原 著

パラインフルエンザウイルス感染症の
ウイルス学的ならびに疫学的考察
—1959年から1968年までのまとめ—

西 川 文 雄* 松 本 美 弥 子* 杉 山 貞 次*
福 見 秀 雄* 北 山 徹** 植 地 正 文**
中 村 兼 次** 佐久間 不二男*** 市 川 享 一***
秋 田 美 千 代*** 遠 藤 貞 郎* 横 田 宏 子**

VIROLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATIONS
ON PARAINFLUENZA VIRUS INFECTIONS
—SUMMARY REPORT IN 1959 TO 1968—

Fumio NISHIKAWA, Miyako MATSUMOTO, Teiji SUGIYAMA, Hideo FUKUMI

The National Institute of Health, Tokyo

Toru KITAYAMA, Masabumi UECHI, Kenji NAKAMURA

Department of Pediatrics, Kanto Communication Hospital, Tokyo

Fujio SAKUMA, Kouichi ICHIKAWA, Michiyo AKITA

Department of Pediatrics, Jikeikai Medical College, Tokyo

Sadao ENDO

Yokohama Municipal Institute of Health, Yokohama

Hiroko YOKOTA

Nyuji-Hogo-Kyokai (Infant Care Association), Yokohama

〔受付：4月23日，1970年〕

総 括

1959年から1968年までの10年間に、東京及び横浜の2、3の病院をおとずれた急性熱性疾患の患者、或いは東京の乳幼小児の集団に発生した急性熱性疾患から、ウイルス分離により確認されたパラインフルエンザウイルス感染症について、ウイルス学的ならびに疫学的考察を行った。

ウイルスの型としては、1型から4A、B亜型まですべて含まれ、集団発生例として1型の小学校児童間の流行、及び同一乳幼児収容施設に於いて、1、2、3、4A型が年を追って順次に流行した例が含まれた。

各型の季節的発生状況のうち、3型が主として5～7月に集積している事が目立った。

臨床症状とウイルスとの関係で、特にパラインフルエンザウイルスとクループとを密接に結びつける証拠は見出されなかった。

序 文

現在パラインフルエンザウイルスには、1、2、3、4

* 国立予防衛生研究所

** 関東通信病院小児科

*** 慈恵医大小児科

* 横浜市衛生研究所

** 乳児保護協会

型の4種類があり、4型は更にA、Bの亜型に分れている。また1, 2, 3型には人由来と動物由来のウイルスが区別されている(Chanock et al. 1963)。人由来の1, 2, 3型及び4型のA、B両亜型は、いずれも主として小児の急性熱性呼吸器疾患から、1956～1964年の間に次々と分離され(Chanock 1956, Chanock et al. 1958, Johnson et al. 1960, Canchola et al. 1964)、小児の風邪様疾患の病因として重要な位置を占めることが判明した。各型ウイルスが分離されて以来、外国ではこれ等ウイルスの研究が進められて、そのウイルス学的ならびに疫学的性質が徐々に明かにされて来た(Chanock et al. 1963, Chanock & Parrott 1965)。

ひるがえつて我国の状況を見るに、1953年に黒屋らによつて新生児肺炎ウイルスとして発表されたHVJ(Hemagglutinating virus of Japan)が、その後の研究により1型の動物由来のウイルスであることがわかったので、これに関する報告を除いて人由来のパラインフルエンザウイルスについての報告を見るに、いくつかの発表があるが、(中村ら, 1961, Numazaki et al. 1968 (b)&(c))、なおウイルス学的疫学的に充分な解明がなされていないように思われる。特に4型については世界的にも報告が少く、我国ではこれまでに確認された症例はない。

われわれはさきに1型及び3型ウイルスの疫学的血清学的研究について報告したが(Fukumi et al. 1959, Fukumi et al. 1963, Fukumi & Noriki 1963)、今回はそれ等も含めた1959～1968年の10年間に、われわれの行つたパラインフルエンザ1, 2, 3, 4型についてのウイルス学的ならびに疫学的考察の総括を報告する。

実験材料と方法

検査対象：1959～1968年に東京及び横浜の数ヶ所の病院又は診療所をおとずれた、呼吸器疾患の小児を対象とし、その咽頭拭液又は含嗽液をウイルス分離材料とした。又小学校或は小児の収容施設に急性熱性疾患の流行が発生した場合、その罹患児も対象とした。1962～1968年に主として対象とした場所又は施設は、表5に示した。

ウイルスの分離及び継代：ウイルスの分離及び継代には、カニクイ猿の腎臓初代培養細胞(MK)を用いた。維持培地として Earle の緩衝食塩水に0.5%にラクトアルブミン水解物及び0.5%に馬血清を加えたものを用いた。ウイルス分離は3,000回転20分間遠心した咽頭拭液又は含嗽液の上清0.2mlを、単層細胞の形成された2本のMK試験管にそれぞれ接種し、35°Cに一夜静置後培養液を交換し、以後35°Cに静置培養法で3～4週間培養を続けた。その間4～5日毎に液を交換し、そ

