牛の流行熱様疾病の疫学的研究

III. 流行期間中の中和抗体の変動

山 田 進 二

化学及血清療法研究所

(昭和 37 年 5 月 25 日受付)

1959 年発生した牛の流行熱様疾病から、大森ら⁸⁾は牛腎培養細胞に細胞変性効果 (CPE) をおこす一種のウイルス (家衛試ウイルス) を分離し、これが南アフリカで羊に流行をおこすブルータング・ウイルス¹⁾ と抗原のおよび物理化学的性状のきわめて類似していることを明らかにした^{3,5,6,8,9)}。また、病理学的にも、このウイルスが本病の病原体であろうと結論され、本病は牛の流行熱と異なる病気であることが確認された⁴⁾。

著者は、このあらたに分離された家衛試ウイルスを用い、九州、山陽および山陰地方におけるこのウイルスの浸潤状況を、中和抗体を指標として検討してきた^{2,10,11)}。その結果、これらの地方には、このウイルスがかなり濃厚に浸潤していること、福岡県において報告された 1959 年罹患牛中、家衛試ウイルスによると思われるものは 44.0% であったが、島根県におけるそれは 75.8% であり、地方によって、このウイルスの流行程度がかなり異なっていること、また、輸入ジャージー牛が本症の疫源として疑われたが、1961 年輸入されたものには抗体陽性例が 1 例も認められず、その疑いが解消されたこと、なお、牛のほか、山羊および羊にもかなり抗体が保有されており、これらの動物種間にも、このウイルスがかなり浸潤していることを明らかにした。

今回は、家衛試ウイルスの流行が時期的に何月にはじまり、その最盛期および終息は何月であるか、また、保有されている抗体の消長はどうかを、1959 年の流行時、流行地および非流行地とみなされていた 2 地区を対象とし検討したので報告する。

材料および方法

実験地区：流行地として熊本県人吉地区、非流行地であって流行が予測される地区として熊本県阿蘇

地区を選択した。

供試牛：人吉地区では、1~10 才のホルスタイン牛 30 例である。このうち 10 例においては、個体的に検討するため、同一個体について採血した。その他の 29 例においては、集団的な抗体変動の傾向をみるため、個体を限定することなく、毎回採血ごとに対象牛がそれぞれ異なったものである。しかし、これらはできるだけ狭い地域内のものととどめた。

阿蘇地区では、2~14 才の和牛 39 例 (妊娠牛 18 例を含む) を用い、いずれも個体的に検討した。

血清採取：流行が予測される 8~12 月を含む期間に、人吉地区では 1961 年 8 月、9 月、11 月および 12 月の 4 回、阿蘇地区では 7 月と前記の 4 回に合計 5 回、それぞれ採血した。

実験方法：この実験には、中和抗体の変動を指標とし、血清希釈は 2 倍から行ない、中和試験の術式は第 I 報¹⁰⁾に述べたとおりとした。

実験成績

1. 流行地における抗体の変動傾向

a. 個体的の抗体変動傾向

人吉地区では Table 1 に示した年令のものを、個体的の変動傾向をみるため用いた。抗体がないものは No. 6, 7 および 8 で、そのうち 2 例が 1 才、1 例が 2 才である。そのほかのものは、血清希釈で 2 倍から 32 倍までの抗体を保有していた。抗体陰性の 3 例中、No. 7 は第 2 回目、No. 8 は第 3 回目の採血時に、それぞれ抗体が上昇した。したがって、このウイルスは、8 月から 9 月の間にこの地区に流行をおこしたことがわかった。また、各採血ごとの陽性率をみると、8 月に 70%、12 月に 100% となり、初回の採血時に抗体を認めた例では、この期間中、抗体価が 2 倍以下になるものはなかった。

Table 1. Neutralizing Antibody Response in the Hitoyoshi Area

Animal No.	Breed	Age in years	Date of bleeding			
			25/8	22/9	4/11	4/12
1	Holstein	6	32*	8	8	.
4	//	6	16	4	4	8
6	//	1	<2	<2	<2	.
7	//	1	<2	2	8	8
8	//	2	<2	<2	8	8
11	//	9	4	4	8	8
12	//	4	16	16	4	4
13	//	3	16	16	8	4
14	//	3	16	8	4	.
15	//	6	2	4	8	2
Positive rate			70.0	80.0	90.0	100.0

