

## 健康乳幼児の rectal swab よりのウイルス検索成績

昭和34年2月23日受付

信州大学医学部小児科学教室(主任:山田教授)

冠 木 宏 之

## Isolation of Polio Virus from the Rectal Swabs of Healthy Infants and Children

Hiroyuki Kabuki

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Chief: Prof. N. Yamada)

## 第1章 緒 言

急性灰白髄炎(以下ポリオと略す)ウイルスに関する研究には、1909年 Landsteiner<sup>①</sup>がポリオ患児材料を猿に接種し、発病させることに成功して以来、最近迄実験動物として猿が用いられてきた。1939年 Armstrong<sup>②</sup>は本症ウイルスのうちに、猿の他に啮歯類の動物にも感染可能な1株(現在の Lansing 株に相当するもの)があることを明らかにしたが、ポリオウイルス3型の総てについての実験は、依然として猿にたよらねばならなかつた。然るに、1949年 Enders, Weller, Robbins<sup>③④⑤⑥⑦⑧</sup>等が人胎児の非神経組織を用いた組織培養法によりポリオウイルスを増殖せしめることに成功して以来、組織培養法は急速な発展をとげ、米國を始めとして世界各地より、この方法を応用しポリオ患者よりポリオウイルスを分離した成績<sup>⑨~⑭</sup>が多数報告されている。我國でも既に遠藤<sup>⑮</sup>、吉岡<sup>⑯</sup>、甲野<sup>⑰</sup>、松宮<sup>⑱</sup>、松見<sup>⑲</sup>、金光<sup>⑳</sup>、児玉<sup>㉑</sup>等の報告がみられる。

又、ポリオについての血清疫学的研究もこの組織培養法を利用して盛んに試みられるようになり、最近数年間に米國<sup>㉒~㉔</sup>を始めとして我國においても、ポリオに対する各地住民の血清中の中和抗体の検索<sup>㉕~㉗</sup>が行われてきた。これらの血清疫学的研究、特に教室の保刈<sup>㉘㉙</sup>の報告にみられる如く、我國の新生児は殆んど総てがポリオウイルス3型に対する中和抗体を有しておりその抗体価も相当に高い。然し月令が進むにつれて中和抗体価は漸減し、生后6ヶ月を過ぎると中和抗体は殆んど全く消失してしまふが、生后1年を過ぎる頃より再度抗体価は上昇し、2~6年の間で最高値に達し、7年以降少しく下降するが、以後ほぼ一定の水準を持続することが明らかになつた。

然し、ポリオの年令別発生をみると我國では年間1,500~4,000程度の麻痺型ポリオの発生届出があるが、そのうち6年以下の小児が大多数を占めている。

著者はポリオウイルスが果して我國の健康小児の間

どの程度浸淫しているかを明らかにするため、昭和32年夏季に松本市に在住する健康乳幼児を研究対象として、組織培養を応用してポリオウイルス分離を試みた。因みに昭和32年は全国的にポリオの流行をみた年で、長野県でも諏訪地方に8月下旬より9月下旬の間に十数例の集団発生があり、その他県内各地に散発例が多かつたが、松本市及びその周辺においては検体採取終了までの期間にポリオ発生の届出は1例もなく、又同年間中に漿液性髄膜炎患児は1例も信州大学病院及び松本国立病院には来院しなかつた。10月に入つて調査区域内に1例麻痺型ポリオの発生届出があつたにすぎなかつた。

## 第2章 実験材料及び実験方法

## 1) 被検年令及び材料採取の時期

昭和32年7月25日より月末迄の間に松本保健所へ健康診断の目的で訪れた健康乳児43例、8月1日より8月29日の間に松本市に居住していた就学前健康小児827例、及びL. N. 保育園に健康で通園している小児232例、計1,102例から検査材料を採取した。検体採取時に全例とも臨床的には全く健康であり、ポリオ患児やその既往症のあるものはなく、その年令分布は生后4ヶ月より6年11ヶ月に亘り、同年令対照人口の凡そ1/10に相当していた(表1)。

## 2) 検体採取の方法

Alvarez, Sabin<sup>㉚</sup>等の Swab 採便法を参考にした。市販の木製箸の先端に重さ100mg~200mgの脱脂綿を約3cmの長さにおわたつて巻きつけ、その綿棒を肛門内に凡そ4~5cm挿入し、直腸内を5~6回回転しつつ拭きとつた。

勿論綿棒は全て完全に滅菌したものをを用いた。拭きとつた swab はたゞちに滅菌ビンセットを用いてとりはずし、予め重炭酸ソーダ溶液で凡そPH8.0に調整した Hanks 氏液<sup>㉛</sup>1.5cc(ペニシリン200単位/cc, ストレプトマイシン200単位/cc 添加<sup>㉜</sup>)を入れた小試験管の中に浸して研究室へ持ち帰り、ただちに冷蔵

表1 検体採取月日及び年令

年令		4月～	1年～	2年～	3年～	4年～	5年～	6年～	計
採便月日	グループ								
7. 25	保 1	14	5	0	0	0	0	0	19
27	保 2	11	5	0	0	0	0	0	16
29	保 3	18	0	0	0	0	0	0	8
8. 1	A	0	23	23	14	11	9	4	84
3	B	8	27	38	27	27	15	9	151
5	C	2	9	10	9	5	1	2	38
8	D	0	13	15	13	11	6	2	60
10	E	3	20	26	23	18	16	6	112
12	F	1	4	5	3	1	2	0	16
15	G	2	13	15	16	8	9	3	66
17	H	1	8	8	8	4	2	3	34
20	I	3	16	18	21	19	46	19	142
22	J	1	4	13	5	3	2	4	32
24	K	7	10	21	8	6	3	4	57
24	L	0	0	0	1	23	63	23	110
27	M	1	4	12	11	4	2	1	35
29	N	0	0	2	0	14	63	43	122
総	計	62	161	206	159	154	239	121	1,102

(1957年)

庫内で冷却した後、滅菌ガラス棒で充分攪拌し、その浸出液のみを 3,000 r. p. m. 40分間遠沈し、その上清をアンプルに封じ、分離培養迄 2~6ヶ月間 -20°C 低温冷凍器内に保存した。

遠沈分離した上清は大多数が培養時までに幾分酸性にかたむいていたが、混濁しているものは全然見当らなかった。

### 3) 組織培養

Robbins<sup>⑧</sup>の血漿凝固法に準じ、人工流産の際に得られた妊娠月数の若い人胎児の皮膚筋肉組織を用いて、ローラーチューブ法により培養を試みた。即ち試験管内壁に鶏の血漿と鶏胚浸出液を1滴ずつおとして血漿凝固膜を作り、その上に人胎児(2~4月)の皮膚筋肉組織を細かにきざんだものを数片戴せ、37°Cの孵卵器内に24時間放置すると組織片は血漿凝固膜によく固着する。これに次記の如き培養液を1cc宛分注し、二重ゴム栓で密栓して廻転培養器にかけ、4~5日間培養し、線維芽細胞が中等度に発育したものをを用いて次項に記す通りの分離同定実験を行った。

実験に使用した培養液の組成は次の通りである。

馬血清	15~20% <sup>⑨⑩</sup>
鶏胚エキス	5~10%
Hanks氏液	70~80%

ペニシリン、ストレプトマイシン各 200単位/cc 添加

Habel<sup>⑪</sup>は馬血清を用いた培養液はポリオウイルス3型に対する抗体を保有していることなく、又ポリオウイルスの増生もよく、糞便よりのウイルス分離には最適であると述べ、吉岡<sup>⑫</sup>も前記組成の培養液が液交換を必要とせず、組織の状態も比較的良好に保持出来ると述べている。

著者はポリオウイルスに対する抗体乃至抑制物質を含まないことを予め確めた馬血清を56°Cに30分加熱非働化して用いた。前記の培養液の細胞に対する増殖能及び保持能は非常に良好で、15日間以上液交換なしに組織を良好な状態に保つことが出来た。

### 4) ウイルスの分離

線維芽細胞の中等度に発育した試験管に、前記検体を0.2cc接種した。接種後培養液を交換することなく8日間毎日顕微鏡下に、非接種組織を対象として細胞変性作用の有無を観察した。数日以后に細胞変性作用を起したものは勿論のこと、検体の毒性及びその他の要素で早期に管壁より細胞の脱落を起していた場合についても、そのうちにウイルスの混在の有無を確かめるため、8日目の培養液をアンプルに封じ、次回の分離培養迄 -20°C 低温冷凍器内に保存し、再度その0.2cc

を次回の組織に接種して、その細胞変性の有無を検した。かくの如くして3代の継代培養 (passage) を行つた後に同定試験を行つた。

#### 5) 分離ウイルスの同定法

##### a) ポリオウイルスの分離

3代継代してもなお細胞変性作用を認め、ウイルスが分離されたと思われた43検体につき、先ず各型ポリオウイルスに対する高度免疫猿血清を用いてポリオウイルスの同定を行つた。使用した血清は国立公衆衛生院甲野博士より恵与されたもので、ポリオウイルスの第Ⅰ型 (Mahoney 株)、第Ⅱ型 (M. E. F. 株)、第Ⅲ型 (Sauket 株)、に対する抗血清であり、その抗体価は凡そ第Ⅰ型6,400倍、第Ⅱ型12,800倍、第Ⅲ型25,600倍であつた。これらの血清はその抗体価により予め第Ⅰ型は50倍、第Ⅱ型、第Ⅲ型はそれぞれ100倍に希釈し、この0.2ccと3代の継代培養で分離陽性と思われた培養液0.2ccとを混和し、よく振盪した後37°C 孵卵器中に1時間放置した。この混合液0.1cc宛を各型につき2本、計6本の前記人胎児皮膚筋肉組織培養試験管に接種し、6日間連日観察した。たとえばポリオウイルスの第Ⅰ型に対する抗血清によつてのみ中和されて細胞変性作用を示さず、他の2つの型の抗血清によつては中和されず細胞変性作用を示した場合には、この検体からはポリオウイルス第Ⅰ型が同定されたことになる。又どの型のポリオウイルスに対する抗血清によつても中和されず、6本の試験管全部に細胞変性が見られた場合には、この検体中のウイルスはポリオウイルスではないことになる。

