

インドネシアにおけるウイルス感染症の血清疫学的研究

——医学地理学的考察——

堀 田 進*

Sero-Epidemiological Studies on Virus Infections in Indonesia

Medico-Geographical Considerations

by

Susumu HOTTA

This article deals with data of virologic-serological surveys conducted by Kobe University and Indonesian co-operative medical teams during the period of 1964–1970. Human and animal sera collected from geographically representative areas of Indonesia were measured for hemagglutination-inhibiting (HI) antibodies against arboviruses (group A, chikungunya; group B, dengue types 1–4, yellow fever and Japanese encephalitis), influenza viruses (six A variants and one B) and rubella virus. A small-scale immunofluorescent tests of anti-EB (Epstein-Barr) antibodies were additionally carried out. Data with sera from residents of Japanese Main Islands were compared in order to look into medico-geographical features of Indonesia and Japan in the viral epidemiology. Problems of medical and public health importance, such as prediction and prevention of the possible occurrence of the diseases, significance of “Southeast Asian hemorrhagic fever,” etc., are discussed.

は じ め に

1964年以来、神戸大学医学部はインドネシア衛生省および医科大学と協力してインドネシアの医学・公衆衛生学的総合調査を実施してきた。調査の内容は大別して（1）衛生学・生理学領域、（2）微生物学・感染症学領域、（3）臨床および臨床検査領域、の3部門から成っている。第1部門は熱帯環境における体力、適応性、栄養・代謝などの問題を取りあげ、第2部門は代表的な感染症について抗体の測定、病原体の検索などを試み、第3部門では臨床各科の診療と各種臨床検査が実施された。これら活動の状況ならびに得られた成績はすでに各担当者より報告されている。¹⁻⁴ 本論文では上記第2部門に関する知見のうち血清疫学的なものを総括し考察を加えたいと思う。

* 神戸大学医学部微生物学教室

さて未知の地域について感染症の実態を究明する手段の第一として考えられることは、その地の在住者および動物の血清をなるべく多数採取し、それに含まれる特異抗体を測定することである。それによって過去および現在における感染症の存在・分布が推定され、さらに未来における流行の予測がある程度可能となる。東南アジアに関するこの種の知見は、第2次大戦後次第に蓄積されつつあるが、インドネシアにおける同様の調査は今日まできわめて限られたものであった。^{2,3)} われわれは上記医学調査の一環としてインドネシアの代表的な感染症をとりあげて血清疫学的研究を実施し、その実態の把握と予防方策の探求を企図した。

なお比較の目的をもって日本内地在住者の血清を採取し、インドネシアのそれと同様の検査を行なった。これによって両国の医学地理学的特色、ひいてはそれら疾患自体の特徴の一端を明らかにしようと考えたのである。これらの研究は引き続き発展拡充されるべきであるが、現在までの知見をまとめることによって当面緊急の要請に何らか役立ち得れば幸いと思ふ次第である。

調査地域と調査材料

インドネシアの地理学的に代表的な4地区（図1参照）が選ばれ、その地の在住者から血清が採取された。（表1-A参照）

Lombok, Lampung および Majalengka の血清は、インドネシア・神戸大学合同診療隊を訪れた人たち（その大部分は客観的あるいは主観的に何らかの異常を訴えた）から得られたが、ただし急性感染症と診断された例は除外された。Surabaya の血清は、上記と同様な対象のほかに、“出血熱”（Hemorrhagic fever, 以下 HF と略記）と臨床診断された者、その家族、隣人、ならびに外見上健康と認められる人たち（その大部分は医師、看護婦、臨床検査技師および医学生）も含まれる。（表1-B） なお Surabaya の調査材料は同地で飼育された動物（オ

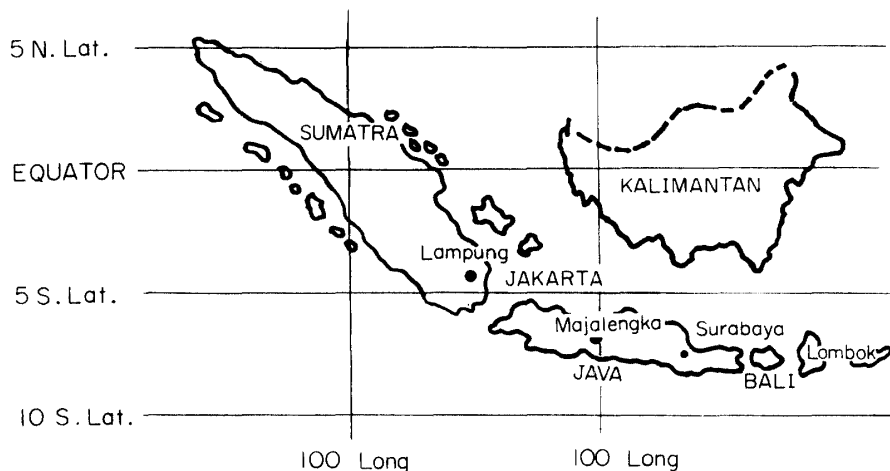


図1 インドネシア調査地域

表1-A 調査地域と採取血清検体数

	調査時期	地 域 名	地 理 的 特 徴	採取血清数	計
インドネシア	1964	Lombok (小スンダ)	比較的小さな離島	129	1079
	1965	Lampung (南スマトラ)	低湿な農耕地帯	300	
	1966	Majalengka (西ジャワ)	海拔300-1,500mの山岳丘陵地帯	298	
	1968	Surabaya (東ジャワ)	人口約150万の海港都市	352	
日本内地	1967	長 崎	人口約40万の海港都市	240	1090
		滋 賀	農 耕 地 帯	119	
		兵 庫 (神戸)	人口約100万の海港都市	731	

表1-B Surabaya 地区の血清検体の区分

区 分	検体数
年齢0-9才の熱性疾患々者 (出血熱および疑似症例を含む)	61
出血熱および不明熱性疾患々者の 家族および隣人	62
診療のために保健所を訪れた人 (急性熱性疾患々者を除く)	135
見掛け上健康な成人 (医師, 看護婦, 臨床検査技師, 医学生)	94
計	352

ランウータン, ウシ, ブタ, ヤギ) の血清をも含んでいる。これらのサンプルは採取後速やかに神戸大学に運搬されたが, その間可能な限り冷蔵所あるいは4℃の冷蔵庫に納められた。しかし諸般の事情によりそれが不可能な場合も稀でなく, したがって採取血清がかなりの時間熱帯地の室温にさらされることは避けられなかった。そのため雑菌汚染を防止する目的で, サンプルの若干は Phenol mercuric borate (C₆ H₅ Hg)₂ B₄ C₇ が添加された (最終添加濃度=1:200,000)。この程度の本剤の添加は, 後述する血清学的検査の成績に影響をおよぼさないことを予め確かめた。神戸大学到着後, すべての血清は-20℃に凍結保存された。

日本内地の調査は長崎, 滋賀, 兵庫の3地域についてなされ, 在住者から血清が採取された。サンプルの大部分は大学病院, 県衛生研究所, 保健所にて臨床検査の目的で集められたものであるが, 急性感染症, 特殊免疫性疾患の症例は除外された。日本内地の血清はほぼ完全な無菌操作の下に採取され, 時を移さず-20℃に冷凍された。(表1-A)

I 節足動物媒介性ウイルス (Arthropod-borne viruses; Arboviruses; アルボウイルス) の血清疫学的研究⁵⁻¹³⁾

現在のところわれわれの調査研究はアルボウイルスに重点を置いて進められている。その理

由はインドネシアが典型的な熱帯地域であり、アルボウイルスが熱帯ウイルス病病原体として最も重要な一つであるからである。このためすべての血清サンプルは、Clarke-Casals 法¹⁴⁾にしたがってアセトン処理，ガチョウ赤血球吸収処理が施された。検査に用いられたウイルス抗原は表2に示される通りである。いずれも感染乳呑みマウス脳からプロタミン処理によって部分精製された。^{14,15)}

表2 供試抗アルボウイルス HI 抗原

群	ウイルス	株	略号
A	チクングニア	Africa	CH
	デング 1型	Mochizuki	D1
	2型	Trinidad-1751	D2
B	3型	H-87	D3
	4型	H-241	D4
	黄熱	17D	YF
	日本脳炎	JaGAr#01	JE

これらの血清および抗原を用いて Microtiter 法 (Takatsy-Sever 法¹⁶⁾ をやや改変したもの) によって赤血球凝集抑制 (HI) 抗体が測定された。術式の詳細は別に記述した通りである。^{5,9)}

成 績

得られた成績の要点をまとめると以下のごとくである。

(1) 供試抗原のいずれかに対し陽性を示したサンプルの百分率，すなわち“総陽性率”は表3に示される。全体的にみると，インドネシアの総陽性率は明らかに日本内地のそれよりも高い。

