

## 総 説

# 口腔領域におけるウイルス感染症

金 子 克

岩手医科大学歯学部口腔微生物学講座\*

〔受付：1977年10月12日〕

### はじめに

近年、感染症における治療、予防医学の進歩にはめざましいものがあり、環境衛生の向上にともない、細菌による伝染病といわれるものも激減してきている。これに反しウイルス感染症においては細菌、リケッチャのように抗生物質による治療といったものはいまだなく、ワクチンによる予防が感染防禦の唯一の手段になっている。今回は口腔領域におけるウイルス感染症について、まとをしぼり考えてみたい。

人体の開口部の一つである口腔はウイルス感染の場合の侵入門戸の一つでもあり、また一方ではウイルス増殖の場としての大きな役割をもち果たしている。この口腔領域におけるウイルス感染症を考えると、臨床的に明確なことは、全身感染症の一部として口腔内に病変が出現するのが一般的で、局所的な感染として考えることは誤診をまねく結果ともなりかねないので十分な注意を必要とする。したがってこうした論拠にもとづいて口腔内に病変がみられるウイルス感染症を中心に、また唾液などを介して感染すると考えられているウイルス感染症についてもふれてみたい。さて本論に入る前にウイルスとはどういうものか、またウイルス（動物ウイルス）にはどういう種類のものがあるのか、そしてその実験室診断法についてのべたい。

### 1. ウイルスとは

1) 大きさがきわめて小さい (20~300nm)

したがって光学顕微鏡では観察することはできず電子顕微鏡により観察は可能である。

2) 構成々分としての1種類の核酸(DNAまたはRNA)とこれを取りかこむ蛋白質殻(カプシド)からできている。

3) ウイルスは生きた細胞内でのみ増殖をする。無細胞の人工培地では増殖ができない。

4) エネルギー産生系のような酵素系を合成する遺伝子をもたない。

5) 抗生物質は無効である。

こうした他の微生物とは違った特性をもつ感染粒子の一つである。しかもウイルスは宿主の種類によって動物ウイルス、植物ウイルス、細菌ウイルスの3種に大別されている。当然ここでは人の感染、動物ウイルスを中心に論じて行くことになる。

### 2. 動物ウイルスの分類

古くから臨床的には臓器親和性をもとに、全身性のもの、中枢神経系、呼吸器系、皮膚・粘膜、眼、肝、唾液腺などに分けて用いられていた。ウイルス学の進歩にともない現在ではウイルス粒子の物理・化学的性状により、DNA型、RNA型ウイルスの2つに大別している<sup>1)</sup>。

即ちDNA型ウイルスにはパルボウイルス科(Parvoviridae Family)、パポバウイルス科(Papovaviridae Family)、アデノウイルス科(Adenoviridae Family)、ヘルペトウイルス科(Herpetoviridae Family)、ポックスウイルス科(Poxviridae Family)の5科があり、RNA

Viral diseases of the oral cavity.

Masaru KANEKO (Department of Oral Microbiology, Iwate Medical University School of Dentistry, Morioka 020)

\*岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 2 : 117-124, 1977.

型ウイルスはピコルナウイリデ科 (Picornaviridae Family), レオウイリデ科 (Reoviridae Family), トガウイリデ科 (Togaviridae Family), アレナウイリデ科 (Arenaviridae Family), コロナウイリデ科 (Coronaviridae Family), レトロウイリデ科 (Retroviridae Family), ブニアウイリデ科 (Bunyaviridae Family), オルソミキソウイリデ科 (Orthomyxovir-

idae Family), パラミキソウイリデ科 (Paramyxoviridae Family), ラブドウイリデ科 (Rhabdoviridae Family) の10科に分けられている。そしてこれら各科に所属する主なウイルスは表1のとおりである。

