

## 1966年度長崎県下における日本脳炎の流行状況

松尾幸子・七条明久・高平好美・与那城敏夫・新城澄子

長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学部（主任：福見秀雄教授）

（昭和42年9月11日受付）

## Survey of Occurrence of Japanese Encephalitis in Nagasaki Prefecture during the Year 1966

Sachiko MATSUO, Akehisa SHICHIJO, Yoshimi TAKAHIRA,  
Toshio YONASHIRO and Sumiko SHINJO

*Department of Virology, Institute for Tropical Medicine,  
Nagasaki University (Director: Prof. Dr. Hideo Fukumi)*

### Abstract

During the epidemic period in 1966, 154 cases of Japanese encephalitis were observed, of whom 55 died in Nagasaki Prefecture. Among them, 77 cases were confirmed by serological diagnosis. The frequency of occurrence of cases was higher in the northern district of the prefecture than in the southern, and morbidity was the highest in Iki island, which is located in the sea north off from the mainland, with a morbidity rate of 39.4 per 100,000. As for the age and sex distributions of the morbidity rate, it was very high in the old age especially of more than 60 years and there were more female cases than male ones.

The 2-mercaptoethanol sensitivity of hemagglutination inhibition antibodies was examined in 45 cases among 77 confirmed cases. In about 80 per cent of them, hemagglutination inhibition antibody titer was more or less reduced by 2-mercaptoethanol treatment during the period of 4 weeks after the onset of illness, and in about 30 per cent among them for 8 weeks after the onset. In two cases, no antibody resistant to 2-mercaptoethanol treatment was detected at all during the observation period of 30 or 64 days for each of them respectively. The difference between 2-mercaptoethanol sensitive and resistant antibody titers seemed to be higher in the younger ages than in the older ones.

## 緒 言

毎年夏になると、人々は法定伝染病の中でも最も恐怖される疾病の一つとして知られる日本脳炎におびやかされている。この日本脳炎（以下日脳と略す）について、近年厚生省はワクチン接種の普及を呼びかけたり、日脳流行予測調査を実施するなど種々対策を考じ、この恐るべき日脳の撲滅に力を注いでいるにも拘らず、毎年2,000名を越える患者が発生している。

1966年は長崎県に於ける近年最高の流行年であった

1961年よりも更に多くの日脳患者が発生した。川副(1967)によって、1964、1965年の長崎県に於けるヒト日脳に関する研究が報告されたが、引き継いで著者らは1966年の日脳患者について調査研究を行ない、新たに血球凝集抑制抗体の 2-mercaptoethanol 感受性抗体をも検討したので、日脳流行状況と併せてここに報告する。

## 材料及び実験方法

### 1) 患者血清

臨床的に日脳と診断され、伝染病院に隔離された患者につき、その患者が死亡或は快癒退院する間、即ち入院期間中約1週間隔で採血を行なって得られた血清、及び当教室で開設しているウイルス病診断センターへ検査依頼された患者血清について検査を行なった。患者1人に付き少なくとも1回乃至は7回の血清が供され、これらの被検血清は試験に供するまで $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

### 2) 赤血球凝集抑制試験 (Hemagglutination inhibition test, HIT)

赤血球凝集抑制試験(以下 HIT と略す)の術式は、Clark and Casals の変法である大谷等の方法に準じて行なった。抗原は JaGAR #01 株の感染哺乳マウス脳のアセトン・エーテル抽出抗原(化血研製)を使用した。被検血清の処理は従来のアセトン処理(以後 2ME 非処理と記す)とそれに加えて 2-mercaptoethanol (2ME) 処理をも施し、赤血球はニワトリ初生ヒナのそれを用いた。

血清の 2-ME 処理: 被検血清に等量の 0.2mol の 2-ME 溶液 (0.01mol-PSB を溶媒とする) を加え、 $37^{\circ}\text{C}$  - 60分放置後約20倍量のアセトンを用いて処理を2回行ない、アセトンを除去した後の沈渣が血清原

