

# ビルマ国消化器感染症研究プロジェクト 実施協議調査団報告書

昭和 61 年 2 月

国際協力事業団

医 協

J R

86-07



ビルマ国消化器感染症研究プロジェクト  
実施協議調査団報告書

昭和 61 年 2 月

国際協力事業団

国際協力事業団	
受入 月日 '86. 6. 17	104
登録No. 12761	93
	MCF

## 序 文

ビルマ国の医学研究レベルの向上のため、わが国はこれまでも長期間にわたり、技術協力を実施して来たが、ビルマ国政府は、その成果を更に継続・発展させることを目的として、新たに「消化器感染症研究」に関するプロジェクト方式技術協力を要請した。

これに対し、国際協力事業団は、昭和60年2月に事前調査団、同年8月に長期調査員を派遣し、要請内容の確認、協力計画の作成等を行った。その結果、日本側でも協力実施の妥当性が認識され、協力方針等が固まったことから、具体的な実施に必要な協議のため、昭和60年12月15日より同27日まで、濱島義博京都大学教授を団長とする実施協議調査団を派遣した。

本報告書は、その調査結果をとりまとめたものであり、ここに調査団員各位並びに同調査団派遣にご協力いただいた関係機関の方々に対し、深甚なる謝意を表すものである。

また、同国に対する医療協力の実施について、今後とも関係者各位のご理解とご協力をお願いする次第である。

昭和61年2月

国際協力事業団  
理事 末永昌介

JICA LIBRARY



1016269[1]





DMR①感染症新プロジェクト実施に関するビルマ側との協議。

DMR会議室にて、昭和60年12月17日



R/D 署名



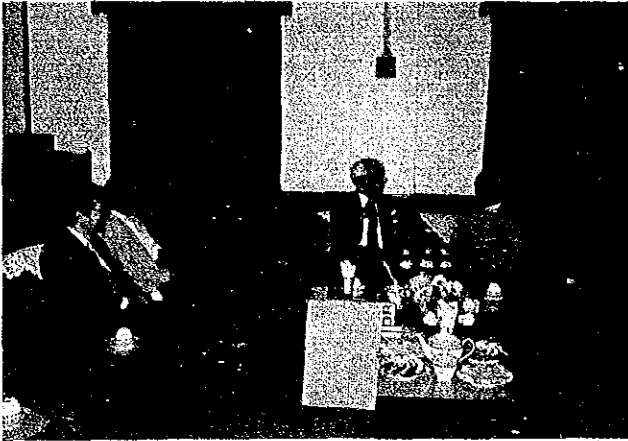
R/D 署名交換、昭和60年12月26日



R/D 署名後の参加者記念写真







保健大臣 (U Tun Wai) との会談



肝炎実験用に改造予定の小屋



小屋の内部



小屋の内部





リバーユニット 視察中の団員

ビルマ全国医学会  
昭和60年12月31日～61年1月3日  
生物医学センターにて年次会が行われた。



現在、多くのWHO医師、研究者が生物医学センターを大いに活用してビルマ研究者と共同研究を行っている。これはウィルス学研究の指導をしているオーストラリアのアーコフ医師。(後列向って右端)



# 目 次

序 文	
写 真	
I 調査団派遣の経緯	1
II 調査団の構成及び調査日程	2
II-1 調査団の構成	2
II-2 調査日程	2
II-3 関係者氏名一覧	5
III R/D署名にいたる経緯	7
R/D	8
IV 調査結果及び協力計画	20
IV-1 非A非B型肝炎の研究	20
1) 研究計画	20
2) 肝炎の疫学的研究に関する予備調査	26
3) 肝炎の臨床学的研究	31
IV-2 ロタウイルス及びその他ウイルス性下痢症の研究	34
IV-3 アメーバ赤痢症の研究	34
IV-4 新しい研究技術の開発	35
V Minutes of Meeting	36
資 料: A clinical and epidemiological study of an epidemic of Non-A, Non-B, hepatitis in Rangoon	



## I 調査団派遣の経緯

昭和59年11月、ビルマ国政府は、わが国に対し、Project of Research on Treatment of Infectious Diseases of the Alimentary System" のタイトルによる技術協力を要請した。その内容は、同年4月に終了した「感染症対策プロジェクト」の成果を継続的に発展させることを目的としたものであり、実施機関は、保健省医学研究局 (Department of Medical Research 以下 D. M. R. )、具体的活動は、わが国の無償資金協力により建設された「生物医学研究センター」を中心として行うというものであった。

昭和60年2月、国際協力事業団は、事前調査団を派遣、要請の背景、具体的内容等を調査した結果、協力実施が妥当であること、協力の目的は消化器系感染症の診断・治療のための研究の促進であること、協力内容は、①非A非B型肝炎、②ロタウイルスによる下痢症、③アメーバ赤痢症の研究及び④それらの研究に必要な技術の開発であること等が確認された。

上記協力項目4分野のうち、非A非B型肝炎の研究は、新しい領域であり、ビルマ側の要請内容、研究レベルの現状などを更に詳しく調査し、具体的な協力計画を作成するため、昭和60年8月、長期調査員が派遣された。

前述の2回の調査を経て、日本側としても、協力方針が固まったことから、協力実施上の基盤となるべき討議議事録 ( R / D ) に関する協議及び署名、並びに具体的な実施計画、特に第1年次の暫定実施計画の協議のため、実施協議調査団が派遣された。

## II 調査団の構成及び調査日程

### II-1 調査団の構成及び調査日程

団 長(総 括)	濱 島 義 博	京都大学医学部教授
団 員(病理-肝炎)	志 方 俊 夫	日本大学医学部教授
〃 (疫 学)	糸 川 嘉 則	京都大学医学部教授
〃 (肝 炎)	福 田 善 弘	京都大学医学部助手
〃 (技術協力)	柳 沢 香 枝	国際協力事業団医療協力部職員

### II-2 調査日程

月 日(曜)	時 間	調 査 内 容
12月15日(日)	17:50~22:30	東 京 $\xrightarrow{\text{TG741}}$ バンコック
16日(月)	14:50~15:30	バンコック $\xrightarrow{\text{TG305}}$ ラングーン (日本大使館羽根田医務官 JICA喜多村所員 Aung Than Batu DMR局長ら多数出迎え)
	15:30~17:00	空港にて日程打合せ
17日(火)	8:30~ 8:50	濱島団長 医学研究局訪問(局長と打合せ)
	9:00~ 9:45	日本大使館表敬(塚本大使等)
	10:00~11:00	DMR, 生物医学研究センター内視察
	11:00~12:00	〃 局長等との打合せ 1) R/Dの変更箇所について 2) Project Manager の任命について -( Dr. Mi Mi Khin )
	13:00~14:00	研究センター内視察
	15:00~15:45	F E R D表敬
18日(水)	10:00~16:00	第1回打合せ(於 DMR) 第1年次活動計画について



月 日(曜)	時 間	調 査 内 容
12月19日(木)		1) N A N B型肝炎の研究計画に係る各科よりの説明及び 質疑応答 2) 上記計画に要する試薬に係る検討
	10:00~12:00	第2回打合せ 第1年次活動計画についての継続討議 1) ロタウイルス等ウイルス性消化器感染症 2) 肝臓・腸におけるアメーバ赤痢症 3) 上記研究に関連する研究方法・技術の開発
	13:30~16:30	関連施設、フィールドの視察 Rangoon General Hospital の Liver Unit , Infectious Diseases Hospital 及びラングーン 近郊住民の生活環境
	16:30~17:30	D M R 局長等との打合せ 61年度研修員・専門家の分野・人数について
12月20日(金)	10:00~11:00	D M R 局長等との打合せ 感染実験のための動物舎改修に係る工事計画, 所要機材, 両国間の分担等
	11:00~12:00	保健大臣表敬ならびに医療協力打合せ。
	13:00~16:00	第3回打合せ 1) 61年度供与機材に係る各科よりの要望聴取 2) 今後の事務的手続についての説明 3) 61年度研修員, 専門家の分野の確認 -この間, 糸川・福田両団員はフィールド視察-
	16:00~16:30	改修予定動物舎の視察 (日本設計, 坂東・横松両氏同席)
	19:00~	塚本大使招宴(於 大使公邸)
12月21日(土)		資料整理
	18:30~	D M R 局長招宴

月 日(曜)	時 間	調 査 内 容
12月22日(日)		フリー
23日(月)	10:00~15:00	DMR局長等との補足的打合せ 1) 動物舎改修についての確認 2) 機材の送付方法についての打合せ 3) Minutes の打合せ
24日(火)		ラングーン → マンダレー (志方・糸川・福田団員のみ) 1) Institute of Medicine, Mandalay の視察 2) マンダレー総合病院視察 3) マンダレーヒル近辺の肝炎多発地区見学 マンダレー → バガン
25日(水)		バガン → ラングーン
26日(木)	9:00~ 9:15	R/D署名
	9:15~ 9:30	第1回 Coordinating Committee 1) Pilot study area の選定 2) Collaborating hospitals の選定
	11:00~11:30	大使館に報告
	16:30~18:10	ラングーン $\xrightarrow{\text{TG306}}$ バンコック (志方・糸川・福田団員のみ)
27日(金)	10:30~18:00	バンコック $\xrightarrow{\text{TG740}}$ 東京

II-3 関係者氏名一覧

ビルマ側

国家計画財務省 ( F.E.R.D. )

U Set Maung	Director General
U Antt Kyaw	Deputy Director
U Than Myint	Assistant Director
U Myint Aunt	Additional Director

保健省

H.E. U Tun Wai	Minister, Ministry of Health
Col. Dr. Tun Hla Pru	Deputy Minister

医学研究局 ( D.M.A. )

Dr. Aung Than Ba Tu	Director General
Dr. Khin Maung Tin	Director
Dr. Hla Pe	Deputy Director
Dr. Mi Mi Khin	Project Manager of the Project

Experimental Medicine Division

Dr. Hla Myint	Head
Dr. Khin Maung Win	Senior Research Officer
Dr. Tun Khin	Research Officer

Pathology Research Division

Dr. Than Than	Head
Dr. Maung Maung Oo	Senior Research Officer
Dr. Soe Soe	Senior Research Officer

Immunology Research Division

Dr. Tun Pe	Head
------------	------

Bacteriology Research Division

Dr. Tin Aye	Head
-------------	------

Daw Mar Mar Nyein	Senior Research Officer
Dr. Phyu Phyu Win	Research Officer

Virology Research Division

Dr. Soe Thein	Head
Dr. Kyaw Moe	Senior Research Officer

Parasitology Research Division

Dr. Myint Win	Head
Dr. Thein Soe	Research Officer

Epidemiology Research Division

Dr. Thein Hlaing	Head
Dr. Myint Myint Soe	Senior Research Officer
Dr. San Shwe	Research Officer

Clinical Research Division

Dr. Khin Maung U	Head
------------------	------

Biochemistry Research Division

Dr. Thein Than	Senior Biochemist
----------------	-------------------

日本側

塚本政雄	日本国大使
新田宏	日本大使館参事官
菊川晴博	" 一等書記官
羽根田敏	" 医務官
篠浦烈	JICAラングーン事務所長
喜多村裕介	" 所員

### Ⅲ R/D 署名に至る経緯

昭和58年11月、九州大学学長田中健蔵氏を団長とするエバリュエーションチームがビルマ国医学研究局生物医学研究センターに派遣され、それまで4ケ年にわたり技術協力を実施して来た“感染症対策プロジェクト”の成果について、評価検討がなされた。その調査団の報告によるとこの研究センターにおける従来の優れた成果はこのまま中断することは得策ではなく、何らかの形で技術協力を継続すべきであるとの結論が出された。

昭和59年、ビルマ国政府は同研究センターのこの活気に満ちた研究実績をさらに向上することを念じて、改めて肝炎研究を含む“消化器感染症研究”というプロジェクトの技術協力を要請して来た。その要請の内容は、肝臓ならびに消化管のウイルス性及び寄生虫性感染症を中心とするものであり、これはビルマにおけるこれら感染症の診断技術、予防や治療面での飛躍的発展をみることを究極の目的とするものである。疾患例としてはNon-A Non-B肝炎、その後遺症、アメーバ性感染症、ロータウイルスや他の下痢に伴うウイルス感染症などについて検討するものであり、そのために基礎となる免疫病理学、免疫化学、新しい技術の習得などを重点的に発展させるものである。