のたびに培養上清のニワトリ及びモルモット赤血球に対する凝集(HA)の有無をしらべた。又接種後約15日目及び培養を打ち切る日に、各々一本のMK試験管を赤血球吸着試験(HAd)に用いた後廃棄した。この場合HAdはモルモット赤血球を用い、4°Cと室温で観察した。上清のHA又はMKのHAdが陽性に出た場合は、上清を新しいMKに接種し、充分なウイルス増殖が認められるようになれば、ウイルスの同定を行つた。

赤血球凝集抑制試験(HI)及び赤血球吸着抑制試験(HAd-I)：HIはインフルエンザの方法を基礎とし、ウイルスと希釈血清を混合して35°Cに1時間保つたのち0.5%モルモット赤血球を加え、室温に静置して判定した。HAd-IはCancholaら(1965)の方法によつた。

ウイルス中和試験：ウイルス中和試験はMKを用い、ウイルス感染の有無はHAdを行つて確めた。ウイルス及び血清の希釈はMKの維持培地に0.5%にグラチンを加えた液を用いた。約100 TCID₅₀になるように希釈したウイルス液と2倍階段希釈の血清を等量宛混合し、35°Cに1時間放置後各々2～4本のMK試験管に接種した。1, 2, 3型は5日目にHAdを行い、4型は5日目に一度液を交換して10日目にHAdを行つて、感染の有無を判定し中和価を算定した。

抗血清の製造：抗血清の製造に用いたウイルス株は、下記のものの以外はすべてわれわれのところで分離したものである。2型CA及び3型HA1は1959年Chanock博士から、4A型M-25とSV₈21005-2WRは1967年予研ウイルス中央検査部から、また4B型19503は1969年アメリカCDCからそれぞれ分与されたものである。CAとHA1はわれわれの実験室でHeLa細胞で継代し、他はすべてMKで継代した。免疫材料はすべて組織培養の上清で、免疫動物にはすべて兎を用いた。免疫方法は既に記述(Nishikawa 1963)した方法によつた。抗体上昇の悪い場合には、ドラケオール6とアラセールAと免疫材料を9:1:10の割合に混合したアジュバントワクチンを作り、あしうらの筋肉内に1ヶ所0.2ml宛数ヶ所注射し、1月後抗体価を測定し、抗体上昇が不良の場合は更に静注を繰返した。免疫血清はすべて既述の方法(Nishikawa 1963)で非特異抑制特質を除去して使用した。

成 績

A. ウイルス学的考察

ウイルスの分離状況

1959年から1968年までの10年間にわれわれが急性熱性疾患の患者(主として小児)を対象として病原ウイルス

の検索を行つた結果、種々のウイルスが分離されたが、そのうちパラインフルエンザウイルス 1 型は 84 株、2 型は 41 株、3 型は 43 株、4 A 型は 14 株、4 B 型は 2 株であつた。ウイルスの分離は培養細胞の HAd 陽性又は培養液の HA 陽性により確認し、ウイルスの同定は分離ウイルスを継代して HAd-I を行うか、又は培養上清を抗原とした HI により判定した。

ウイルスが分離確認されるまでに要する日数は Canchola ら (1965) の報告のように、型によりいくらか特徴があるような成績をえた。即ち表 1 に示すように、1 型はほとんど第一週で陽性となり、3 型は第二週まで

表 1 パラインフルエンザウイルスの分離が確認されるに要する日数

型	第一週	第二週	第三週以後	合計
1	76(91%)	6(7%)	2(2%)	84
2	3(7%)	18(44%)	20(49%)	41
3	18(42%)	22(51%)	3(7%)	43
4-A・B	5(31%)	5(31%)	6(38%)	16

に大部分が分離確認された。しかし 2 型は陽性例の半数が第三週以後であつた。4 型はこれまでの報告 (Canchola et al. 1964, 1965) では確認されるのが極めて遅いとされている。われわれの経験でも 1966 年の散発例は大部分第三週以後であつたが、1968 年の A 亜型の流行例では全例が 10 日までに確認された (表 2)。従つて 4 型でも必ずしも分離確認に日数を要するとはかぎらないと思われる。

分離ウイルスの赤血球凝集性

各型ウイルスのニワトリ及びモルモット赤血球に対する凝集性をしらべた結果 (図 1)、1 型は両種の赤血球に対してほぼ等しい HA 価を示すが、モルモット赤血球を用いて室温で判定する価と、ニワトリ赤血球を用いて 4°C で判定する価を比較すると、モルモットの方が 2~4 倍高くなる。2 型も 1 型と同じような傾向を示すが、MK 初代では HA 価は極めて低く、MK 2 代でようやく測定し得る程度に上昇するものが多い。3 型は前者より更にニワトリ赤血球に対する凝集性が弱く、モルモット赤血球に対する HA 価が高い場合でも、ニワトリ赤

