地方別に集計すると成人については第6図、学童については第7図の如くになった。各県当り少数例宛の調査であるため、各地方毎の抗体価の高低を比較する事は困難であるが、人血清中に於けるHVJに対する抗体は殆ど全国的に分布している事が窺われる。而して本ウイルスに対する抗体は全般的に不偏分散が広く、且つ二つの山が認められるのが多い。即ち比較的抗体価の高い $2^9 \sim 10$ 附近に頂点を有する山と、殆ど抗体価の認められない 2^5 以下の山とが考えられ、本ウイルスの抗体分布は二峰型をとるのではないと思われる。之に反しPR8に対する抗体は地方により異なるが $2^9 \sim 11$ 附近を中心とした一峯型をなすものが見られる。

第7図

第8図 全国HVJ抗体分布

次に成人例と学童例とに区別して抗体価の分布状況を観察すると、第8図の如くになった。即ち学童にあつては 2^5 以下の数も多く、全般的に成人に比し抗体価の山が低い方にずれている点より、学童の抗体価は成人に比し低いと考えられる。

考按並びに総括

本ウイルス分離当初は仙台塩釜地方のみ高度の抗体価を認め、同時に調査した宮城県の一村坂本村にも兵庫県及び北海道の成人にも、本ウイルスに対する抗体は殆ど証明しなかつた。

その後年々教室に於て行つて来た赤血球凝集抑制抗体価の調査では、仙台地方にあつては年毎に抗体価の上昇が認められている点より、同地方では本ウイルスによる顕性又は不顕性感染が相当濃厚にあるのではないと思われる。この事は仙台市民の年令別抗体分布からも明らかに認められる。即ち新生児にあつては母親からの受動免疫によつて或程度の抗体を有しているが、その値はPR8に比し低く、(この事が新生児に本病の発生する原因の一つと思われる)、その後この抗体が低下する事なく維持上昇し、既に1才以下の乳児にあつてすら 2^9 近くの抗体を有し、その後成人に至る迄殆どこの抗体価を維持し、著明な変動が見られない。これは仙台市では絶えず本ウイルスの感染、流行が繰返されている結果、小島、福見のいう「インフルエンザの日常性」とも云うべきものによつて、抗体価が最高終末中和指数水準に迄達しているのではないかと考えられる。

対照のために同時に行つたPR8についての抗体価は、受動免疫により得た新生児の抗体は2才迄に殆ど

消失し、その後感染による獲得免疫によつて、学童期以後に抗体の上昇が認められて居り、この事は Lazarus and Westfall,¹⁶⁾ 及び甲野等¹⁷⁾ の報告とも略々一致している。以上の事実より、仙台市に於ては HVJ の侵襲は著しく濃厚になっているものと推察される。

一方宮城県の一山間地区として任意に選んだ岩出山町(真山地区)の住民では、2才以下では本ウイルスに対する抗体は殆ど証明されず、3~6才間に高度の抗体価が認められ、この抗体価は同時に行つた21才以上の成人(3~6才の幼児の父母)に近い価を示していた。而も同一地区に於ける学童、中学生にあつては、この抗体価より低い価を示している。この事は、真山地区に於ては未だ住民の抗体価が最高終末中和指数水準には達していない事を物語るものといえよう。然し乍ら数年前に同地区に本ウイルスの流行があり、為に当時1~3才位の時期にあつた被検児等の抗体価が上昇したと考えざるを得ない。

Davenport は各種のインフルエンザウイルスに対する年令別抗体分布を調査しているが、その中で PR8 は9才以後になつて抗体価の著明な上昇を示しているのに、FMI (A') では乳幼児並に年少者に高く、20才以後はむしろ下つている実験成績を示している。而して、乳幼児の時に初回感染として得た抗体が、その後うけた類似のウイルス(例えばインフルエンザ A' と A の如きもの)の感染によつても抗体の上昇を来すと述べている。HVJ も FMI の例の如く、初回感染で得た抗体が類似の Strain の感染によつても上昇するか否かはまだ不明であり、今後検討の余地があるが、仙台市及び真山地区の幼児の抗体価の高い事が、此等の問題に關聯性が持たれるとすれば興味深い事である。尙全国各地の血清について行つた抗体分布の調査でも、動物間に広く侵潤している如く、殆ど全国に亘つて本ウイルスが侵襲している事が認められた。然し乍ら学童の抗体は成人に比し一般に低く、此の事からも仙台地方に匹敵する程、本ウイルスの濃厚な侵襲をうけている地区は未だ少いものと推察される。

又石田によれば、本ウイルスに対する人間の抗体は米国に於ても証明されて居り、ミシガン州に於て調査された年令別抗体分布では、10~13才及び20~23才に抗体価の山がみられている。然し乍ら抗体価は最高27程度であり、本ウイルスの同地方への侵襲は左程高度とは思われない。