このようなビルマ側の要請の是非について去る昭和60年2月17日より3月1日までの間に事前調査団が派遣され、上記の項目個々についてその妥当性および可能性を検討、調査団側としては、肝炎の研究そのものだけでも膨大なプロジェクトであるのでその内容を極力絞った上での協力がより好ましいと判断、さらには従前よりの素晴らしい研究の協力をも引続き継続することにも大きな価値があるとして、その研究分野の領域について両国間にかなりのやりとりがなされた。

その結果、2月の事前調査団では今回のようなR/Dの内容のあらすじにおいて合意を得たのである。

しかるにその内でも、やはり肝炎の協力ということとなると、これは今日文明国の間ですら大きな問題として取り上げられているプロジェクトでもあり、今回のビルマ側の要請に対しては、日本側としても極めて慎重な態度をとらざるを得なかった。つまり、万一、この肝炎研究のテーマがこのたびの新しいプロジェクトの中に包括されるとなると、このテーマだけにどれだけの規模の予算が必要となるか、また定められた短期間の内にどれだけの研究成果が期待されるのか考慮する必要がある。そこでR/D署名の前に、この点についての予備調査が必要となったことから昭和60年8月11日より同月25日までの間、長期調査員として京大濱島教授、日大志方教授をビルマに派遣した。その調査では先づ初年度ではビルマでの肝炎診断の適確性というもっとも基本的問題から取り上げるべきであるとの結論を得て来ている。

そして昭和60年12月15日からは実施協議団の派遣となり、今回のR/D署名にまで到った。

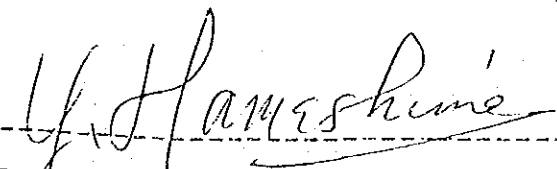
RECORD OF DISCUSSIONS  
BETWEEN THE JAPANESE IMPLEMENTATION SURVEY TEAM  
AND THE AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF  
THE SOCIALIST REPUBLIC OF THE UNION OF BURMA  
ON THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION  
FOR THE PROJECT OF RESEARCH ON TREATMENT  
OF INFECTIOUS DISEASES OF THE ALIMENTARY SYSTEM

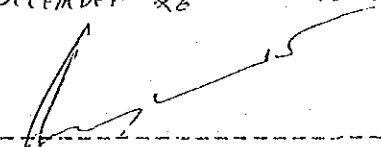
The Japanese Implementation Survey Team (hereinafter referred to as "the Team") organized by the Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") and headed by Dr. Yoshihiro Hamashima visited the Socialist Republic of the Union of Burma from December 15th to December 27th 1985 for the purpose of working out the details of the technical cooperation program concerning the Project of Research on Treatment of Infectious Diseases of the Alimentary System.

During its stay in the Socialist Republic of the Union of Burma, the Team exchanged views and had a series of discussions with the Burmese authorities concerned in respect of the desirable measures to be taken by both Governments for the successful implementation of the above mentioned project.

As a result of the discussions, both parties agreed to recommend to their respective Governments the matters referred to in the document attached hereto.

Rangoon, December 26 1985

  
-----  
Dr. Yoshihiro Hamashima  
Leader,  
Implementation Survey Team  
Japan International Cooperation  
Agency,  
JAPAN

  
-----  
Dr. Aung Than Batu  
Director General,  
Department of Medical Research,  
Ministry of Health,  
Socialist Republic of the  
Union of Burma

## THE ATTACHED DOCUMENT

### I. COOPERATION BETWEEN BOTH GOVERNMENTS

1. The Government of Japan and the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will cooperate with each other in implementing the Project of Research on Treatment of Infectious Diseases of the the Alimentary System (hereinafter referred to as "the Project") for the purpose of promoting the biomedical research on these diseases and of developing the functions of the Department of Medical Research as the central institute undertaking laboratory and other services in support of biomedical research on these diseases in Burma.

The Project aims to contribute to the control of these diseases with knowledge and experiences acquired from the research and thus to improve the health conditions in the Socialist Republic of the Union of Burma.

2. The Project will be implemented in accordance with the Master Plan which is given in I of Annex.

### II. DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to provide at its own expense services of the Japanese experts as listed in II of Annex through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.
2. The Japanese experts referred to in 1. above and their families will be granted in the Socialist Republic of the Union of Burma the privileges, exemptions and benefits no less favourable than those accorded to experts of third countries working in the Socialist Republic of the Union of Burma under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.

### III. PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to provide at its own expense such machinery, equipment and other materials (hereinafter referred to as "the Equipment") necessary for the implementation of the Project through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.
2. The Equipment will become the property of the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma upon being delivered c.i.f. to the Burmese authorities concerned at the ports and/or airports of disembarkation, and will be utilized exclusively for the implementation of the Project in consultation with the Japanese experts referred to in II of Annex.

### IV. TRAINING OF BURMESE PERSONNEL IN JAPAN

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to receive at its own expense the Burmese personnel connected with the project for technical training in Japan through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.
2. The Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Burmese personnel from technical training in Japan will be utilized effectively for the implementation of the Project.



V. SERVICES OF BURMESE COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. In accordance with the laws and regulations in force in the Socialist Republic of the Union of Burma, the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will take necessary measures to secure at its own expense the necessary services of Burmese counterpart and administrative personnel as listed in III of Annex.
2. The Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will allocate the necessary number of suitably qualified personnel corresponding to each Japanese expert to be dispatched by the Government of Japan as specified in II of Annex for the effective and successful transfer of technology under the Project.

VI. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE SOCIALIST  
REPUBLIC OF THE UNION OF BURMA

1. In accordance with the laws and regulations in force in the Socialist Republic of the Union of Burma, the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will take necessary measures to provide at its own expense:

- (1) Land, buildings and facilities in the Department of Medical Research as listed in IV of Annex;
- (2) Supply or replacement of machinery, equipment, instrument, vehicles, tools, spare parts and any other materials necessary for the implementation of the project other than those provided through JICA under III above;
- (3) Transportation facilities and travel allowance for the official travel of Japanese experts within the Socialist Republic of the Union of Burma;
- (4) Suitably furnished accommodations for the Japanese experts and their families.

2. In accordance with the laws and regulations in force in the Socialist Republic of the Union of Burma, the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma will take necessary measures to meet:

- (1) Expenses necessary for the transportation of the Equipment within the Socialist Republic of the Union of Burma as well as for the installation, operation and maintenance thereof;
- (2) Customs duties, internal taxes and any other charges, imposed on the Equipment in the Socialist Republic of the Union of Burma;
- (3) All running expenses necessary for the implementation of the Project.

## VII. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. The Director General of the Department of Medical Research, Ministry of Health, will bear overall responsibility for the implementation of the Project.
2. The Project manager of the Project will be responsible for the administrative and managerial matters of the Project.
3. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to the Burmese counterpart personnel associated with the Project pertaining to the implementation of the Project.
4. For the successful implementation of the Project, the Coordinating Committee will be established with the function and composition as listed in V of Annex.

## VIII. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS

The Government of the Socialist Republic of the Union of Burma undertakes to bear claims, if any arises, against the Japanese experts engaged in the Project resulting from, occurring in the course of, or otherwise connected with the discharge of their official functions in the Socialist Republic of the Union of Burma except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

## IX. MUTUAL CONSULTATION

There will be mutual consultation between the two Governments on any major issues arising from, or in connection with this Record of Discussions.

## X. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be basically four (4) years from 1st March, 1986.

However, there will be a general review by the Coordinating Committee on the progress of the implementation of the Project before the end of the second year of the cooperation period, in order to recommend if the cooperation should be continued for further two (2) years.

## A N N E X

### I. MASTER PLAN

#### 1. Objectives of the Project

The Project aims to conduct research on treatment of infectious diseases of the alimentary system. Its goal is to achieve improvement in diagnosis, treatment and control of diseases due to these infections in Burma.

#### 2. Implementation of the Technical Cooperation

The Government of Japan will cooperate with the Government of the Socialist Republic of the Union of Burma in carrying out the Project through dispatch of Japanese experts, acceptance of Burmese personnels for training in Japan and provision of equipment, according to the tentative annual implementation schedule as mentioned in VI of this Annex.

#### 3. Activities under the Project

- (a) Research on NANB (non A, non B) virus, NANB hepatitis and its sequelae.
- (b) Research on rotavirus and other diarrhoea-associated viruses and infections caused by these agents.
- (c) Research on amoebic infections of the gut and liver.
- (d) To further develop technology and other services necessary for these researches.

## II. JAPANESE EXPERTS

Experts in the fields of;

- (1) virology
- (2) bacteriology
- (3) immunology
- (4) pathology
- (5) epidemiology
- (6) parasitology
- (7) laboratory technology
- (8) animal care
- (9) other related fields mutually agreed upon as necessary

## III. LIST OF BURMESE COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. Director-General, Department of Medical Research, Ministry of Health
2. Director of the Department of Medical Research, Ministry of Health
3. Project Manager of the Project
4. Deputy Director(s)
5. Head, researchers and laboratory technicians in the following Divisions:
  - Bacteriology
  - Virology
  - Pathology
  - Immunology
  - Parasitology
  - Biochemistry
  - Nuclear medicine
  - Experimental medicine
  - Clinical research
6. Other technical assistants for maintenance of instruments and equipment and for laboratory animal services.
7. Administrative personnel in various categories.

#### IV. LIST OF LAND, BUILDING AND FACILITIES

1. Land
2. Buildings
  - (A) Administrative building
    - (a) Director's room
    - (b) Team leader's room
    - (c) Rooms for experts
    - (d) Offices for staff
    - (e) Other rooms as required
  - (B) Laboratory
  - (C) Library
  - (D) Animal house
3. Facilities
  - (A) Store room
  - (B) Garage
  - (C) Shower and washing room
  - (D) Other necessary facilities
4. Pilot study areas
5. Designated collaborating hospital(s)

- Note: (1) The land, buildings and facilities are those administered by the Department of Medical Research.
- (2) The sites of pilot study areas and designated collaborating hospital(s) will be chosen by the Coordinating Committee.

## V. THE COORDINATING COMMITTEE

### 1. Functions

The Coordinating Committee will meet at least once a year and whenever necessity arises, and work:

- (1) To formulate the annual work plan of the Project in line with the Tentative Schedule of Implementation formulated under the framework of this Record of Discussions;
- (2) To review the overall progress of the technical cooperation program as well as the achievements of the above-mentioned annual work plan;
- (3) To review and exchange views on major issues arising from or in connection with the technical cooperation program.

### 2. Composition

- (1) Chairman: Director General, Department of Medical Research, Ministry of Health

- (2) Members:

Burmese Side: (a) Director of the Department of Medical Research, Ministry of Health  
(b) Project manager of the Project  
(c) Deputy Director(s)  
(d) Head and researchers in the Divisions mentioned in ANNEX III. 5.

Japanese Side: (a) Team leader  
(b) Experts  
(c) Resident Representative of Rangoon Office, JICA  
(d) Members of teams to be dispatched by JICA, as necessary

Note: Officials of the Embassy of Japan may attend the Coordinating Committee as observers.



VI. TENTATIVE ANNUAL IMPLEMENTATION SCHEDULE

	1st year	2nd year	3rd year	4th year
Counterpart training in Japan	approximately 3 persons per year			
Dispatch of Expert	approximately 20 man months per year			
Equipment	approximately above ¥ 30,000,000 per year			

Note: The above mentioned scale is subjected to conditions that necessary budget will be acquired for the implementation of the Project.