同定の結果に不審な点のある場合は、検体中のウイルス濃度の高いこともありうることを考え、抗血清の濃度を上げて再度同定試験を行つた。

次にポリオウイルスでないことを完全に確認し得た検体について、3回継代培養を行つた後の培養液を用いて次の如く哺乳マウスによるコクサツキウイルスの分離を試みた。

##### b) コクサツキウイルスの分離

Dalldorf<sup>®</sup>、中村、福見、横田等<sup>®</sup>の<sup>®</sup>コクサツキウイルス分離の手按に準じた。

著者の検体は組織培養で3回継代培養を行つたものである故、培養液をそのまま直接生后48時間以内の哺乳マウス腹腔内に1匹あたり0.025cc~0.03ccを1検体につき5~10匹に接種した。

横田は背部より検体を接種する場合は0.05cc注入も可能であり、従つて分離率も高いと述べている。著者は一部横田の接種法を採用した。

接種後2週間朝晩発症 (麻痺、痙攣)、死亡、紛失

を観察した。然しポリオウイルスと同定されなかつた37株は全て哺乳マウスに対する病原性を示さず、結局コクサツキウイルスと同定されたものは1株もなかつた。

##### c) 同定不明の株について

ポリオウイルスと同定されず、又哺乳マウスにも病原性を示さなかつた37株について、そのうちの1株 (検体番号G48) のrectal swabを採取した小児の血清を用いて中和試験を行つた。

即ち、G48の血清0.1ccと3回passage後の分離陽性の各培養液0.1ccとを混和し、37°Cの孵卵器中に1時間放置した後、その混合液0.1ccを組織培養試験管に接種し、一方検体G48の血清を加えずに分離陽性の各培養液のみを接種した試験管を対照として6日間連日細胞変性作用の有無を観察した。

次いで京大ウイルス研究所血清免疫部の御厚意により、これら37株のうちの6株 (G48を含む) について、F. L. 細胞を用いて、抗ECHOウイルス血清 (1型~14型) と中和試験を行つた。

即ち、抗ECHO血清 (4型は10倍、他は30倍に希釈) 0.1ccと検体 (5倍に希釈) 0.1ccとを混和し、37°Cの孵卵器中に1時間放置した後、2本の小試験管に分け、各々にF. L. 細胞を分注し、抗血清を加えず検体のみを接種した試験管を対照として3日目に細胞変性作用の有無を観察した。

### 第3章 実験成績

第2章1)において述べた被検材料1,102検体について、人胎児皮膚筋肉組織を用いて培養を行つた経過は表2, 3, 4の如くである。

細胞変性を示したものは第1回のpassageでは406/1,102, 37.8%、第2回のpassageでは157/1,102, 14.2%で、3回のpassage後に細胞変性を示したも43/1,102, 3.9%をウイルス分離陽性と判定した。これら43株のうちポリオウイルスと同定されたものは6株で、その内訳はⅠ型4株、Ⅲ型2株であり、Ⅱ型は1株も証明されなかつた。

3回のpassageでウイルス分離陽性と判定し、しかもポリオウイルスと同定し得なかつた37株について哺乳マウスを用いてコクサツキウイルスの分離を試みたが、哺乳マウスに病原性を示したものは1株も証明されなかつた。

ポリオウイルス、コクサツキウイルスと同定し得なかつた37株のウイルスについて、検体番号G48のrectal swabを採取した小児の血清と中和試験を試みた結果、37株のウイルスのうち28株はG48血清で中和されて細胞変性作用を示さず、他の9株には細胞変

表2 第1回 Passage における細胞変性作用

陽性例数 / 検査例性

年齢 グループ	4月～	1年～	2年～	3年～	4年～	5年～	6年～	計
保 1	1 / 14	0 / 5	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 19
保 2	1 / 11	0 / 5	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 16
保 3	1 / 8	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 8
A	0 / 0	5 / 23	5 / 23	1 / 14	0 / 11	2 / 9	0 / 4	13 / 84
B	1 / 8	2 / 27	6 / 38	2 / 27	4 / 27	2 / 15	0 / 9	17 / 151
C	0 / 2	1 / 9	0 / 10	0 / 9	0 / 5	0 / 1	0 / 2	1 / 38
D	0 / 0	3 / 13	1 / 15	3 / 13	0 / 11	1 / 6	0 / 2	8 / 60
E	0 / 3	4 / 20	8 / 26	8 / 23	11 / 18	7 / 16	3 / 6	41 / 112
F	1 / 1	0 / 4	1 / 5	0 / 3	0 / 1	0 / 2	0 / 0	2 / 16
G	0 / 2	3 / 13	4 / 15	2 / 16	2 / 8	6 / 9	2 / 3	19 / 66
H	1 / 1	5 / 8	5 / 8	4 / 8	0 / 4	1 / 2	0 / 3	16 / 34
I	0 / 3	8 / 16	12 / 18	9 / 21	12 / 19	19 / 46	9 / 19	69 / 142
J	1 / 1	2 / 4	8 / 13	1 / 5	1 / 3	0 / 2	2 / 4	15 / 32
K	2 / 7	5 / 10	11 / 21	4 / 8	3 / 6	2 / 3	1 / 4	28 / 57
L	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	10 / 23	34 / 63	12 / 23	57 / 110
M	1 / 1	0 / 4	3 / 12	5 / 11	1 / 4	0 / 2	1 / 1	11 / 35
N	0 / 0	0 / 0	1 / 2	0 / 0	13 / 14	57 / 63	35 / 43	106 / 122
計	10 / 62	38 / 161	65 / 206	40 / 159	57 / 154	131 / 239	65 / 121	406 / 1102
陽性率	16.1	23.6	26.7	25.1	37.0	59.0	53.7	37.8

性作用が認められた。この結果からこれら37株のウイルスは2種以上の型に分けられるものと推察された。

又これら37株のウイルスによる細胞変性の様相が Alvarez, Sabin<sup>60</sup>, Kibrick<sup>61</sup>, Enders<sup>62</sup>, Parrott<sup>63</sup>等の記載によるアデノウイルスによる細胞変性と異なるようにみうけられたこと、及び後に述べるようにアデノウイルスは人胎児皮膚筋肉組織では増殖しにくいこと等よりこれら37株は ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) Virus に属するものと推定された。

なお、検体番号 G48 血清と中和した28株の中の5株、保1, B28, B41, B42, G48 は ECHO 7 型と同定され、

又 G48 血清で中和されなかつた9株中の1株、C20 は ECHO の 1~14 型の抗血清には中和されず、1-14 型以外の ECHO ウイルスであろうと考えられた。

以上の結果を総合して表示し又図示すると表5, 6, 7, 図1の如くである。

即ち各年齢層の各種ウイルスの検出率をみるに、3年が高く、2年、1年がそれに次いでいる。ポリオウイルスのみをとりあげても、3年に最も多く検出された。

尚、全検体1,102例中同胞2名以上の検査例は129組あり、同胞中1名にウイルスを検出したものは9組で、又2名にウイルスを検出したものは1組 (B41,

表 3 第2回 Passage における細胞変性作用 陽性例数 / 検査例数

年齢 グループ	4月~	1年~	2年~	3年~	4年~	5年~	6年~	計
保 1	0 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1
保 2	0 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1
保 3	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
A	0 / 0	3 / 5	3 / 5	1 / 1	0 / 0	0 / 2	0 / 0	7 / 13
B	1 / 1	2 / 2	5 / 6	2 / 2	4 / 4	2 / 2	0 / 0	16 / 17
C	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
D	0 / 0	2 / 3	0 / 1	2 / 3	0 / 0	1 / 1	0 / 0	5 / 8
E	0 / 0	2 / 4	1 / 8	0 / 8	2 / 11	0 / 7	0 / 3	5 / 41
F	0 / 1	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 2
G	0 / 0	1 / 3	2 / 4	1 / 2	0 / 2	4 / 6	1 / 2	9 / 19
H	0 / 1	1 / 5	0 / 5	2 / 4	0 / 0	0 / 1	0 / 0	3 / 16
I	0 / 0	4 / 8	5 / 12	3 / 9	4 / 12	1 / 19	1 / 9	18 / 69
J	0 / 1	1 / 2	1 / 8	1 / 1	1 / 1	0 / 0	1 / 2	5 / 15
K	0 / 2	2 / 5	5 / 11	1 / 4	0 / 3	1 / 2	1 / 1	10 / 28
L	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1	6 / 10	9 / 34	2 / 12	17 / 57
M	1 / 1	0 / 0	1 / 3	1 / 5	0 / 1	0 / 0	0 / 1	3 / 11
N	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0	9 / 13	31 / 57	15 / 35	56 / 106
計	3 / 10	19 / 38	25 / 65	14 / 40	26 / 57	49 / 131	21 / 65	157 / 406
検査総数	62	161	206	159	154	239	121	1102
陽性率	4.8	11.8	12.1	8.8	16.9	20.5	17.4	14.2

B42) であった。

第4章 環境衛生調査成績

ウイルスの分離された43例のうち環境衛生について再調査を行った際に転居していたもの及び居住地不明のものを除いた38例について、各家庭を直接訪問して次の事項を聴視した。