表 2 パラインフルエンザ 4 型ウイルスの MK による分離の状況

型	株名	患者年齢	材料採取病日	第一週に HA 又は HAd が認められた	第二週に		第三週以後に	
					HA 又は HAd が認められた	CP が認め られた	HA 又は HAd が 認められた	CP が認め られた
4 A	66-348	4 歳	第 6 病日			9 日 CP(±)	15 日 HA(+) HAd(+)	15 日 CP(±)
	66-403		第 8 "			9 日 CP(±)	15 日 HA(+) HAd(+)	15 日 CP(±)
	66-452	3 "	第 3 "		10 日 HA(+)			
	66-491	7 "	第 3 "				16 日 HAd(+)	
	66-492	3 "	第 1 "				16 日 HAd(+)	
	66-518	6 "	第 2 "				16 日 HAd(+)	
	68-314	2 歳	第 1 病日	5 日 HA(+)				
	68-316	2 "	第 1 "		10 日 HA(+)			
	68-317	2 "	第 1 "		10 日 HA(+)			
	68-318	2 "	第 1 "	5 日 HA(+)		9 日細胞脱落		
4 B	68-320	3 "	第 1 "	6 日 HA(+)		9 日 CP(+)		
	68-321	2 "	第 3 "	5 日 HA(+)		9 日 CP(+)		
	68-323	1 "	第 6 "		10 日 HA(+)			
	68-340	1 "	第 1 "	6 日 HA(+)		9 日細胞脱落		
	68-333	2 歳	第 2 病日				15 日 HAd(+)	20 日 CP(±)
	68-334	1 "	第 4 "		10 日 HA(+)	13 日 CP(±)		
実数		計	16	5	5	6		
(%)		(100)		(31)	(31)	(38)

図 1 分離当初に於けるパラインフルエンザ 1, 2, 3, 型ウイルスのニワトリとモルモット赤血球に対する凝集価の比較

表 3 パラインフルエンザ 4 型ウイルスの赤血球吸着抑制試験の成績

ウイルス	免 疫 血 清								対照 (PBS)
	67—10 (1 型)	CA (2 型)	HA 1 (3 型)	66—348 (4 A 型)	M—25 (4 A 型)	68—334 (4 B 型)	19503 (4 B 型)	SV ₅ (シミアン)	
66—348	+	+	+	—	—	+	+	+	+
M—25	+	+	+	—	—	+	+	+	+
68—333	+	+	+	+	+	—	—	+	+
68—334	+	+	+	+	+	—	—	+	+
19503	+	+	+	+	+	—	—	+	+
対照(ウイル スなし)	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 4 パラインフルエンザ 4 型ウイルスの MK による中和試験の成績

ウイルス	4A 型 免疫血清		4B 型 免疫血清	
	66—348	M—25	68—334	19503
1 型 66—601	<4	<4	<4	<4
2 型 66—606	<4	<4	<4	<4
3 型 66—291	<4	<4	<4	<4
4A 型 66—348	1,024	350	16	45
4A 型 M—25	710	350	16	45
4B 型 68—333	32	22	1,024	710
4B 型 68—334	16	16	710	512
4B 型 19503	38	27	1,400	840

ウイルスは 30~300TCID₅₀ を使用した。

血球の HA は測定されないか極めて低い値しか得られない。4 型は両種血球共に凝集性が極めて悪く、分離当初に於てはほとんどの株が両種血球に対する HA 価は 4 倍以下か時々 4 倍程度で、まれにモルモット赤血球に対する HA 価(室温)が 16 倍のことがあつた。一般にパラインフルエンザウイルスは、ニワトリ赤血球よりもモルモット赤血球に対する HA 価の方が高く、しかもモルモット赤血球の HA 価は 4°C より室温の方が高

い。これは既に述べられている知見と一致した。(McKinney et al. 1959, Dick & Mogabgab 1961, Chanock et al. 1963, Numazaki et al. 1968(b)).

抗原構造

HAd-I 又は HI による同定の成績から、1, 2, 3 型では各型内の株間の抗原構造はほぼ均一と考えられた。4 型については、A, B 亜型間の抗原構造の差は、HAd-I 又は中和試験によつて認められると報告されており(Cancho et al. 1963), われわれも又これと一致した成績を得た。即ち表 3 に示すように、HAd-I に於ては A, B 各亜型はそれぞれ別々に抑制され、また表 4 のように、中和試験に於ても、同一亜型内の中和価はほぼ等しい高い値を示しているが、亜型相互の間にはわずかな共通抗原が認められるにすぎない。