量の10倍量になるようホウ酸緩衝食塩水 (pH 9.0) で復元し、1夜氷室に放置したあと検査する。2-ME の代わりに PSB を用いて同様な操作を行なった血清を対照とした。血清の稀釈は 1:10 から 2 倍階段稀釈で行なった。

判定: 病日を異にする血清の 2-ME 非処理 HI 価が 4 倍以上の上昇を示した場合、同一病日血清で 2-ME 非処理 HI 価 (2-ME 耐性抗体) と 2-ME 処理 HI 価との差 (2-ME 感受性抗体) が 3 管即ち 8 倍以上を示した場合、及び単独血清の場合 2-ME 非処理 HI 価が 1,280 倍以上を示す場合を HI 抗体陽性とした。

### 3) 補体結合反応 (Complement fixation test, CFT)

補体結合反応(以下 CFT と略す)の術式は予研の方法に準じ微量法で行なった。抗原は HI 抗原と同一のものを使用した。血清稀釈は VBS を用いて 1:4 から 1:64 までを 2 倍階段稀釈で行ない、判定は同一患者に付き CF 抗体価が 4 倍以上の上昇を示した場合、或は単独血清で 1:16 以上の抗体価を示した場合を CF 反応陽性とした。

患者の日脳診断確定には、上述の血清検査の結果いづれか 1 つ以上陽性を示す場合を日脳真性患者と決定した。

## 研究 成 績

### 1 日本脳炎患者発生状況

1966年は全国的にもここ数年来最も日脳患者の発生が多い年であった。図-1に表わす如く、近年11ヶ年に於ける全国の日脳患者発生状況は1958年に次いで1966年は大きく、3,000人を越す患者が発生し、死亡者も1,000人以上に達した。このように1966年は全国的にみても流行の年であり、九州各県、山口県、岡山県、東京都の各地について日脳患者発生を比較してみると、図-2の如く、山口県の206名、罹患率13.4の患者数に次いで長崎県は154名、罹患率9.3の患者が発生し、宮崎県を除く九州各県はすべて全国平均を上廻る状態であった。一方、東京都に於いては、ここ数年全国平均を遙かに下る罹患率が続いている。この図か

図-1 Prevalence of Japanese Encephalitis Occurring in Japan (1956-1966)

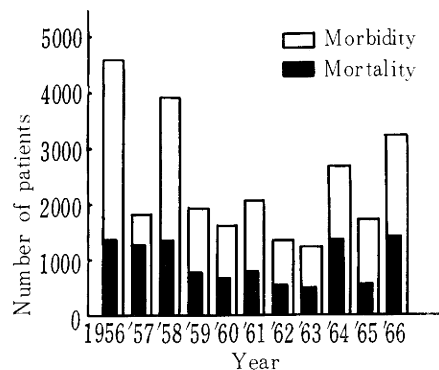
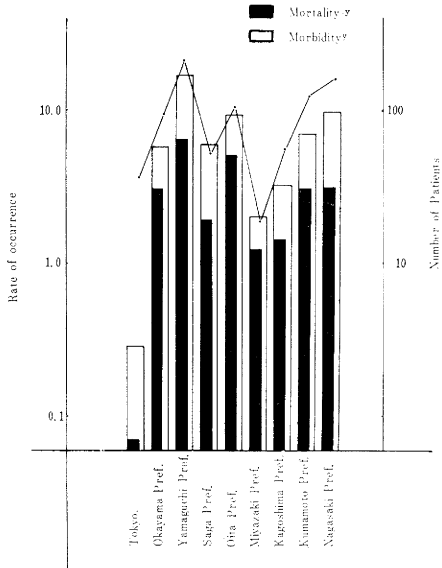


図-2 Prevalence of Japanese Encephalitis Occurring in Each Prefecture at Kyusyu, 1966