表3 抗アルボウイルス HI 抗体の総陽性率

検査地域	総陽性率	平均
インドネシア	Lombok (1964)	45.7
	Lampung (1965)	80.3
	Majalengka (1966)	63.1
	Surabaya (1968)	97.4
日本内地	長崎	44.6
	滋賀 (1967)	59.7
	兵庫	59.4

(2) 各調査地域における各種抗体の力価とその頻度は図2 (インドネシア) および図3 (日本内地) に示される。

常識的な表現をすれば，グラフの柱が右方に向かって低くなればなるほど，高い力価の抗体

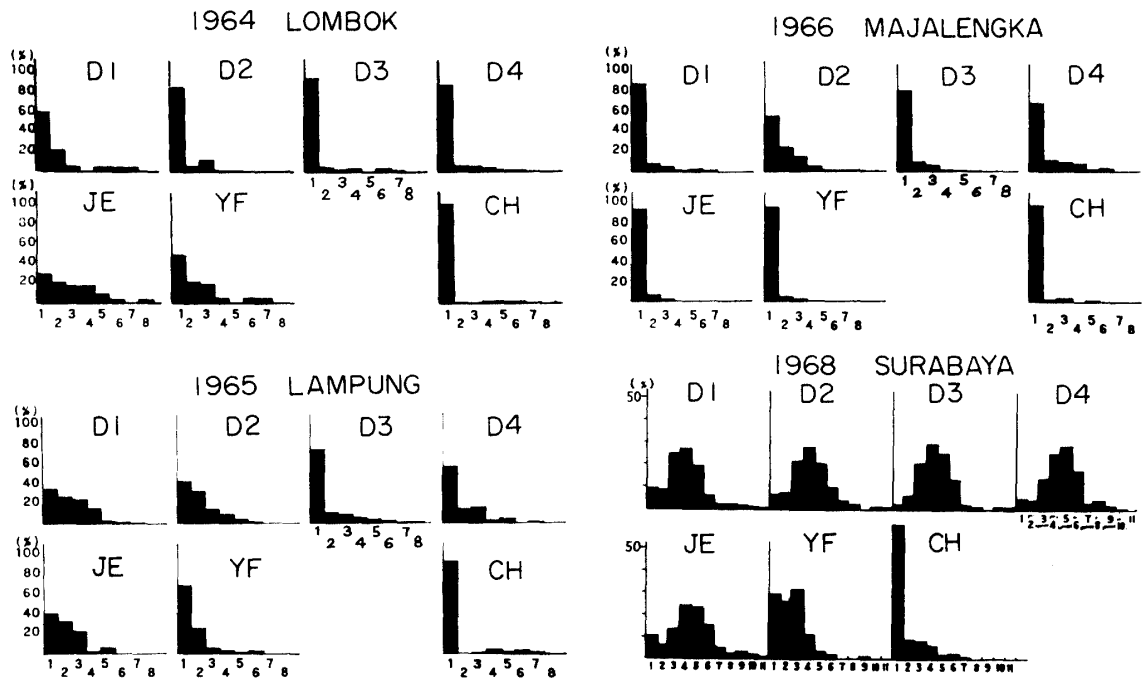


図2 抗アルボウイルス HI 抗体の力価と頻度 (インドネシア, 1964—1968)
 ヨコ軸は HI 価, タテ軸は頻度 (供試血清検体数に対する百分率) を示す。
 HI 価の表示は下記の通り。
 1 = <20, 2 = 20, 3 = 40, 4 = 80, 5 = 160, 6 = 320, 7 = 640, 8 = 1280,
 9 = 2560, 10 = 5120, 11 ≥ 10240。

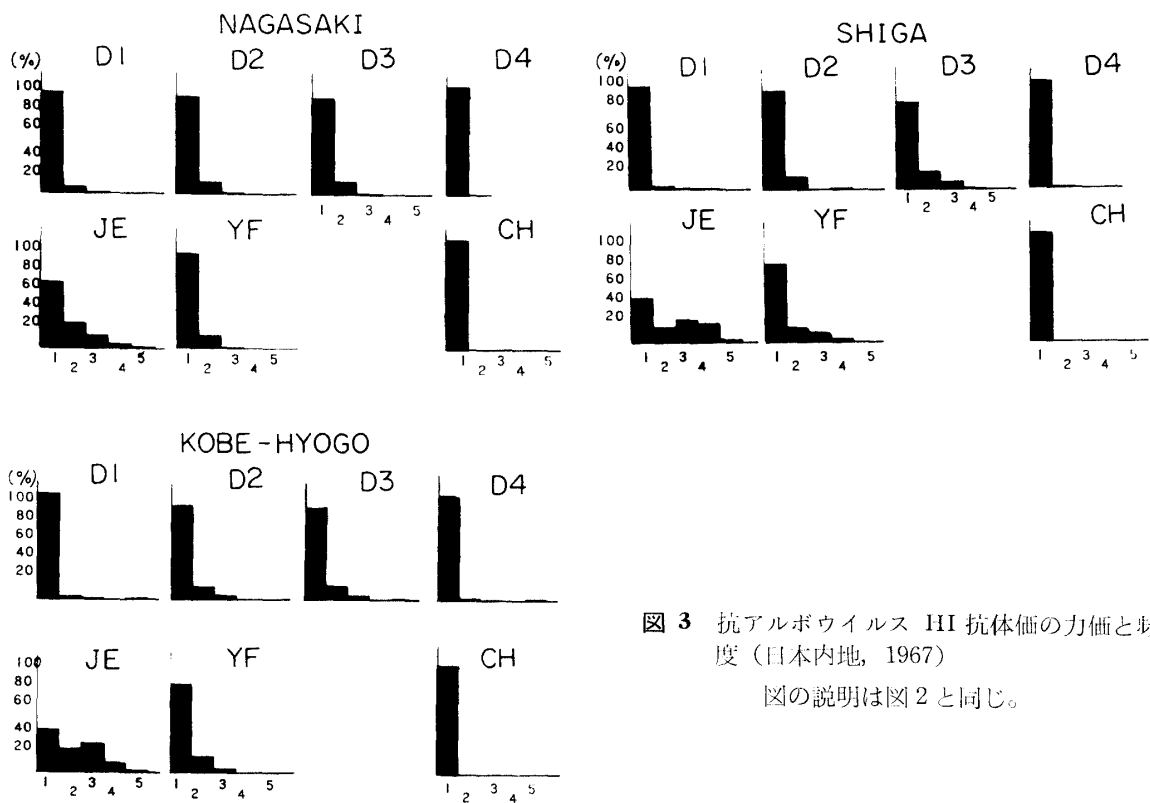


図3 抗アルボウイルス HI 抗体価の力価と頻度 (日本内地, 1967)
 図の説明は図2と同じ。

が高い頻度で分布することが示される。明らかにインドネシアでは高い力価の抗アルボウイルス抗体が高い頻度で分布している。日本内地ではそれと反対に陽性抗体の力価や頻度は全般的に低く、ただ JE のみが圧倒的に優勢であることがうかがえる。

(3) しかし他方、抗アルボ HI 抗体はかなり著しい Cross-reaction を呈するから、上記のデータはさらに別の方向から解析される必要がある。その目的のために“単独陽性率”(特定の抗原のみに対し陽性反応を呈するサンプルの百分率)、および“4倍以上高力価陽性率”(特定の抗原に対し他のどの抗原に対してよりも4倍以上の力価をもって陽性反応を示すサンプルの百分率)が算出された。“単独陽性”または“4倍以上高力価陽性”であることは各抗原に対し特異的であることを意味すると考えてよい。その成績はインドネシア血清については図4, 5に、日本内地血清については図6, 7にそれぞれまとめられている。

明らかにインドネシア血清には各種ウイルスに対する特異的抗体が混在分布している。これに反し、日本内地の血清にみられる抗アルボ抗体は實際上抗 JE 抗体が唯一のものである。ただし長崎の血清にデング特異的とみなすべき抗体陽性例が見出された。これは興味をひく知見であり、後段にて改めて論じることにした。

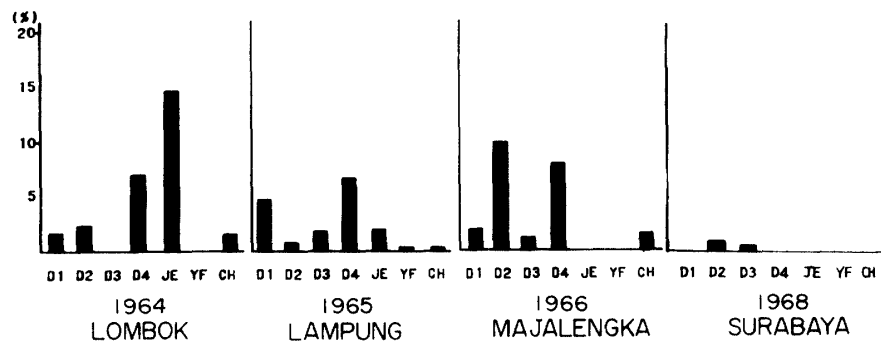


図4 抗アルボウイルス HI 抗体の「単独陽性率」(インドネシア, 1964—1968)
タテ軸は百分率, ヨコ軸は調査地域, 調査時期, および該当抗原を示す。