* Antibody titer

Fig. 1. Neutralizing Antibody Response with Group Kept in Hitoyoshi Area

b. 集団的の抗体変動傾向

人吉地区の限定された狭い地域内で、個体を一定せず、各 29 例ずつの集団として、抗体価の変動傾向をみると Fig. 1 のとおりである。抗体価は、9 月から 11 月にかけて、高いものが増えて行くが、12 月には低くなる傾向を示した。陽性率もかなり変動し、11 月には最高 92% となった。

2. 非流行地における抗体の変動傾向

a. 個体的および集団的の抗体変動傾向

阿蘇地区では、全例において個体的の消長を検討

した。抗体の変動は 7~12 月の全調査期間中に認められた。個体的にその変動状況を図示すると、Fig. 2 のとおりである。すなわち、抗体の変動が認められたものは、39 例中 10 例 (25.7%) である。その内訳は、7~8 月に上昇したもの (Fig. 2 の 1) 3 例 (7.7%), 8~9 月に上昇したもの (2) 3 例 (7.7%), 9~11 月に動いたもの (3) 1 例 (2.6%), および 9~12 月に上昇したもの (4) 1 例 (2.6%) であった。この地区では、7 月から 8 月の間にこのウイルスが動いたものと思われる。

次に、抗体価の上昇が認められなかった群では、初回採血時すでに抗体を保有し、7~12 月に抗体価が若干下降する傾向を示したが、なお 2 倍以上の抗体価を有していたもの (5) 6 例 (15.4%), 7~12 月に 2 倍以下の陰性であったもの (6) 10 例 (25.7%), また、5 回の検査中、抗体価がいずれかの 1~2 回に 2 倍を示したが、その後は上昇せず、いわゆる微量の抗体を保有していると思われるもの (7) 13 例 (33.3%) があつた。

集団的にみたこれらの抗体価の変動状況は Fig. 3 に示すとおり、いずれも 16 倍以下で低く、また、陽性率も最高 60% である。抗体価の変動傾向に、年令的要因が関係しているのではないかと考えて検討したが、特別の相関関係は認められなかった。

b. 同居牛の抗体価の変動傾向

同一畜舎内に飼育されていた牛において、抗体変動の相互関係をみると、Table 2 のとおりである。すなわち、1 群に 2~4 頭ずつ同居しているもので、

Fig. 2. Neutralizing Antibody Response with Individual Kept in Aso Area

Fig. 3. Neutralizing Antibody Response with Group Kept in Aso Area

8群21頭について検討した。その結果、6群で1群中1~2頭に抗体の上昇が認められたが、全頭で抗体が上昇した群はなかった。微量抗体を保有していた4例(No. 8, 15, 18および25)は、感染してい

ないことは明らかに理解されるが、抗体が全くないと思われた3例(No. 3, 20および41)においても、抗体は陽転していない。しかし、これらの成績からは、このウイルスの同居感染の有無は判断できない。

3. 抗体上昇例の臨床的観察

実験牛については、採血時ごとにかなり詳細に臨床的な観察を行なうとともに、畜主の稟告による異常の有無についても検討した。その結果、抗体の上昇が認められた個体は、臨床的に異常を示さず、また、妊娠中にも、それから生産された子牛にも、変化を示すものはなかった。

考 察

1959年に牛の流行熱様疾病が流行したとき、県によって初発および終息の時期が異なり、九州地方ではかなり早く、8月1日(宮崎県)から8月30日(熊本県)までに初発をみている。そのほかの地方では、この時期以後に発生し、8~11月に最高の発生数が報告された。また、終息の時期は、9月25日(鹿児島県)から12月5日(福岡県)までで、発生の時期が早い県ほど早く終息する傾向を示した。熊本県では、球磨地区で8月30日に初発し、10月26日に最終発生をみたが、この年の流行期間中、罹患頭数は727頭であった^{6,7)}。