3. 実験室診断法

臨床診断においてウイルス感染が考えられる

表1 物理化学的性状によるウイルスの分類

核酸芯	カプシド対称性	ビリオンエンベロープの有無	エンテール感受性	コア数	ウイルス粒子の大きさ (nm)	ビリオン中の核酸の分子量 ( $\times 10^6$ )	核酸の物理的型	遺伝子数 (推定値)	ウイルス科	主なウイルス
DNA	正20面体	無	抵抗性	32	18~26	1.5~1.8	1本鎖	7	パルボウイリデ	アデノ衛生ウイルス
				72	45~55	2.4~5	2本鎖	10	パポバウイリデ	乳頭腫ウイルス, SV40
				252	70~90	20~30	2本鎖	50	アデノウイリデ	アデノウイルス
	有	感受性	162	100	54~92	2本鎖	180	ヘルペトウイリデ	単純ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, EBウイルス	
複雑	複雑な被殻	抵抗性		230×300	160	2本鎖	400	ボックスウイリデ	痘瘡ウイルス, ワクシニアウイルス	
RNA	正20面体	無	抵抗性	32	20~30	2~2.8	1本鎖	12	ピコルナウイリデ	エンテロウイルス (ポリオウイルス, コクサツキウイルス, エコーウイルス)
				?	60~80	12~15	2本鎖	40	レオウイリデ	ライノウイルス レオウイルス
	有	感受性	32?	40~70	3~4	1本鎖	15	トガウイリデ	風疹ウイルス, A群, B群 アルボウイルス	
	不明または複雑	有	感受性		50~300	3~5	1本鎖	15	アレナウイリデ	LCMウイルス, ラッサ熱ウイルス
					80~130	9	1本鎖	30	コロナウイリデ	コロナウイルス
					~100	5~10	1本鎖	50	レトロウイリデ	ニワトリ白血病ウイルス
	らせん型	有	感受性		90~100	7	1本鎖	15	ブニアウイリデ	アルボウイルス
					80~120	4	1本鎖	15	オルソミキソウイリデ	インフルエンザウイルス
				150~300	6~8	1本鎖	30	パラミキソウイリデ	ハシカ, ムンプス, パラインフルエンザウイルス	
				70×175	3~4	1本鎖	20	ラブドウイリデ	狂犬病ウイルス	

(Jawetz, Melnick, Adelberg, 1976)

場合、具体的にどのような方針で病原診断を進めてゆくべきかについてのべると1)形態学的検査, 2)ウイルス分離, 3)血清学的検査の3つにわけて考えることができる。以下それぞれの検査についてのべてみたい。

### 1) 形態学的検査

①病変部の生検材料(あるいは脱落細胞)についての病理組織学的検査—細胞質内, 核内封入体の証明—痘瘡, ワクチニア, ヘルペス, 水痘, 帯状疱疹などでよく検出される。

②蛍光抗体法による細胞内特異抗原の検出(脱落細胞など)—痘瘡, ワクチニア, ヘルペス, 水痘, 帯状疱疹, 手足口病などに迅速診断法の一つとして実用化されている。

③電子顕微鏡を用いてのウイルス粒子の確認—痘瘡, 水痘など。

### 2) ウイルス分離(病原診断)

ウイルスは生きた細胞内においてのみ増殖をする特性から当然のことながら, 組織培養細胞, ふ化鶏卵, 動物接種を用いウイルス分離がおこなわれる。次に具体的に口腔領域でのウイルス感染症(ヘルペスウイルス, コクサッキーA群ウイルス感染を中心に)を主体に解説をこころみたい。

#### ① 材料の採取:

材料は無菌的に採取することは論をまたない。わたしたちの研究室ではこのんで20%仔牛血清加YLE (Gentamicin 50 $\mu$ g/ml加) 3 mlを小試験管に分注し, これに滅菌綿棒を用い, 咽頭ぬぐい液, 水疱内容液, 直腸ぬぐい液(または糞便)をとり, また髄液などの場合には直接滅菌試験管に採取する。水痘, 帯状疱疹などの水疱内容液の場合には凍結することなく, 直ちに培養細胞に接種する。その他の場合には採取と同時にドライアイス・アセトンあるいはドライアイス・アルコール中で凍結して, 実験に供するまで-70 $^{\circ}$ C, 超低温槽に凍結保存する。

#### ② 組織培養細胞:

使用する組織培養細胞は臨床診断を参考に感

受性ある細胞を可能なかぎり, 多種類にわたり用意して用いる。例えばヘルペスシンプレックスウイルス (Herpes simplex virus: HVS)感染が予想される場合には Vero (サル腎細胞), RK-13 (ウサギ腎細胞), HEL (ヒト胎児肺2倍体細胞)の細胞に接種する。これらの細胞はHVSはもちろんのこと水痘—帯状疱疹ウイルス, エンテロウイルス, サイトメガロウイルスにいたるまで分離が可能である。そして培養には33~35 $^{\circ}$ C, 回転培養法が静置培養法と比較し, 非常に分離能率がよい。またヘルプアングーナなどの患者材料の場合にはその病原はコクサッキーA群ウイルスの感染が大部分で, 組織培養細胞 Vero, HEL, L-132 (ヒト胎児肺細胞)を用いると同時に必ず哺乳マウスを用い接種する。なぜならコクサッキーA群ウイルスは培養細胞を用いるよりも哺乳マウスへの感受性が絶対的に優位であるからである。