各型相互の共通抗原については、既に指摘されているように(Cook et al. 1959, Chanock et al. 1963) 1, 2, 3 型間には相互に共通抗原が認められ、患者の血清診断に於て感染ウイルスの型以外の型に対しても抗体上昇が認められることは、われわれもしばしば経験している。4 型と他の型との間には、今のところ共通抗原は認められていない。

B. 疫学的考察

図 2 パラインフルエンザウイルスの、年度別分離状況

図 3 パラインフルエンザウイルス各型の、月別分離状況

年度別ウイルス分離状況

われわれの分離したパラインフルエンザウイルスを、年度別に図示すると図2のようになる。1型は各年度を通じて一様に分離されており、流行例も一番多い。2型

及び3型の分離はより散発的に見られ、分離されない年度もある。2型及び3型の流行は恵明学園（乳幼児収容施設）にのみ見られた。4型は更に少数例しか分離されておらず、流行例はこれも恵明学園だけであつた。

季節的ウイルス分離状況

分離されたウイルスを月別に集計してみると図3のようになる。1型は比較的各月に分散しているが主として10～12月と1～3月に集中しているようで、秋から翌年の初春にかけて多く発生するように思われる。2型は8～12月で晩夏から初冬が好発期のようなところ。3型はきわだつて春から夏に分離が集中している。即ちすべて3～8月に分離され、他の季節には見出されていない。今後分離される3型ウイルスが、どのような季節的分布をするか興味をもたれる。4型については例数が少ないので断定は出来ないが、これまでに分離されたのは、すべて6～10月であつた。

患者の年齢分布

各型ウイルスの分離された患者の年齢分布をヒストグラムで表わしたものが図4である。1型は0歳から大人にいたるまで分布が広がっているが、2型は1歳～4歳に大部分が含まれている。3型は更に1歳～2歳に集中している。4型は例数が少ないので明確には云えないが、1歳～3歳が多いように思われる。ここでわれわれが対象とした患者は、主として小児特に乳幼児にかたよっていることを考慮すれば、パラインフルエンザ1, 2, 3型はいずれも再感染を起すと云われているので(Chanock et al. 1963), 検査対象の年齢を広げることによりこの分布の形は多少変るかもしれない。今後更に広範な調査の成績が期待される。

図 4 パラインフルエンザウイルスが分離された患者の型別年齢別分布

図 5 パラインフルエンザウイルス各型と臨床症状との関係

各型と臨床症状との関係

ウイルスの分離された患者の臨床症状を大まかに区分し、各型と臨床症状との関係を検討した。図 5 に見られるように、各型とも大部分の患者が熱と上気道症状を示し、いわゆる風邪様疾患或は急性熱性疾患の症状を示している。下気道症状、消化器症状、結膜充血がこれについて多かったが、各型に特徴的な症状の差は認められなかった。従来報告されているような (Parrott et al. 1962) パラインフルエンザウイルスとクループとの関係については、われわれの成績では密接な関連性は認められなかった。発疹が 1, 2, 3 型に少数例見られた。

パラインフルエンザウイルスの急性熱性疾患中に占める割合

急性熱性疾患の材料から、MK を用いて分離されたウイルスを集計し、その中でパラインフルエンザがどのような割合で出現するかをしらべたのが表 5 である。散发例の場合分離されたウイルスの総数の百分率は 7.5~12.8% で、その内わけはインフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノ、エンテロ、ムンプス、ヘルペスシンプレックスとなっており、そのうちパラインフルエンザは 1.5~5.2% を占め、アデノは 2.5~5.8%、エンテロは 1.4~4.8% であつた。アデノは MK の他に継代細胞の系を用い、エンテロも継代細胞系及び哺乳マウスを併用することにより、更に多くのウイルスが分離されることと思われる。

考 察

急性熱性疾患或は風邪様疾患の病原体として、これまで多くのウイルス、細菌、マイコプラズマが分離されてきたが、未だに不明の部分が多く残されている。組織培養法の発展はウイルス学のあらゆる分野に進歩をもたらした、多くの新しいウイルスが分離された。この報告におけるパラインフルエンザウイルスは、組織培養法に赤血球吸着手技 (Vogel & Shelokov 1957) を加えることにより、Chanock 一派により 1956 年から 1964 年の間に次々と分離されたものである。これまでの報告から、パラインフルエンザ 1, 2, 3, 4 型ウイルスは、いずれも比較的普遍に存在すると思われるにもかかわらず、我国では未だ充分な研究がなされていないように見える。その理由としてこれ等ウイルスの分離に適している MK の供給が、我国では未だ充分でないことが最大の原因と考えられる。この点に関しては沼崎ら (Numazaki et al. 1968 (b)) の HEp-2, Vero の混合培養法又はヒト胎児腎、ヒト羊膜初代培養細胞を用いる報告 (Chanock et al. 1963) もあるが、MK と正確な比較実験が行われていないので、今のところどちらが分離に適しているか明かでない。われわれの経験によれば、MK はパラインフルエンザウイルス各型の分離には、極めて感受性の高い細胞と云えると思う。例えば表 5 の流行例の分離率に見られるように、おおむね 50% 以上の成績を得ている。立川第七小学校の例は、初めインフルエンザの流行が疑われ