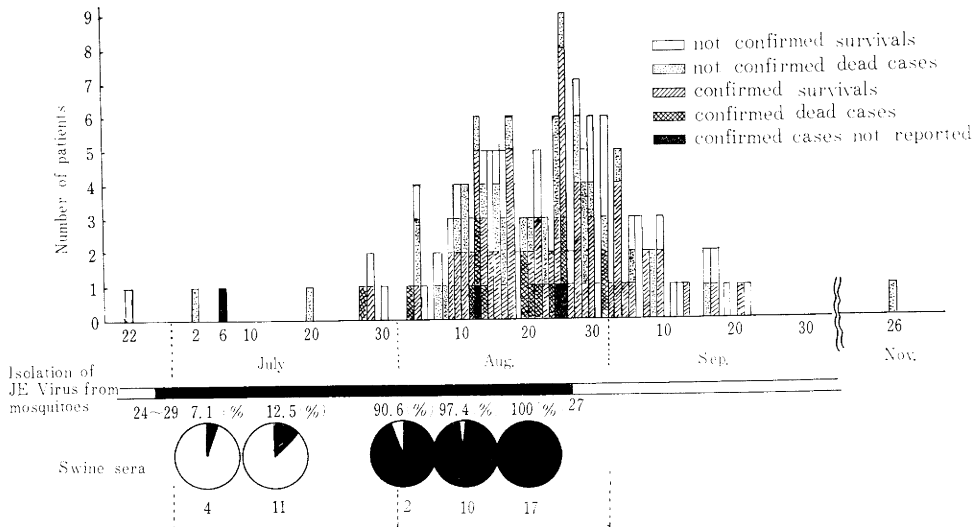
ら明らかな如く、長崎県は全国的にも流行の大きい地区であり、且つ又長崎県に限ってみてもこれまで最高の流行年であった1961年の106名を越える患者を発生した。

1966年、長崎県で発生した日脳患者について述べると、その発生状況は図-3に示す如く、6月22日の届出初発患者から11月26日の終発患者に至るまで、154名、5ヶ月に及んでいる。血清学的に日脳真性と診断

確定された初発患者の発生7月6日に先んじて蚊からの JEV (Japanese encephalitis virus) の分離が陽性となり、又屠場豚の血清検査による日脳ウイルスに対する抗体保有率が90%を越えた頃よりヒト日脳患者の発生も増加し、8月25日頃を頂点として漸次減少に向かった。1964、'65年の場合のヒト日脳真性患者発生と野外蚊からの JEV 分離始日の開きに比較して、30~40日短期になっているが、それは野外蚊の採集場所が長崎市を中心とする県南地方であるのに反し、初発患者は県北に在る平戸島における発生であって、地理的に少しく離れている所以かと考える。患者発生について特記しなければならない事は、後述する如く、所謂届出患者以外に日脳感染者が加えられている事である。1966年、長崎県内に於ける届出患者数は147名であるがこの外に7名の日脳患者と思われるものを捕え、本症発生数に加算した。届出以外の7名は、日脳確認患者の初発である7月6日発生1名、8月13日、25日、26日発病者それぞれ1名づゝ計4名を日脳と確認した。他の3例は死亡或は回復期血清が採れず検査不能の為判定出来なかった。

日脳患者発生の地理的分布状況は図-4に示す如く、県北部が圧倒的に多発している事は一目瞭然である。過去12ケ年の本症発生状況を調べても、県北部が県南部に比して多発している事が知られるが興味深い事実と思われる。県北の代表地である佐世保市では43名の患者が発生し、罹患率17.0%の大いさを示し、致命率も44%で平均より高く、患者数では県全体の28%、死亡

図-3 Serological Confirmation of Japanese Encephalitis Patients in Relation to the Rise of Possessing Rate of HI Antibody Against JE Virus in Swine Sera (Nagasaki, 1966)