## IV 調査結果及び協力計画

### IV-1 非A非B型肝炎の研究

#### 1) 研究計画

志方俊夫

昭和60年2月の肝臓及び消化器感染症の事前調査報告及び昭和60年8月の協力計画作成のための長期調査員の報告にもとづき、本プロジェクトの最終的な協力計画、特に昭和61年度と62年度の計画、供与機材等につきDMR側と本調査団の間で協議が行われた。

その中で非A非B型肝炎の研究に関する昭和60年度の研究計画は次の如きものである。

1. 非A非B型肝炎の診断
2. 非A非B型肝炎患者からの材料蒐集
3. IEMによる糞便からのウイルス粒子の検出
4. ウイルスの精製分離
5. 免疫組織化学的方法、電顕的方法による肝組織内ウイルスの検出
6. マカカ属のサルを使用しての感染実験

#### 1. 非A非B型肝炎の診断：

現在非A非B型肝炎の診断は除外診断によるが次の2の項目の患者からの材料の蒐集の為にA型及びB型、又その他薬剤などによる肝炎など肝傷害をきたす多くの疾患を除外しなければならない。ビルマに多い回虫の総胆管迷入や胆管炎、胆石、胆管癌など十分な肝機能検査が経時的になされていけば比較的容易である。然し肝機能検査が1ポイントでしか行われていない場合などは問題になる。然しDMRが関係している患者に対しては十分な肝機能検査がDMRの責任に於て行われるとのDMR側からの発言があった。肝機能検査でウイルス性肝炎の診断がなされた場合、A型及びB型肝炎を除外しなければならない。A型肝炎の診断にはIgMタイプの抗HA抗体、B型肝炎の診断にはHBs抗原及びIgMタイプの抗HBc抗体の測定が必要であるが、この測定のためのRIA或いはEIAのキットはJICA側が供給することになった。ただRIAキットの場合は半減期がある為、適切な時期にキットをDMRに送らねばならないという問題がありEIAのキットがあればEIAのキットを使用することになる。肝炎の流行する5、6、7月の間、この研究の対象になる非A非B型肝炎が多いことを考慮すれば1000人分のアッセイキットがあれば十分に200人の非A非B型肝炎の患者を集めることが可能であろう。

## 2. 非A非B型肝炎患者からの材料の蒐集：

上記の患者からウイルスの検出の為に、発病初期の糞便、急生期及び回復期の血清、肝生検材料及び剖検材料を蒐集しなければならない。糞便はA型肝炎の経験からいうと出来るだけ発症初期のもの、出来得れば潜伏期のものがよく、流行時に患者家族の糞便を集め、その者がもし発症したらその糞便を材料として使用するなど蒐集方法も十分な工夫がなされねばならない。急生期の血清はIEMなどでのウイルスの検出の時のコントロールとして使用するものである。回復期の血清はIEMあるいは免疫組織学的研究のさい抗体として使用するわけであるが、肝炎から回復後何ヶ月目がよいかはこの肝炎に関しては未だ不明である。A型肝炎の経験からいうと3ヶ月及至6ヶ月がよいと思われる。肝生検材断は肝組織でのウイルス或いはウイルス関連抗原の検出に使用する。肝生検の時期は発症後出来るだけ早い時期のものが望ましい。肝生検材断は直ちに4つに分割し、1.ホルマリン、2.ダルタルアルデヒド、3.PLP、4.OTCに包埋して凍結して保存しなくてはならない。1は通常の光学顕微鏡的検査、2は通常の電顕的検索、3は電顕レベルの酵素抗体法、4は光顕レベルの蛍光抗体法に使用する。

上記の糞便、血清、凍結肝組織の保存には $-80^{\circ}\text{C}$ のフリーザーが必要になるであろう。

## 3. IEMによる糞便からのウイルス粒子の検出

これはこのウイルス発見の為にの第一歩である。すでに2~3の研究室から直径27nmのウイルスを見出したという報告があるがすべて認められているわけではない。DMRのDr. Hla MintもCDCと共同で1982年の流行例の糞便の25例中4例に27nmの粒子を見出しているが、再確認には成功していない。勿論糞便の中には多くのウイルスがあり、それが非A非B型肝炎の原因ウイルスであるという確認には十分なコントロールが必要である。特にこのウイルスが回復期の血清では凝集するが急生期の血清では凝集しないという事実がなければならない。

## 4. ウイルスの精製分離

IEMでウイルス粒子がみつければ、塩化セシウム密度勾配超遠心圧などでウイルスの精製を行う。ただこれ迄DMRはロタウイルスなど他のウイルスについてもウイルスの精製を行った経験はないとのこと。畑中教授などの十分な指導が必要になる。この精製過程でもIEMによるチェックが必要になる。抗体によるウイルスのアッセイ系の確立もしなければならないが、これは1987年度になると思われる。

## 5. 免疫組織学的方法, 電顕的方法による肝組織内ウイルスの検出

非A非B型肝炎患者の肝生検材料は回復期血清をもちいた間接法の蛍光抗体法或いは酵素抗体法で検索を行う。又通常の電顕でウイルス粒子の検索を行うと共に, 電顕レベルの酵素抗体法でウイルスの確認を行う。これらの仕事は病理の部門で行われる。

## 6. マカカ属のサルを使用しての感染実験

IEMによってウイルス粒子を見出しても, それが肝炎の原因ウイルスである事を証明するには人或いは実験動物にそのウイルスを接種し肝炎がおこるかどうか, 又その動物の糞便から同じウイルスが回収されるかどうかたしかめねばならない。今迄A型及びB型の肝炎の感染実験はチンパンジー及びマモセットを使用して行ったが, マカカ属に感染するとのBalayanの報告もあり, ビルマのマカカ属のサルを使用しての感染実験を試みる。動物での感染実験は多くのこの感染の実態を明らかにし, 最終的にはワクチンの開発に至る迄極めて重要なステップである。この目的の為に物置を改築してサルの実験の為にP2施設を作るが, 建物の改築はビルマ側が責任を持ち動物実験の必要器具はJICA側が準備することに合意した。

## 研究遂行にあたっての問題点

### 1. スタッフの問題:

非A非B型肝炎の研究にあたっては, 臨床, 疫学, 病理学, ウイルス学, 免疫学, 分子生物学などあらゆる分野のスタッフの共同研究が必要である。DMRにまず十分な肝炎研究のスタッフといえるものはExperimental Medicine Divisionの臨床家がまずまずいる位なものでそれ以外のあらゆる面でスタッフが不足している。ウイルス肝炎の診断, 材料の蒐集は診断キットが供給された場合勿論可能かも知れない。だがよい材料, 例えば潜伏期の糞便を集め得るかどうかはいつに臨床医の熱意如何にかかっている。次にIEMでのスクリーニングを行い得る十分な能力があるかどうかは極めて疑わしい。Hle Mintが以前に行ったのはCDCで行ったものであり, 彼がビルマに帰ってからIEMによる検索は成功していない。やはりIEMはウイルス学者が行うべきと考えるが, その能力もあり, 肝炎にも興味があるものがVirology Divisionにいたるとは残念ながら考えられない。IEMは何百枚というグリッドを何日も何日もかけてみる忍耐とウイルスを見なれているという経験が必要だからである。ウイルスの精製に関してはDMRではいかなるウイルスも

精製した経験がない。Virology Division の Mi Mi Khin はウイルスの培養を培養細胞をつかって行いたいといっているが、A型肝炎ウイルスを培養細胞にアダプトさせる迄どのくらいの苦勞があったか、彼女は知らない。すでにアダプトされたウイルスをすでに確立された方法で培養することは容易である。非A非B型では未だ誰もやっていないし、ウイルスのアッセイ系も出来ていない時、培養を口にするだけでも能力のない事を示している。

病理学的研究でも病理にはヘッドを徐けば2人しかいない。しかも肝炎の研究に従事出来るのは Soc Soe だけであるが、残念ながら彼女には十分な能力はない。ヘッドの Than Than は動物実験は病理でやりたいといっているので動物施設の相談に彼女を加えたにもかかわらず、肝心の動物施設の建築の相談の時声をかけたが出席すらしない。熱意に全く欠けており病理が責任を持って動物実験が行えるとは考えにくい。Animal House の Khin Maung Zaw もサルを使用した経験はない。新しい獣医を入れてこのプロジェクトに加えなければ実験の遂行はむづかしい。ウイルスの核酸のクローニングなどに関してはそれを口にするが、その何たるかを理解しているものは1人もいない。

総じてDMRのスタッフではこのウイルス性肝炎の研究の遂行は極めて困難であり、日本側で同じアプローチを平行して進めてゆくより方法はない。

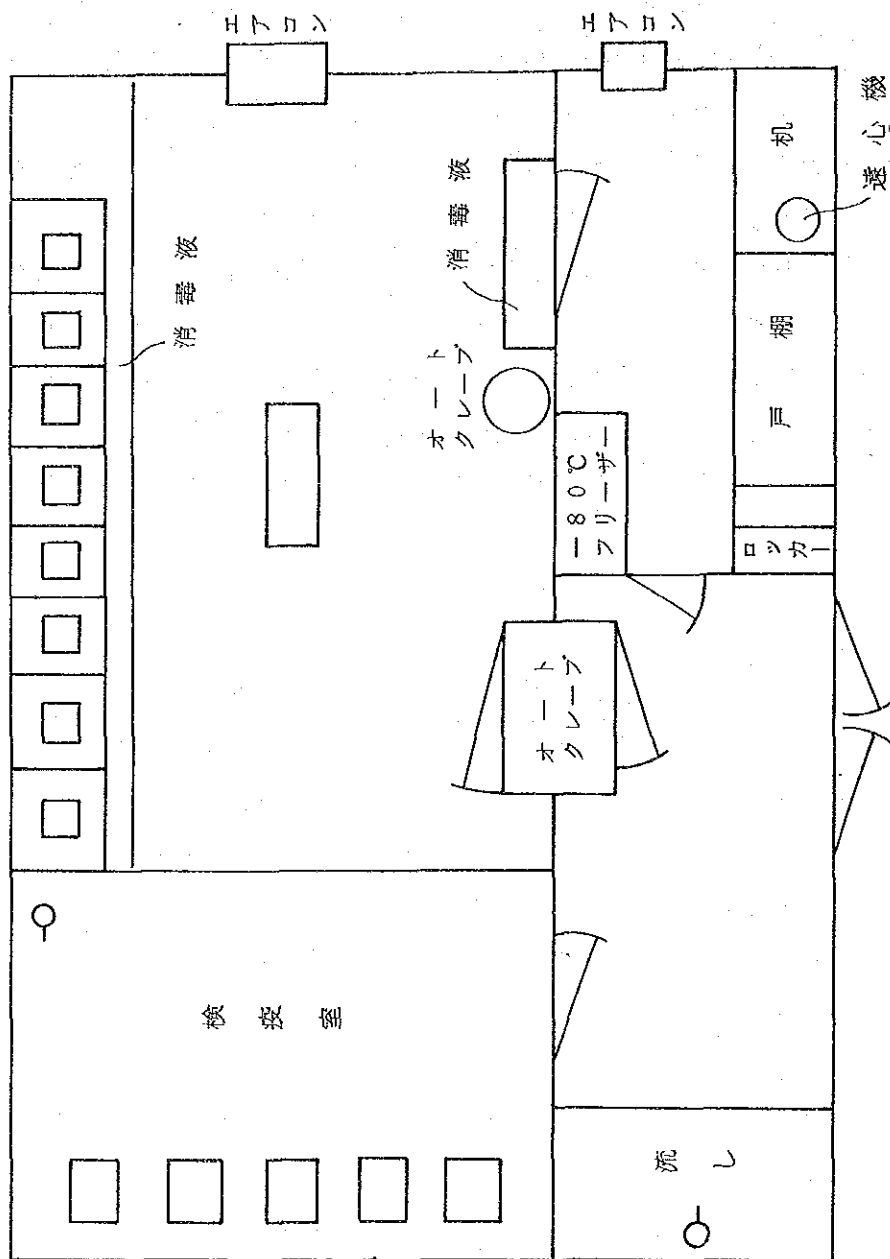
## 2. 施設及びランニングコストに関して：

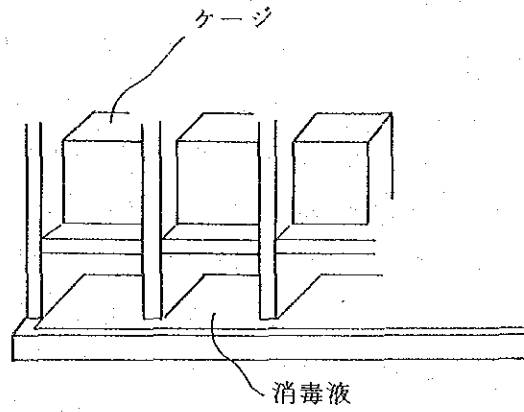
これ迄のJICAの努力により施設はかなりととのっている。これだけの施設がもし日本であれば日本人のスタッフなら上記の非A非B型肝炎の研究を十分にこなし得ると思われる。問題は上記の研究者の質と量と共に基本的な研究費の不足と器具、薬品の入手に関する困難さが問題になろう。日本なら電話一本で翌日も目的の薬品或いは器具が入手可能であるが、この国では何ヶ月か何年かかかってしまう。この問題が解決されない限り非A非B型肝炎のような最先端の研究を世界的レベルで行うのは困難である。この面でJICAのプロジェクトでは器材の供与と共に十分な薬品及び器具の供給を考えねばならない。