1) 家族構成、職業、健康状態（特に検体採取の前より現在に至る迄の同胞の健康状態を詳細に）、同胞の予防接種の種類及び有無、同胞の扁桃摘出の有無及び時期。

2) 各家庭の住居の建坪、畳数、住居関係。

3) 周囲の環境。特に流水、田畠との関係。

4) 台所の状況。特に汚物、廢水の処理及びネズミ、油虫の出現の有無。

5) 飲料水。特に種類、構造、水源及び使用場所の環境。

6) 便所の構造。手洗水の有無、種類及び処理方法。

7) 糞便の処理方法。

調査の結果の要点のみを表8に一括表示する。

第5章 総括並びに考按

組織培養法は今日では普遍化され、これを応用して

表 4

第3回 Passage における細胞変性作用

陽性例数 / 検査例数

年齢 グループ	4月～	1年～	2年～	3年～	4年～	5年～	6年～	計
保 1	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
保 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
保 3	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
A	0 / 0	0 / 3	1 / 3	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 7
B	0 / 1	0 / 2	3 / 5	1 / 2	1 / 4	0 / 2	0 / 0	5 / 16
C	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1
D	0 / 0	2 / 2	0 / 0	2 / 2	0 / 0	1 / 1	0 / 0	5 / 5
E	0 / 0	2 / 2	1 / 1	0 / 0	2 / 2	0 / 0	0 / 0	5 / 5
F	0 / 0	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1
G	0 / 0	1 / 1	0 / 2	1 / 1	0 / 0	0 / 4	0 / 1	2 / 9
H	0 / 0	0 / 1	0 / 0	1 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 3
I	0 / 0	1 / 4	2 / 5	2 / 3	1 / 4	0 / 1	1 / 1	7 / 18
J	0 / 0	0 / 1	1 / 1	1 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 1	2 / 5
K	0 / 0	1 / 2	3 / 5	0 / 1	0 / 0	0 / 1	0 / 1	4 / 10
L	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 6	2 / 9	1 / 2	4 / 17
M	0 / 1	0 / 0	1 / 1	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 3
N	0 / 0	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0 / 9	2 / 31	0 / 15	2 / 56
計	1 / 3	8 / 19	12 / 25	10 / 14	5 / 26	5 / 49	2 / 21	43 / 157
検体総数	62	161	206	159	154	239	121	1,102
陽性率	1.6	5.0	5.8	6.3	3.2	2.1	1.7	3.9

種々のウイルスが分離されつゝある現況である。

腸管内で増殖し、主として腸管から排泄されて、糞便-口-腸内増殖-糞便というサイクルをつくつて人の間に伝播し、種々の生物学的性状の似ている3群のウイルス、即ちポリオ(3型)、コクサツキー(A群20型、B群5型)、ECHO(20型)、計48のウイルスを総し称て Enterovirus<sup>®</sup> という名が1957年の ECHO 委員会にて提案された。その後 ECHO ウイルスには新しい型が加えられて現在では26型<sup>(12)</sup>となつている。

これら3種のウイルス以外腸管系材料から分離されるものにアデノウイルス(18型)<sup>®</sup>、ヘルペスウイルス

ス<sup>®</sup>等が知られている。

著者は人胎児皮膚筋肉組織を用いた組織培養法により、全く健康な小児の rectal swab よりポリオウイルス及び ECHO ウイルスと思われるウイルスを分離し、ポリオウイルス及び ECHO ウイルスを保有するものを実証することが出来た。

以下少しく考察を加えたいと思う。

#### 1. ポリオウイルスについて

ポリオには麻痺型よりも不全型乃至非麻痺型の方が数においてはるかに多く、これらの大部分は普通の感冒ぐらいに考えられてすんでしまつている。

① ポリオ I型  
 ③ ポリオ III型  
 ○ ECHO (G48 血清と中和す)  
 ● ECHO (G48 血清と中和せず)

表 5 ウイルス分離例の年令

採便 月日	年令 グループ	4月~	1年~	2年~	3年~	4年~	5年~	6年~	計 (ポリオ)
		7. 25	保 1	○					
27	保 2								0
29	保 3								0
8. 1	A			○	○				2
3	B			○ ○ ●	○	○			5
5	C		●						1
8	D		● ●		○ ○		○		5
10	E		③ ●	○		○ ●			5 (1)
12	F								0
15	G		○		○				2
17	H				③				1 (1)
20	I		○	○ ○	① ①	①		○	7 (3)
22	J			○	●				2
24	K		○	① ○					4 (1)
24	L					○	○ ●	○	4
27	M			●	○				2
29	N						○ ○		2
計 総		1	8	12	10	5	5	2	43 (6)
ポ リ オ		0	1	1	3	1	0	0	6
ECHO		1	7	11	7	4	5	2	37

ポリオで麻痺を伴わぬものを始めて記載したのは Caverly (1894) であり、1901年に至り Leegrad が abortive poliomyelitis なる語を始めて用いた。

然し、現在においては、広義に解釈した不全型というものは次の2つの段階に分けて考えられている。

1) 狭義の不全型: abortive poliomyelitis, 又は minor illness, といわれているもの。

2) 非麻痺型: nonparalytic poliomyelitis といわれているもの。

1), 2), とともに発熱その他ポリオの初期症状はあるが麻痺を伴わないもので、1) においてはポリオウイルスは体内に侵入しているが未だ中枢神経系には達して

おらず、従つて髄液には変化は認められない。また 2) においてはウイルスは既に中枢神経系に浸入しており、従つて髄液に変化の認められるのを常とするが、幸に麻痺をきたさなかつたものである。

1948年 Broun<sup>⑥</sup>等はポリオ患者の発生をみた4家族について、臨床上全く健康な人の糞便より猿を用いてポリオウイルスを分離し、又それ迄にポリオ家族よりウイルスの分離された14報告例を総括して報告した。即ち家族494例より116例、23%にポリオウイルスが分離されたが、糞便はプールされているものもある故これよりも高い分離陽性率になるであろうと推論した。

表6 分離ウイルスの内訳 (43株)

検体番号	ウイルスの種類	検体番号	ウイルスの種類	検体番号	ウイルスの種類
A 26	ECHO ○	E 106	ECHO ×	K 14	ECHO ○
A 45	# ○	E 111	# ×	K 27	# ○
B 27	# ×	E 112	# ○	K 29	Polio III型
B 28	# ○	G 48	# ○	K 45	ECHO ○
B 30	# ○	G 58	# ○	L 1	# ○
B 41	# ○	H 26	Polio I型	L 30	# ○
B 42	# ○	I 47	ECHO ○	L 76	# ×
C 20	# ×	I 68	# ○	L 97	# ○
D 12	# ○	I 76	# ○	M 2	# ×
D 18	# ×	I 78	Polio I型	M 34	# ○
D 21	# ○	I 79	Polio I型	N 24	# ○
D 35	# ×	I 86	Polio I型	N 32	# ○
D 57	# ○	I 146	ECHO ○	保 1	# ○
E 52	Polio III型	J 30	# ○		
E 80	ECHO ○	J 32	# ×		

ECHO○ は G48 血清と中和したもの (ECHO 7型と推定される)  
 ECHO× は G48 血清と中和しなかつたもの

表7 年齢別に見たウイルス分離率

年齢グループ	検査例数	ポリオ		コクサツキー		ECHO		合計	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
4月～ 11月	62	0	0	0	0	1	1.6	1	1.6
1年～1年11月	161	1	0.62	0	0	7	4.4	8	5.0
2年～2年11月	206	1	0.49	0	0	11	5.3	12	5.8
3年～3年11月	159	3	1.88	0	0	7	4.4	10	6.3
4年～4年11月	154	1	0.65	0	0	4	2.6	5	3.2
5年～5年11月	239	0	0	0	0	5	2.1	5	2.1
6年～6年11月	121	0	0	0	0	2	1.7	2	1.7
計	1,102	6	0.54	0	0	37	3.4	43	3.9

1949年 Sabin, Steigman<sup>79)</sup>は1947年8月から9月にかけて Cincinnati Hospital を訪れた "summer sore throat or summergrippe" の患者について、この中の4例から猿を用いてポリオウイルスを分離してポリオ不全型の存在を実証した。

我が国においても市川<sup>78)</sup>は1955年5月から9月に至る間に東大小児科外来及び関東通信病院小児科外来を訪れた夏季感冒141例より人胎児皮膚筋肉組織を用いた組織培養を応用してポリオウイルス6株を分離し、我が国においてもポリオの不全型のあることを実証した。

又 Casey<sup>80)</sup>等は麻痺型ポリオ患者に接触した22例の小児のうち9例に髄液の変化を認め、我が国でも山田

教授<sup>79)</sup>、西山<sup>81)</sup>はグリップ様症状を呈したものの272例の髄液を検査し、そのうち17例(6.25%)に陽性所見を得、この17例中15例が5-10月の間に発生していることからして、ポリオの非麻痺型が含まれているのではなからうかと推論した。

事実、その後組織培養が普遍化されるに従つて世界各地において麻痺型ポリオ患者のみならず非麻痺型ポリオ患者からもポリオウイルスが高率に証明<sup>82)</sup>、<sup>83)</sup>、<sup>84)</sup>、<sup>85)</sup>、<sup>86)</sup>されて、ポリオの臨床像が益々明らかにされてつゝある現況である。

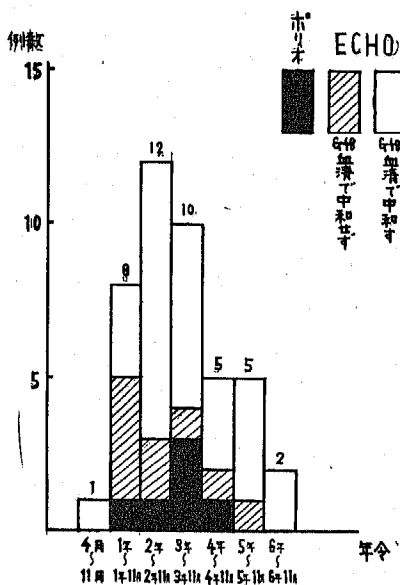
これら不全型乃至非麻痺型の場合においても、麻痺型の場合と同様にその患者の血清中にはポリオウイル



表 8 環境衛生調査成績 (38例)