著者は、ある限定された地区における本ウイルスの流行をつかまえるため、過去の流行熱様疾病の発生状況および抗体分布の調査から、流行地として人吉地区、非流行地として阿蘇地区を選択した。しかし、その後の検討で、この両地区ともに、1961年に小規模ながらこのウイルスの流行があったと思われる抗体の変動が認められた。人吉地区における抗体の変動から、このウイルスは8~9月に動きはじめ、11月まで活動していることがわかった。集団的の変動では、11月に抗体陽性率および抗体価が最も高かった。この抗体の時期的推移は、1959年の野外発生報告にかなり一致している。この地区では、1959年以来、例年のようにこのウイルスの流行が認められた。

Table 2. Neutralizing Antibody Responses by Inmate Cattle in the Aso Area

Group	Animal No.	Date of bleeding				
		10/7	10/8	12/9	14/11	15/12
1	3	< 2*	.	.	2	.
	4	< 2	.	.	8	.
	5	< 2	.	.	8	.
2	6	4	4	16	.	.
	7	< 2	32	16	.	.
	8	< 2	2	< 2	.	.
3	14	< 2	4	4	4	< 2
	15	< 2	< 2	< 2	.	2
4	18	< 2	< 2	< 2	2	< 2
	19	< 2	< 2	8	8	4
	20	< 2	< 2	.	.	< 2
5	24	< 2	.	2	4	< 2
	25	< 2	< 2	.	2	2
6	34	< 2	2	2	.	< 2
	35	4	4	8	.	4
7	36	< 2	.	2	2	2
	37	< 2	2	2	2	< 2
	38	16	8	8	8	8
	39	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
8	40	< 2	< 2	< 2	4	< 2
	41	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2

* Antibody titer

阿蘇地区では、7～11月にこのウイルスが動いていたことは、抗体変動の面から明らかであるが、抗体変動が認められたものは39例中10例(25.1%)であった。いま、これを陰性のものだけを対象としてみると、20例中10例(50.0%)が上昇したことになる。これは1961年、人吉地区における年令別の抗体分布で、2～3才のものが約50%の感染を示していたのに比較し、だいたい一致した成績である。

血清希釈2倍前後の抗体価を示した微量抗体保有のものは、血清学的誤差が許される範囲内の差で、陰性と陽性とに区別される。そこで、このような例を詳細に検討するためには、ウイルス希釈法を用いるべきであろう。人吉地区のものでは、このような例は認められなかった。流行時において感染に耐えるには、中和抗体量がどのくらい必要であるかは、まだ検討されていない。しかしながら、阿蘇地区の1例 Fig. 2 (2) が、7月に2倍、8月に2倍以下、および9月に8倍と上昇していることから、2倍前後のいわゆる微量抗体保有のものが、流行にさらされ

ると、その流行時のウイルスの毒力および量にもよるであろうが、完全にこのウイルスの侵入を阻止することは、できないのではないかと推定される。

感染牛と同居したものの抗体保有状況については、1959年流行時の福岡県の材料では、同居牛は全例陰性であったことを述べたが¹⁰⁾、今回の8群の検討では、同居感染の有無を考察するに十分な成績は得られなかった。

人吉および阿蘇地区で、1960および1961年の平均抗体価の推移をみると、前者では若干下降しているが、後者では上昇している。そこでこのウイルスは、一度大流行をおこした後、数年間は小規模に流行をくり返し、抗体陰性のものを次第に陽性化してゆき、しかる後一時流行を休止しているが、これらの抗体が消失したとき、あらたに大流行がおこるものと推察される。

ブルータング・ウイルスは、家衛試ウイルスに類似しているが、妊娠初期の羊に感染すると、胎児に悪い影響をおよぼすと報告されている¹¹⁾。著者が行

なった実験では、阿蘇地区に 18 頭の妊娠牛 (1~9 カ月) がいたが、流産も早産もなく、胎児や生産された子牛に異常も認められなかったので、このウイルスは、妊娠中の胎児に影響を与えないものと思われる。また、抗体の陽転上昇が認められた個体は、いずれも臨床的に変化を示さず、全例健康であった。これらのことから、流行時における重篤な各種の症状の発現は、いかなる因子によるものか判然としないが、かなり複雑な因子によるものであろうと推察される。また、人吉地区において、抗体の変動を個体的に検討したものでは、抗体価は阿蘇地区のそれと同様に低いが、集団的にはかなり高い抗体価を示すものがあり、その差がどのようにしてできたものか不明である。