### 附属： サルの感染実験施設

新設するサルの感染実験施設は物置の改築で十分である。この物置はマカカ属のサルの感染実験施設として大きさが丁度よい。この建物を4つに分け1つを検疫室、1つを実験室、1つを準備室、1つを洗浄室とする。実験室と洗浄室の間に両開き

のオートクレーブを設置し、ケージを含むすべての使用済みの器具をオートクレーブにかけてから洗浄室に出す。感染室は二重トピラであるが陰圧にはしない。つまりP2施設でこの国では十分と考える。感染室でもアイソレーター或いは安全キャビネットは使用しない。間仕切りと床の消毒液のミゾで感染の防禦を行う。この実験施設のおよその設計図及び必要設備は次の通りである。





1.	サル用スクリーニングケージ	20
2.	オートクレーブ(大, 両開き)	1
3.	オートクレーブ	1
4.	血清分離用遠心器	1
5.	-80℃フリーザー	1
6.	冷蔵庫	1
7.	エアコン	2 or 3
8.	戸棚	1
9.	ロッカー3人用	1
10.	手術台	1

## 2) 疫学的研究に関する予備調査

## I 肝炎発生に関係すると考えられるビルマの公衆衛生学的背景

## 1. 環境衛生

Dr. U. Myint (Assistant Director in Environmental Sanitation, 衛生工学) と面談しビルマにおける上水系, 屎尿処理システム及びごみ処理システムについての説明を受けた。現状は以下のごとくである。

## (1) 上水系システム

1985年のデータによると全ビルマでは都会で35%, 田舎で25%, 都会のうちラングーン地区のみでは65%の上水道普及率(水道利用人口/全人口)である。残りの人口は水道水を飲用せず, 池, 湖沼, 井戸などの水を何の処理もしないで飲用している現状である。

ラングーン地区の主な水源には次の3つがある。

- ① Gyobyu Impounding Reserver
- ② Hlawga Lake
- ③ Tube Wells (くっさく井戸)

①はラングーンから42マイル離れており, 1日に25 million gallonの水を供給している。②はラングーンから15マイル離れた地域にあり1日に15 million gallonの水を供給している。③は各所に設けられており, 1日に10 million gallonの水を供給している。この他にいたる所に dug well (堀井戸)があり, これらからの供給を含めると1人1日当り25~30 gallonの水が供給されている。

水処理については, ①は215フィートの高さであり, ここにのみ浄水場が設置され, 塩素消毒が行われている。②は62フィートの高さにあるが浄水場は設置されていない。この両水源の水は配水管を通じてYagu ポンプステーションに自然流下により導かれる。このYagu ポンプステーションでは塩素消毒が行われポンプにより各地区に配水される。

水量が絶対的に不足している為, ラングーン病院の周辺地域のみ水を常時供給しているが, これは全体の給水量の20分の1程度であり, 残りの地域は朝4時間, 夕方4時間など1日に1~2回の時間給水を行なっている。くっさく井戸, 堀井戸については塩素消毒は全く行われていない。

水質検査に関してはビルマ独自の水質基準は無く, WHOの水質基準を適用している。水質検査はNational Health Laboratoryで行われるが1年に2~3回位しか実施されていないのが現状である。勿論井戸水の水質検査は



全く行われていない。水質検査成績は National Health Laboratory にしか保管されていない為、今回はデータを得ることができなかった。

このような現状から考えると水道水を利用できない地域の住民では non A・non B 肝炎、A 型肝炎を初め消化器系伝染病が多発する可能性が最も高いと考えられる。又水道を利用できる地域でも配水管、給水管は非常に古いもので、特に時間給水を行なっている地域では断水の際、管内が陰圧になる為、配水管のつなぎ目等から多くの不潔物を吸入した水が断水後に給水されることが予想される。又、水質検査の現状は極めて貧弱で疫学調査にもほとんど利用できないものと考えられる。衛生工学の専門家ですら水質検査成績を知らないと言う現状にも問題があるように思われる。

肝炎の疫学調査を行なう際にこれら種々の給水系の違いと肝炎発生の相関関係を検討することは極めて重要であると考えられる。実際に各水系について大腸菌群テスト、残留塩素濃度などの水質検査を行い検討を加える必要がある。断水のある地域では経時的な水質検査も必要であろう。

## (2) 尿尿処理システム

都市下水道が設置されているのはラングーン地区のごく一部で無視できる程度である。衛生的な尿尿処理システムとしては殆んどが腐敗槽 (septic tank) を持った便所で、その他はいわゆる pit privy で何らの処理も行なわれていないものである。尿尿の衛生的処理を行なっている者の人口は 1985 年全ビルマでは都会 32%, 田舎 20%, ラングーン地区のみでは 74% である。

Dr. Hla Myint (Experimental Medicine) の話では貧民街でも腐敗槽を設置している地域では肝炎の発生が少なく、腐敗槽の設置していない地域では幾分豊かであっても肝炎の発生率が高いと云う事であるが、残念ながらデータとして残されていない。今後の疫学調査では尿尿の衛生的処理の有無と肝炎発生状況の相関を調査することは最も重要であると考えられる。

## (3) ごみ処理システム

ラングーン地区では 1 人 1 日当り 250 グラムのごみが排出されるが、200 グラムのみが集められ、残りは町の中に畜積して行く状態である。ごみの把積状態を肝炎発生の関係を見ることも重要な疫学的研究と考えられる。

## 2. 地域保健

AHLONE 地域の保健所 (rural health center) の Da. Myint

Myint Tin と面談、地域保健の現状について説明を受けた。この地域は各家庭の便所に腐敗槽が設けられ、ラングーン中では最も衛生的な地域の一つであるが、水は午前7時から午後1時までの6時間しか給水されていない。地域の保健所では疾病に関する統計資料は全く残されておらず、全てNational Department に保管されているとの事であった。Dr. Myint Myint Tin の話では外来患者のうち大ざっぱに消化器系疾患50%、皮膚病25%、栄養障害（カンオコア型はなく、マラスムス型が多い）10%などが多いとの話である。又、この地域では住民に対して保健指導の教育活動が行われていた。しかし地域保健の現状は極めて貧弱である。今後各地域がそれぞれの統計資料を保管し、その地域特異性に則した医療を行なっていくような態勢を取ることが必要であると考えられる。

肝炎の疫学調査を行う上にも各地域別の調査を行なう事は非常に重要な情報を得られるものと考えられる。

### 3. 栄養問題

栄養に関しては鉄欠乏貧血、甲状腺腫（ヨード欠乏）、乳児の栄養失調が多くDMRでの研究もほとんどこの3問題に絞られている。しかし最も基本となる国民の栄養調査はほとんど行われていない現状である。肝炎の発生する宿主側の因子として低栄養が関係する可能性があるから、各栄養素摂取量を推定する為の栄養調査を併せ行なうことは肝炎の疫学調査にも資するものと考えられる。

## II DMRにおいてこれまでに行われた肝炎に関する疫学調査について

- (1) Dr. San Shwe らがLancet (November 12, 1985) に non A - non B 肝炎の疫学特性に関する論文を報告している（添付資料）。この論文の要旨は non A, non B 肝炎が他の肝炎と比し高年令で発生するから、その流行期には肝炎の年令分布が高年令側に移行すると云うものである。これは一つの疫学特性を示すものにすぎず、non A - non B 肝炎の予防や診断に資するものではない。
- (2) Dr. Hla Myint は分析疫学的手法として retrospective study (case-control study) と prospective な survey study (Cohort study) を行なっている。retrospective study では年令階級別有病率、妊婦有病率、性比、注射歴との関係などに対する疫学的特性が明らかにされている。この調査

において使用された質問票には上水、下水、住居など環境衛生に関する因子が盛り込まれているが、残念ながら結果は集計されていない。

一方 prospective study では 217 人の non-A non-B 肝炎患者の家族と 217 人の対象の家族について 7 ヶ月の追跡調査を行なった結果、non-A non-B 肝炎は患者の家族から有意に高く発生したと云う結果を報告している。しかしウイルス肝炎のような罹患率の低い病気で、この程度のスケールの prospective study では余り正確な疫学的特性がつかめないのが普通である。

- (3) Dr. Kyaw Tint らは 1982 年に 10,712 人を対象とした survey study (記述疫学的手法)を行なっている。その結果ウイルス肝炎の有病率は 1982 年 7 月で 0.28% であり、1981 年 8 月から 1982 年 7 月までの罹患率は 1.31% であることを報告している。そしてこれらは季節変動、性比、年齢、宗教の違い、妊娠などにより影響を受けることを明らかにしている。上水供給システム、住居の状況についても調査が行なわれているがこの対象とした地域ではこれらの環境衛生因子は全く影響を及ぼしていない。これは記述疫学的手法を持用したため、関連性を明確にするには分析疫学的手法によらなければならないと考えられる。又最も重要な因子と考えられる尿尿処理については全く因子として持用されていないのも残念である。

### Ⅲ 今後の疫学調査の進め方に関する私見

- (1) ウイルス肝炎の有病率、罹患率は前述の如く高くないため、これを propective study として行なうには sample size を大きく、観察期間を長く取る必要があるから、労力と費用がかかりすぎ、この方法を適用するのは適当でないと考えられる。そこで retrospective な case control study、及び異なった環境衛生因子を持つ数ヶ所の地域を対象にした field survey study を併用するのがウイルス肝炎の疫学的特性をつかむのに適当と考えられる。
- (2) case control study 及び field survey study は種々の環境衛生因子、特に飲料水に関する因子、尿尿処理に関する因子を重点的に取り上げて疫学的分析を行うべきである。field survey study においては対象とする地域を特に慎重に選択する必要があると考えられる。
- (3) DMR における疫学調査はコンピューターを十分に活用できていないように見られる。今後の疫学調査方法として質問票の因子数をもっと多くし、又ビル

マ語でのアンケート用紙も作製し住民に記入させるなどの工夫も必要であろう。多くの因子について集計した後、多変量解析などの新しい分析方法も導入することが有効であると考えられる。しかしどの程度のコンピューターを購入するか種々な条件を考えて十分に検討する必要がある。パーソナル・コンピューターのレベルで十分であろう。

- (4) 疫学的研究を実施することによりウイルス肝炎の risk factor が明確になり、それに対して適確な対策が立てられれば、ウイルス肝炎の予防につながるものである。ビルマ国民の健康増進のために最も重要な研究の一つであると考えられる。

私はビルマならびにこのような調査団に関して初体験であり、すべての事について戸惑いと共に興味があった。この報告書ではそれら諸々のことについて私なりに感じた印象を述べ、さらにはこの Project についての臨床的立場からの意見を述べてみたい。

ビルマについた翌日には DMR のいくつかの Division を見学したが、いずれも想像以上に立派な設備があり、スペースも広く、むしろ我々の研究室より恵まれており、うらやましい部分もあった。まず DMR を先に見学していたため Rangoon General Hospital (RGH) の Liver Unit や Infectious Diseases Hospital を見学しに行った時は非常にびっくりした。Dr. Khin Maung Win が「少し古い病院ですが」とは言っていたが、これほどとは思わなかった。こんな野戦病院的なものがこの時代に存在するのかとあ然とし、しばし立ちすくんでしまった。点滴ビンやセットはいかにも古く、点滴の内容物はその都度同じビンにつめかえられるようであり、院内の衛生状況は極めて悪そうで、治るところか、他の病気までうつるような気がするほどである。また食道静脈癌よりの出血患者が、それも使い古したようなチューブを鼻から入れられ、総室で横になっているのは見るに堪えなかった。日本では考えられないような光景がそこにあった。思わず、この現状は同僚、学生など多くの人々に知ってもらいたいと思った。病院見学のついでに New RGH についても触れてみたい。ここは先述の病院とは月とスッポン以上の違いがあり、非常に近代的な病院であった。今後の発展にはまだまだ問題を残しているようではあるが少くとも見た目には私達の内科よりはすばらしいと感じた。しかしこの病院でも驚いたことに、立派な薬局があっても、その棚に薬が何もないのである。信じられないことであるがこの国ではこれが現実であるときかされた。現在我国では次々と新薬が開発され、その種類、量があふれ、薬の名前すら覚えられず、その恩恵も忘れがちで、いかに多くの薬が無駄にされていることか、早急に何とかしてあげたい問題の一つである。