そのほかにHSVの場合ふ化鶏卵を用いることもある。

組織培養細胞でウイルスの増殖がみられると細胞に変性がみられる。これを細胞変性効果 (cytopathogenic effect: CPE) といい, ウイルス増殖のあかしとなる。このCPEを指標にウイルス分離を進めてゆく。しかし数多いウイルスの中にはCPEをみるものばかりではなく, 干渉現象(風疹ウイルスなど), 赤血球吸着(パラインフルエンザウイルスなど)などの現象を観察することによりウイルスの増殖を間接的に知る。また動物接種では発症の有無(麻痺とか死亡)について観察してゆく。ふ化鶏卵の場合には赤血球凝集, ポック形成, 胎児の生死をたしかめる。最終的には血清学的に特異的免疫血清を用い同定をおこなう。

#### 3) 血清学的検査

患者の急性期, 回復期に血清を採取し, 各種ウイルスに対する抗体上昇の有無について調べる。たとえば, 中和試験, 補体結合反応, 赤血球凝集抑制反応, 蛍光抗体法などにより, 急性期, 回復期の対血清について4倍あるいは4倍以上の抗体上昇を証明し得たとき, 該当ウイル

表2 口腔内潰瘍性病変のみられるウイルス感染症

原因ウイルス	初感染又は再感染	臨床症候群	急性感染時の全身症状	口腔内病変		皮膚病変	
				分離性病変	瀰漫性炎症	限局性	播種性
ヘルペスシンプレックス (I型)	初感染	歯肉口内炎	+	+	+	-	稀
ヘルペスシンプレックス (I型)	再感染	口唇ヘルペス	-	同時におこることもある	-	+	稀
ヘルペスシンプレックス (I型)	再感染	口腔内ヘルペス	-	+	-	口唇ヘルペスと同時に起こることがある	-
水痘-带状疱疹	初感染	水痘	+	+	-	-	+
水痘-带状疱疹	再感染	带状疱疹	-	おこることもある	-	+	稀
コクサツキーウイルスA群2~10, 16, 22型	初感染	ヘルプアンギーナ	+	+	-	-	-
コクサツキーウイルスA群16型, 5, 10型	初感染	手足口病	+	+	-	-	+
コクサツキーウイルスA群10型	初感染	結節性咽頭炎	+	結節性(非潰瘍性)	-	-	-

(E. H. Lennette, 1973)

ス抗原の感染があったものとする。

以上実験室診断は形態学的検査結果とウイルス分離、血清学的検査の結果を総合して診断を下す。しかし水疱内容液から直接ウイルスを分離した場合にはためらうことなく診断は確実につく。

#### 4. 口腔領域におけるウイルス感染症

口腔領域におけるウイルス感染症中、臨床的によくみられるものはHSVによる口内炎であろう。その他コクサツキーA群ウイルスによっておこるヘルプアンギーナ、手足口病、水痘-带状疱疹ウイルスによる口内炎など<sup>2)</sup> (表2)、加えて唾液腺との関連の深いサイトメガロウイルス、EBウイルス、B型肝炎ウイルス、その他の全身感染のときにみられる口腔内病変についてふれてみたい。

#### [1] ヘルペスシンプレックスウイルス (Herpes simplex virus : HSV) 感染

HSV感染時にみられる臨床症状は多彩で、しかも抗体をもたない人がかかる初感染の場合には大部分の人は不顕性感染で、HSVが宿主内に潜在し感染している場合が多い。そして感染の結果、抗体産生が当然のことながらみられる。こうした潜在感染は抗体をもつ人の中でみられ再発は発熱、月経、日光の過度の照射、精神的な動揺などの刺激によってもおこる。現在、HSVは血清学的にI、II型の2つに分けられ、前者を口腔由来のHSV、後者を性器由来のHSVともいっている。当然ここではHSV I型が原因となっておこる臨床像についてのべる。

1) 急性ヘルペス歯肉口内炎 (Acute herpetic gingivostomatitis) (アフタ性口内炎, Vincent 口内炎)