表 5 急性熱性疾患患者材料より分離されるパラインフルエンザウイルスの割合

年	場 所 (状況)	検 体 数	パラインフルエンザウイルス					その他のウイルス	分 離 総 数
			1 型	2 型	3 型	4 型	合計		
1962	関東通信病院 小児科 (散発)	590	9 (1.5)	2 (0.3)	1 (0.2)		12 (2.0)	アデノ 21 (3.5) エンテロ 8 (1.4) インフルエンザ 2 (0.3) ヘルペス 1 (0.2)	44 (7.5)
	佐久間医院								
1963	関東通信病院 小児科 (散発)	354	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)		6 (1.7)	アデノ 9 (2.5) エンテロ 12 (3.4)	27 (7.6)
	佐久間医院								
1964	関東通信病院 小児科 (散発)	788	13 (1.6)	4 (0.5)			17 (2.2)	アデノ 36 (4.6) エンテロ 25 (3.2)	78 (9.9)
	佐久間医院								
	荻窪小学校 (流行)	9	5(55.5)						5(55.5)
1965	関東通信病院 小児科 (発散)	808	4 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.7)		12 (1.5)	アデノ 47 (5.8) エンテロ 28 (3.5) ヘルペス 2 (0.2)	89 (11.0)
	慈恵医大病院 小児科								
	恵明学園 (流行)	16		12(75.0)					12(75.0)
1966	関東通信病院 小児科 (散発)	499	11 (2.2)	9 (1.8)	1 (0.2)	5 (1.0)	26 (5.2)	アデノ 14 (2.8) エンテロ 11 (2.2) インフルエンザ 11 (2.2) ムンプス 1 (0.2) ヘルペス 1 (0.2)	64 (12.8)
	蒲田病院								
	恵明学園 (流行)	11			6(54.5)				6(54.5)
	立川第七小学校 (流行)	7	2(28.6)						2(28.6)
1967	関東通信病院 小児科 (散発)	372	5 (1.3)		7 (1.9)		12 (3.2)	アデノ 10 (2.7) エンテロ 18 (4.8) インフルエンザ 2 (0.5) ヘルペス 1 (0.3)	43 (11.6)
	蒲田病院								
	恵明学園 (流行)	65		7(10.8)				エンテロ 12(18.5)	19(29.2)
1968	関東通信病院 小児科 (散発)	561	17 (3.0)		6 (1.1)	2 (0.4)	25 (4.5)	アデノ 20 (3.6) エンテロ 12 (2.1) インフルエンザ 6 (1.1) ムンプス 1 (0.2) ヘルペス 3 (0.5)	67 (11.9)
	蒲田病院 乳児保護協会								
	恵明学園 (流行)	31				8 (25.8)		アデノ 3 (9.7) エンテロ 4(12.9)	15 (48.4)
	恵明学園 (流行)	12	5(41.7)					アデノ 2(16.7)	7(58.3)

たため、先ず発育鶏卵による分離を行い次に MK に接種したため、その間の材料の保存状態にも一因があると思われる。又恵明学園に於ける1967年の2型及び1968年の4 A型の流行例の場合は、数種類のウイルスの同時流行であったことが確められている。(なおこれ等恵明学園の流行に関しては、別に報告する予定である。)ここで MK を用いる場合、表1に見られるように、理想的には接種後3週間以上1ヶ月まで細胞を維持したいところである。しかし衆知のごとく、MK はしばしば Foamy agent のために極めてすみやかに変性脱落してしま

うことがあり、この問題の解決が今後の課題として残されている。

各型ウイルスのニワトリ及びモルモット赤血球に対する凝集性は、図1の如くそれぞれ特徴があるので、2種類の赤血球に対する HA 価を測定することにより大むね型を推定することが出来る。2型及び SV₈ はミドリザルの赤血球を凝集する(Numazaki et al. 1968 (b))と報告されているので、これも同定の予備試験として利用出来ると思う。4型は赤血球凝集素の産生が極めて悪いが、その中でも比較的産生のよい株を MK に接種し、

7~10日間培養した上清又は細胞浮遊上清を 20 KC 10 分間の音波処理 (Hermodsson 1960) 或は Tween 80-エーテル処理 (John & Fulginiti 1966) により, HI 抗原として用いられる程度にモルモット赤血球に対する HA 価を上げることが出来た。