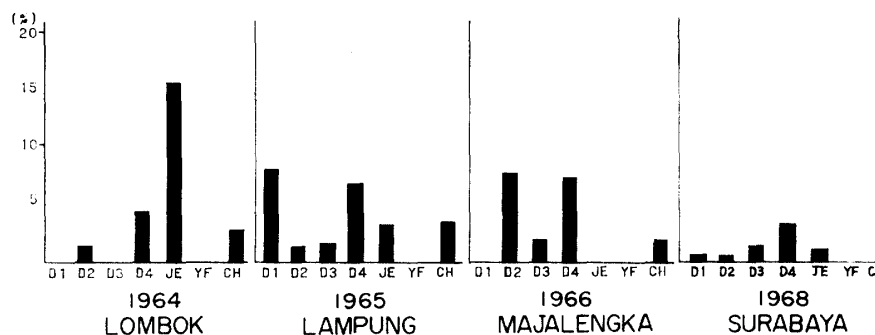


図5 抗アルボウイルス HI 抗体の「4倍以上高力価陽性率」(インドネシア, 1964—1968)
図の説明は図4と同じ。

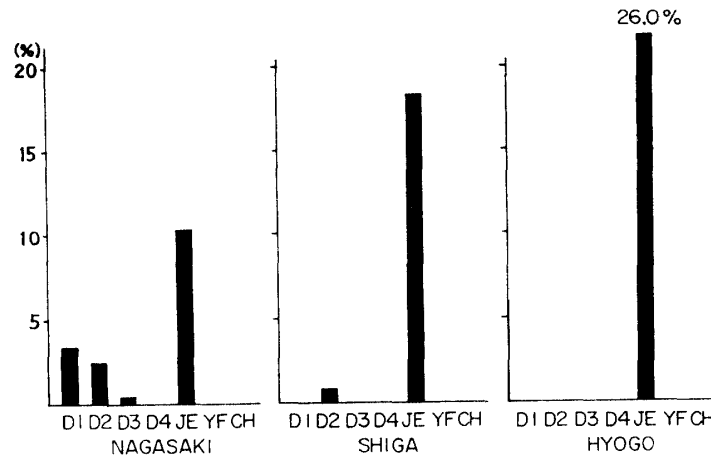


図6 抗アルボウイルス HI 抗体の「単独陽性率」(日本内地, 1967)

図の説明は図4と同じ。

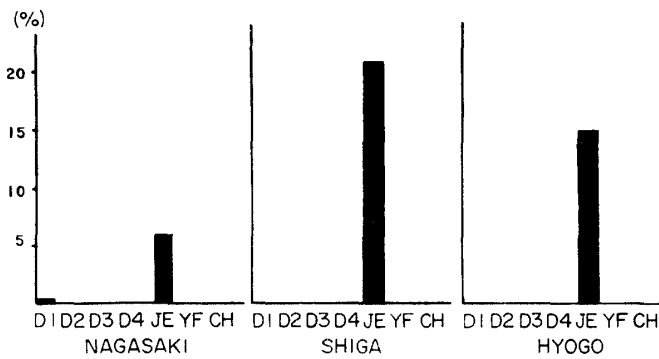


図7 抗アルボウイルス HI 抗体の「4倍以上高力価陽性率」(日本内地, 1967)

図の説明は図4と同じ。

(4) このようにインドネシアでは各種の抗アルボ抗体が広範に分布しているが、同時に抗体の分布が地域によってかなり異なることが認められた。たとえば、1964年の Lombok では抗 JE 抗体が比較的優勢であり、1965年の Lampung では抗 D1 抗体が、1966年の Majalengka では抗 D2 抗体がそれぞれ優勢であった。なお3地域に共通して抗 D4 抗体が比較的高い頻度で見出された。1968年の Surabaya ではとくに優勢な抗体はなく、各種抗体が混在併存する傾向が見られた。このような抗体分布の地域差は比較的狭い範囲、たとえば村落の間にも認められた。その例として Lampung および Majalengka 内の村落の例が図8に示される。

Lampung のうちで Metro, Sritejokencono, Batanghari, Pekalongan の4村落は同じ抗体分布パターンを示して一つの Subgroup を形成し、これに対し Simbarwaringin, Josodady の2村落は別の Subgroup を形成する。同様に Majalengka 内では Nunuk, Cibodas, Majalengka, Tikijin は一つの Subgroup を形成し、その抗体分布パターンは Argalinga のそれと異なっている。これらの差異は統計学的解析の結果から有意と認められた。これら村落の実情

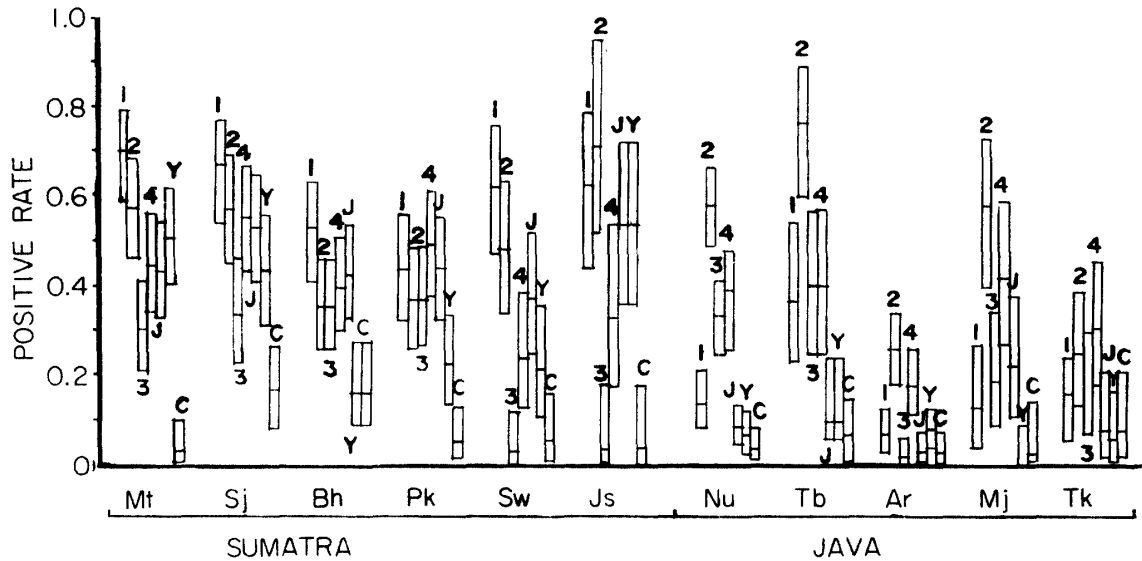


図8 インドネシア村落間の抗体陽性率の比較

タテ軸は HI 陽性率、ヨコ軸は村落名を示す。

Mt=Metro, Sj=Sritejokencono, Bh=Batanghari, Pk=Pekalongan, Sw=Simbarwaringin, Js=Josodady, Nu=Nunuk, Tb=Cibodas, Ar=Argalinga, Mj=Majalengka, Tk=Tikijin.