初感染時にみられる最も一般的なもので主として1~3才の小児にみられ、発熱そして口腔粘膜の広い範囲にわたる水疱性潰瘍、刺戟に対する過敏性、局所リンパ節の腫脹などがみられる。そして1~2週間で自然に治癒する。

## 2) 再発性ヘルペス (Recurrent herpes simplex) (熱性ヘルペス Herpes febrilis, 口唇ヘルペス Herpes labialis)

口唇の粘膜、皮膚移行部に局在性に密集したかたちで水疱がみられる。やがて水疱はやぶれ、疼痛性の潰瘍をのこす。しかしあとをのこすことなしに治癒するのが特徴的なことである。またこの病変は同一部位にしばしば再発をみる。最近この潜伏するHSVは三叉神経節に常在していると考えられている。

その他、HSV I型ではヘルペス性湿疹、角結膜炎、髄膜脳炎、HSV II型では生殖器ヘルペス、新生児ヘルペスなどがある。歯科医がとくに注意しなければならないことは手指に損傷があった場合HSVの感染により、いわゆる外傷性ヘルペスをおこすことがある<sup>9)</sup>。

治療であるが角膜炎にはIUDRの点眼が用いられ効果をあげている。一方、neutral red, proflavineなどの物質で感作されると光線によりHSVは不活化されるためにこれを利用するといわれるが<sup>9)</sup>、最近、否定的見解もでて<sup>9)</sup>。咽頭ぬぐい液、水疱内容液がウイルス分離材料となる。

## 〔2〕水痘—带状疱疹ウイルス (Varicella-Zoster virus : VZV) 感染

水痘 Varicella (Chicken pox) は主として小児におこる皮膚、粘膜の水疱性発疹で非常に感染しやすい。とくに免疫不全症の小児においては重篤な結果をまねく。一方、带状疱疹 Zoster (shingles) は主として成人にみられ、小児にはまれである。知覚神経に支配される皮膚に密生する水疱でしかも激痛をとめない、再発をもたらすこともその特徴とするところである。最近、基礎疾患があり、しかも免疫抑制剤、或は放射線治療を受けているものにしばしばその再燃をみ問題となる。いずれにしても、水痘、带状疱疹

ともに同一のウイルスでおこる。即ち水痘は初感染、急性感染で、带状疱疹は潜在感染をしている水痘ウイルスの活性化と考えられる。次に臨床像についてのべる。

### 1) 水痘 (Varicella)

潜伏期は14日前後といわれ、全身倦怠感と発熱ではじまる。発疹は躯幹にはじまり、顔面、四肢そして口腔内では頬部、口腔粘膜、歯肉にまで水疱をみるようになる。一方、あらたな水疱が群をなして全身にみられるようになる。これら発疹は丘疹、水疱、痂皮とすべての過程がみられる。合併症としては脳炎、肺炎などをみることもある。また免疫不全症の小児、白血病その他の悪性腫瘍などで免疫抑制剤、抗癌剤などの投与を受けている小児の場合にはしばしば重篤におち入り、致命的な結果をもたらすことがある。小児の水痘予防には带状疱疹免疫グロブリン (Zoster immune globulin : ZIG) が用いられる。最近、水痘生ワクチンが日本で開発され、試験的ながら効果をあげている<sup>6)</sup>。

### 2) 带状疱疹 (Zoster)

倦怠感と発熱ではじまり、知覚神経の支配を受ける皮膚、粘膜領域に激痛をうったえる。一過性ながら麻痺のみられることもある。発病、数日をへておかされている神経支配領域の皮膚に水疱の出現をみる。発疹は片側性で躯幹、頭部、頸部がその好発部位である。そして口腔内の病変は三叉神経支配領域にみられ、粘膜、舌、歯肉などにみられる。水痘、带状疱疹では水疱内容液からウイルスが分離される。

## 〔3〕エンテロウイルス (Enteroviruses) 感染症

分類上、ピコルナウイリデに属し、さらに腸管内で良く増殖をするところからエンテロウイルスといわれている。この中にはコクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルスがふくまれている。なかでも口腔内病変を来すものはコクサッキーA群ウイルスで、とくにA群の1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 22型がヘルパンギーナの病原ウイルスとして分離されている。そのほか同じA群16, 4, 5, 10型は

手足口病から、急性リンパ結節性咽頭炎からは10型が分離されている。コクサッキーウイルスは哺乳マウスでの病理組織学的所見の差異、血清学的ちがいからA群、B群の2つに分けられ、さらにA群は23、B群は6血清型に分けられている。