沼崎ら (Numazaki et al. 1968 (a)) は 1966 年に分離された 2 型ウイルスについて補体結合反応, 又はエーテル処理によって作られた Small hemagglutinin を抗原とした HI では標準株の Greer 株と同一であるが, 未処理又は 10 KC 15 分間音波処理をしたウイルスを抗原として行つた HI, 或は中和試験に於ては Greer 株と一致しない成績を得て, これを 2 型の変異株であろうと報告している。われわれはパラインフルエンザウイルスの同定に, HAd-I 又は HI を行い, HI の場合には MK 培養上清そのまま又は 20 KC 10 分間の音波処理をしたものを抗原として用いて来たが, これまでに 2 型ウイルスの同定にそのような現象は一度もみられなかった。われわれの経験したところでは, パラインフルエンザ 1, 2, 3 型ウイルスでは, 同一型内の各株間の抗原構造については, ほぼ均一と推定されたが, 詳しくしらべるとわずかながら抗原構造に差があるように思われるので, この点に関しては今後の研究が期待される。しかしいづれにしても, 4 型の A, B 亜型間に見られるような, 或はインフルエンザ A 型中に見られる程の著明な変異株は, 現在のところ見出されていない。

われわれがここに報告する 10 年間のパラインフルエンザウイルスの分離状況は, 主として東京, 横浜附近の小範囲の地域に住む小児を対象としたものであり, パラインフルエンザの疫学を論ずるには, この成績からただちに一般的傾向を推定することは危険であると思われる。よつて各項目別に, これまでに報告された成績と比較検討して行きたい。

Chanock ら (1965) は 1, 3 型はほぼ 毎年のように発生し, しばしば比較的広い地域の流行の形をとつて伝播し, 2 型はより散発的で, まれに流行の形をとることもある, 好発季節は 1, 3 型は秋, 冬, 春で, 2 型は秋, 冬であると報告している。沼崎ら (Numazaki et al. 1968 (c)) の報告では 1, 3 型は春に, 2 型は秋, 冬に分離されている。われわれの成績も大体上記の報告と一致しているが, 3 型はやや散発的傾向でしか分離されず, 流行例は恵明学園の一例であつた。一方季節的消長については, 1 型は他の報告と一致しているようであるが, 2 型は主として 8~12 月に多く分離され, 特に 3 型は大部分 5~7 月に集中していた。これは大へん特徴的な相違と思われるが, その原因については今のところ全く不明である。いづれにしても 3 型はわれわれの対象として

いる範囲内では, いわゆる“夏かぜ”の原因になっていると思われる。4 型については今までのところ例数が少なくて議論の対象とすることが出来ない。これは他の報告でも同じようである。

流行例が 1 型に多く, 2, 3 型に少い理由としては次に述べる如く, われわれの対象とした地域の感受性年齢が, 1 型には比較的高く, 小学校でしばしば小流行を起したので, 流行例を把握出来たが, 2, 3 型では主として乳幼児に感染率が高いので, 流行をとらえる機会が少なかったためではないかと思われる。

患者の年齢分布について, 多くの報告があるが (Frothingham & Sanyakorn 1961, Parrott et al. 1962, Fukumi & Noriki 1963, Numazaki et al. 1968 (c)), 血清疫学の面から論じているところでは, 3 型は極めて低年齢から抗体陽性率が上昇し, 4 歳までにはほとんどの者が抗体を保有するようになる。1 型と 2 型は 3 型より少しおくれて抗体陽性率が上昇するが, 2 型の方が 1 型より早くに上昇するといわれ, われわれの成績もこれ等とよく一致している。従つてわれわれはこの分布の形が, 東京, 横浜附近におけるパラインフルエンザ各型の感受性年齢分布をあらわしているとして, 大きなあやまちではないであろうと考える。しかし石田ら (1969) は, これまでの成績はすべて都市を中心としたもので, 1, 2 型の抗体保有率には極端な地域差が認められないとしており, 各型の好発年齢には差はないと論じている。

かつて 2 型が小児のクループの原因のように思われていたがそれはあやまりで, かえつて 1 型又は 3 型の方がクループとの関連性が強いと云うのが, 主として Chanock 一派の報告の傾向のように思われる。(Chanock et al. 1963)。しかしこれに対して疑問を持つ人もあり (Rendtorff et al. 1963, Numazaki et al. 1968 (c)), われわれの成績も又クループとパラインフルエンザウイルスとの関連を強調する程にはならなかった。われわれの大まかな集計の結果では, 各型とも下気道症状の発現率は 30% 以下で, そのうちクループ又は仮性クループと診断されたものは 1 型 6 例, 2 型 2 例, 3 型 6 例で, 1, 2, 3 型分離総数の 8% であつた。1, 2, 3 型について少数例に発疹が見られたものがあり, これは他にも 2, 3 の報告があるので (Harris et al. 1968, Numazaki et al. 1968 (c), Gardner 1969) ウイルスの性質として意味があるのではなからうか。

今回のわれわれの報告は, MK による急性熱性疾患の病原検索の成績である。従つてアデノ, エンテロ或は RS など, 他の細胞系又は実験動物を用いることにより, 更に多く分離される可能性のあるウイルスについては, この成績は参考程度にとどまる。表 5 に見られるよ