次に今回の最大の目的である DMR での協議であるが、事前の打合わせのためか論点はそれぞれ到達目標についてはどの Division の誰が実際に担当し、可能か否かにしぼられていたと思う。また妊婦が流行性の非 A 非 B 型 (NANB) 肝炎にかかると、A 型や B 型肝炎の妊婦や NANB 肝炎の非妊婦に比して致死率が高く、対策が急がれることを強調していたのが注目された。即ち日本でもそのような症例にはお目にかかれないし、またこの問題の解決のためにはウイルス以外の因子、例えばホルモン、免疫なども詳細に検討する必要があると考えられる。Dr. Hla Myint へ心、

腎、脾など肝以外の臓器の変化をきいてみたが余り検索していないとの事であった。それはさておきNANB肝炎の研究を進めるにあたって、現時点では志方教授がいわれたように①正確な診断(除外診断)、②良い材料を得ることにつきと思う。

①に関してはIgM HA抗体、IgM HBc抗体、HBs抗原の測定で十分であろう。B型急性肝炎の中には特にHBs抗原が早期に血中より排除される場合(特に劇症肝炎)があるので、IgM HBc抗体の測定は是非とも必要であろう。急性肝炎の場合症状がでた時点ではすでに血中ウイルス量は減少している場合が多いので、発端者がいれば、その家族を早くからチェックしていく必要がある。そのためにも十分量のキットが必要であろうし、またこの国での輸送の特殊事情からは有効期限の長いEnzyme Immuno Assay (EIA)がbetterと思われる。協議の中で診断に対してUltra Sound (US)の重要性をDMRから指摘されたが、我々の感覚では肝炎、とくに急性肝炎でUSを用いることは考えにくいことであるが、この国では黄疸=肝炎である以上、NANB肝炎の正確な診断にはUSは是非とも必要であると痛感した。即ち、恐らく入院してくる患者はかなり症状(黄疸も含めて)を訴えて入院してくると思われるが、US上そういう例の約80%は寄生虫の胆管迷入などによるCholangio - hepatitis (日本ではほとんど考えられないことであるが)だそうである。そういう例では恐らくIgM HBc抗体、HBs抗原、IgM HA抗体いずれも陰性の可能性が高く、このような例をNANB肝炎と診断されてはこのProjectの推進にあたって大きな問題となろう。従って黄疸、肝疾患の鑑別診断にはUSは非常に有力と思われる。また診断以外にもLiver Unitでは肝生検は腹腔鏡下でやることはなく、すべて盲目的生検であるため、血管腫、肝癌、肝のう胞等の穿刺の危険なく正確に標本を得るためにもUSによるチェックは必要と思われる。②のためには①で正確な診断を得た血清、便、肝組織が必要である。いずれにしても流行期に家族等の協力を得て多くの材料を得ることが重要である(実際は大変な仕事であるが)。彼らが肝生検で4~5cmのサンプルが得られるといていたが彼らの使っている16mmのシユア-カットではそれほどとれないように思った。実際に以上のことができれば今までA型肝炎ウイルスに関する研究がたどってきたように、今回のfaecal/oral NANBウイルスの同定、分離は可能で、その後の研究も進むものと考えられる。

あと2、3彼らとの話の中で気づいたことに触れてみたい。母から児へのHBの垂直感染に対してすでにメルクのHBワクチンを使っているとの事で、HBs抗体の陽性化率は約70%との事であった。我国では本格的に許可されるのは来年からであり、preliminaryの成績では陽性化率は正確な数字は忘れたがもう少し高かったと思われる。恐らくnutritionなどの関係でlow ~ non responderが多いので

ある。

次に彼らはいずれも肝臓に関して非常に興味をもっており、特に治療に関して、肝切除、Transhepatic arterial embolization (TAE)、アルコール注入温熱療法等の話には非常に関心を示し、是非Paperを送ってほしいと乞われた。この国ではやはり肝臓は非常に多く、恐らくB、NANBキャリアーがかなり多い。(Bに関してのCarrier rate 10~15%、日本は2~3%)ためであろうが、また低年齢の肝臓が多いとの事で、何か他のfactorが関与しているのかもしれない、我々にとって興味深い問題である。Alfa - Fetoprotein (AFP) がそう頻回にはかれないため彼らは1000 ng/ml を cut off にしているとの事だが、これでは進行癌しかみつけられないのは当然と思われた。次のプロジェクトには肝臓の問題は是非必要と考えられた。

全体を通じてこの国はやはり医療のみならず、すべてにおいて非常に貧しさを感じる。研究者やドクター達も非常にやる気は十分であるが、この国の物質のなさが、大きな障害となっているように感じられた。とてつもなく大きな問題ではあるが、今後何らかの形で役に立ちたいと思うと共に、よい体験をさせて頂いたことに感謝する。

## Ⅳ-2 ロータウイルス及びその他のウイルス性下痢症の研究

過去3年のDMRの研究成果のうち、下痢便の中から高頻度にロータウイルスが証明され、ピルマに於ける下痢症の原因のひとつとしてこのウイルスの出現頻度、正常、環境衛生との関係並びに消化管ウイルス感染に於ける病因的位置づけなどについて研究する必要が生じた。

### 研究実施方法

新しい高度の敏感な事実としてAvidin - Biotin 酵素免疫アッセイ法を用いて、下痢便からのロータウイルスの診断を試みる。

本来、enzyme immunoassay はウイルス診断学でその的確性において極めて優れた方法であるが、この方法はDMRにおいて二年前から既に樹立された方法である。そしてこれを用いてロータウイルスの証明を試みてきたが、予想に反してその成果は芳しくなかった。

そこでこの特異反応をより感度をあげるために強固な結合力を示す、Avidin - Biotin 法を用いることにより、従来よりも何倍という確立でロータウイルスを電子顕微鏡下に証明することを試みる。

## Ⅳ-3 アメーバ赤痢症の研究

開発途上国において、今なお重大な問題は飲料水中に高頻度に存在する *Entamoeba histolytica* の感染によるアメーバ赤痢である。

今日なお、その患者数は激増することはないが、毎年高頻度に認められ、その多くが肝臓内に多発性の膿瘍を形成し、手術の適用あるいは死亡の原因をきたすものである。就中、最近の開発途上国でも志賀赤痢菌の衰退に伴って、アメーバ赤痢がより重要な病因となってきている。

### 研究実施方法

予め調査したラングーン市内及び郊外試験地区における飲料水中のアメーバ検出を行った結果、かなりの頻度に病原性のないアメーバの存在がはっきりしてきたので、今回のプロジェクトにおいて病原性アメーバと非病原性アメーバとの性格の対比を行う。

そのためにはまずアメーバの培養方法を確立することが第一であり、次いでアメーバの酵素分析をまず行うことから今年度は出発する予定である。



#### Ⅳ-4 新しい研究技術の開発

最近の目覚ましい研究技術の変化と進歩に伴って、DMRにおいても Aung Than Ba Tu 局長からその指導の要請が強く出された。その主な項目は次のようである。

(1) 分子遺伝学の新しい研究

今回の肝炎の研究に於いては、特にたくさんの DNA レベルの遺伝子の分析が必要となることから、Focusing Immunoelectrophoresis の方法や分子量などの新しい測定方法を指導する。

(2) In Situ Hybridization の方法による分子化学的並びに形態学的研究の指導

これは主として電子顕微鏡を用いた、極めて高度の分子病理学的技術である。

(3) Biotin 法を用いた高感度 Immunoassay 法の確立

これによって、特異証明がより強力に行ない得ること。

## V Minutes of Meeting

Letter No. 5916/JICA

Research on Treatment of Infectious  
Diseases of the Alimentary System

24 December 1985

### Minutes of the meeting between DMR & JICA Implementation Survey Team

The JICA Implementation Survey Team lead by Professor Y. Hamashima and Director General of the Department of Medical Research (DMR) and Head of Divisions and researchers concerned held a series of meeting at DMR between 17 December and 24 December 1985 at which the following matters concerning the Project on "Research on Treatment of Infectious Diseases of the Alimentary System" were discussed and agreed upon. This agreement is subject to all the terms and conditions contained in the Record of Discussion signed on 26 December 1985.

#### I. Work Plan for Research and Development at DMR during 1986 - the 1st year of implementation of the project

##### 1. Research on NANB hepatitis

1.1 The putative virus will be looked for during the monsoon (May-September) in confirmed NANB hepatitis patient in Rangoon, which would include about 100-200 clinically overt cases from hospitals and outpatient clinics, and about 50 patients in the pre-icteric stages to be obtained from family contacts of overt cases. Acute and convalescent serum and faeces will be obtained from there patients. It is estimated that about 1000 patients and family contacts inclusive will need to be screened. Faecal material will be screened for the presence of the putative virus by IEM.

1.2 Attempts will be made to induce experimental infection in Rhesus monkeys of stools from NANB hepatitis patients. Evidence of hepatitis attributable to NANB virus would be looked for histopathologically and by IEM. This will be started in Rangoon as soon as the minimum animal facilities

are ready, which is projected to be about June 1986. Simultaneously similar experiments will be carried out in Professor Shikata's laboratory with marmosets. Close coordination and cooperation and exchange of information about the progress of these experiments will be maintained between Professor Shikata's laboratory and DMR.

1.3 If virus particles are found, purification and biochemical characterization procedures will be undertaken at DMR.

1.4 Histopathology and EM studies of liver tissues from patients with NANB hepatitis will be done.

1.5 Clinical and laboratory profile of NANB hepatitis in pregnant women, especially patients with fulminant hepatitis, will be studied and documented.

1.6 Attempts will be made to compare the carbohydrate metabolism in these patients.

## 2. Research on Rotavirus (RV)

2.1 Avidin-biotin immunoassay system for detection of RV will be established and used to identify RV infections inpatients for clinical & epidemiological studies.

2.2 Attempts will be made to produce foetal enterocyte cultures for the study of biochemical changes during RV infections.

## 3. Research on *E. histolytica*

3.1 Axenic culture of *E. histolytica* will developed.

3.2 Isoenzyme characterization of *E. histolytica* will be done in order to characterize between pathogenic and non-pathogenic strains.

#### 4. Development of technology

4.1 Hybridoma technology will be developed.

4.2 Research on Shigella toxin and its purification and mechanism of action will continue.

4.3 Methods to raise antisera against E. coli sero groups and serotype of importance in Burma will be developed.

Work on serotyping of E. coli will continue.

4.4 Plasmid analysis of E. coli causing diarrhoea in Burma will continue.

#### II. Tentative Implementation Schedule of the Project (Annex 1)

This was agreed upon tentatively but may be subject to changes according to the work plan within the frame-work of the project.

#### III. Administrative matters

1. DMR is rennovating a spare small building so as to be able to use it for experimental large animals. This rennovation work will be modified by DMR so that experiments on monkeys concerning NANB hepatitis can be carried out and will be accelerated so as to be ready for minimum requirement by about June 1986. JICA will be requested to provide equipments necessary for the experimental work on monkeys in the rennovated animal house.

2. It was agreed upon that in order to initiate the research activities it will be necessary for DMR to submit application forms for Experts, Counterpart training and Equipments as early as possible.

3. It was discussed that essential diagnostic kits for confirming NANB hepatitis be available in time for the season and according to the requirements planned.

Annex 1

Tentative Annual Implementation Schedule for the Project of  
Research on Treatment of Infectious Diseases of Alimentary  
System for dispatch of Japanese Experts and Counterpart  
Training in Japan.

Japanese Experts for Fiscal 1986

1. Hepatitis Unit	-	3 persons
2. Nucleic Acid	-	1 person
3. Pathology EM	-	1 person
4. Pathology	-	1 person
5. Bacteriology	-	1 person
6. Epidemiology	-	1 person
7. Parasitology	-	1 person

Counterpart training for Fiscal 1986

1. Hepatitis (Pathology)	-	1 person
2. Immunology (hybridoma)	-	1 person
3. Nucleic acid/Virology or Bacteriology	-	1 person

Research on Treatment of Infectious  
Diseases of the Alimentary System.