#### 1) ヘルパンギーナ (Herpangina)

発熱と咽頭痛ではじまり、食欲不振、嚥下困難、腹痛をとまらう。口腔内病変としては、口腔粘膜に小水疱がみられ、やがてやぶれて潰瘍をつくる。しかし決して歯肉にはできない。一過性で予後はよい。幼児にみられるのが一般的である。HSV感染との鑑別を要する。この疾患は夏季に流行し、あわせて無菌性髄膜炎、夏かぜもみられる。ウイルス分離には咽頭ぬぐい液、糞便が材料となる。

#### 2) 手足口病 (Hand, Foot and Mouth Disease, Vesicular stomatitis and vesicular exanthem)

コクサッキーウイルスA群16型によっておこるもので、多くは10才未満の小児にみられるが、抗体をもたないものであれば年令のいかなを問わず感染がみられる。症状は発熱や咽頭痛を訴え、そして口腔粘膜(頬粘膜、舌、歯肉、口蓋なども)、手、足、臀部にまで広範囲に小水疱がみられる。そしてやがてやぶれ、びらん、潰瘍をつくる。HSV感染によるものと鑑別を必要となる。しかし口腔以外に手背、足背にも小水疱がみられるし、また夏季に流行的に発生をみることが多く診断に困難を感ずることはない。この病原ウイルスはコクサッキーウイルスA16型が主でその他A4、5、10型によっても同じような症状がみられる。わが国においても1967~1970年にかけて全国的な流行をみた。わたしたちもその臨床ウイルス学的研究について報告したが<sup>2)</sup>、1973年、そして1975年にも小流行があった。この3つの流行株は標準株とは違った変異株であり、流行株間においても相違が明らかとなりウイルス学的には大きな問題となった。ウイルス分離材料としては水疱内容液、咽頭ぬぐい液、糞便などが用いられる。

#### 3) 急性リンパ結節性咽頭炎 (Acute lymphonodular pharyngitis)

1962年 steigman らの報告<sup>3)</sup>によるもので、1960年夏、アメリカ Lousille で小児に流行がみられた。症状は発熱、頭痛、咽頭発赤に口蓋垂、口蓋弓、後咽頭部に3~6mmの紅暈にかこまれた孤立した白、黄色の小結節がみられる。そして水疱にもならず、また潰瘍もみられない。全経過は6~10日である。ウイルス学的検索の結果、患者15例中9例から哺乳マウスを用いコクサッキーウイルスA10型を分離したという。以後、同様の報告はないが、わたしたちは1974~1975年にかけて一関地方において、この流行に遭遇し、臨床的にはまさに steigman らの報告と同じであった。早速、ウイルス学的検討を加え、組織培養細胞、哺乳マウスを用い咽頭ぬぐい液、糞便を材料にウイルス分離をこころみたが、いまだ陰性の成績に終わっている。協同研究者の一人角掛によれば、ここ数年来6~8月にかけてしばしば患者発生がみられたという。この病原については引続き検討を加えてゆきたい。

#### [4] 唾液腺を介してのウイルス感染

##### 1) サイトメガロウイルス感染症、唾液腺ウイルス感染症 (Cytomegalovirus infection, Salivary gland virus disease)

感染時、口腔内に特異的な病変はみられない。古くから先天性巨細胞封入体症としてよく知られていた。後天性のものとしては伝染性単核症がある。そして後天性サイトメガロウイルス感染症の多くは不顕性感染であるといわれる。近年、免疫抑制剤の使用などにより、潜在感染をしていたサイトメガロウイルスの活性化、大量輸血後、臓器移植後にみられるサイトメガロウイルス感染は臨床で大きな問題となっている。別名唾液腺ウイルスといわれるごとく唾液中に排泄されるものであり、歯科医にとっては常に感染の危険にさらされているウイルス感染症の一つである。ウイルス分離材料としては唾液、咽頭ぬぐい液、尿などがある。