各柱について上端、下端は数値の上限、下限、中央の線は平均値をそれぞれ示す。

1, 2, 3, 4=デング1, 2, 3, 4型, J = 日本脳炎, Y = 黄熱, C = チクングニア。

をみると、相互にある程度の交通はあるけれども、住民は長年それぞれの村落に定住して他に移動することは少ないようである。このような条件下では、住民の間に浸淫するウイルス（あるいは一般に感染性微生物）はかなり特徴的な分布をとるのではないかとと思われる。

Surabaya の血清に多種類の抗体が混在併存する事実は、Surabaya 在住者が他地域在住者に比較して、より多種類のウイルスに、より高い頻度で接触したことを推定させるものである。その意味で Surabaya は「異種抗体反応の共存」(Synergism between different antibody responses) (Porterfield)¹⁷⁾ と称すべき特殊な疫学条件の地域と考えられる。

このような差異はおそらく各地域の地理的、気象的あるいは生物学的な特殊条件に関係しているであろう。たとえば土地の高さ（海拔）、気温、雨量、植物および動物相、とくに蚊の生態などがウイルスの分布やヒトへの接触度に微妙な影響を与えることが考えられる。そのほかに社会的要因が関係しているかもしれない。Lampung や Majalengka は農山村地帯で住民の永住定着傾向は強い。Surabaya は人口150万の海港都市で、住民は他地域よりの移入者が多く、しかも永住傾向は少ない。いずれにせよウイルス分布度の解析は疫学上重要な課題であり、今後東南アジアの各地についてこの種の疫学地図を精細に描くことが必要である。抗ウイルス抗体の地域的分布差はウガンダ¹⁸⁾、ニューギニア¹⁹⁾などでも報告されている。

(5) これに関連して筆者らの仮称する「多重陽性反応」(Multiple positive reaction) につい

て考察してみたい。これは2種またはそれ以上の抗原に対する陽性反応を意味する。

図9, 10はインドネシアおよび日本内地の血清検体の「単独陽性率」および「多重陽性率」(Multiple positive rate) がまとめられている。インドネシアでは多重陽性率が高い。これに対し日本内地では単独陽性率が高く(このほとんどは抗JE陽性である), 2種陽性率もある程度あるが(これはおそらくJE類属反応と考えられる), 3種陽性またはそれ以上陽性の率は著しく低くなり, 7種陽性は本調査の範囲内における限り一例も見出されなかった。しかし一方インドネシア血清についても地域によって明らかな差があり, Lombok, Majalengkaのパターンは日本のそれに近いが, Surabayaは全く逆のパターンを示し, Lampungのパターンは両者の中間であった。これはSarabayaの抗アルボ抗体分布の様相が, 他地域にくらべてか

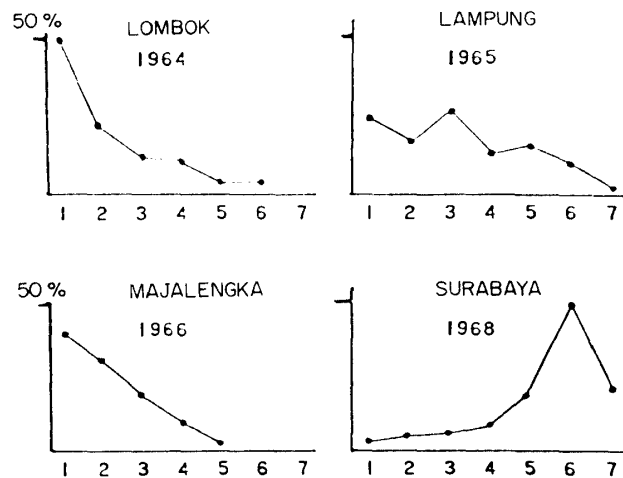


図9 抗アルボウイルス HI 抗体の「単独陽性率」と「多重陽性率」(インドネシア, 1964—1968)

タテ軸は百分率, ヨコ軸は陽性反応を呈する抗原の種類。

- 1 = 1 種類の抗原に対し陽性 (単独陽性)
- 2 = 2 種類の抗原に対し陽性
- 3 ~ 7 = 同様に 3 ~ 7 種類の抗原に対し陽性 } (多重陽性)

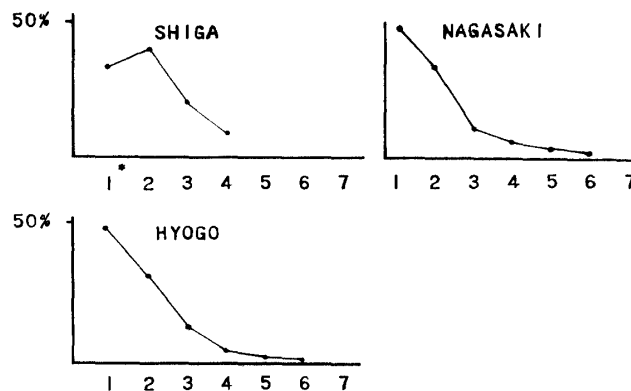


図10 抗アルボウイルス HI 抗体の「単独陽性率」と「多重陽性率」(日本内地, 1967)

図の説明は図9と同じ。

なり異なっていることを別の面から明らかにしたものと言える。

上記の関係を簡便に表現するために筆者らは、表4に示すような「多重陽性指数」(Multiple positive index; MP index と略記)を考案した。これによると Lombok, Majalengka の MP index は比較的低く, Surabaya のそれは高く, Lampung は両者の中間の値をとった。この指数は多種類の抗体の混在する地域,あるいは集団に疫学的考察を加える場合に有用性を発揮するものと思われる。

表4 抗アルボウイルス HI 抗体の MP index (インドネシア, 1964—1968)

調査地域	MP index *
Lombok (1964)	2.07
Lampung (1965)	3.28
Majalengka (1966)	2.03
Surabaya (1968)	5.65

* 1種類の抗原に対し陽性反応を呈する検体の数を a, 2種類の抗原に対し陽性反応を呈する検体の数を b, 以下同様に 3～7種類の抗原に対し陽性反応を呈する検体の数を c～g とすると, MP index は下記のごとく算出される:

$$\text{MP index} = \frac{1a+2b+3c+4d+5e+6f+7g}{a+b+c+d+e+f+g}$$

(6) 多重陽性反応に関連して「抗体の相関」(Correlation of antibodies)の問題を論じておきたい。このような自然界に見出される抗アルボ抗体の間で相関の程度が必ずしも一様でないことが認められた。われわれの試みた統計学的解析の結論を概括すると, 抗D1抗体と抗D2抗体, 抗D3抗体と抗D4抗体とがそれぞれ比較的高い相関を示した。さらに D1-D2 は JE, YF

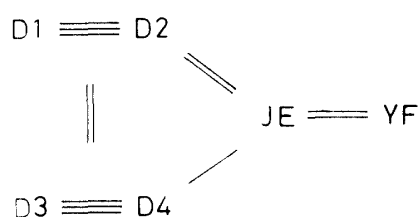


図11 インドネシア血清(1964—68)にみられる抗アルボウイルスB群抗体の「自然相関」(Natural correlation)

に対し, D3-D4 よりも高い相関を示す傾向が認められた。このような傾向はとくに Lampung の血清について著明であった。その関係は図11に模式的に示される。なお抗 CH 抗体は, 他の6種の抗体から画然と区別された。

このような自然界における抗体の相関, Natural correlation of antibodies と称すべき現象が何にもとづくのかはこの調査だけでは判らない。ウイルス粒子自体の生物学的・免疫学的特性,たとえばA群アルボウイルス

とB群アルボウイルスの区分,あるいは同じB群ウイルスの内でも各々の virus species の血清学的近縁性の程度が当然関与するであろうことが考えられる。しかしそのほかに, ある条件の下において2種またはそれ以上のウイルスが共存 (co-existence) したり競合 (competition) したり,あるいは干渉 (interference) したりする可能性も否定出来ないかも知れない。これらの

点はウイルスの Ecology を究明するうえに重要な興味ある課題である。

(7) 抗 YF 抗体はインドネシアの調査地域のすべてにおいて広く見出された。しかし「単独陽性」あるいは「4 倍以上高力価陽性」の例がきわめて少ない事実から見て、これは非特異的反応であり、おそらく他種アルボウイルス、なかんずくデング熱ウイルスによる類縁反応の結果であろうと推測された。古くからアジアに YF の存在しないことは周知の事実であるが、今回の調査成績もそれを裏づけている。同時に、アジアには YF 媒介蚊 (*Aedes aegypti*) および YF ウイルスに高い感受性をもつサルが多数生息するにかかわらず、いまだ YF の発生をみないことは疫学上の大きな謎と言わねばならない。これを説明する理由としては黄熱・デング熱間の免疫学的類縁反応あるいはウイルスの干渉などが考えられる。この問題は「出血熱」(Hemorrhagic fever) に関連して後節にて触れることにする。

(8) インドネシアにおいてかなり高力価の抗 CH 抗体が見出された。したがって少なくとも血清学的観点からインドネシアにおける CH 感染の存在は確からしいと思える。もっとも、他種ウイルスの類縁反応の可能性を考慮せねばならないであろう。アフリカの成績によれば、CH ウイルスと O'nyong-nyong ウイルスの間の高い交差反応が知られている。¹⁸⁾ インドネシアではその地理的条件からみてオーストラリアのウイルス、たとえば Getah あるいはそれに近縁のウイルスとの関係を考えねばならないかも知れない。²⁰⁾ これらの点を解明するためには、今後臨床材料からのウイルスの直接分離などの手段によって確認がなされるべきである。