26 December 1985

Letter No. 5926/JICA

Minutes of the 1st Meeting of the Coordination  
Committee

Members of the Committee who attended the meeting:

Japanese side

Professor Y. Hamashima  
Professor T. Shikata  
Professor Y. Itokawa  
Dr. Y. Fukuda  
Miss K. Yanagisawa

Resident Representative of Rangoon JICA office

Mr. T. Shinoura

Burmese side

Director General  
Director  
Deputy Director's (Research)  
Project Manager of the project  
Head, Experimental Medicine Division  
Head, Pathology Research Division  
Head, Immunology Research Division  
Head, Bacteriology Research Division  
Head, Virology Research Division  
Head, Parasitology Research Division  
Head, Epidemiology Research Division  
Head, Clinical Research Division  
Senior Research Officer, Biochemistry Research Division

1. The Coordinating Committee endorsed the Research Plan for 1986 which was discussed between the members of the Japanese Implementation Survey Team and authorities concerned from Department of Medical Research (DMR) between 17 December to 24 December 1985.
2. The Coordinating Committee chose the Infectious Disease Hospital and Liver Unit of the Rangoon General Hospital as the designated collaborating Hospital.
3. The Coordinating Committee chose the wards in Rangoon from which the Infectious Diseases drains its Viral Hepatitis patients as the designated pilot study area.





資 料



資 料

Full title:

A CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY  
OF AN EPIDEMIC OF NON-A, NON-B HEPATITIS IN RANGOON

Authors' names and affiliations:

Hla Myint<sup>+</sup>, Myint Myint Soe<sup>‡</sup>, Nwe Nwe Oo<sup>+</sup>,  
Mar Yi Than<sup>+</sup>, Tun Khin<sup>+</sup>, Thein Maung Myint<sup>‡</sup>, and Khin Maung Tin<sup>+</sup>

<sup>+</sup>Experimental Medicine Division and <sup>‡</sup>Epidemiology Research Division  
Department of Medical Research  
No.5, Zafar Shah Road, Rangoon  
Burma

Send correspondence to:

Dr. Hla Myint  
Head, Experimental Medicine Division  
Department of Medical Research  
No. 5, Zafar Shah Road, Dagon P.O.,  
Rangoon, Burma

### Abstract

Out of a total of 519 cases of viral hepatitis admitted to the Infectious Diseases Hospital from June to October 1982, during the epidemic in Rangoon, 399 cases (76.9%) were found to be hepatitis non-A, non-B, 84 cases (16.2%) were hepatitis B and 36 cases (6.9%) were hepatitis A. A clinical study on 399 non-A, non-B hepatitis cases was done. A prospective study of 434 households made up of 217 non-A, non-B hepatitis cases with their families, together with 217 matched control families were followed up for a period of seven months to detect secondary cases among the family members. Non-A, non-B hepatitis was found to occur most in young adults of second, third and fourth decades. Clinically, non-A, non-B hepatitis is indistinguishable from other two types of viral hepatitis. Case fatality rate was the highest in pregnant women with non-A, non-B hepatitis as compared to hepatitis in males or non-pregnant females, or when compared to hepatitis caused by A or B virus. Results of the field study suggested non-A, non-B hepatitis can be transmitted by intrafamily spread. No evidence of sexual transmission of non-A, non-B hepatitis was found. Syringe transmission did not play a role in the transmission of present epidemic of non-A, non-B hepatitis.

## INTRODUCTION

Viral hepatitis is highly prevalent in Burma and is one of the diseases under national surveillance. Epidemics of viral hepatitis had occurred in Mandalay<sup>1</sup> in 1976-77 and in Moulmein<sup>2</sup> in 1978.

Viral hepatitis caused by several agents is a recognised major health problem both in the developed and developing countries. Discovery of Australia antigen<sup>3</sup> (HBsAg) and subsequent development of immunological techniques for identification of hepatitis A infection<sup>4</sup> has led to the recognition of hepatitis caused by viruses other than A and B, which is designated as hepatitis non-A, non-B. Although the mode of transmission of hepatitis A and B have been established, the mode of transmission of non-A, non-B hepatitis is not yet fully understood. Major epidemics of hepatitis in Asia, one in New Delhi<sup>5-7</sup> in 1956 and the other in Mandalay<sup>1,8,12</sup> 1976, were initially thought to be due to hepatitis A virus, but development of anti-HAV tests have proved this to be untrue. Also, water borne epidemics of non-A, non-B hepatitis presumably different from the non-A, non-B hepatitis described in the United States and Europe has been reported from Kashmir<sup>13,14</sup> and several other parts of India<sup>5-7</sup>. Currently, these outbreaks are referred to as epidemic non-A, non-B hepatitis to differentiate them from post-transfusion type of non-A, non-B hepatitis.

During the early part of 1982, it was noted that the number of hepatitis cases attending the out-patient department of the Urban Health Centers and those admitted to the Infectious Diseases Hospital, Rangoon, were rising very steeply. A preliminary study of viral hepatitis cases admitted to the hospital revealed that out of 162 cases of viral hepatitis, 57.4% were non-A, non-B type. The occurrence of this epidemic has provided an opportunity to recognise and study

cases of non-A, non-B hepatitis for the first time in Burma.

This study was undertaken with the objectives of describing the clinical and epidemiological features of non-A, non-B hepatitis especially to determine (a) whether the clinical features differ from other forms of viral hepatitis, (b) whether non-A, non-B hepatitis is transmitted by intra-family spread, and (c) whether parenteral and syringe transmission has a role in the present outbreak of non-A, non-B hepatitis in Rangoon.



## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

The study design has two components (i) a hospital based clinical study to describe the clinical features of non-A, non-B hepatitis and (ii) a field component comprising of (a) a prospective study comparing secondary attack rates or disease incidence among household members of non-A, non-B hepatitis index cases versus household members of matched controls without disease, to investigate the possibility of disease transmission within family members, and (b) a case control study of non-A, non-B hepatitis index cases versus their controls regarding past experience to injection within previous six months to determine whether parenteral or syringe transmission has a role in the present outbreak of non-A, non-B hepatitis.

### Subjects

A total of 399 patients who had clinical features of hepatitis and elevated liver function tests, who were also negative for serological markers of hepatitis A and B, and without evidence of leptospira and malaria infections were diagnosed as having non-A, non-B hepatitis and served as subjects for the clinical study.

A total of 217 non-A, non-B hepatitis index cases who were accessible and living in Greater Rangoon Area, and for whom matched controls could be found in their neighbourhood, were included in the field study.

The screening of cases in the study is as shown in figure 1. A total of 527 patients admitted to the Infectious Diseases Hospital between June and October 1982, presenting with jaundice of less than one week duration and with clinical features of acute hepatitis were

screened. 8 cases were found to be leptospirosis and were excluded. From the remaining 519 cases diagnosed provisionally as viral hepatitis, 84 cases (16.2%) had serologic markers for hepatitis B, and 36 cases (6.9%) had hepatitis A. The remaining 399 cases (76.9%) were then diagnosed as non-A, non-B hepatitis by exclusion, and registered for the clinical study. All those cases diagnosed as non-A, non-B hepatitis who were accessible and living within Greater Rangoon Area were traced to their residential addresses, and their households registered in the field study as index households. These households were followed up weekly together with their counterpart control households living in the same neighbourhood, who were matched individually for age group, sex, marital status and household-wise for family size and proportion of children in the household, to detect secondary cases emerging from the study population. Excluding those cases that had expired, those cases having other family members suffering from jaundice within previous six months, and those cases for whom suitably matched control households could not be found in the same neighbourhood (eg. single persons, monks, persons living in monasteries and pregnant women), a total of 217 pairs of index and control households were successfully followed up by weekly household visits for a period of seven months.

#### Laboratory Diagnostic Methods

As there is no serological tests specific for the diagnosis of non-A, non-B hepatitis, diagnosis is made on the grounds of exclusion of other known causes of acute hepatitis. In all cases admitted with jaundice and clinically diagnosed as viral hepatitis, investigations for liver functions, tests for hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc), antibody to HBsAg (anti-HBs), and IgM antibody to hepatitis A virus (anti-HAV-IgM) were performed. Tests for liver functions include serum bilirubin, serum

alanine aminotransferase (ALT), and serum aspartate aminotransferase (AST). HBsAg, anti-HBc, anti-HBs and anti-HAV IgM were determined by radioimmunoassay (RIA, ABBOT) in the National Hepatitis Laboratory at the Department of Medical Research. Serological tests for leptospira were done at the National Health Laboratory, and blood film was examined for malaria parasites.

## RESULTS

### Clinical Features

Out of 519 patients studied 36 (6.9%) were hepatitis A, 84 (16.2%) hepatitis B, and 399 (76.9%) were hepatitis non-A, non-B (Table 1). Mean age of hepatitis non-A, non-B was  $28.6 \pm 0.6$  (SEM) years, and that for hepatitis A and B were  $10.2 \pm 1.3$  years and  $26.8 \pm 1.5$  years respectively. Hepatitis A occurred in very young age group, whereas hepatitis B and non-A, non-B affected older ages. Of the latter two, hepatitis non-A, non-B was seen to affect slightly older ages than hepatitis B. Even though more males were affected in all types of hepatitis, it was more marked in hepatitis A. Mean serum bilirubin for hepatitis non-A, non-B was  $149.7 \pm 8.9$   $\mu\text{mol/L}$  and serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were  $157.7 \pm 5.3$  IU/L, and  $149.2 \pm 4.6$  IU/L respectively. These biochemical findings were similar to those found in other two types of hepatitis.

Clinical features such as jaundice 100%, anorexia 72.2%, abdominal pain 67.9%, nausea 59.4%, vomiting 49.6%, itchiness 12.5%, diarrhoea 3.5%, dark coloured urine 100%, hepatomegaly 100%, and splenomegaly 0.5% were observed in hepatitis non-A, non-B. These features were common in other types of viral hepatitis too. Urticarial rash and arthralgia were not seen in all three types of viral hepatitis. Fulminant hepatitis occurred equally in hepatitis non-A, non-B ( $15/399 = 3.8\%$ ) and hepatitis B ( $4/84 = 4.8\%$ ), but there was not a single fulminant case among hepatitis A. Serum bilirubin, ALT and AST levels in fulminant hepatitis non-A, non-B were  $245.8 \pm 56.6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $161.3 \pm 27.1$  IU/L and  $168.9 \pm 23.6$  IU/L respectively, and were much higher than those of non-fulminant cases. Similar results were found with hepatitis B. With the exception of one non-pregnant female with non-A, non-B hepatitis, all other fulminant hepatitis patients died of hepatic failure.

Case fatality rate among hepatitis B in our study ranged from 4.2% to 6.3% and was about similar in males, non-pregnant females, as well as pregnant females (Table 2). It was about four times that of non-A, non-B in males as well as non-pregnant females whereas in the pregnant females the trend was reversed and case fatality rate became two times higher in non-A, non-B when compared to hepatitis B.

One male patient from non-A, non-B group was readmitted three months after discharge from the hospital. He had typical prodromal symptoms of another attack of viral hepatitis and markers for acute hepatitis A and B were absent.

#### Results of the Field Study

During the seven months follow up of 2779 individuals from the 217 pairs of index and control households, a total of 15 jaundice cases were identified by the field interviewers (figure 2). 11 cases were from the index households, out of which one case was hepatitis B, and the remaining 10 were non-A, non-B hepatitis. A total of 4 jaundice cases emerged from the control households, out of which 2 were hepatitis B, and the remaining 2 were hepatitis non-A, non-B. There was no case of hepatitis A or other causes of jaundice diagnosed among the secondary cases. Thus, the incidence rate or secondary attack rate of non-A, non-B hepatitis in the exposed index household members is calculated to be 7.7 per 1000 population, and the incidence in the non-exposed control household members is 1.3 per 1000 population (Table 3). This difference is statistically significant at a P level of  $.01 < p < .02$ . The relative risk of acquiring non-A, non-B hepatitis in the presence of an exposure among a household member is six times that of non-exposed control household members.

An attempt was made to analyse the relationship of secondary cases to their respective index cases; 6 cases (60%) occurred among siblings, 1 case was a nephew, and 3 cases bore no blood relationship to their index cases. There were no secondary cases emerging from among the marital partners in this study.

A retrospective enquiry into past history of injection or any form of needling was made. A comparison of rate of exposure to injection between non-A, non-B hepatitis cases (217 index cases plus 12 secondary cases) and controls revealed that the rate of exposure to injection was almost equal in the two groups, with a rate of 16.59% in the case group and 16.6% in the controls (Table 4).