例ではその3分の1を占めている。更に又、県北に在る一離島の壱岐では19名の患者が発生し、罹患率39.4、致命率50%を示し、地区別に眺める時、罹患率死亡率共に最も大きい地域である。過去12ケ年の日脳患者発生を平均しても、壱岐の芦辺町、石田村は12.3、11.3の罹患率を示し、五島の岐宿町に次いで日脳患者多発地域であり、1966年に限る突発地域でない事が知られ

ている。

日脳ウイルスと蚊との関係は明白な事実であり、更には流行に於ける日脳ウイルスの増幅動物として豚との関連性が論じられている現在、日脳患者と豚や牛との関係を調べると、五島の岐宿町、壱岐の芦辺町、石田村ともに牛、豚の住民に対する飼育数が大きく、日脳ウイルス即ち日脳患者発生と牛、豚との間に何らか

図-4 The Occurrence of Japanese Encephalitis Patients in Nagasaki Prefecture, 1966

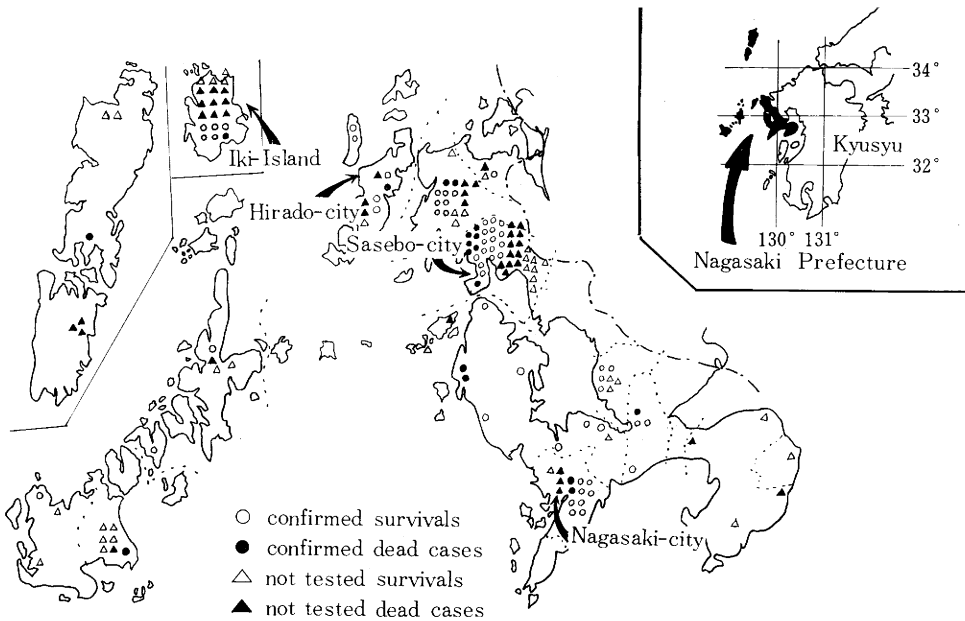


表-1 The Occurrence of Japanese Encephalitis Patients in Nagasaki Prefecture, 1966

Test Patient	Serological Test			Not test	Total
	+	?	-		
Reported case	73 (15)	39 (26)	19 (1)	16 (11)	147 (53)
Unreported case	4 (0)	3 (2)			7 (2)
Total	77 (15)	42 (28)	19 (1)	16 (11)	154 (55)

( ): Mortal cases

の関係があるように考えられる。

日脳発生患者の血清学的検査による区分をすれば表-1の如き結果が得られた。所謂届出患者数は147名、うち死亡者53名、非届出患者7名、うち死亡者2名で合計154名うち死亡者55名を長崎県に於ける1966年の日脳発生数とした。血清学的検査により確実に診断できたのは77例、致命率20%であり、血清採集不能によ

り判定が不可能となったもの42例、致命率58%、血清学的に陰性であったもの19例、致命率5%、そして血清の採取が全く不可能で検査出来なかったもの16例、致命率67%が得られた。確認患者の致命率に比べて判定不能或は検査不能に属する症例では致命率が高く、検査が不可能となったもの、この中には真の日脳患者が含まれるであろう事は想像される。判定不能、未