(9) これらの成績に関連してインドネシアの出血熱 (HF) に触れてみたい。現在まで数種類の、おそらく病因の異なる HF が世界各地で報告されているが、東南アジアではとくに1953年以来マニラ、バンコク、シンガポール、サイゴン、カルカッタなどで報告されている。東南アジアの HF は蚊媒介性 (Mosquito-borne) であり、デングおよび CH のウイルスが主要な病因であるとされており、²¹⁻²⁵⁾ とくにデング・ウイルスの関与が大きいと考えられる。インドネシアでは従来 HF の発生が報告されていなかったが、上記の成績に示されるごとく、抗デング、抗 CH 抗体が広く分布する事実、および媒介蚊 (*Aedes aegypti*) の生息状態や交通状況などからみて、インドネシアにも必ず HF が存在するであろうことをわれわれは強く推測していたが、やはりインドネシア・神戸大学合同研究調査班によって1968年 Surabaya において典型的な HF 症例が発見された。²⁶⁾ (図12参照) 血清学的検査の結果、本例はアルボウイルス、とりわけデング2型と密接に関係していたであろうことが示唆された。この例はおそらくインドネシアでウイルス学的に確認された最初の HF 症例であろうと考えられる。この研究調査の間の討議を通じてインドネシア研究者が臨床的な立場から出血熱の症例を観察集計していたことを知った。^{27,28)} 今後さらに探求を進めてインドネシアの HF の分布や臨床的特徴を明らかにするとともにその防遏方策を講じねばならない。

(10) アルボウイルスは多種の脊椎動物に広く感染し、人類はむしろアルボ感染症のワキ役

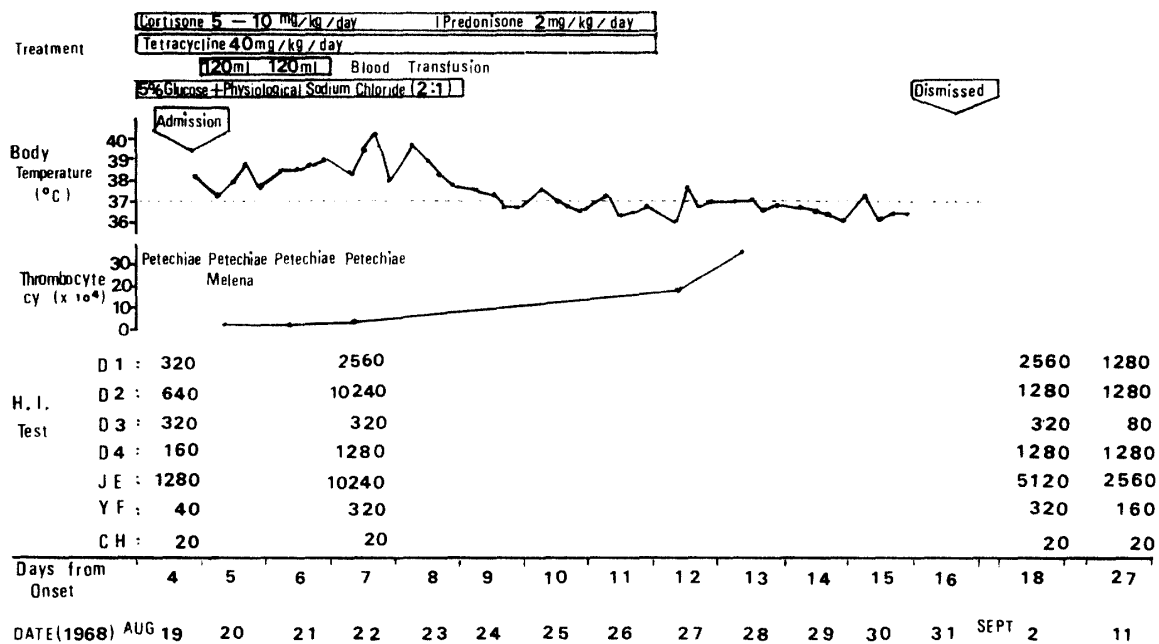


図 12 出血熱症例の臨床経過ならびに若干の検査成績
(3才, ♂, Surabaya, 1968)

にすぎない。²⁹⁻³¹⁾したがってアルボウイルスの Ecology を解明するためには当然人類以外の動物を検索の対象とすべきである。その意味からわれわれは、Surabaya 市内および近郊で飼育された動物（オランウータン、ウシ、ブタ、ヤギ）から血清を採取し、人血清の場合と同じ術式で7種抗原に対する HI 抗体を測定した。検査例数が必ずしも多くないので最終的な結論はなお将来の検討にまきたいが、現在までに得られた知見は次の通りである。

被検動物は全例7種抗原のいずれかに対し陽性反応を示した。とくにデング、JE に対し高い抗体価が得られた。Multiple positive index もヒトと同程度の高値であった。(表5参照) ブタが JE の伝播に重要な役割を演ずることが近年日本の研究者によって確認されたが、さらに広く各種の家畜その他脊椎動物が東南アジアのアルボウイルス感染症に大きな意義をもつことは当然予測されるところであり、なかでも出血熱の流行を考え合わせ今後動物血清の抗体測定、それよりのウイルス分離などを強力に試みなければならない。

表 5 各種動物の抗アルボウイルス HI 抗体の Multiple positive index (Surabaya, 1968)

動物種	Multiple positive index
オランウータン	3.8
ウシ	4.0
ブタ	5.6
ヤギ	4.5

(11) これらのインドネシアの成績を、日本内地のそれと比較するとはなはだ興味が深い。とくに下記の点が注目された。

(i) 日本内地の血清では抗 JE 抗体が圧倒的に優勢である。「単独陽性」,「4 倍以上高力価陽性」のいずれについても然りである。当然のことながら Multiple positive index はきわめて低い。本調査成績に関する限り、供試 7 種抗原のすべてに対して陽性の血清は日本内地のサンプル中に一例も見出せなかった。これらの事実から、日本内地では JE のみが實際上存在する唯一のアルボウイルスと考えてよい。

(ii) 本調査研究の成績に関する限り、抗 CH 陽性血清は日本内地において一例も見出せなかった。その意味で日本は CH に対し処女地であると考えられる。言い換えれば日本人は CH ウイルスに対し全く免疫を有しないわけで、CH 感染に対応する方策が真剣に考慮されねばならないのである。

(iii) しかしながら日本の血清の一部、とくに長崎在住者の血清にデングに特異的とみなすべき抗体が証明された。長崎在住者の血清に抗デング中和抗体の見出されることをわれわれは以前に報告したが、³²⁾ 今回 HI 抗体についても同様の知見を得たのである。これはおそらく 1942-44 年に長崎はじめ日本内地の数都市を襲ったデング熱の大流行に関係があるものと推定された。そこで別途に、長崎市に戦前から在住し、1942-44年の間にデング熱に罹患した確実な既往歴を有する人たちの血清*を検索したところ、同様にかなりの高力価の抗デング抗体を認め、しかもそれは抗 JE 抗体と見掛け上無関係であることをたしかめた。これら被検者はその時までデング流行地に足跡を印した経験がなく、また 1944 年以来現在に至るまで日本内地にはデング熱の発生が一例も知られていない。したがってこの成績に関する限り、デングウイルスの感染（おそらくは唯一回の）後四半世紀を経てもなお特異的抗体が存続したということができる。文献を探索すると、同様な事実——抗デング抗体の長期存続——が世界の他の地域においても報告されている。^{12,32)} これがデング熱のみに特有であるのか、それとも一般に他のウイルス感染症にもあてはまるのか、またその機序は何か、という問題はウイルスの免疫を理解する上に興味ある重要な点である。

II インフルエンザおよび風疹ウイルスの血清疫学的研究³³⁾

インドネシア血清のうち Surabaya のサンプルについて抗インフルエンザ（以下 Flu と略記）および抗風疹抗体が測定された。Surabaya 血清を用いた理由は、それらが比較的各年齢層にわたって広く採取されたからである。インドネシアの抗 Flu 抗体については Bandung 在住者の血清について調査されていたに過ぎず、^{34,35)} また抗風疹抗体については未だ報告がなさ

* 国立予防衛生研究所長崎原爆調査支所長永井勇博士ならびに同所員各位のご援助ご協力によって入手されたもので、ここに深甚の謝意を表する。

れていなかった。抗 Flu 抗体測定のため、血清はすべて前記の抗アルボ抗体測定のための処理のほかに RDE (Receptor destroying enzyme) 処理を施された。供試抗原は表 6 の記載の通りである。これらを用いて抗 Flu 抗体は福見・武内の記述³⁶⁾ 抗風疹抗体は Stewart らの記述³⁷⁾ に従って (ただし Microtiter 法に適合するよう若干の改変を加えた) 測定された。³³⁾

表 6 HI test 用インフルエンザおよび風疹ウイルス抗原

ウイルス	株 名*	略 号	由 来
イン フ ル エ ン ザ	A/Swine/30	A	
	AO/PR/8/40	A0	
	A1/FM/1/47	A1	感染ふ化
	A2/Adachi/2/57	A2/57	鶏 卵 の
	A2/Kumamoto/1/67	A2/67	漿 尿 液
	A2/Aichi/2/68 (Hong Kong type)	A2HK	
風 疹	B/Kagoshima/1/68		
	M-33		感染BHK-21 細胞培養液