同胞数		1人	2人	3人	
	例数	12	16	10	
扁桃摘出		摘出		非摘出	
	例数	0		38	
予防注射		全部すみ		一部すみ	
	例数	36		2	
家業		商人(飲食に關係)		勤人(兼業農家)	
	例数	9 (3)		29 (2)	
飲料水		水道		井戸	
		専用	共用	専用	共用
	例数	17	7	8	6
		良		不良	
台所の清潔度		良		不良	
	例数	20		18	
下水、排水の環境状態		良		不良	
		水道	井戸	水道	井戸
	例数	11	7	13	7
		水洗		汲取	自宅への
糞便処理法		水洗		汲取	自宅への
	例数	1	34	3	

図 1 ウィルス分離例の年令



スに対する中和抗体が産生され長く存続するもので、この事が年長児乃至成人にポリオ発生の少いことの主因をなしていると考えられている。

著者は総数 1,102 例の乳幼児から採取した rectal swab 1,102 検体よりポリオウイルス 6 株、及び ECHO ウィルスと思われる 37 株を分離した。全ウイルス分離陽性率は 3.9%、ポリオウイルス陽性率は 0.54% となる。

現在迄に健康人糞便材料よりポリオウイルス及びその他の腸管内ウイルスを分離した成績は手許の文献<sup>③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩</sup>によると表 9 の通り総括される。

この表によると対象年令もまちまちであり、又材料採取の時期、方法もいろいろであるが、高い分離陽性率を示した報告には Hammon<sup>③</sup>等がフィリッピン島のルソン島において 6 年以下の幼児 111 例よりポリオウイルス 10 株 (9.0%) を分離した成績、及び Alvarez, Sabin 等<sup>④</sup>が Veracruz において 1 年～4 年の幼児 280 例よりポリオウイルス 23 例 (8.2%) を分離した成績である。

又低い分離成績には同じく Alvarez, Sabin<sup>⑤⑥⑦⑧</sup>等が Cincinnati において 1 年～17 年の 1,566 例よりポリオウイルス 5 例 (0.3%) を分離した成績があるが、対象年令を 1 年～4 年にとると 0.6%、又 1 年～9 年にとると 0.43% となり、著者の分離成績に類似している。

健康人糞便材料より分離されたこれらポリオウイルスの型についてみるに、勿論その年に、その地方に流行した型に左右されることが多いであらうが、現在迄に報告されているポリオ患者よりのウイルス分離の成績と全く異つている。Duncan<sup>⑨</sup>は 1946 年～1953 年の間に世界各地で報告されたポリオ患者よりの分離成績を総括報告し、又我国でも松宮<sup>⑩</sup>は 1948 年～1951 年の間に我国で報告された分離成績を総括報告しているがいずれも I 型が圧倒的に多く、II 型、III 型は比較的少い。しかるに著者が現在迄に世界各地で報告された健康人よりのポリオウイルス分離成績を総括した所、III 型が圧倒的に多いという結果がえられた (表 10)。

著者等は昭和 31 年迄に松本地方でポリオ患児より 11 株のポリオウイルスを分離した。その成績は表 11 に示されているが、I、II、III 型の全てが分離されている。又健康小児血清中のポリオ中和抗体の検索でも (図 2)、I、II、III 型の全てに対する抗体が早くに見出されていることからして、松本地方にポリオウイルスの 3 型全てが浸淫している事は確かであるが、本検索では II 型ウイルスは検出されなかつた。

松本地方における麻痺型ポリオの年令的発生状況を

表 9

健康人より分離された

著 者	分離された所	分離年度	分 離 方
Melanick J. L. & Agren K. <sup>83</sup>	Cairo Egypt	1950	猿精索細胞 ローラーチューブ
Melnick J. L. et al <sup>84</sup>	Charleston U.S.A.	1951-1953	同 上
Melnick J. L. et al <sup>84</sup>	Phoenix U.S.A.	1951-1953	同 上
Honig E. & Melnick J. L. <sup>85 87</sup>	Charleston U.S.A.	1951-1953	同 上
R-Alvarez & Sabin A. B. <sup>83 83 86 87</sup>	Cincinnati U.S.A.	1951-1953	同 上
R-Alvarez & Sabin A. B. <sup>83</sup>	Mexico City U.S.A.	1954	同 上
R-Alvarez & Sabin A. B. <sup>83</sup>	Veracruz U.S.A.	1954	同 上
Hammon W. M. et al <sup>88</sup>	Luzon Philippin	1853	同 上
Hammon W. M. et al <sup>88</sup>	Luzon Philippin	1953	同 上
岸 <sup>89</sup>	東京及青森山形	日本 1955-1956	人胎児皮膚筋肉 ローラーチューブ
著 者	松本	日本 1957	人胎児皮膚筋肉 ローラーチューブ

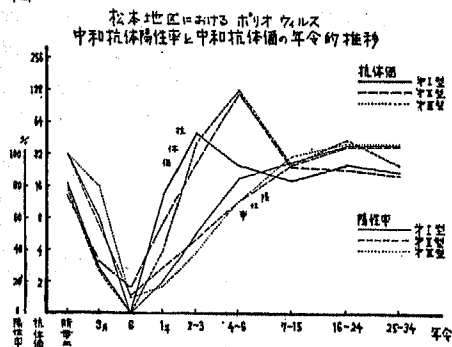
表10 健康人糞便から分離されたポリオウイルスの報告例

地 方	I型	II型	III型	計
Charlestou U.S.A.	17	1	1	19
Phoenix U.S.A.	10	4	19	33
Charleston U.S.A.	14	1	0	15
Cincinnati U.S.A.	0	3	2	5
Mexico City U.S.A.	4	9	37	50
Veracruz U.S.A.	0	7	16	23
Luzon Philippin	0	0	3	3
Luzon Philippin	0	10	0	10
東京 日本	0	6	0	6
松本 日本	4	0	2	6
計	49	41	80	170

表11 松本地区の麻痺型ポリオ患児よりのポリオウイルス分離同定成績

分 離 年 度	氏名	性	年 令	麻 痺 部 位	軽 重	採便 病 日	同 定
1953	菊○	♀	1年7月	右下肢	軽	3	II型
1954	小○	♀	7年1月	右 肢	重	4	II型
1955	大○	♀	1年2月	四 肢	重	8	II型
1955	大○	♂	1年9月	右下肢	軽	6	II型
1955	一○	♂	2年4月	両下肢	重	7	I型
1956	竹○	♂	3年0	延髄型	重	4	I型
1956	吉○	♂	13年10月	脊 髄 上 肢	重	12	II型
1956	鳥○	♀	1年11月	両上肢	軽	11	III型
1956	山○	♂	1年9月	両下肢	軽	2	I型

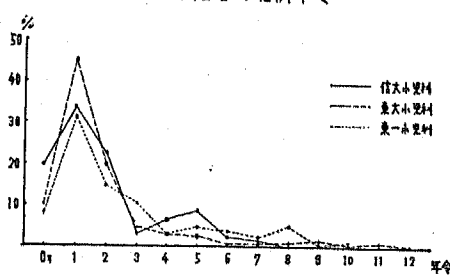
図 2



昭和24年～昭和32年に信大小児科で取扱つたもの(主

図 3

ポリオ患者の発病年令



として松本市及び松本市隣接地区のもの)について調査した成績を表示し、図示すれば表12、図3の如くで、患児は1年(満1年以上2年未満)に最も多く、

腸管内ウイルスの報告例

法	検査例数	年令区分	ポリオ (%)	コッサツキ- (%)	ECHO (%)	検査材料採取法		
ブ及Hela細胞 ブ	36	6月-12月	1 (2.8)	9 (25.0)	1 (2.8)	Rectal swab		
	1625	5年以下	19 (1.2)			糞便		
	1342	5年以下	33 (2.5)			糞便		
	1558+	2月-4年	15 (1.0)			29 (1.9)	33 (2.1)	糞便
	1556	1年-17年	5 (0.3)			1 (0.1)	25 (1.6)	Rectal swab
	1491	1年-4年	50 (3.4)			233 (15.6)	Rectal swab	
	280	1年-4年	23 (8.2)			28 (10.0)	Rectal swab	
	148+	3年以下	3 (2.0)			14 (9.5)	Rectal swab and Throat swab	
	111	6年以下	10 (9.0)			2 (1.8)	Rectal swab and Throat swab	
	615+	3年以下	6 (1.0)			糞便 (採便管)		
	1102	4月-6年	6 (0.5)			0 (0)	37 (3.4)	Rectal swab

+ 136人を1558回検査  
 + 56人を147回検査  
 + 364人を615回検査

} その他不明のウイルス44株あり  
 } " 18株あり  
 } " 16株あり

表12 松本地区における麻痺型ポリオの  
 年令的発生状況

(昭和24~32年)

年 令	年 令 別		累 積	
	患者数 (百分率)	患者数 (百分率)	患者数 (百分率)	患者数 (百分率)
0~5月	1	} (19.3)	1	( 1.8)
6~1年	10		11	( 19.3)
1年	19	(33.3)	30	( 52.6)
2	13	(22.8)	43	( 75.4)
3	2	( 3.5)	45	( 78.9)
4	4	( 7.0)	49	( 86.0)
5	5	( 8.8)	54	( 94.7)
6	2	( 3.8)	56	( 98.1)
7	1	( 1.8)	57	(100.0)
8年以上	0	( 0 )	57	(100.0)

かつ大多数が4年までに発生している。この年令的発生状況は、山田教授<sup>⑩</sup>による1,088例(昭和6年-21年, 東京地方)でも、巽教授<sup>⑪</sup>による1,095例(昭和13年-18年, 大阪地方)でも、又庄司<sup>⑫</sup>による136例(昭和28年-30年, 東京地方)でも略々同様である。最近浅野<sup>⑬</sup>は東大小児科及び国立第一小児科で取扱ったポリオ患児の年令について考察し、前記3者と同様に3年以下が全症例の70%に及び、そのうちでも1年が全体の1/3を占め、2年、3年0年がこれに続いているが、生后1年前後の歩行不確実の乳幼児に罹患するものが多いため、軽い麻痺の場合などは周囲のものは勿論、医師も麻痺を見逃しているのではないかと推論し