図-5 Prevalence of Japanese Encephalitis Occurring in Nagasaki Prefecture from the Stand point of Age during the Year from 1955 to 1966

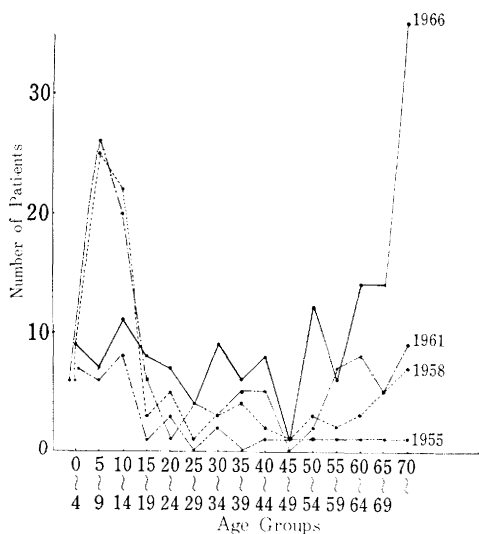


表-2 Occurrence of Japanese Encephalitis Confirmed Patients by Age and Sex during 1966 in Nagasaki Prefecture

Age	Male	Female	Total
0-4	2	2	4
5-9	2	0	2
10-14	6(1)	1(1)	7(2)
15-19	4	1	5
20-24	3	0	3
25-29	1	0	1
30-34	2	3	5
35-39	3	0	3
40-44	2	2(1)	4(1)
45-49	0	1(1)	1(1)
50-54	3	5(2)	8(2)
55-59	1	1	2
60-64	3(1)	6(1)	9(2)
65-69	3(1)	4	7(1)
70-	4	12(6)	16(6)
Total	39(3)	38(12)	77(15)

( ) : Mortal cases

検査患者についての想像域はともかく、血清学的に診断された77名、全発生患者の50%についてその年齢、性別について調べると表-2に示す通りである。近年全国的傾向といわれているのと同じく、従来の若年令層の多発から高年令層へと移行している事は図-5を併せて観れば著明である。1955, 58, 61, 66年と近年になるにつれ順次低年齢層の患者は減少し、高年齢層の患者は増加の傾向を示している。確認患者のうち死亡例について述べると、女子の患者は男子の患者に比べ4倍もの大きさを示す事は、服部(1964)や奥野(1967)の示す値を遙かに越えている。年齢別にみても40才以上の死亡が目立ち、60才以上になると28%を越え、70才以上の女子の場合は更に大きく50%の致命率に達し、女子の高年齢層は殊の外危機に露されている感じである。これらの事実から、本症は既に言われる如く高年齢層のものにとってはより恐怖な疾病であることが判るであろう。

II 臨床症状

1966年の日脳患者154名中臨床症状について調査したもののうち、確認患者43名と否定患者9名の52名に限って述べる。まず有熱期間については図-6に示す如く、38°C以上の熱を出さない症例は1例もなく、発熱は本症の必発症状と言われる通りである。本症の死亡例の場合には、早期に死の転帰をとるものも多く、死亡病日を調べると第4病日までに死亡したものは確認患者では82%、判定不能患者の67%に及んでいる。38°C以上の有熱期間が20病日或は30病日以上も続き、遂に死に至った例が2例認められ、このように長期に亘る例は極く稀な症例と考えられるが、本症の経過と子後を知る一参考資料となるであろう。高熱と神経症状が日脳の必発症状であると言われるが、有熱以外の症状については図-7に示す如く、項部硬直、筋強剛、意識障害を呈するものが75%~95%に認められる。日本脳炎の臨床症状を知る為に臨床的に日脳と診断されても血清学的検索において判定不能や未定等疑わしい症例を除き、血清学的に確認した症例と否定した症例に限って比較してみると、意識障害は確認患者の75%