* 最近インフルエンザウイルス株の命名法が改変されたが、ここではいちおう以前の形式にしたがって記載しておく。これらが代表的な株であることの意義は何ら変わらない。

成 績

抗 Flu 抗体に関する成績は図13, 14にまとめられている。

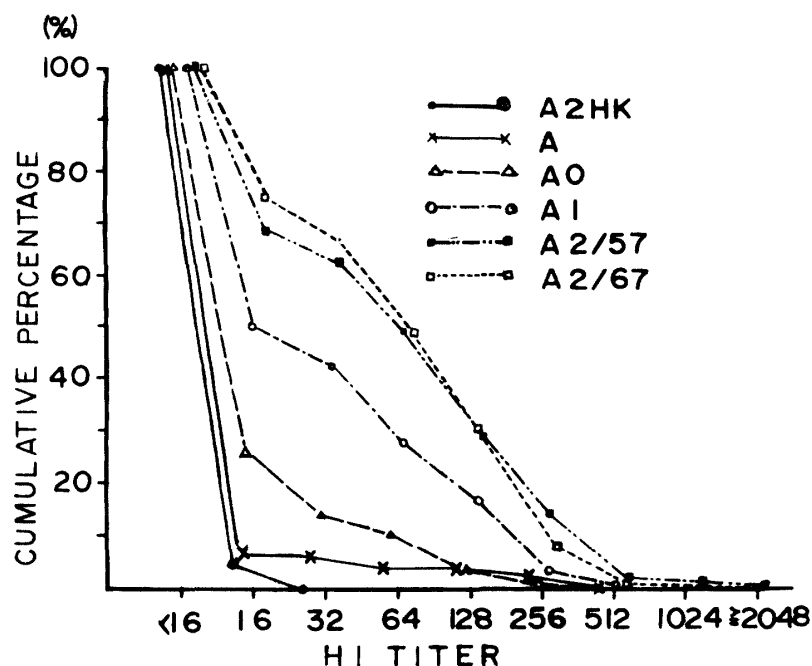


図 13 インドネシア血清 (Surabaya, 1968) の抗インフルエンザ HI 抗体 (I) 累積陽性率

タテ軸は累積陽性率, ヨコ軸は HI 価を示す。
ウイルス株名の略号は表 6 参照。

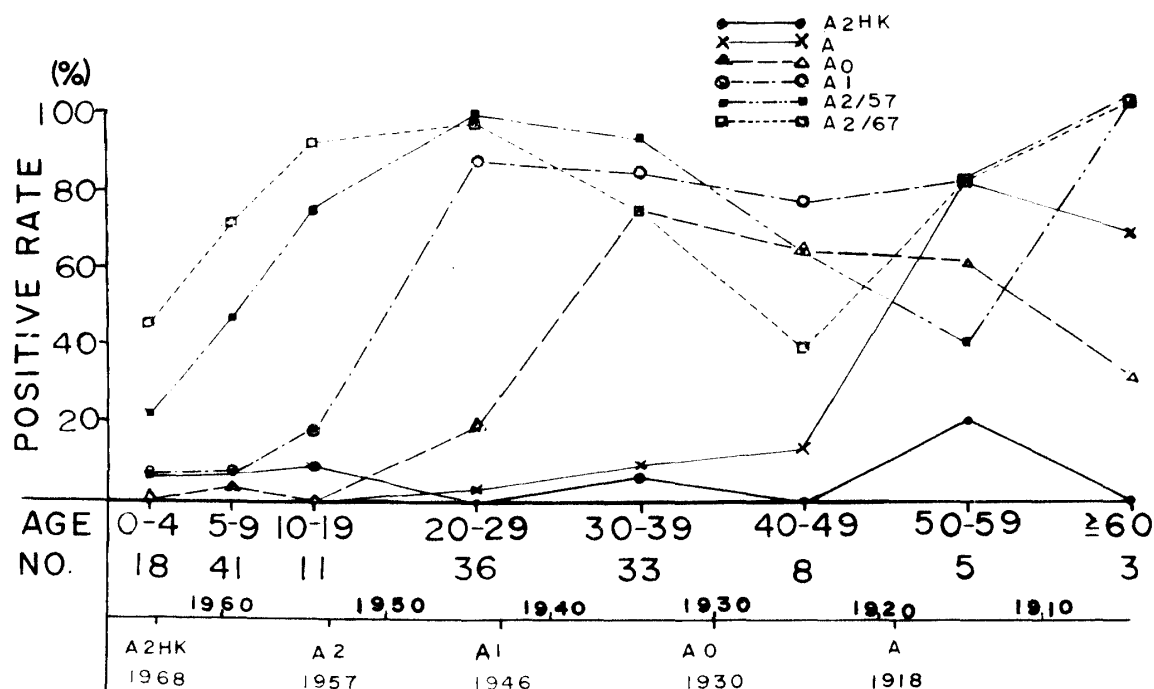


図 14 インドネシア血清 (Surabaya, 1968) の抗インフルエンザ HI 抗体
(II) 年齢分布

タテ軸は各年齢群における陽性率、ヨコ軸は年齢区分、各群の被検者数、および供試ウイルス株の分離時期(年代)をそれぞれ示す。

(1) A2/57, A2/67のような比較的新しく分離された株に対する抗体の陽性率は、Aのような“古い”株に対するそれよりも高く、力価そのものも高い。

(2) “古い”株に対する抗体は高年齢層に局限して見出される。これに対し、“新しい”株に対する抗体はすべての年齢層に広く分布している。A0, A1に対する抗体の分布は上記2群の中間に位置する。言い換えれば、抗体の年齢分布曲線は抗原ウイルスの分離の時期(年代)に対応して推移しているように見える。

(3) A2/68 (Hong Kong type) ウイルスに対する抗体の陽性率は1968年の Surabaya 血清においてきわめて低かった。この事実は、いわゆる香港かぜウイルスが1968年8月～9月(血清採取の時期)までに Surabaya に侵入していなかったことを示すものである。

抗 Flu 抗体の年齢分布曲線の解析は世界各地においてなされており(たとえば U.S.A. については文献 38-40, 日本については文献 41,45 をそれぞれ参照), その疫学的解釈として Francis の説⁴⁶⁾ が提出されている。われわれの得た Surabaya 血清の成績は U.S.A. や日本のそれとよく似ており, Francis 説で解釈できると考えられる。

前述したように, 抗アルボウイルス抗体の分布パターンはインドネシアと日本の間で著明な差異があるのに反し, 抗 Flu 抗体は両者互いに近似している。これはアルボウイルスが Vector

として節足動物を必要とするのに対し、Flu ウイルスは man-to-man に直接伝達されるという事実に照応するものであろう。このような生態学的ないし地理医学的な特色を、一つ一つきつめてゆくことが血清疫学の重要な課題である。

抗風疹抗体に関する成績は図15, 16に総括される。

(i) インドネシア血清の抗風疹抗体陽性率は年齢とともに上昇し、30才前後ではほぼ最高（80%またはそれ以上）に達する。

(ii) 陽性例の HI 力価は128-512の範囲のものが最も多かった。

(iii) 男女間に差異は認められなかった。

これらの点は日本の成績とほとんど差異がないようである。これは Flu の場合と同様である。ちなみに本調査はインドネシア血清について風疹抗体を検索した最初のものである。ただし Flu, 風疹ともにそのインドネシアにおける疫学的特色を充分明らかにするためにはなお他の地域についても検索を進めるべきである。

Ⅲ EB ウイルス (Epstein-Barr) の血清疫学的研究⁴⁷⁾

この項目の調査はとくに愛知がんセンターウイルス部と共同して行なわれた。

周知のごとく、EB ウイルスは Burkitt リンパ腫細胞⁴⁸⁾に見出されたヘルペス型ウイルスであり、人がんの“容疑的”病因として現在最も注目されているものである。その発見がアフリカ由来の材料にもとづくことから、当然東南アジアにおいても検索が試みられねばならない。しかるにインドネシアについてはこの種の調査は全くなされていなかった。

われわれは Surabaya の血清を用い、P3HR-1 細胞 (Burkitt リンパ腫由来, 熊本大学日沼頼夫教授より恵与) の Indirect immunofluorescence 染色^{49,50)}によって抗 EB 抗体を検索した。

成績の結論を述べると、1968年の Surabaya 血清の抗 EB パターンは日本内地のそれと大差がなかった。とくに高力価の検体も見出せなかった。ただし検査例数が必ずしも多くないので、今後さらに例数を増し、あるいは他地域の血清についても検索を広めてゆかねばならない。いずれにせよウイルス性腫瘍の探求という問題もインドネシアにおいて進める必要がある。