ている。

著者は年令的にみて松本地方の麻痺型ポリオの発生状況に殆んど類似したポリオウイルス検出成績を得ることが出来た。

ポリオウイルスの分離陽性率は

- a) 対象の年令及び環境。
- b) 検査材料採取の季節。
- c) 検査材料採取の方法。
- d) 組織培養に用いた細胞の種類。等

によつて異ると云われている。

事実、健康人を対象としてポリオウイルス分離を試みる場合、低い年令層を対象とすればウイルス分離率はより高くなるであろうし、又夏季ポリオ流行期に分離を試みれば高率に分離されることも想像にかたくない。

猿を用いてポリオウイルス分離を試みていた昔から、ポリオ患者よりポリオウイルスが排泄される期間については多くの報告がみられる。

1939年 Lépine<sup>⑭</sup>等はポリオ患者より発症数ヶ月后においても猿を用いて糞便よりポリオウイルスを分離する事に成功した。又 Horstmann<sup>⑮⑯</sup>等は61例のポリオ患者よりの119検体について同様猿を用いてポリオウイルス分離を試み、発症24週后迄も追求し、第1週61%、4週后50%、8週后12.5%の陽性率を見、又12週后においてもポリオウイルス分離に成功した。これらの成績は年令における差異はなく、麻痺型、非麻痺型の差異もなく、初回の分離では不成功に終つたが後に分離陽性の症例もあつた。然し24週后には全てが

分離陰性に終つたことからしてポリオウイルスの永久保有者となるものはあるまいと報告した。

組織培養法の進歩と共に、最近の研究<sup>(7)</sup>では急性期ポリオ患者の糞便中には 1g あたり 100 万匹の猿を感染させるに充分のポリオウイルスがあり、発病後 3 週間はウイルス排泄が持続することが殆ど定説となつてゐる。

1 人の麻痺型ポリオによつてどの位の不顕性感染が発生するかは仲々難かしい問題であるが、Melnick<sup>(4)</sup>等が北カロライナ州で 1 型ウイルスについて血清疫学的に調べたところでは、1 年未満では 175 例、1-4 年では 86 例、5-9 年では 62 例、10-14 年では 95 例という結果をえている。

かくの如く、ポリオ患者よりのウイルス排泄量の多い事及び排泄期間の長い事より、不顕性感染者の場合でも、同様である事が推察され、これらが我国に生を受けたものが生後数年間に殆どすべてポリオに感染する原因の一つになつてゐると考えられる。

Melnick<sup>(8)</sup>は糞便よりのポリオウイルス分離陽性率と rectal swab よりの陽性率を比較し、前者の陽性率は恒に高く、その逆は非常に稀であると述べ、糞便自体を検査材料にするようにとすゝめてゐる。

Kibrick<sup>(1)</sup>、松宮<sup>(2)</sup>等は材料接種量を多くする程ウイルス分離陽性率は高くなると述べてゐる。

Swab による採便法についてみるに、Alvarez, Sabin<sup>(3)</sup>等は滅菌 swab を Hanks 氏液にひたした後に肛門内に挿入し、その swab を Hanks 氏液 1.0cc にひたしたまま凍結保存し、分離実験に際し、融解後遺洗してその上清を用いたが、著者は乾燥している swab を肛門内に挿入し腸壁を数回拭つて Hanks 氏液 1.5cc にひたし充分浸出させた后ただちに遺洗しその上清をアンプルに封入して凍結保存した。

又初回接種量は著者も Alvarez 等と同じく培養試験管 1 本につき 0.2cc 接種した。著者は凡そ 60 検体について検体 0.1cc 接種群と 0.2cc 接種群に分けて比較してみた所、組織変性出現の日数、頻度には殆んど差が認められなかつたので、全検体の初回接種量を Alvarez 等の接種法に準じて 0.2cc に統一した。

Enders, Robbins, Weller 等が人胎児組織を用いてポリオウイルスの組織培養に成功し、その非神経細胞に対する変性作用を報告してより、ポリオウイルスの培養に使用される組織、細胞の研究は非常に進歩し、人胎児組織のみならず、成人の睪丸<sup>(9)</sup>、腎、子宮の組織も用いられ、Scherer<sup>(10)</sup>、Melnick<sup>(9)(10)</sup>、Youngner<sup>(11)</sup>等は猿の睪丸を用いて培養を試み、続いて Salk<sup>(12)</sup>は猿の腎を用いた所、睪丸よりも高い力価のウ

イルス液が得られる事を発見し、以来今日に至るまで Melnick を始めとして多数の研究者が猿の腎上皮細胞を盛んに用いて研究を続け、Salk ワクチンも猿の腎細胞を用いて大量に生産されている。

Scherer<sup>(10)</sup>等は人子宮癌細胞に由来する HeLa 細胞にポリオウイルスを接種した際細胞病原性がみられ、ウイルス増殖に用い得ることを発見し、以来臨時ウイルスの分離が出来るようになった。

又分娩に際して得られた健康人の羊膜細胞<sup>(14)</sup>も HeLa 細胞と同様の性質を有している事が判明し、最近では猿腎細胞に代つて<sup>(7)(10)</sup>盛んに用いられている。

従来ポリオウイルスは人及び猿由来の細胞にしか変性作用をもたないといわれていたが、最近になつて家兎胎児の腎細胞<sup>(10)(17)</sup>及び孵化鶏卵の漿尿膜から継代培養した細胞<sup>(10)(19)(11)</sup>に変性をおこして増殖するのを確めたという報告がみられる。

ポリオウイルスの分離のみについてみても、分離に使用する組織の種類が大きな役割を演ずる事は指摘されてきた所で、人胎児皮膚組織が一番ポリオウイルスの分離に適し<sup>(11)</sup>、人胎児筋肉、肝、腎組織がこれに次ぐと云われているが、猿腎細胞が一番分離に適していると推す人も多い。

HeLa 細胞はポリオウイルス分離についてみると前記細胞に劣る成績<sup>(8)(9)</sup>が報告されている。

著者は健康人 rectal swab よりポリオウイルスの分離を目的としたため、人胎児皮膚筋肉組織のみを用いて分離を試みた次第である。

## 2. コクサツキウイルスについて

著者は人胎児皮膚筋肉組織を用いた組織培養法によりポリオウイルス 6 株以外に 37 株のウイルスを分離したがこれら 37 株はいずれも哺乳マウスに病原性を見出す事は出来なかつた。哺乳マウスに病原性のあるウイルスには、コクサツキ、ヘルペスの 2 種が知られてゐる。

コクサツキウイルスは 1947 年 Dalldorf<sup>(13)</sup>の発見以来 A 群 20 型、B 群 5 型が分離<sup>(12)</sup>されているが、人胎児皮膚筋肉組織を用いて分離を試みる時は、A 9 型以外のウイルスは細胞病原性を示さず、人胎児肺、腎組織を用いた場合<sup>(13)</sup>でも B2、B3、B4 型のみが分離されるにすぎない。

現在コクサツキウイルスのすべての型に対して感受性のある組織乃至細胞は発見されていないので、本ウイルス分離を目的とする場合にはあくまで哺乳マウスに初回から検査材料を接種する原法を用いるべきである。

事実、表 9 で示す如く、組織培養を用いた場合、

コクサツキーウイルスは全く低率にしか分離されておらず、Alvarez<sup>(10)</sup>等の猿腎細胞を用いての報告においても、1,566人よりB群ウイルスを1株分離しえたにすぎない。

中村等<sup>(11)</sup>は1951年-1951年の間に、東京地方の健康小児577例の糞便より2.3%に、7月~8月の間だけでは52例より7.7%にコクサツキーウイルスを分離し、又浜本教授<sup>(114)</sup>は岡山地方の健康人352例の糞便より34例、9.6%にコクサツキーウイルスを分離しえたと報告して、我国の健康小児の間にコクサツキーウイルスが高率に浸透している事を証明した。

著者はポリオウイルス検出を目的としたため人胎児皮膚筋肉組織を用いて分離培養を行つたが、中村等の報告にみられる如く、初回より検査材料を哺乳マウスに接種したならば、前記諸家の報告と同様にコクサツキーウイルスを分離しえたかも知れない。

Johnson<sup>(12)</sup>等は1954年夏ストックホルムで流行した漿液性髄膜炎について、糞便材料を用いてウイルス学的に詳細な研究を行い、各種ウイルスの分離成績を報告した。彼等はポリオを含めた漿液性髄膜炎患者等の107検体について、人胎児肺組織、猿腎細胞、哺乳マウスを用いてウイルスの分離を試みた。

先ず人胎児肺組織に0.1ccを接種して54例に、次いで1.0ccを接種して56例に細胞変性作用を見出し、大量接種により分離率が高められる事を証明した。続いて人胎児肺組織で分離陰性に終つた残り51検体について猿腎細胞を用いて新たに6例に細胞変性作用を見出した。

人胎児肺組織に細胞病原性を示した検体全てを哺乳マウスに接種した所、全例病原性を示さず、血清学的検索でポリオ4株、ECHO 6型50株、その他のECHO 2株と同定する事が出来た。猿腎細胞で新たに細胞変性作用を示した6株は哺乳マウスに病原性を認め、コ

クサツキー B4 型と同定された。

又全検体を始めから哺乳マウスに接種した所、10例に麻痺を認め、コクサツキー A7 型 2 株、B4 型 8 株と同定された。

以上の分離成績より彼等は ECHO ウイルスは人胎児肺組織で高率に分離可能であり、コクサツキーウイルス B 群は上皮細胞の方が分離陽性率が高く、A 群の多くは哺乳マウスの方に病原性が認められ、A 群ウイルス全てに細胞病原性を示す細胞、組織が未だ発見されないことより、初回より哺乳マウスに接種しない限り、コクサツキーウイルスの正確な分離成績は期待出来ぬと結び図4の如き分離術式を提案している。