図-6 Febrile Periods of Japanese Encephalitis Patients (38°C~)

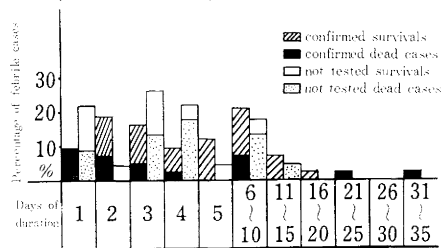
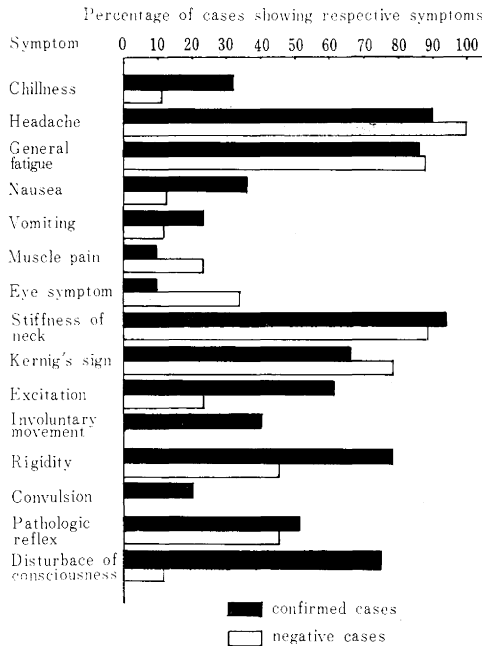


図-7 Clinical Symptoms of Japanese Encephalitis Patients



に認められるが、否定患者では僅か10%であり、不随意運動、痙攣については否定患者では1例も認められなかった。

で中等度、以降漸次上昇に向かい40~50病日に至って耐性抗体即ち非処理抗体とほぼ同値にならんと接近している。即ち 2-ME 感受性抗体は40~50病日で消失せんとしている。CF 抗体は2-ME 処理抗体とほぼ平行して上昇するのが認められる。

2-ME 耐性抗体及び 2-ME 感受性抗体の出現及び消失は患者によりかなりの個体差が認められる。そこで患者各血清に於ける2-ME 非処理抗体と処理抗体の変動を印したのが図-9である。前にも述べたように4病週を経てもなお 2-ME 感受性抗体を有する例が少なからず80%に認められる。又、死亡例の血清についてみれば、病日の如何に拘らず殆んどの場合が感受性抗体を有することが認められる。即ち病日の如何に

図-8 The Development of HI Antibody, 2-ME Sensitive Antibody and CF Antibody Against Japanese Encephalitis Virus in Patients

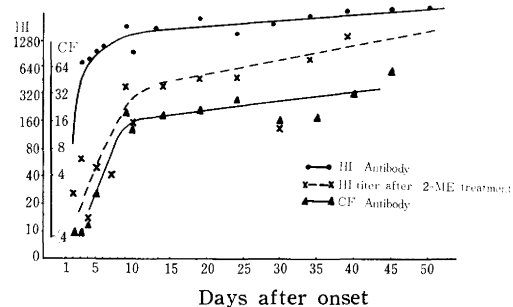
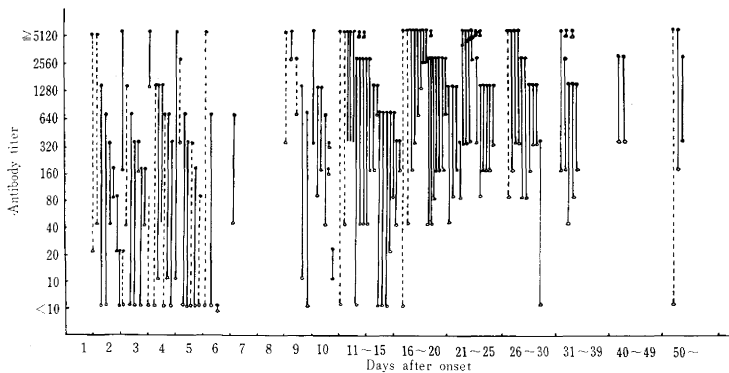