うに、われわれの対象とした病院又は診療所へ来院した急性熱性疾患々々の、約2～5%がウイルス分離によりパラインフルエンザ感染症であることが明らかにされた。Van Der Veen ら (1961) は血清診断により11%, Hilleman ら (1962) は同じく血清診断で 5.5%, Chanock ら (1963) はウイルス分離により 6.1%, 血清診断により20%, 沼崎ら (Numazaki et al. 1968 (b)) はウイルス分離で 5.8%のパラインフルエンザ感染症を、小児の急性熱性疾患から証明している。現在ではパラインフルエンザウイルスの分離には、MK が極めて感受性が高いとされているが、分離率を高めるためには更に一工夫を要すると思われる。特に4型は血清学的検査より、多くの罹患が予想されているので (Gardner 1969), 分離方法の開発がまたれる。いずれにしてもパラインフルエンザウイルスが、小児の急性熱性疾患の病因として、重要な役割をなしていることが明らかである。

附 記

本報告の一部は文部省科学研究費(特定研究ウイルス)によつた。

なお本報告の主要部分第15回日本ウイルス学会総会に於て、一部は第16回、第17回日本ウイルス学会総会及び第44回日本伝染病学会総会に於て発表された。

Summary

Parainfluenza virus infections in Tokyo and Yokohama areas in 1959 to 1968 were investigated virologically and epidemiologically.

Throat swabs of pediatric cases suffered from acute undifferentiated febrile illnesses were submitted to the virological examinations, and 184 parainfluenza viruses were isolated and identified. All types of the virus, type 1, 2, 3, 4A and 4B were detected in this decade.

Epidemics of type 1 virus occurred in several primary schools, and outbreaks due to type 1, 2, 3 and 4A viruses successively occurred in an orphanage.

Though type 1 and 2 viruses were predominant in fall and winter, type 3 viruses were frequently isolated in May to July.

Most of these cases from whom the viruses were isolated had upper respiratory symptoms, and only 14 cases showed characteristic syndrome of croup.

文 献

- 1) Canchola, J., Vargosko, A. J., Kim, H. W., Parrott, R. H., Christmas, E., Jeffries, B. & Chanock, R. M. (1964): Antigenic Variation among Newly Isolated Strains of

- Parainfluenza Type 4 Virus. *Am. J. Hyg.*, 79: 357-364.
- 2) Canchola, J. G., Chanock, R. M., Jeffries, B. C., Christmas, E. E., Kim, H. W., Vargosko, A. J. & Parrott, R. H. (1965): Recovery and Identification of Human Myxoviruses. *Bact. Rev.*, 29: 496-503.
- 3) Chanock, R. M. (1956): Association of a New Type of Cytopathogenic Myxovirus with Infantile Croup. *J. Exp. Med.*, 104: 555-576.
- 4) Chanock, R. M., Parrott, R. H., Cook, K., Andrews, B. E., Bell, J. A., Reichelderfer, T., Kapikian, A. Z., Mastrotta, F. M. & Huebner, R. J. (1958): Newly Recognized Myxoviruses from Children with Respiratory Disease. *New Engl. J. Med.*, 258: 207-213.
- 5) Chanock, R. M., Parrott, R. H., Johnson, K. M., Kapikian, A. Z. & Bell, J. A. (1963): Myxoviruses: Parainfluenza. *Am. Rev. Respirat. Diseases*, 88(3) Part 2: 152-166.
- 6) Chanock, R. M. & Parrott, R. H. (1965): Para-influenza Viruses. *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 4th ed.: 741-754, Lippincott Co., Philadelphia.
- 7) Cook, M. K., Andrews, B. E., Fox, H. H., Turner, H. C., James, W. D. & Chanock, R. M. (1959): Antigenic Relationships among the "Newer" Myxoviruses (Parainfluenza). *Am. J. Hyg.*, 69: 250-264.
- 8) Dick, E. C. & Mogabgab, W. J. (1961): Characteristics of Para-influenza 1 (HA-2) Virus. II. Hemagglutination, Hemagglutination-inhibition and Neutralization. *Am. J. Hyg.*, 73: 273-281.
- 9) Frothingham, T. E. & Sanyakorn, C. K. (1961): Parainfluenza Viruses in Southern Louisiana. *Publ. Health Report*, 76: 765-770.
- 10) Fukumi, H., Nishikawa, F., Sugiyama, T., Yamaguchi, Y., Nanba, J., Matsuura, T. & Oikawa, R. (1959): An Epidemic Due to HA 2 Virus in an Elementary School in Tokyo. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 12: 307-317.
- 11) Fukumi, H., Nishikawa, F. & Sakuma, F. (1963): An Experience of Parainfluenzae 3 Infection. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 16: 83-91.
- 12) Fukumi, H. & Noriki, H. (1963): Seroepidemiological Studies of Myxovirus Parainfluenzae 3 Infection. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 16: 93-105.
- 13) Gardner, S. D. (1969): The Isolation of Parainfluenza 4 Subtypes A and B in England and Serological Studies of Their Prevalence. *J. Hyg., Camb.*, 67: 545-550.
- 14) Harris, D. J., Wulff, H., Ray, C. G., Poland, J. D., Chin, T. D. Y. & Wenner, H. A. (1968): Viruses and Disease: II. An Outb-