## 2) 伝染性単核症 (Infectious mononucleosis)

腺熱(glandular fever)ともいわれており、サイトメガロウイルスでもおこるし、またリケッチャなどによってもおこるといわれているが、最近EBウイルス感染によって典型的な伝染性単核症がおこることがあきらかとなってきた。このウイルスはイギリスのEpsteinとBarrによってパーキットリンパ腫の培養細胞中にはじめてみつけられ<sup>9)</sup>、以後ヘルペスウイルスに属するウイルスとして発見者の名をとり、Epstein-Barrウイルス(EBウイルス)と名付けられた。伝染性単核症は全身症状が主で発熱、咽頭痛にはじまる。滲出性または膜様咽頭炎がみられ、リンパ節腫脹もみられる。とくに血液所見ではリンパ球の増多、異型リンパ球の増多、脾腫、肝機能障害が著明で、Paul-Bunnell反応陽性、EBウイルス抗体の上昇がみられる。EBウイルスは急性期患者の咽頭ぬぐい液から分離でき、唾液を介しての感染も考えられる。とくに注目されていることはEBウイルスはパーキットリンパ腫や鼻咽頭癌などの悪性腫瘍との関係が深く、一方では伝染性単核症をおこす。こうした臨床像のちがいについては目下検討が加えられつつある。

## 3) ウイルス性肝炎 (Viral hepatitis)

とくにB型肝炎(血清肝炎)では唾液中にHBs抗原が検出され<sup>10)</sup>、歯科医にとってはキャリアーからの感染に注意を要する。

## 〔5〕 その他のウイルス感染時の口腔内病変

## 1) 麻疹 (Measles)

発熱そして発疹という全身症状に咽頭、扁桃口峽部に非特異的口内炎が著明であり<sup>11)</sup>、またコプリック斑 (Koplik spots) が確認できれば診断は確実となる。

## 2) 流行性耳下腺炎 (Mumps)

発熱、耳下腺腫脹が著明である。口腔内では耳下腺管排出口の乳頭に炎症がみられる<sup>12)</sup>。

## む す び

以上ウイルス感染時に主として口腔内に病変

のみられるものについてその臨床所見、ウイルス学的検査法などについて略述したが、ウイルス感染症は特定臓器の感染にとどまることなく、全身感染症として多彩な臨床症状がみられる。したがって口腔内病変もその一部の症状としてみられるものである。しかも口腔はウイルス感染にさいし、その侵入門戸の一つでもある。たとえ口腔内よりウイルスが分離されたとしても疾患との因果関係を即断することはできない。こうした場合には必ず血清学的検査の結果と臨床症状とをあわせ、検討を加え診断を下すべきである。また治療であるが対症療法が主体となる。一般にウイルス感染は急性感染症が大部分でその多くは急性期に歯科医を受診するという場合は少なく、ともすれば診療面においては関連がうすいかとも考えられる。しかしヘルペスシンプレックスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、B型肝炎ウイルスのように潜在感染をおこすものもあり、このような患者から医療にたずさわるものへの感染をふくめ、是非とも注意を喚起していただきたいと思う。

## 文 献

- 1) Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. R. : Review of Medical Microbiology, 12 ed. Lange Med. Publ., Maruzen Asian Ed. 291-295, 1976.
- 2) Lennette, E. H., Magoffin, R. L. : Virologic and immunologic aspects of major oral ulcerations. *JADA* 87; 1055-1073, 1973.
- 3) Hambrick, G. W. Jr., et al. : Primary herpes simplex infection of finger of medical personnel. *Arch. Dermat.* 85; 583-589, 1962.
- 4) Felber, T. D., et al. : Photodynamic inactivation of herpes simplex. *JAMA* 223; 289-292, 1973.
- 5) Myers, M. G., et al. : Prothodynamic inactivation in recurrent infections with herpes simplex viruses. *J. Infect. Dis.* 133; Suppl. A145-150, 1976.
- 6) 高橋理明 : 水痘生ワクチンの開発に関する研究, *モダンメディア*, 22; 37-48, 1976.
- 7) 川名林治, 金子克ほか : Hand, Foot and Mouth Disease の臨床ウイルス学的研究, 治療, 54; 1898-1902, 1972.
- 8) Steigman, A. J., et al. : Acute lymphonodular pharyngitis : A newly described condi-

- tion due to Cocksackie A virus. *J. Pediat.* 61 ; 331-336, 1962.
- 9) Epstein, M. A., et al. : Virus particles in cultured lymphoblast from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1 ; 702-703, 1964.
- 10) Villarejos, V. M., et al. : Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *New Engl. J. Med.* 291 ; 1375-1378, 1974.
- 11) McCarthy, P. L. and Shklar, G. ; 前田栄一 訳 口腔粘膜疾患の診断と治療, 医歯薬出版, 東京, 108~112ページ, 1973 ; Diseases of the oral mucosa diagnosis, management, therapy ; McGraw-Hill Co., New York, 1964.