なおわれわれの調査した限り、臨床上出血熱と診断された症例の抗 EB 抗体価はとくに高いことも低いこともなかった。これは一つの副次的な結論と言えるかも知れない。

今 後 の 課 題

上述の成績のまとめに代えて将来の方向あるいは問題点のいくつかを考察してみたい。

(1) 東南アジアにおけるウイルス感染症の血清疫学的研究は今後さらに大きな規模で進められるべきである。異なった地理的条件の地域からできるだけ多数のヒトおよび動物の血清を採

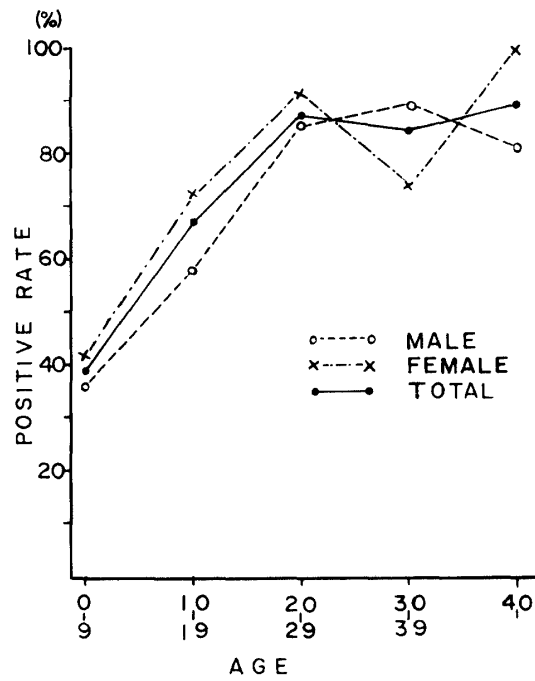


図 15 インドネシア血清 (Surabaya, 1968) の抗風疹 HI 抗体
(I) 年齢分布
タテ軸は陽性率, ヨコ軸は年齢区分を示す。
各年齢群の被検者数は下記の通り。

年齢群	0-9	10-19	20-29	30-39	≥40	計	総計
男	39	12	48	47	16	162	258
女	36	18	12	19	11	96	

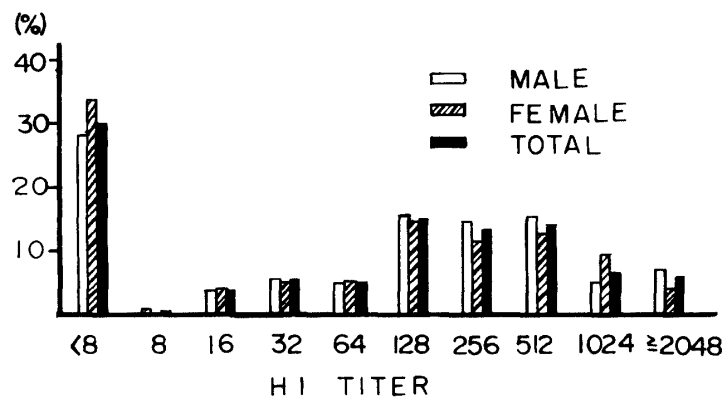


図 16 インドネシア血清 (Surabaya, 1968) の抗風疹 HI 抗体
(II) HI 価の分布頻度
タテ軸は頻度 (百分率), ヨコ軸は HI 価を示す。

取し、それに含まれる抗体を測定する。これによってウイルスの地理的分布がたしかめられ、その生態が推定される。このような知見の蓄積によって精細な疫学地図が描かれるであろう。これらの情報は速やかに世界的な規模で伝達され利用されねばならない。これは終局的に特定ウイルスの流行を予知し、それを未然に防止することに役立つであろう。このような基本的戦略は WHO が以前から主唱しているところであり、また近く設立が予定されている「東南アジア医療保健機構」(SEAMHO) の目標でもある。

(2) 今日までのわれわれの調査活動は、インドネシアで検体を採集し、神戸に持ち帰って検査するという方式でなされた。これは現在の状況としてはやむを得ないことではあるが、決して満足すべきものではない。抗体の測定、ウイルスの分離、分離ウイルスの性状の究明、さらにはウイルスの本体に関する基礎的研究とその臨床的・公衆衛生学的意味づけ、言い換えれば実験室とフィールドとの直結的な連関などはすべからず現地においてなされねばならない。そのために必要な人材と設備をそなえた近代的なラボラトリーが国際的な協力の下に速やかに建設されることが切望される。

(3) それと共に、現状の必要に即応していくつかの方策が講じられるべきである。たとえばアルボウイルス感染症については、すでに古典化した蚊駆除作業が必要な地域で重点的に実施されねばならない。それと並行してワクチンがある。幸いにしてアルボウイルス・ワクチンとしてはすでに実用的評価の定まったものもあれば、実験室段階である程度のメドのついたものもある。インフルエンザや風疹のワクチンについても然りである。これらが必要に応じ迅速に調達使用され得る組織が確立されるべきである。

(4) 最後に、「感染症は時代と共に推移する」という事実を忘れてはならない。上述の成績からも明らかなように、たとえばアルボウイルスの分布はインドネシアにおいて日本内地よりも比較にならないほど複雑多彩である。一方、インフルエンザや風疹の分布はインドネシアと日本との間に大差がないように思える。しかし現在の状態が果たして今後も永久にそうであるか否かについては何の保証もない。それぞれのパターンはそれぞれの条件に応じて変わるであろう。また特定のウイルスが一つの地域から他の地域へ突如として移入された結果、いわば「処女地」において猛威をふるうに至るかも知れない。このような例は過去に必ずしも少なくはなかった。われわれは常時ウイルス学的な監視を怠ってはならないのである。

そのほかに、感染症自体のいわば「質的な変化」と言うべき現象も起こり得る。たとえばデング熱は従来致死率の低い“軽い”感染症と考えられてきたが、過去20年間きわめて重篤な致死率の高い「出血熱」として東南アジアに出現した。その原因については一、二の仮説が提出されてはいるけれども、現在ほとんど不明といってよい。出血熱の出現は保健福祉上の緊急課題であることは言うまでもないが、ウイルス学そのものの基礎にかかわる重大な問題を含んでいる。

さらにウイルスによる奇形や腫瘍などの、いわばウイルス感染症のニューフェイスの登場も当然考えられる。われわれがインドネシアの血清について小規模ながらあえて風疹やEBの抗体を測定した意味もここにあった。インドネシアにおいても社会経済的条件の変化と共に必ずやこれらの問題が提起されてくるであろう。ここに一つ考慮しなければならない点は、それらの疫学的パターンがインドネシアと日本との間で近似であることもあれば相違することもあるであろうということである。このような異同を医学地理学的立場から明確にすることが感染症そのものの特質の一端を解明することであり、ひいてはその予防・治療の方策をみちびき出す根拠ともなるのである。

謝 辞

インドネシア血清の採取は、神戸大学インドネシア医学調査隊およびインドネシア研究班の各氏の献身的なご協力ご援助の結果であり、その背後にインドネシア政府衛生省、高等教育科学省関係官各位の絶大なご好意ご配慮のあったこと、ならびに日本血清については長崎大学医学部、国立予防衛生研究所長崎支所の各位のご好意ご援助をいただいたことに対し深甚の謝意を表します。また検査技術上多くの方々のご助言ご教示をいただきました。ご氏名の一人はここに記しませんが、文献¹⁻¹⁰⁾に記載の通りであります。

本研究に対し文部省海外学術調査補助金が与えられ、また兵庫県、神戸市および財界各社から多大の財政的援助をいただきましたことについて同じく深謝いたします。

参 考 文 献

1. Report of Kobe University Medical Mission to Indonesia, 1965.
2. Reports of Kobe University Medical Missions to Indonesia, 1964-1966. *Kobe J. Med. Sci. (Kobe Journal of Medical Sciences)*, Vol. 13, No. 3, September 1967.
3. Medical and Public Health Investigations Conducted by Kobe University and Indonesian Teams, 1967-1970. *Kobe J. Med. Sci.*, Vol. 16, No. 4, December 1970.
4. 神戸大学医学部 インドネシア委員会『インドネシア医学研究・医療協力 活動概況 並びに 関係文献』1971.
5. Hotta, S., Aoki, H., Yasui, T. & Samoto, S. "Virologic-epidemiological studies on Indonesia: Survey of anti-arboviral antibodies in sera from residents of Lombok, Sumatera and Djawa," *Kobe J. Med. Sci.* 13: 221-234, 1967.
6. Hotta, S., Aoki, H., Samoto, S., Yasui, T. & Kawabe, M. "Virologic-epidemiological studies on Indonesia. II. Measurement of anti-arbovirus antibodies in sera from residents of Lombok, South Sumatera and West Java, in comparison with results concerning sera from residents of Japanese Main Islands," *Kobe J. Med. Sci.* 16: 215-234, 1970.
7. Hotta, S., Aoki, H., Samoto, S., Yasui, T. & Biroum Noerjasin. "Virologic-epidemiological studies on Indonesia. III. HI antibodies against selected arboviruses (groups A and B) in human and animal sera collected in Surabaya, East Java, in 1968," *Kobe J. Med. Sci.* 16: 235-250, 1970.
8. 堀田 進「インドネシアのウイルス感染症」『感染症学雑誌』45:211-217, 1971.
9. 佐本 進「インドネシアにおける昆虫媒介性ウイルス疾患の血清疫学的研究」『熱帯』4: 64-89, 1969.