## DISCUSSION

With the availability of specific serologic markers for hepatitis A and B, this recent outbreak of hepatitis epidemic in Rangoon has provided an opportunity to recognise and study non-A, non-B hepatitis for the first time in Burma.

The age pattern of patients affected in this epidemic, as reflected by cases admitted to the Infectious Diseases Hospital during the study period (June to October 1982), is seen to be distinctly different from the pattern found in yearly admitted cases of viral hepatitis to IDH previously in 1974 and 1975 (table 5). The distinctive feature in the previous years is the occurrence of highest proportion of cases in the 0-9 years age group probably due to predominance of hepatitis A affecting the young children, as compared to the epidemic picture now where the largest proportion of cases are aggregated in the young adults of second, third and fourth decades. This probably suggests a different causal agent or a different strain, affecting a different age group, to be responsible for the present epidemic which is serologically proven to be non-A, non-B hepatitis. Although the whole epidemic picture could not be studied and the magnitude of anicteric cases could not be assessed, it can be concluded that young adults in their second, third and fourth decades of life are most affected by clinical icteric non-A, non-B hepatitis. This finding is consistent with those found in Khuroo's study of Kashmir epidemic<sup>13</sup>, Wong's study of the Delhi epidemic<sup>7</sup>, and Kane's report on Nepal epidemic<sup>15</sup>.

Our finding of an almost equal sex ratio in non-A, non-B hepatitis is not in conformity with the reports of Kane et al.<sup>15</sup>, who found a M:F ratio of 75 : 25 and Khuroo et al.<sup>13</sup>, who found a M:F ratio of 1 : 0.8 in Kashmir epidemic. However, our finding of an equal ratio could be due to an over representation of the female population by pregnant women. It was known from previous experience of Mandalay epidemic that there

is increased severity and fatality among pregnant women of which both doctors and the population are acutely aware. This may have prompted early presentation of hepatitis cases among pregnant women, and doctors may be admitting less serious pregnant cases of hepatitis who would otherwise have had outpatient care only.

The hepatitis epidemic which occurred in Mandalay in 1976-1977 was presumed to be hepatitis A epidemic<sup>1</sup> due to absence of serologic markers for hepatitis B even in severe cases during the epidemic, the absence of history of parenteral exposure in affected persons, and because it occurred after flooding of Shwe-ta-chaung canal which caused contamination of water supplies in the area. Later, the epidemic was speculated to be due to a different virus<sup>9</sup>. That epidemic can now be retrospectively concluded as due to non-A, non-B hepatitis for the following reasons: (1) the age distribution of affected person shifting to older populations than the usual 0-9 years age group (2) absence of serologic markers of HBV in a sample of cases, and (3) antibodies to hepatitis A are now known to be acquired in very early ages in Burma, 98% of children by 8 years of age have acquired immunity to HAV<sup>16</sup>, and thus the age groups affected in the epidemic were those that would have already acquired immunity to hepatitis A.

For similar reasons, the Moulmein epidemic of hepatitis<sup>2</sup> in 1978 can retrospectively be speculated as having been due to non-A, non-B hepatitis.

At present, insufficient information exists to classify the non-A, non-B hepatitis agents. It has been speculated on the existence of at least two agents; one mimicking HBV mainly parenterally transmitted and the other mimicking aHAV transmitted by the faecal-oral route and responsible for epidemics. Each of the two categories could include more than one agent.<sup>17</sup> Epidemic non-A, non-B hepatitis is thought to be spread by ingestion of contaminated substances especially water<sup>5-7, 13, 14, 18</sup>.



Faecal-oral spread of non-A, non-B hepatitis has been demonstrated by Balayan, et al.,<sup>19</sup> by experimentally administering concentrated faecal material from the acute patients with faecal-oral non-A, non-B hepatitis, to a human volunteer who developed non-A, non-B hepatitis after an incubation period of 36 days.

The presenting clinical features of acute non-A, non-B hepatitis in this study was indistinguishable from that of hepatitis A or hepatitis B. They were more or less similar to those reported by Khuroo, et al.,<sup>13</sup> in the study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis in Kashmir, India.

Rash and arthralgia were absent in all our patients including hepatitis B cases. However, Khin Maung Win<sup>10</sup> had described the presence of arthralgia in viral hepatitis patients in the epidemic of Mandalay in 1976-77. Similarly it was reported by Lucas, et al.,<sup>20</sup> and Perillo, et al.,<sup>21</sup> that rash and arthralgia were present in some of non-A, non-B hepatitis patients.

The biochemical findings were similar in all three types of viral hepatitis in our study. Bamber, et al.,<sup>22</sup> in the study of a hospital population in London, had shown that peak serum bilirubin and AST levels in non-A, non-B hepatitis was lower than that of hepatitis A and B. However, in their study of acute sporadic non-A, non-B hepatitis in India, Khuroo, et al.,<sup>23</sup> had described the serum bilirubin level the same as hepatitis B, but higher than hepatitis A. Although mean serum bilirubin, ALT and AST levels in our patients with fulminant hepatitis were much higher than uncomplicated cases, they were equally high in all types of viral hepatitis. In their study of fulminant hepatitis in a London hospital, Gimson, et al.,<sup>24</sup> found that maximum levels of serum bilirubin and AST in non-A, non-B hepatitis was remarkably higher than that of hepatitis A and B. The reason for difference of our data from them may be due to the fact that ours was the results of a single testing at admission and were not maximum values.

Case fatality rate was approximately the same in non-A, non-B hepatitis and in hepatitis B, whereas there was no fatality in hepatitis A. However, among pregnant women case fatality rate in non-A, non-B hepatitis was twice as high as that for hepatitis B.

Khuroo, et al.,<sup>14</sup> found that fulminant hepatitis was significantly high among those with pregnancy, exclusively in third trimester, compared to non-pregnant and male groups. Similarly, poor maternal outcome was reported by Naidu, et al.,<sup>25</sup> in Delhi epidemic and Borhanmanesh, et al.,<sup>26</sup> from Iran, and Kane et al.,<sup>15</sup> reported a 21% mortality rate in pregnant women in their study of non-A, non-B hepatitis in Nepal. In our series, the highest case fatality rate was observed in pregnant women with non-A, non-B hepatitis as compared to hepatitis in males or non-pregnant females, or when compared to hepatitis caused by A or B virus. This feature of conspicuously high mortality among pregnant females with non-A, non-B hepatitis in contrast to non-pregnant females, males and infection with hepatitis B and A is noteworthy. It is of great importance to know the reason for this obvious difference and whether non-A, non-B virus is more virulent in pregnant women or whether immune responses are different in the case of non-A, non-B infection in pregnancy.

In the epidemic of viral hepatitis in Mandalay<sup>1,11,12</sup>, it was reported that the case fatality in pregnant women was six folds higher than the overall case fatality rate (CFR) and about twice that for non-pregnant women. It was shown that pregnancy in third trimester was the period when most fatalities occurred. Their findings matched with the results of the present study. As it is virtually certain now that the Mandalay epidemic was due to non-A, non-B virus, the observations made with regard to high fatality among pregnant women may be considered as due to non-A, non-B hepatitis.

The finding of a significantly higher secondary attack rate within household members of index cases, compared to comparable control households without hepatitis cases (7.7 per 1000 and 1.3 per 1000 respectively) suggest person to person spread within household contacts by the faecal-oral route. Although previously documented epidemics of non-A, non-B hepatitis were common source water-borne epidemics such as those of Delhi, Kashmir and possibly also in Mandalay, no single water source could be incriminated in this study, even though faecal contamination of water supplies due to impaired drainage and leakages of pipe lines are always possible.

No evidence of sexual transmission could be documented from our study as there was no secondary cases arising from the marital partners of index cases. Khuroo et al.,<sup>23</sup> and Bamber<sup>22</sup>, also did not find evidence of sexual transmission in their study of non-A, non-B hepatitis.

We have found that parenteral and syringe transmission definitely did not play a role in the transmission of epidemic non-A, non-B hepatitis outbreak in Rangoon. These are also consistent with the findings of Delhi epidemic, Kashmir epidemic and Pune epidemic, all of which were epidemic non-A, non-B hepatitis outbreaks<sup>27</sup>.

Reviewing the age-pattern of viral hepatitis cases admitted to IDH from 1974 to 1982 (Table 5), it was found that the change in age pattern was not dramatic but gradual, starting from 1976 to 1981. It is tempting to speculate that non-A, non-B hepatitis had been introduced in the population of Rangoon since 1976 at the time of Mandalay epidemic, and maintained in a sporadic form, reaching epidemic status in 1982.

Thus it may be concluded that the present epidemic of hepatitis in Rangoon is mostly due to non-A, non-B hepatitis and that the epidemic which occurred in Mandalay, Moulmein and other parts of Burma were also due to non-A non-B hepatitis. In addition it is probable that sporadic

cases of non-A, non-B hepatitis are also occurring in Rangoon. Moreover other studies just completed at the Department of Medical Research and which will be separately reported later indicate non-A, non-B agents are responsible for a significant proportion of post-transfusion hepatitis. These considerations and the observation that two episodes of non-A, non-B hepatitis occurred within 3 months in one of the patients studied by us indicate that sporadic, epidemic (non-parenteral), as well as parenteral forms of non-A, non-B hepatitis are occurring in Burma.

#### ACKNOWLEDGEMENT

The authors are grateful to the Director-General Dr Aung-Thun-Batu for his invaluable advice through out. We wish to thank the staffs of Experimental Medicine Division, Epidemiology Research Division and Medical Statistics Division of the Department of Medical Research for their technical assistance; the Medical Superintendent Dr Tin U and the staffs of the Infectious Diseases Hospital for their help in the clinical study; and the Township Medical Officers and staffs for their assistance in the field study.

This work was supported in part by research grant from World Health Organization, South East Asia Regional Office.

Table 1. Clinical and biochemical data of 519 acute viral hepatitis patients

	VIRAL HEPATITIS		
	A	B	non-A, non-B
Number	36	84	399
Age-years (mean $\pm$ SEM) (Range)	10.2 $\pm$ 1.3 (3-47)	26.8 $\pm$ 1.5 (3-67)	28.6 $\pm$ 0.6 (4-77)
Male/female ratio	26:10	44:40	200:199
Fulminant cases	-	4	15
Serum bilirubin ( $\mu$ mol/L) (mean $\pm$ SEM)	134.1 $\pm$ 13.8	139.3 $\pm$ 15.9	149.7 $\pm$ 8.9
Serum ALT (IU/L) (mean $\pm$ SEM)	150.7 $\pm$ 13.3	126.9 $\pm$ 10.4	157.7 $\pm$ 5.3
Serum AST (IU/L) (mean $\pm$ SEM)	144.7 $\pm$ 12.5	132.3 $\pm$ 7.4	149.2 $\pm$ 4.6

Table 2. Case fatality rate (CFR) in non-A, non-B hepatitis

Type of Hepatitis	M a l e			F e m a l e						T o t a l		
				(Pregnant)			(Non-pregnant)					
	Case	Death	CFR	Cases	Death	CFR	Cases	Death	CFR	Cases	Death	CFR
A	26	-	-	1	-	-	9	-	-	36	-	-
B	44	2	4.6	16	1	6.3	24	1	4.2	84	4	4.8
non-A, non-B	208	2	0.9	84	10	12	107	2	1.9	399	14	3.5

Table 3. Incidence of non-A, non-B hepatitis cases in the index and control household members

Study population	No. of population	No. of non-A, non-B hepatitis cases	Incidence per 1,000 population	Significance testing
Index households (Exposed group)	1294	10	7.7	$\chi^2 = 6.5$
Control households (Non-exposed group)	1485	2	1.3	$0.01 < p < 0.02$
Total	2779	12	4.3	



Table 4. Comparison of rate of exposure to injection in non-A, non-B hepatitis cases and their controls

Study population	History : <del>total</del>		Injection	Total
	present	absent	Not mentioned	
Non-A, non-B hepatitis cases	38	191	-	229
(Index + secondary)	(16.59)	(83.41)		(100)
Controls	36	177	4	217
	(16.6)	(81.57)	(1.84)	(100)
Total	74	368	4	446
	(16.59)	(82.51)	(0.89)	(100)

The number in parentheses represent the percentage in row.