- reak of Parainfluenza Type 2 in a Children's Home. *Am. J. Epid.*, 87 : 419-425.
- 15) Hermodsson, S. (1960) : Effect of Ultrasonic Vibration on the Hemagglutinating Activity of Some Para-influenza Viruses. *Nature*, 188 : 1214.
- 16) Hilleman, M. R., Hamparian, V. V., Ketler, A., Reilly, C. M., McClelland, L., Cornfeld, D. & Stokes, J. Jr. (1962) : Acute Respiratory Illnesses among Children and Adults. *J. A. M. A.*, 180 : 445-453.
- 17) 石田名香雄, 沼崎義夫, 今野二郎, 白取剛彦, 須藤恒久 (1969) : パラインフルエンザの血清疫学—都市と農山村におけるカゼウイルス伝播の相違—, *日本医事新報*, No. 2356 : 12-16.
- 18) John, T. J. & Fulginiti, V. A. (1966) : Parainfluenza 2 Virus : Increase in Hemagglutinin Titer on Treatment with Tween-80 and Ether. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121 : 109-111.
- 19) Johnson, K. M., Chanock, R. M., Cook, M. K. & Huebner, R. J. (1960) : Studies of a New Human Hemadsorption Virus. I. Isolation, Properties and Characterization. *Am. J. Hyg.*, 71 : 81-92.
- 20) Kapikian, A. Z., Bell, J. A., Mastrota, F. M., Huebner, R. J., Wong, D. C. & Chanock, R. M. (1963) : An Outbreak of Parainfluenza 2 (Croup-Associated) Virus infection. *J. A. M. A.*, 183 : 324-330.
- 21) 黒屋政彦, 石田名香雄, 白取剛彦 (1953) : 新生児ウイルス性肺炎 (仙台型) 第2報 1 新ウイルスの分離, 固定. *ウイルス*, 3 : 323-332.
- 22) McKinney, R. W., England, B. L. & Froede, S. (1959) : Studies with Hemadsorption Virus Type 1. I. Recovery from two cases of Influenza-like Disease in Military Personnel and Related Investigations. *Am. J. Hyg.*, 70 : 280-296.
- 23) 中村兼次, 北山徹, 福見秀雄, 西川文雄 (1961) : 小児の HA 2 (parainfluenza 1) ウイルス感染症. *小児科診療*, 24 : 1488-1493.
- 24) Nishikawa, F. (1963) : Studies on a Common Antigen between A1 and A2 Influenza Viruses. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 16 : 65-81.
- 25) Numazaki, Y., Shigeta, S., Yano, N., Takai, S. & Ishida, N. (1968 a) : A Variant of Parainfluenza Type 2 Virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 127 : 992-996.
- 26) Numazaki, Y., Shigeta, S. & Ishida, N. (1968 b) : Studies on Parainfluenza Virus Infections among Infants and Children in Sendai. I. Isolation and Identification Methods of Parainfluenza Viruses. *Jap. J. Microbiol.*, 12 : 275-281.
- 27) Numazaki, Y., Yano, N., Shigeta, S., Ikeda, M., Takai, S., Suto, T. & Ishida, N. (1968 c) : Studies on Parainfluenza Virus Infections among Infants and Children in Sendai. II. Serologic and Epidemiologic Investigation. *Jap. J. Microbiol.*, 12 : 343-351.
- 28) Parrott, R. H., Vargosko, A. J., Kim, H. W., Bell, J. A. & Chanock, R. M. (1962) : Acute Respiratory Diseases of Viral Etiology. III. Myxoviruses : Parainfluenza. *Am. J. Publ. Health*, 52 : 907-917.
- 29) Rendtorff, R. C., Walker, L. C. & Roberts, A. N. (1963) : A Parainfluenza 3 Virus Outbreak in an Orphanage Nursery. *Am. J. Hyg.*, 77 : 82-97.
- 30) Van Der Veen, J. & Smeur, F. A. A. M. (1961) : Infections with Parainfluenza Viruses in Children with Respiratory Illnesses in Holland. *Am. J. Hyg.*, 74 : 326-331.
- 31) Vogel, J. & Shelokov, A. (1957) : Adsorption-Hemagglutination Test for Influenza Virus in Monkey Kidney Tissue Culture. *Science*, 126 : 358-359.