10. 安井多津子「アルボウイルス感染症の疫学的医学地理学的研究：インドネシアおよび日本内地在住者血清中の抗アルボウイルス抗体の比較検索」『通信医学』22: 89-109, 1970.
11. Hotta, S. "Distribution of antibodies against dengue and related arboviruses in Indonesia and Japan," *Proceedings of Conference on Pathogenesis of Arboviral Infections, US-Japan Cooperative Medical Science Program*, Vol. I, 68-76, 1971.
12. Hotta, S. "Sero-epidemiology of arboviruses in Indonesia," *Kobe J. Med. Sci.* 18: 211-214, 1972.
13. Hotta, S. "Arboviral sero-epidemiology of Indonesia," *Viral Diseases in the Southeast Pacific Area and Africa*, International Medical Foundation of Japan, Reporting Series, Publ. No. 3, 3-20, 1973.
14. Clarke, D. H. & Casals, J. "Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 7: 561-573, 1958.
15. Matsumura, T., Takehara, M. & Hotta, S. "Some fundamental characteristics of dengue and yellow fever viruses: Inhomogeneity and characterization of partially purified viral particles," *Kobe J. Med. Sci.* 13: 273-293, 1967.
16. Sever, J. L. "Application of a microtechnique to viral serological investigations," *Journal of Immunology*, 88: 320-329, 1962.
17. Porterfield, J. S. "The nature of serological relationships among arthropod-borne viruses," *Advance of Virus Research*, 9: 127-156, 1962.
18. Henderson, B. E., Kirya, G. B. & Hewitt, L. E. "Serological survey for arboviruses in Uganda, 1967-69," *Bull. Wld. Hlth. Org. (Bulletin of the World Health Organization)*, 42: 797-805, 1970.
19. Hawkes, R. A., Vale, T. G., Marshall, I. D. & MacLennan, R. "Contrasting seroepidemiology of Australia antigen and arbovirus antibodies in New Guinea," *American Journal of Epidemiology* 95: 228-237, 1972.
20. Doherty, R. L. "Arboviruses of Australia," *Australian Veterinary Journal.*, 48: 172-180, 1972.
21. Hammon, W. McD., & Kamdhorn Suvanakich (Convenors) "Proceedings of the Thai Haemorrhagic Fever Symposium," *SEATO Medical Research Monograph No. 2*, 1961.
22. Halstead, S. B. "Mosquito-borne haemorrhagic fevers of South and South-East Asia," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 35: 3-15, 1966.
23. Memoranda. "Mosquito-borne haemorrhagic fevers of South-East Asia and the Western Pacific," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 35: 17-33, 1966.
24. Hammon, W. M. *et al.* "Summaries of Papers Presented at the WHO Inter-Regional Seminar on Mosquito-borne Haemorrhagic Fevers in the South-East Asia and Western Pacific Regions, 1964," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 35: 35-103, 1966.
25. Hotta, S. *Dengue and Related Hemorrhagic Disease*, Warren H. Green, Inc., St. Louis, USA, 1969.
26. Hotta, S., Miyasaki, K., Takehara, M., Matsumoto, Y., Ishihama, Y., Tokuchi, M., Biroum Noerjasin, Partana, L. & Siswadi, I. "Clinical and laboratory examinations on a case of "hemorrhagic fever" found in Surabaya, Indonesia, in 1968," *Kobe J. Med. Sci.*, 16: 203-210, 1970.
27. Partana, L., Partana, J. S. & Tharir, S. "Hemorrhagic fever-shock syndrome in Surabaya, Indonesia," *Kobe J. Med. Sci.*, 16: 189-201, 1970.
28. Kho, L.K., Hansa Wulur, Agung Karsono & Soeprapti Thaib "Dengue haemorrhagic fever in Djakarta," *Journal of Indonesian Medical Association*, 19: 417-437, 1969.
29. World Health Organization. "Arthropod-borne Viruses," *Technical Report Series, No. 219*, 1961.
30. World Health Organization. Arboviruses and Human Diseases," *Technical Report Series, No. 369*, 1967.
31. Downs, W. G. "Arboviruses: Epidemiological considerations," *Infectious Agents and Host Reactions*, ed. Mudd, S., Philadelphia, Saunders, 538-555, 1970.
32. Hotta, S., Yamamoto, M., Tokuchi, M. & Sakakibara, S. "Long persistence of anti-dengue antibodies in serum of native residents of Japanese Main Islands," *Kobe J. Med. Sci.*, 14: 149-153, 1968.

33. Hotta, S., Yamamoto, M., Tokuchi, M., Sakakibara, S. & Biroum Noerjasin. "Virologic-epidemiological studies on Indonesia. IV. Anti-influenza and anti-rubella HI antibodies in sera collected in Surabaya, East Java, in 1968," *Kobe J. Med. Sci.*, 16: 251-259, 1970.
34. Soeprapti Thaib, Madhar, E. & Odah. "A serological survey on influenza antibodies in the population of Bandung: Preliminary report," *Res. Bull. Bio Farma (Research Bulletin P.N. Bio Farma)* (formerly Pasteur Institute, Bandung), 2(2): 45-55, 1965.
35. Soeprapti Thaib & Madhar, E. "A serological survey on influenza antibodies in the population of Bandung by haemagglutination inhibition (HAI) and complement fixation test (CFT): Second communication," *Res. Bull. Bio Farma*, 3(2): 17-47, 1966.
36. 福見秀雄, 武内安恵 「インフルエンザ」 『微生物検査必携』 柳沢謙編, 日本公衆衛生協会発行, 491-502, 1967.
37. Stewart, G. L., Parkman, P. D., Hopps, H. E., Douglas, R. D., Hamilton, J. P. & Meyer, H. M., Jr. "Rubella-virus hemagglutination-inhibition test," *New England Journal of Medicine* 276: 554-557, 1967.
38. Davenport, F. M., Hennessy, A. V. & Francis, T., Jr. "Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus," *Journal of Experimental Medicine*, 98: 641-656, 1953.
39. Davenport, F. M., Minuse, E., Hennessy, A. V. & Francis, T., Jr. "Interpretations of influenza antibody patterns of man," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41: 453-460, 1969.
40. Jensen, K. E. "The nature of serological relationships among influenza viruses," *Advance of Virus Research*, 4: 279-310, 1957.
41. 福見秀雄, 武内安恵, 石田正年, 斎藤英之, 中山幹男 「香港かぜの病原インフルエンザウイルス」 『日本医事新報』 2328号, 19-26, 1968.
42. Fukumi, H. "Summary report on Hong Kong influenza in Japan," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41: 353-359, 1969.
43. Fukumi, H. "Interpretation of influenza antibody patterns in man," *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41: 469-473, 1969.
44. Fukumi, H. "The meaning of the appearance of Hong Kong influenza," *Archive of Environmental Health* 21: 304-306, 1970.
45. 須藤恒久, 森田盛大, 石田名香雄 「日本人の HAI 抗体からみた "香港ウイルス" と A2型の相関」 『医学のあゆみ』 67: 94-96, 1968.
46. Francis, T., Jr. "The current status of the control of influenza," *Annals of Internal Medicine* 43: 534-538, 1955.
47. Ito, Y., Ishimoto, A., Hosokawa, T., Hotta, S. & Biroum Noerjasin. "Anti-EB virus antibody titer in sera collected from human subjects of Surabaya, Indonesia," *Kobe J. Med. Sci.*, 16: 261-265, 1970.
48. Epstein, M. A., Achong, B. G. & Barr, Y. M. "Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma," *Lancet*, (i) 702-703, 1964.
49. Henle, G. & Henle, W. "Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphomas," *Journal of Bacteriology*, 91: 1248-1256, 1966.
50. Henle, G. & Henle, W. "Immunofluorescence, interference, and complement fixation technics in the detection of the herpes-type virus in Burkitt tumor cell lines," *Cancer Research*, 27: 2442-2446, 1967.