図-9 Fluctuation of HI Antibody Titers in Each Patients in Nagasaki Prefecture, 1966



○ HI titer after 2-ME treatment, ● HI titer before 2-ME treatment, ..... Dead, — Survival,

Ⅲ 血清学的検索

当教室で採取された血清で CFT 及び HIT を行なったもののうち脳確認45例について、病日と抗体との関係を総合し、抗体出現上昇の様を示したのが図-8である。これらの曲線が示す如く 2-ME 非処理 HI 価は発病後3日目頃より上昇の途を辿り、7~10病日で高い値を呈するが、一方 2-ME 処理抗体は先の非処理抗体よりも立ち上がりやや遅れて10~14病日

Days after onset

1966

拘らず2-ME 感受性抗体を持さない場合、即ち 2-ME 非処理抗体価と 2-ME 処理抗体価との間に差が生じない場合では死亡例は1例も認められなかった。たとえ発病初期の血清で 2-ME 未処理抗体価がかなり高い値を示すにも拘らず 2-ME 処理抗体価が低いこと、又、発病後2~3週更には7病週を経て死に至った患者血清についてはなおも 2-ME 感受性抗体が遺っている事などを考える時、2-ME 感受性抗体を含めヒトの抗体産生能と本症に対する抵抗力

との間には何らかの関係があるものと推定される。2-ME 耐性抗体、感受性抗体と患者の年齢及び死亡例との関係を詳しく解析してみる為に、ちなみに 2-ME 非処理抗体及び 2-ME 処理抗体の出現様式により次の4つの型に区分してみた。表-3に示される如く、I型は2-ME 感受性抗体が殆んど出現しない場合、即ち2-ME 非処理抗体と処理抗体とがほぼ同時に出現し、両抗体価がほぼ近似の値を示す場合、II型は上述のI

表-3 The Development of HI Antibody and 2ME-Sensitive Antibody Against Japanese Encephalitis Virus Among the Three Groups Divided by Age

Antibody Pattern	Total	Age			Prognosis	
		0~19	20~59	60~	Dead	Survival
I	10	5	1	4	0	10
II	15	3	4	8 (4)	4	11
III	18	4 (1)	7 (1)	7 (4)	6	12
IV	2	0	0	2 (1)	1	1
	45	12	12	21	11	34

( ): Dead cases

型に準ずるけれども 2-ME 感受性抗体が僅かながら存在し続ける場合、即ち 2ME 非処理抗体と処理抗体が平行して上昇し、両者の間に一定間隔（8倍以上）の開きがある場合、Ⅲ型は発病後 2 病週まで 2ME 処理抗体が出現せず、それ以後の抗体は出現するもの、2ME 感受性抗体を維持する場合、そして最後のⅣ型は 2ME 処理抗体が全く出現せず、2ME 感受性抗体のみで継続される場合の 4 つの型に分けてみた。Ⅰ型に属するもの 10 例で全体の 22%、年齢別には 20~59 才において 1 例あるのみだが、若年令層、高年令層ともにほぼ同数であり、死亡例はいつれの年齢層においても認められなかった。Ⅱ型に属するもの 45 例中 15 例で

33%を示し、年齢的にみると高年令層ほど多く、死亡例は 60 才以上の高年令層のみに 4 例（27%）を占めている。Ⅲ型に属するもの 45 例中 18 例で 40%を示し、若年令層において若干少なく、死亡例はⅡ型と同じく高年令層に多く認められた。最後のⅣ型に属するものは 45 例中僅か 2 例、4.5%で、件数が少ないけれども  $\chi^2$  分布ににおいて 1%の危険率で有意の差がある事を確かめた。このⅣ型に属する 2 例は、60 才以上の患者であり、うち 1 例は死亡し、50%の致命率であった。この 2 症例は、65 才・女、63 才・女でいづれも高年令の