次に抗体分布調査の結果氣付かれる事は、本ウイル

スに対する抗体価が最高終末中和指数水準迄達していると考えられ、抗体価の高い方に不偏分散の巾の狭い、正規分布に近い山を形づくっている仙台市成人の如き一群の中でも、その中に少数の抗体価の証明されない例(2⁵以下)が見られ、このために抗体価が正規分布を示すに至つていない事であり、又各地方別の抗体分布を見ても、大部分が 2⁵以下と2~10の処に二つの山を形成している事である。

即ち本ウイルスの抗体分布は二峰型をなす事が考慮される。この事は本ウイルスがインフルエンザウイルス程感染力の強い病原体ではなく、濃厚感染によつてのみ局部的流行を起すために、一方新生児に本病の発生を来し他方流行地にあつても本ウイルスの侵襲を免れ、従つて抗体価の上昇を来さない例も出てくる為であろうと推察しうが、二峰型に対する解明は今後の問題に属する。

尙本ウイルスにはインフルエンザウイルスと異つて Francis inhibitor のみならず、Ginsberg inhibitor も存在しない事は一新知見と考えられる。

結 語

昭和29年5月より30年3月に至る約10ヶ月間に於て、仙台市住民及び宮城県の一山間地区の住民について、HVJ (仙台型) に対する年令別抗体分布を調査すると共に、全国都道府県より送附をうけた血清について抗体価の測定を行い、次の結果を得た。

- 1) 仙台市住民の HVJ に対する抗体価は乳児期より老年期に至る迄殆ど年令の差異を認めず、一様に高度の抗体価を示した。
- 2) 宮城県内山間地区に属する岩出山町(真山地区)町民の抗体価は幼児及び成人に高く、抗体分布曲線に著明な変動がみられ、本ウイルスの流行が察知されるが、仙台市程濃厚な侵襲はないと考えられる。
- 3) その他全国各地に於ても本ウイルスに対する抗体が多少の差はあれ、認められ、本ウイルスの侵襲は全国に及んでいると考えられる。
- 4) 本ウイルスによる抗体価の度数分布曲線は2⁹~10を頂点とする山と、2⁵以下の山との二峰型を呈する如く觀察される。
- 5) 人血清は本ウイルスに対して Ginsberg の非特異的抑制物質を有していない。

稿を終るに臨み、終始御指導を賜つた恩師黒屋教授、石田助教授に深く謝意を表します。又血清の御送

附を戴いた全国都道府県衛生研究所長各位に、又血清入手に際して種々御骨折り戴いた、本学産婦人科教室、宮城県衛生部並に衛生研究所、仙台市内各病院、岩出山保健所、並に岩出山町役場真山支所、の各位に厚く御礼申し上げます。又統計処理に関して御指導をいただいた公衆衛生学教室福島助教授に、実験に際して援助と協力を戴いた同僚松沢、白取両氏に深謝致します。

本稿の一部は第2回及び第3回日本ウイルス学会総会に於て発表した。

参 考 文 献

- 1) 佐野保他；ウイルス 3(4), 314-322, '53
- 2) 黒屋政彦他；ウイルス 3(4), 323-332, '53
- 3) 野田起一郎；ウイルス 3(4), 333-335, '53
- 4) 松沢

- 誠他；ウイルス 3(4), 336-338, '53
- 5) 深井孝之助他；ウイルス 5, 学会特別号p15(演説抄録)
- 6) 笹原二郎他；ウイルス 5, 学会特別号 p19(演説抄録)
- 7) 渡辺守松他；第3回日本ウイルス学会総会演説(No.39) '55
- 8) 笹原二郎他；第3回日本ウイルス学会総会演説(No.40) '55
- 9) Chu, C. M. ; J. Gen. Microbiol 5, 739-755, '51
- 10) Francis, T. Jr. ; J. Exp. Med., 85, 1, 1947.
- 11) Ginsberg, H. S. et al ; J. Exp. Med. 90, 475, '49
- 12) Ackermann, 石田名香雄 ; oct. '54, personal communication.
- 13) 操坦道他；ウイルス 2(2), 123-129, '52
- 14) 福見秀雄他；臨床内科小児科, 1(4), 275, 昭22
- 15) 小島三郎, 福見秀雄；科学 16(5), 116, 昭21
- 16) Lazarus, A. S. and Westfall, R. E. ; J. immunol. 59, 159, '48
- 17) 甲野礼作；日本医事新報 1297号, 410 '47
- 18) Davenport M.D. ; J. Exp. Med. 98(6), Dec. '53