結 論

牛の流行熱様疾病の流行時期を検討するために、本疾病から分離された家畜試ウイルスを用い、流行地として熊本県人吉地区を、また、非流行地として阿蘇地区を選び、前者では 30 例、後者では 39 例において、1961 年 7 月から 12 月にかけて、中和抗体の変動を調査し、次の成績を得た。

1) 人吉地区では、流行は 8~9 月にはじまり、11 月までつづいた。抗体陽性率は 11 月に最高になり、抗体価は 128 倍が最高であった。

2) 阿蘇地区では、流行は 7~8 月にはじまり、11 月までつづいた。最高の抗体価は 16 倍を示した。実験牛のなかに、微量抗体保有牛がかなり認められた。

3) 陽性率および平均抗体価は阿蘇地区よりも、人吉地区のほうが高かった。

4) 抗体の変動が認められた個体は、いずれも臨床症状を示さず、また、妊娠中のものにおいても、

胎児に影響はなかった。

指導および校閲を賜った化学及血清療法研究所市原部長および熊本大学六反田教授に深謝する。また、ウイルスを分譲してくださった家畜衛生試験場大森技官、ならびに血清採取に援助をいただいた熊本県県庁の関係係官に感謝する。終始協力いただいた化学及血清療法研究所の所員各位にも謝意を表する。

本研究の一部は農林水産業試験研究費の補助のもとに行なわれた。ここに付記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) Cox, C.R. (1954): *Bact. Rev.*, **18**, 239~253.
- 2) 市原, 山田, 宮原, 市原 (1961): 日本獣医学雑誌, **23**, 412.
- 3) 稲葉, 守本, 河野, 田中, 大森, 松本 (1960): 水曜会記事, **9**, 19~20.
- 4) 石谷, 森脇, 堀内, 諏訪 (1960): 水曜会記事, **9**, 17~18.
- 5) 守本, 稲葉, 田中, 河野, 大森, 石井, 松本 (1960): 水曜会記事, **9**, 18~19.
- 6) 農林省畜産局編 (1960): 牛の流行性感冒, 東京, 日本獣医師会.
- 7) 農林省畜産局衛生課 (1960): 第 2 回牛の流行熱調査研究委員会報告, 東京.
- 8) 大森, 稲葉, 守本, 田中, 河野, 松本 (1960): 水曜会記事, **9**, 16~17.
- 9) OMORI, T. (1960): *Bull. Off. Intern. Epiz.*, **55**, 1109~1117.
- 10) 山田 (1964): 日本獣医学雑誌, **26**, 83~90.
- 11) 山田 (1964): 日本獣医学雑誌, **26** 147~150.

EPIZOOTIOLOGICAL STUDY ON EPIZOOTIC-FEVER-LIKE DISEASE OF CATTLE BY MEANS OF NEUTRALIZATION TEST

III. NEUTRALIZING ANTIBODY RESPONSE IN THE EPIZOOTIC SEASON IN 1961

Shinji YAMADA

Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kumamoto

(Received for Publication May 26, 1962)

The Hitoyoshi and Aso areas in Kumamoto Prefecture were selected for studies of the neutralizing antibody response to Kaeishi virus in the epizootic season in 1961, during which serum samples were collected from 74 cattle in both areas. The cattle under observation were bled four or five times during a period from July to December. Epizootics began in July in the Aso area and September in the Hitoyoshi area, terminating in November in both areas. The peaks of positive cases were reached in November and December in both areas. The titer was the highest in November, when it was 1 : 32 in the Aso area and 1 : 128 in the Hitoyoshi area. It decreased to a level of 1 : 2 in 6 months or more. It may be worth mentioning that the epizootic occurred only in the Hitoyoshi area in the previous year; hence, the stronger antibody responses in this area than the Aso. In spite of the strong antibody responses, neither striking clinical manifestation nor untoward effects on the fetus were observed.