女性であった。後の患者の場合は、24 病日の間 38°C 以上の熱が続き、64 病日目で遂に不帰の人となったのである。これに反し、2ME 非処理抗体価と 2ME 処理抗体価との間に殆んど差が認められないⅠ型に該当する症例では 1 例の死亡例もみず、日脳死亡例と 2ME 感受性抗体の産生能との間に何らかの因果関係が存在するのではなからうか。この 2ME 感受性抗体については、高年令層が低年令層に比してその産生能が劣り、 $\chi^2$  分布によって 5%の危険率で有意の差が認められるが、これはヒトの抗体産生能が年齢により差異を生ずる事は当然考えられる事であり、再感染、ワクチン接種等もその一因を成すであろうと推定される。

## 総 括

1966 年における長崎県下で発生した日本脳炎患者は 154 名、死亡者 85 名であり、これまでのうち最大の流行年であった。血清学的に確認されたのはこの内の 77 名、(死亡者 15 名)であり、疑わしいものも 42 名、(死者 28 名)、否定 19 名、(死者 1 名)であった。

日脳患者発生は届出初発 6 月 22 日から 11 月 26 日の届出終発患者まで凡そ 5 ヶ月に亘るが、その大部分は 8 月下旬を最高とする 7 月、8 月、9 月 20 日頃までの期間における発生であった。なお日脳真性患者の初発は 7 月 6 日であった。流行状況の地理的分布は、県南地方に比べ県北地方に患者は多く発生し、最も多発した地区は老岐の罹患率 39.4 (人口 10 万対)であった。日脳患者の年齢別では高年令層ほど発生が多く、殊に 60 才以

上の患者が多かった。

日本脳炎確認患者 45 名について、HI 抗体の 2ME 感受性を検討した結果、発病より 4 病週以内の抗体は 2ME 感受性を示すものが 80%あり、次に 2ME 耐性へと移行するが、8 病週の抗体でも 2ME 感受性を示すものが 30%あった。更に 2ME 耐性抗体が全くなく、感受性抗体のみで 6 病週経過したものも 2 例あった。死亡例は日脳確認 45 例中 11 例であったが、これらはすべて死亡するまで 4 病日 ~ 64 病日に亘って感受性抗体を示し、60 才以上がその 8 例、73%を占めた。

本論文の一部は昭和 42 年 5 月 28 日、第 19 回西日本伝染病学会総会において発表した。

## 文

- 1) 服部忠順：日本脳炎の臨床的疫学的研究。第1報。日本伝染病学雑誌，38：1～9，1964。
- 2) 服部忠順：日本脳炎の臨床的疫学的研究。第2報。日本伝染病学雑誌，38：33～43，1964。
- 3) 川副広俊：日本脳炎の血清疫学的研究。熱帯医学，9：1～14，1967。
- 4) 松尾幸子：未公開資料。
- 5) 長崎県衛生部：昭和41年日本脳炎終熄報告書。1～47，1967。
- 6) 緒方正名，長谷川敬彦ら：過去7年間西日本の流行地における日本脳炎の発生状況。

## 献

- 岡山医学会雑誌，78：1～30，1963。
- 7) 奥野剛，大谷明，石井慶蔵ら：日本脳炎患者監視事業初年度の成果。日本医事新報，No. 2256：17～27，1967。
  - 8) 大森南三郎，福見秀雄ら：日本脳炎の生態学的研究。第3報。熱帯医学（投稿中）。1967。
  - 9) 大塚悟，真子憲治，森良一：抗日本脳炎ウイルス血清の 2-mercaptoethanol 感受性に関する研究。日本細菌学雑誌，22：321～325，1967。
  - 10) 予研学友会編：ウイルス実験学総論。