腸管より分離されるウイルスの細胞親和性は各々異つていて、アデノウイルスは人胎児組織に、ECHO ウイルスは大部分 HeLa 細胞に親和性がないと云われる。

これらの特性よりして、確実に対象より腸管内のウイルスを検出しようとする時は前記の如き分離術式が要求されるのであるが、逆にウイルス分離に用いた細胞、組織によつて、分離されたウイルスの種類を凡そ推察する事が出来る場合もある。

腸管より分離されるウイルスの細胞変性作用を略記すると表13の如くである。

表13 腸管より分離されるウイルスの細胞変性作用

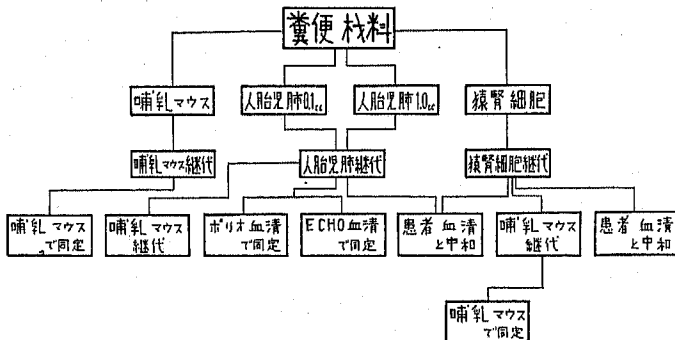
組織培養 使用細胞	ウイルス	ポリオ	アデノ	ECHO	コクサツキー
人胎児細胞		卅	-(+)	卅	-(+)
猿腎細胞		卅	卅	卅	-(+)
Hela 細胞		卅	卅	-(+)	-(+)

3. ECHO ウイルスについて

著者はポリオ、コクサツキーのいづれにも属さないウイルス37株を分離したが、これらウイルスはECHO ウイルスに属するものと思われ、そのうちG48血清で中和された28株中の5株(G48を含む)は抗ECHO血清による中和試験を行つた結果からECHO 7型と同定された。

ECHO ウイルスは Enteric Cytopathogenic Human Orphan ウイルスの頭文字を集めたものである。1955年のECHO委員会<sup>(115)</sup>で、当時色々な名称で呼ばれていたこれらウ

図4 ウイルスの分離並びに中和の術式



イルスを総括し、番号で呼ぶ事に統一した時に決められたもので、当時は血清免疫学的に異つた13の型を報告し、その定義は次の如く定められた。

1) 人および猿由来の組織又は細胞(人胎児の皮膚、筋肉、肺、腎、猿の睾丸、腎細胞、HeLa細胞)に細胞病原性がある。

2) ポリオの免疫血清で中和されない。

3) コクサツキーの抗血清で中和されない。

4) Herpes Simplex, Influenza, Mumps, はしか、牛痘, APC ウイルスと関係がない。

5) 人の $\gamma$ -グロブリン中に本ウイルスに対する中和抗体が証明される。

6) 補体結合反応が出来る。

7) エーテル耐性。

8) 哺乳マウス、孵化鶏卵を含めてすべての実験動物にあらゆる経路をもつて感染させても病原性なく、概してそれらの組織内で増殖しない。人の疾患との間にはつきりした因果関係はない。また将来人の疾患との間に因果関係がみつかったらこのグループから除外する。

9) ウイルス分離の材料は主として糞便である(従つて人の腸内で増殖する可能性が大きい)。

10) 特殊な plaque formation<sup>(118)(119)</sup>をなし、ポリオウイルスのそれと区別がつく。

ECHO ウイルス発見の端緒は Robbins<sup>(6)</sup>等が非麻痺型ポリオよりウイルスを分離中、ポリオでもコクサツキーでもない細胞病原性ウイルスを分離した。次いで Steigmann<sup>(117)</sup>等も5才女児の疑似ポリオより猿睾丸細胞に病原性のあるウイルスを分離し、患者の名をつけて“Mack ウイルス”と報告した。Melnick<sup>(8)</sup>等はエジプトのカイロ近くで健康乳児36例よりポリオ、コクサツキーのいずれでもない猿精索細胞に病原性のあるウイルスを分離し“Farouk 株”と命名した。続いて Alvarez<sup>(9)</sup>等は1,566人の健康アメリカ人より5種、25株のウイルスを分離報告した。

これらウイルスを Melnick<sup>(8)</sup>等は Orphan Virus と呼び、Alvarez<sup>(9)</sup>等は Human Enteric Virus と呼んでいたのを前記の委員会が名称を統一し、これらウイルスの定義を定め、Farouk 株を ECHO I型と決めた次第である。第4回国際ポリオ会議で、その後に発見された3型を追加し、併せて16型<sup>(118)</sup>について、猿腎細胞の plaque 破壊像により A, B<sup>(118)(119)</sup>の2群に分類した。

ECHOウイルスは現在迄免疫学的に異つた26型<sup>(120)</sup>に分類されているが、ウイルスの分離された患者の状態を列記してみると

1) 麻痺型及び非麻痺型ポリオ<sup>(10)(20)(23)(31)(38)(41)(117)(121)~(127)</sup>。

2) 漿液性髄膜炎<sup>(70)(80)(115)(128)~(143)</sup>。

3) 発疹性疾患<sup>(144)~(148)</sup>。

4) 下痢症<sup>(149)~(156)</sup>。

5) 呼吸器疾患及びその他の疾患<sup>(154)(157)~(159)</sup>。

6) 健康人<sup>(6)(8)(9)(11)(16)(37)(38)(40)</sup>。

等種々の状態において報告されている。

1955年に流行した漿液性髄膜炎から4型、1956年に大流行した漿液性髄膜炎から6型、同年ヨーロッパ全土を席卷した漿液性髄膜炎からは9型とそれぞれ異なる型の ECHO ウイルスが分離され、ECHO ウイルスの人間に対する病原性が最近重要視されている。現在迄 ECHO ウイルスの2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9型がそれぞれ漿液性髄膜炎より分離されているが、このうち7, 8, 9型は Alvarez<sup>(9)</sup>等が先きに健康人より分離したものであり、又下痢症より8型が分離されたという報告もみられる。

ECHO ウイルスが A, B<sup>(118)(119)</sup>の2群に分類される事は前に述べたが、1, 3, 4, 6, 9, 11, 13, 14, 15, 16型はA群、7, 8, 12型はB群に属し、2, 5, 10型はおそらく、A群に属するものと云われている。

ポリオ委員会で ECHO ウイルスを定義した時、将来人の疾患に対する因果関係が確立されたら ECHO ウイルスのグループから除外すると規定したが、多種多様の症状を呈することが知られた現在においても、ECHO ウイルスという名のまゝにウイルスの病原性はそのまま認めてゆく傾向<sup>(160)(161)</sup>がみられる。

Melnick<sup>(8)</sup>はポリオ、コクサツキー、ECHO の各ウイルスは健康人の消化管にも存在し、大きさ、季節的な発生、エーテル耐性、組織培養試験管内の細胞病原性の出現等性質が非常に類似していると述べているが、事実コクサツキー A4型がポリオと全く同じ臨床症状を呈しポリオ4型の発見と騒がれた事<sup>(127)</sup>もあり、ECHO 9, 10型のあるものは組織培養で継代を繰返していると哺乳マウスに病原性が認められる<sup>(161)</sup>ようになり、又コクサツキー A9型のあるものは腎細胞で容易に分離される事から ECHO の群に入れてもよいという人もある。逆に Quersin<sup>(140)</sup>等は分離したコクサツキー Aと思われるウイルスを抗 ECHO 9型血清と併せた後に哺乳マウスに接種すると病原性が認められなかつたことより、ECHO 9型はコクサツキー A群の中に含まれるべきだと述べている。以上の事実よりこれら3種のウイルスは互に近い関係にあると考えられるべきであるとも云われている。

Enterovirus の人間に対する関係をまとめると

表 14 Association of Enteroviruses with Human Disease

Enteroviruses	Associated Disease
Poliomyelitis	Paralysis (complete to slight muscle weakness) Aseptic meningitis Undifferentiated febrile illness particularly during the summer
Coxsackie viruses, Group A	Herpangina Undifferentiated febrile illness particularly during the summer Aseptic meningitis (Types A7, A9)
Coxsackie viruses, Group B	Aseptic meningitis Pleurodynia Undifferentiated febrile illness with pharyngitis Myocarditis or encephalomyelitis during neonatal period and early childhood Mild paralysis (?)
ECHO viruses	Aseptic meningitis (Types 2, 3, 4, 5, 6, 9, 14, 16) Summer rash (Types 4, 9, 16) Summer febrile illness Mild paralysis (?) (Types 6) Summer diarrhea of infants and children (Type 18 and others)

表14の如くなる<sup>(160)(61)</sup>。

Ledinko<sup>(162)</sup>はポリオウイルスを猿精索細胞に接種した場合10-1000倍にも増殖し、8-14日の間に最高に達すると報告している。

著者の分離したポリオ6株を含む43株のウイルスについて、各継代毎の細胞変性作用出現までの日数をみると、被検材料中のウイルス量も不同であり、分離された株の種類も異なる故比較する事は無理ではあるが、同一株の各代における細胞変性出現日数は殆んど例で1代目が長く、中には7日目に始めて細胞変性作用を認めた株もあった。然し3代継代後は殆んど1-2日中に変性を認めるようになった。Alvarez<sup>(63)</sup>等は猿腎細胞を用いたのであるがECHO 8型、9型は初回の潜伏期が長く、又ポリオウイルスによる細胞変性作用とは識別出来ないと述べ、岸<sup>(64)</sup>はHeLa細胞を用いて分離を試みた中に初回に14日間の潜伏期を示した株もあると報告している。

健康人の腸管内のウイルス量はやはり患者よりも少いであろうから、初回の分離培養においては長期間の観察が必要であろう。

最近人のO型血球とコクサツキーウイルスB群及びECHOウイルスのある型の組織培養液の間に凝集反応のある事が認められ、ECHOウイルスの簡明な同定法として注目されている<sup>(163)(64)</sup>。

#### 4. 環境衛生調査成績について

神戸市衛生局<sup>(165)</sup>は昭和32年神戸市内に流行したポリオについて詳細な疫学的調査を行つたが、各調査事項にポリオ患児家庭と非患児家庭との間に有意の差を全く認めなかつたと報告している。

即ち、使用水の種類・便所内手洗水の有無・牛乳飲用、台所に蠅、油虫の有無・家畜の飼育状態・下水の流通状況の良否・家業（他との交通が多いか）・予防接種との関係・等について調査した結果、神戸市全体についてみると、全ての事項に有意の差は認められなかつたと結論している。

金光教授<sup>(166)(167)</sup>等も昭和31年札幌市に流行したポリオについて疫学的調査を行つた結果を報告している。即ち居住環境が悪く水質の不良な井戸を使用している地区に患者が多発したが、病原ウイルスによる地下水の汚染がこの流行の原因であるという確証は得られなかつたと述べている。

著者はポリオウイルスを含めてウイルスの分離された各家庭を訪問して直接調査を行つたが調査事項について特別に目立つた所見は得られなかつた。

#### 第6章 結 論

昭和32年夏松本市に在任の生后4ヶ月より6年11ヶ月に至る健康小児1,102例から採取したrectal swabにつき人胎児皮膚筋肉組織を用いたローラーチューブ法によりウイルス分離を試み次の結果を得た。

- 1) 1,102例より43株(3.9%)のウイルスを分離

した。

2) 43株のうち6株はポリオウイルス (0.54%) と同定された。即ちⅠ型4株, Ⅲ型2株で, Ⅱ型は分離されなかつた。

3) ポリオウイルス分離陽性例の年齢は1年, 2年, 4年各1例, 3年3例であつた。

4) ポリオウイルスと同定されなかつた37株のウイルスはいずれも哺乳マウスに病原性を示さなかつた。

即ちコクサツキーウイルスは1例も同定されなかつた。

5) ポリオ, コクサツキーのいずれのウイルスとも同定されなかつたウイルスは ECHO ウイルスと思われ, そのうちの28株はこれら37株中の1株 (検体番号 G48) の rectal swab を採取した小児の血清により中和されたが, 残りの9株はこの血清により中和されなかつた。即ち前記37株中には2種以上の型の ECHO ウイルスが含まれていたものと推察された。なお G48 血清で中和された28株中の5株 (G48を含む) は抗 ECHO 血清による中和試験の結果, ECHO 7型のウイルスと同定された。又 G48 血清で中和されなかつた9株中の1株は ECHO 1-14 型のいずれの抗血清によつても中和されなかつたので, 1-14型以外の ECHO ウイルスであると考えられた。

6) ウイルスの分離された各家庭を直接訪問し環境調査を試みた。

稿を終るに当り, 終始御懇篤なる御指導並びに御鞭撻を賜り, 御校閲を頂いた山田教授に心から謝意を捧げる。

又ポリオの抗血清を恵与され, ECHO ウイルスの同定に絶大な御協力を頂いた前国立公衆衛生院現京大教授甲野博士, コクサツキーウイルス分離手技を教示下された関東通信病院渡辺博士, 材料の入手ならびに保存に御協力下された東大平山学士, 窪田学士, 松本市丸ノ内病院, 松本市衛生課の諸氏, ならびに信大岩井教授, 谷奥教授, 鈴木 (誠) 教授, 環境調査に関し教示下された信大野村助教授に厚く感謝する。

なお本研究の一部は文部省科学試験研究費補助金により行われたものである。

#### 文 献

①Landsteiner, K., and Popper, E.: Zeitsch. Imm. forsch., 2; 377, 1909 ②Armstrong, A. G.: Publ. Health. Rep., 54: 1791, 1939 ③Weller, T. H., Robbins, F. C., and Enders, J. F.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 72: 153, 1949 ④Enders, J. F., Weller, T. H. and Robbins, F. C.: Science, 109: 85, 1949 ⑤Robbins, F. C., Enders, J. F.,

and Weller, T. H.: Proc. Soc. Kxp. Biol. and Med., 75: 370, 1950 ⑥Robbins, F. C., Enders, J. F., Weller, T. H. and Florentin, G. L.: Am. J. Hyg., 54: 286, 1951 ⑦Weller, T. H. et al.: J. Immunology, 69: 645, 1952 ⑧Robbins, F. C., Weller, T. H. and Enders, J. F.: Ibid. 69: 673, 1952 ⑨Riordan, J. T. Ledinko, N. and Melnick, J. L.: Am. J. Hyg. 55: 339, 1952 ⑩Youngner, J. S., Lewis, L. J., Ward, E. N., and Salk, J. E.: Am. J. Hyg., 55: 347, 1952 ⑪Kibrick, S., Enders, J. F. and Robbins, F. C.: J. Immunology, 75: 391, 1955 ⑫Syverton, J. T., Scherrer, W. F. and Elwood, P. M.: J. Lab & Clin. Med., 43: 286, 1954 ⑬Melnick, J. L. and Kaplan, A. S.: Proc. soc. Exp. Biol. and Med., 74: 813, 1950 ⑭Horstmann, D. M. and McCollum, R. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 82: 434, 1953 ⑮Wenner, H. A. and Miller, C. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 86: 11, 1954 ⑯The Comittii on Typing of the National Foundation for Infantile Paralysis: Am. J. Hyg., 58: 74, 1953 ⑰Takemoto, K. K. and Lerner, A. M.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 94: 179, 1957 ⑱Bodian, D. and Paffenbarger, R.: Am. J. Hyg., 60: 83, 1954 ⑲Bhatt, P. N. et al.: Am. J. Hyg., 61: 287, 1955 ⑳Melnick, J. L.: Am. J. Pub. Health, 44: 571, 1954 ㉑Ward, R., Loggripo, G. A., Greaf, I. and Earle, D. P. Jr.: J. Clin. Investg., 33: 354, 1954 ㉒Kessel, J. F., Cabasso, V. J., and Stebbins, M. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 91: 133, 1956 ㉓Miller, C. A., and Wenner, H. A.: Ped., 14: 573, 1954 ㉔Duncan, D., Peach, A. D. and Rhodes, A. J.: Canad. J. Pub. Health., 45: 396, 1954 ㉕Weller, T. H., Enders, J. F. and Kibrick, S.: The New England J. of Med., 249: 86, 1953 ㉖Shelkov, A., Habel, K. and Mckinstry D. M.: Ann. N. Y. Acad. Science, 61: 988, 1955 ㉗Von. J. Lidenmann: Schweiz. Med. Wschr., 86: 782, 1956 ㉘Lennarz, H. und Rohde, B.: Mschr. fur Kinderheilk., 104: 311, 1956 ㉙Davis, D. C. and Melnick, J. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 92: 839, 1956 ㉚Kraus, P.: Mschr. Fur Kinderheilk., 105: 17, 1957 ㉛Kibrick, S., Melnick, J. L. and Enders, J. F.: Ann. N. Y. Acad. Science, 67: 311, 1957 ㉜遠藤元繁: 東京医事新誌,



- 61: 567, 1956 ③吉岡毅: 日児誌, 60: 986, 1956  
 ④甲野礼作: *Virus*, 7: 223, 1957 ⑤松宮恒夫:  
 日伝染会誌, 31: 565, 1958 ⑥松見富士夫他: 治  
 療, 40: 1049, 1958 ⑦金光正次他: 日衛生会誌,  
 13: 120, 1958 ⑧児玉貞介他: 小児科臨床, 11:  
 612, 1958 ⑨Salk, J. E.: *Am. J. Hyg.*, 54: 157,  
 1951 ⑩Paul, J. R. et al.: *Am. J. Hyg.*, 55: 402,  
 1952 ⑪Youngner, J. S., Salk, J. E. and Ward,  
 E. N.: *Am. J. Hyg.*, 55: 291, 1952 ⑫Ibd. 55:  
 301, 1952 ⑬Hammon, W. McD. and Sather,  
 G.: *Am. J. Hyg.*, 57: 185, 1953 ⑭Melnick, J.  
 L. and Ledinko, N.: *Am. J. Hyg.*, 58: 207, 1953  
 ⑮Ledinko, N. and Melnick, J. L.: *Am. J. Hyg.*,  
 58: 223, 1953 ⑯庄司淳一: 日児誌, 59: 635,  
 1955 ⑰巽稔: 日児誌, 60: 581, 1956 ⑱甲野  
 礼作他: 日伝染会誌, 30: 282, 1956 ⑲高井善弘:  
 日児誌, 62: 238, 1958 ⑳Ibd. 62: 245, 1958  
 ㉑保刈康: 日児誌, 62: 250, 1958 ㉒Ibd. 62:  
 863, 1958 ㉓Ramos-Alvarez, M. and Sabin, A.  
 B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 87: 655,  
 1954 ㉔Howitt, B. F., and Banett, J. *Lab. and*  
*Clin. Med.*, 33: 1402, 1948 ㉕Earle, W. R.: *J.*  
*National Cancer Inst.*, 4: 2, 1943 ㉖吉岡毅: 日  
 児誌, 60: 979, 1956 ㉗Habel, K., Gregg, N.  
 C., and McBride, W. D.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*  
*and Med.*, 90: 87, 1955 ㉘Dalldorf, G. and Si-  
 ckles, G. M.: *Science*, 108: 61, 1948 ㉙中村兼  
 次他: 臨内小, 11: 7, 1956 ㉚中村兼次他: 日本  
 医事新報, 1733: 38, 1957 ㉛中村兼次他: 治療,  
 36: 69, 1954 ㉜Ibd. 40: 713, 1958 ㉝R-Al-  
 varez, M. and Sabin, A. B.: *Am. J. Pub. Health*,  
 46: 294, 1956 ㉞Enders, J. F., Bell, J. A., Din-  
 gle, J. H. et al.: *Science*, 124: 119, 1956  
 ㉟Parott, R. H. ㊱より引用 ㊲Committii on  
 the Enteroviruses. National Foundation for Infan-  
 tile Paralysis.: *Am. J. Pub. Health*, 47: 1556,  
 1957 ㊳Schendt, C. E. and Dick, G. W. A.:  
*Am. J. Hyg.*, 53: 121, 1951 ㊴館野功: 綜合医  
 学, 12: 1079, 1955 ㊵Brown, G. C., Francis,  
 J. Jr. and Ainslf, J.: *J. Exp. Med.*, 87: 21, 1948  
 ㊶Sabin, A. B. and Steigman, A. J.: *Am. J. Hyg.*,  
 49: 176, 1949 ㊷市川哲郎: 日児誌, 61: 207,  
 1957 ㊸Casey, Fishbein, Abrams.: *Am. J. Dis.*  
*Child.*, 72: 6, 1946 ㊹山田尚達: 臨床, 5: 548,  
 1952 ㊺西山喜代子: 児科雑誌, 52: 122, 1949  
 ㊻Kibrick, S. Enders, J. F.: *New engl. J. Med.*,  
 249: 186, 1953 ㊼Duncan, D. et al.: *Canad.*  
*J. Pub. Health*, 45: 55, 1954 ㊽Johnsson, T.  
 B. et al.: *Arch. f. d. gesamt. Virusforschung*,  
 7: 384, 1957 ㊾Tom, D. Y. Chin, Beran, W. G.  
 and Wenner, H. A.: *Am. J. Hyg.*, 66: 76, 1957  
 ㊿Haeel, K. et al.: *Ann. N. Y. Acad. Science*, 67:  
 223, 1957 ㉀Von Zeipel, G. et al.: *Archiv f.*  
*d. gesamt. Virusforschung*, 7: 355, 1957  
 ㉁Saunthoff, R. und Mittelstrass, H. K.: *Klinis-*  
*che Wochenschrift*, 35: 51, 1957 ㉂Winkel-  
 stein, W. Jr and Karzon, D. T.: *Am. J. Publ.*  
*Health*, 47: 741, 1957 ㉃Melnick, J. L. and  
 Agren, K.: *Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 81:  
 621, 1952 ㉄Melnick, J. L. et al.: *Am. J. Hyg.*,  
 65: 1, 1957 ㉅Honig, E. I., Melnick, J. L. et  
 al.: *Exp. Med.*, 103: 247, 1956 ㉆Sabin, A.  
 B.: *Ann. N. Y. Acad. Science.*, 66: 226, 1956  
 ㉇Russel, J. B.: *J. Ped.*, 48: 682, 1956  
 ㉈Hammon, W. Mcd, et al.: *Ann. N. Y. Acad.*  
*Science*, 67: 304, 1957 ㉉岸よし: ウイルス, 8:  
 110, 1958 ㊱山田尚達: 臨床内科小児科, 1: 99,  
 1947 ㊲巽稔: 児科雑誌, 51: 22, 1947 ㊳庄司  
 淳一: 日児誌, 60: 864, 1956 ㊴浅野秀二: 日本  
 医事新報, 1790: 3, 1958 ㊵Lepine, P. et al.:  
*Bull. Acad. De Med., Paris* 122: 141, 1939  
 ㊶Horstmann, D. M., Ward, R. and Melnick, J.  
 L.: *J. A. M. A.*, 126: 1061, 1944 ㊷Horstmann,  
 D. M., Ward, R. and Melnick, J. L.: *J. Clin.*  
*Invest.*, 25: 278, 1946 ㊸Annotations: *Brit.*  
*Med. j. ii*: 402, 1957 ㊹Melnick, J. L.: *Ann.*  
*N. Y. Acad. Science*, 61: 754, 1955 ㊺Sanders,  
 M. et al.: *Archves. Path.*, 56: 148, 1953  
 ㊻Scherer, W. F. and Syverton, J. T.: *J. Exp.*  
*Med.*, 96: 355, 1952 (101) Melnick, J. L. et al.:  
*Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 81: 208, 1952  
 (102) Salk, J. F.: *J. A. M. A.*, 151: 1081, 1953  
 (103) Scherer, W. F., Syverton, J. T., and Gey,  
 G. O.: *J. Exp. Med.*, 97: 695, 1953 (104) Zit-  
 tcher. E. M. and Fogh, J.: *Science*, 122: 30, 1955  
 (105) Donald, M. M, Melnick, J. L.: *Proc. Soc.*  
*Exp. Biol and Med.*, 94: 656, 1957 (106) Snell,  
 B. et al.: *Brit. Med. J.*, : 126, 1957 (107) Sche-  
 ffield, F. W. and Churcher G. M.: *Brit. J. Exp.*  
*Path.*, 38: 155, 1957 (108) Roca-Careia, M.,  
 Cox, H. R. et al: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*,  
 81: 519, 1952 (109) Cabasso, V. J., Cox, H. R.

- et al. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 81: 525, 1952 (110)Duncan, W. B. et al.: Pro. Soc. Exp. Biol. and Med., 95: 637, 1957 (111)Abert Meyer et al.: Pro. Soc. Exp. Biol. and Med., 74: 136, 1950 (112)Weller, T. H. et al.: J. Immunology, 71: 92, 1953 (113)Lycke, E.: Archive f. d. gesammte Virusforschung, 6: 412, 1956 (114)浜本英次: 小児のウイルス性疾患 (診断と治療社.), (115)Enteric Cytopathogenic Human orphan (ECHO) Virus.: Science, 122: 1187, 1955 (116)Hsinug, G. D. and Melnich, J. L.: Virology, 1: 533, 1955 (117)Steigman, A. J. et al: Proc. soc. Exp. Biol. and Med., 83: 200, 1953 (118)第4回国際ポリオ会議抄録: Dtsch. Med. Wschr., 83: 2047, 1957 (119)Von. T. H. Brehne, et al.: Monatschrift f. Kinderheilk., 105: 461, 1957 (120)Berger, E. and Melnik J. L. Progress in Medical Virology, 1st Ed. 1958 (121)Steigman, A. J. et al.: Am. J. Dis. Child., 86: 509, 1953 (122)Schildknecht v. O.: Schweiz. Med. Wschr., 83: 236, 1953 (123)Melnick, J. L. et al: Fed. Proc., 12: 454, 1953 (124)Karzon, D. T. et al.: J. A. M. A., 162: 1298, 1954 (125)Kjellen, L.: Archiv. f. d. gesamt. Virusforschung, 6: 45, 1955 (126)Lekau, P. H. et al.: Am. J. Hyg., 66: 63, 1957 (127)Habel, K. and Loomit, L. N.: Pro. Soc. Exp. Biol. and Med., 95: 597, 1957 (128)Duncan, D. et al.: Canad. J. Pub. Health, 46: 1, 1955 (129)Davis, D. C. and Melnick, J. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 92: 839, 1956 (130)Karzon, D. T. et al.: J. A. M. A., 162: 1298, 1956 (131)Chava, E. R.: Lancet., 502, 1957 (132)Enuile Nikoul, et al.: Am. J. Hyg., 66: 102, 1957 (133)Santhoff, R. et al.: Klinische Wschr., 35 311, 1957 (134)Johnsson, T. et al.: Archive. f. d. g. Virusforschung, 7: 384, 1957 (135)Garrett, D. G. and Burlingham, A.: Lancet, i: 500, 1957 (136)Karzon, D. T. et al.: Am. J. Dis. Child., 93: 401, 1957 (137)Lennartz, H. et al.: Klinische Wschr., 35: 327, 1957 (138)Rhodes, A. J. and Beol, A. J.: Ann. N. Y. Acad. Science, 67: 212, 1957 (139)Kren. U.: Virology, 4: 185, 1957 (140)Quersin Thiry, L. et al.: Science, 125: 744, 1957. (141)Crawferd, M. et al.: Arch. Dis. Child., 31: 182, 1956 (142)Goldfield, M.: Am. J. Med. Scie., 234: 91, 1957 (143)Boissard, G. P. B. et al.: Lancet, i, 500, 1957 (144)Neva, F. A.: New. Eng. J. Med., 254: 838. 1956 (145)Neva, F. A. et al. J. A. M. A., 155: 544, 1954 (146)Tyrrel, D. A. and Snell, B.: Lancet, ii, 1028, 1956 (147)Lyle, W. H.: Lancet, ii, 1042, 1956 (148)Johnsson, T.: Lancet, i, 590, 1957 (149)Eichenwald, H. F. et al.: J. A. M. A., 166: 1563, 1958 (150)Gordon, I. and Whitney, E.: Ann. N. Y. Acad. Science, 66: 220, 1956 (151)Horace, L.: Ann. N. Y. Acad. Science, 66: 215, 1956 (152)Ramos-Alvarez, M.: J. Dis. Child., 93: 44, 1957 (153)Ramos-Alvarez, M.: Ann. N. Y. Acad. Science., 67: 326, 1957 (154)Cramblett, H. G. et al.: J. Dis. Child., 94: 407, 1957 (155)平山宗宏: 日児誌., 60: 588, 1956 (156)北本治他.: 綜合医学., 14: 776, 1957 (157)Horstmann, D. M.: Federation Proc., 14: 466, 1955 (158)Cramblett, H. G. and Rosen, L. et al.: Ped., 21: 168, 1958 (159)Rosen, L., Johnson, J. H. et al.: Am. J. Hyg., 67: 300, 1958 (160)Horstmann, D. M.: Arch. Int. Med., 102: 155, (161)The Entero Virus: Am J. Pub. Health, 47: 1556, 1957 (162)Nada Ledinko.: Am. J. Hyg., 55: 323, 1952 (163)Goldfield, M. et al.: Pro. Soc. Exp. Biol. and Med., 96: 788, 1957 (164)Lakelle, O.: Virology, 5: 110, 1958 (165)神戸市衛生局報告: (166)金光正次他: 日衛生会誌, 13: 112, 1958 (167)Ibd. 13: 432, 1958