Table 5. Percentage distribution of in-patient viral hepatitis cases admitted to IDH by age groups from 1974 to 1982; compared to that of epidemic of viral hepatitis Mandalay 1976 and Moulmein 1978

Age Groups	Cases admitted to Infectious Diseases Hospital, Rangoon										Mandalay		Moulmein	
	Epidemic		Transition		Period				Epidemic		Epidemic		Epidemic	
	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1976	1978	1976	1978	
0 - 9 yrs.	78	84	40	38	18	47.2	26.3	47.8	7.71	5.9	10.4	5.9	10.4	
10 - 19 "	12	10	27	16	17.8	15.8	17.8	16.7	17.15	22.2	13.0	22.2	13.0	
20 - 29 "	5	2.6	16	23	28.5	18.4	23.7	18.4	42.0	43.4	17.2	43.4	17.2	
30 - 39 "	2.7	2.0	8	11	16.5	7.7	14.5	6.0	18.76	16.7	19.8	16.7	19.8	
40 - 49 "	1.7	0.6	4	7	11.3	5.9	10.3	5.6	9.44	8.4	13.5	8.4	13.5	
50 - 59 "	0.3	0.4	3	3	5.5	3.1	4.9	3.6	4.62	2.6	13.0	2.6	13.0	
60 +	0.3	0.4	2	1.3	2.4	1.9	2.5	1.9	2.31	0.7	13.0	0.7	13.0	

Source : 1974, 1975, 1976, 1977 figures extracted from paper presented at Inter-Regional Seminar on Viral Hepatitis, Kuala-Lumpur; November 1977 by Dr. Khin Maung Tin.

: 1978, 1979, 1980, 1981 figures calculated from available registers of in-patients at IDH.

: 1982 figures represent those cases admitted to IDH during the study period.

: 1976 Mandalay epidemic figures extracted from Hepatitis Scientific Memoranda. H-1336/1, P. 7 : Dec, 1977 by Khin Maung Tin and Myint Myint Khin.

: 1978 Moulmein epidemic figures present community survey figures in one ward of Moulmein during viral hepatitis epidemic, Sein Oo et al., 1980.

Note : The age interval used to classify viral hepatitis cases in 1974, 1975, 1976, 1977 and 1976 Mandalay epidemic was 10 year intervals. eg. 0 - 10, 11 - 20, 21 - 30 etc. etc.

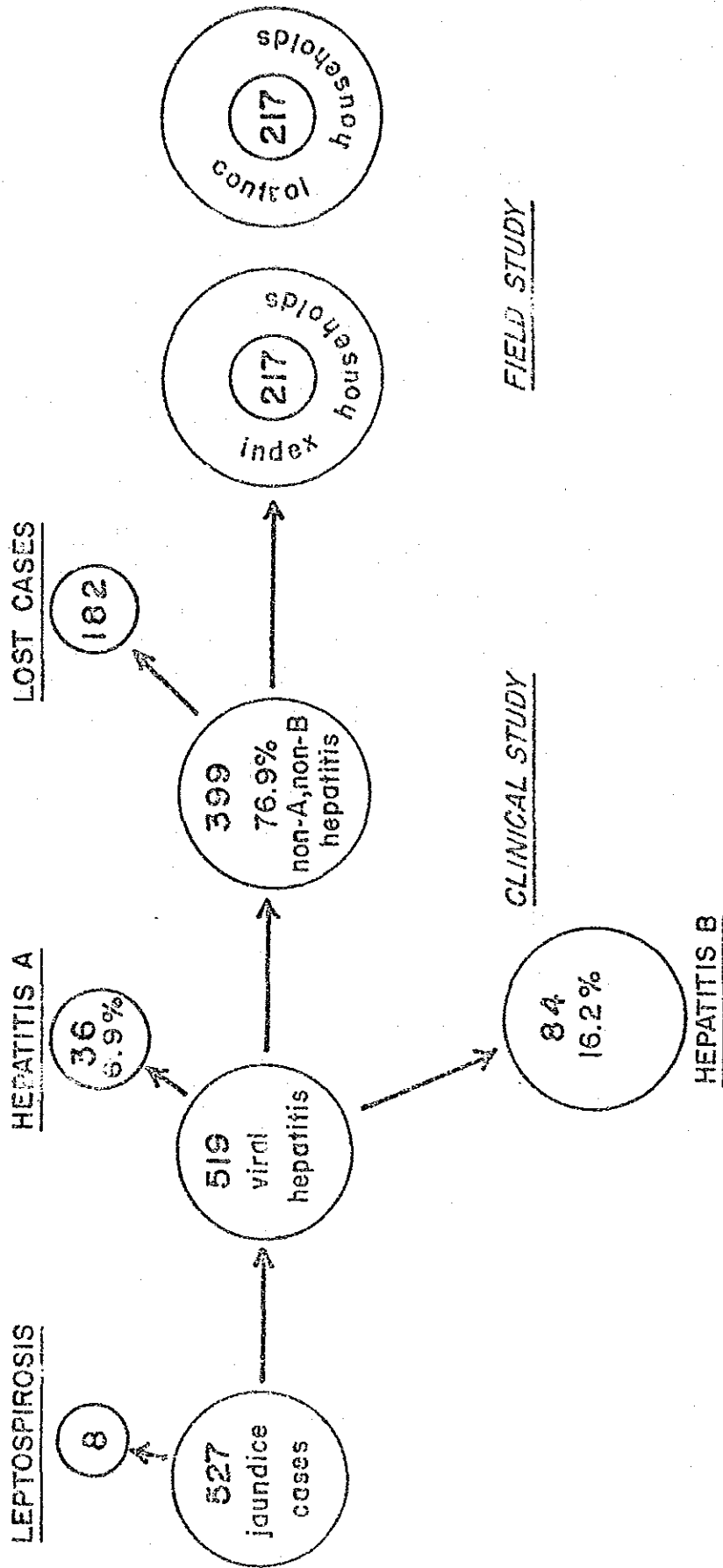


Figure 1. The screening procedure for non-A, non-B hepatitis study populations.

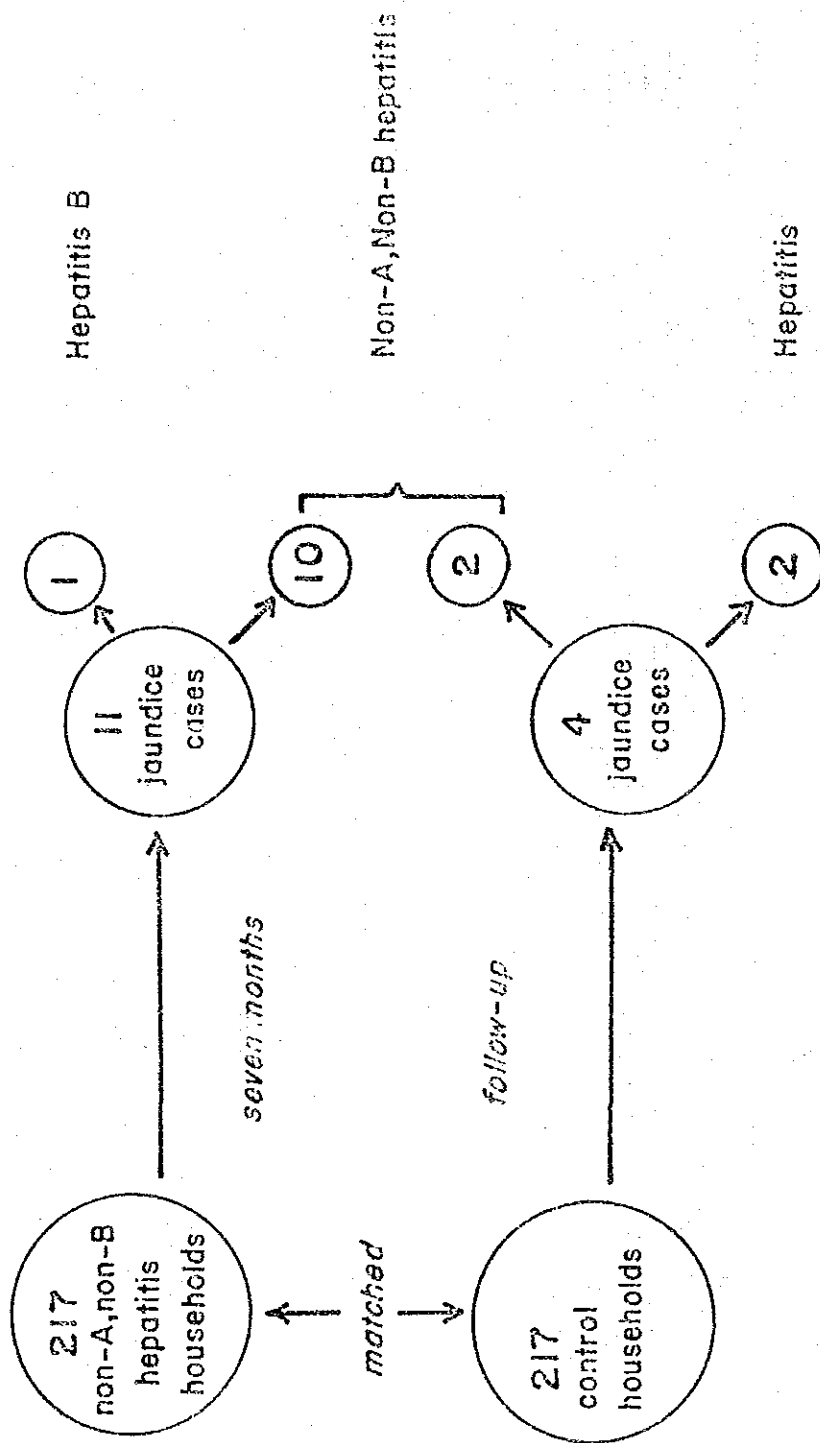


Figure 2. Digram showing the emergence of secondary cases.

## REFERENCES

1. Khin Maung Tin and Myint Myint Khin, 1977. Epidemic of Viral Hepatitis A in Mandalay. Hepatitis Scientific Memoranda. Memo H - 1336/1.
2. Sein Oo, Khin Khin Thatt, Tin Tin Hlaing, Khin Maung Tin and Tin Htut. Outbreak of Viral Hepatitis in Moulmein. Presented at the Burma Medical Conference, Rangoon, Jan. 1980.
3. Blumberg, B.S., Alter, H.J., and Visnich, S., 1965. A "new" antigen in Leukaemia sera. J. Am. Med. Assoc., 191 : 541.
4. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., and Purcell, R.H., 1973. Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. Science. 182 : 1026.
5. Viswanathan, R., 1957. Epidemiology. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56). Indian J. Med. Res., 45 (Suppl 1) : 1 - 29.
6. Pavri, K.M., Niphadkar, K.B. and Sheikh, B.H., 1972. Retrospective studies on Australia antigen in sera collected during the epidemic of viral hepatitis at Delhi in 1956. Ind. J. Med. Res., 60 : 1575-78.

7. Wong, D.C., Purcell, R.H., Sreenivasan, M.A., Prasad, S.R., and Pavri, K.M., 1980. Epidemic and endemic hepatitis in India : evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. Lancet, ii, 876-79.
8. Myint Myint Khin. Experiences with virus hepatitis outbreak in Mandalay Town. Paper read at Physician's Conference, January 1977, Rangoon.
9. Myint Myint Khin. A report on the one year old outbreak of Viral Hepatitis in Mandalay Town. Paper read at Symposium on Viral Hepatitis, July 1977, Rangoon.
10. Khin Maung Win, 1978. One year follow-up study of icteric viral hepatitis type "A" cases in Mandalay General Hospital. Dissertation submitted for M. Med. Sci. degree of Institute of Medicine, Mandalay.
11. Ma Khin Tint, 1978. A clinical study of viral hepatitis in pregnant and non-pregnant women. Dissertation submitted for M. Med. Sci. degree of Institute of Medicine, Mandalay.
12. Khaing San Wai, 1978. Study of viral hepatitis in pregnancy in Mandalay General Hospital. Dissertation submitted to the Academic Board, Institute of Medicine, Mandalay for M. Med. Sc. degree.

13. Khuroo, M.S., 1980. Study of Epidemic of Non-A, non-B Hepatitis. Am. J. Med., 68 : 818-824.
14. Khuroo, M.S., Teli, M.R., Skidmore, S., Sofi, M.A., and Khuroo, M.I., 1981. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. Am. J. Med., 70, 252-255.
15. Kane, M.A., Bradley, D.W., Shrestha, S.M., Maynard, J.E., Cook, E.H., Mishra, R.P., Joshi, D.D., Mc Caustland, K.A., and Ebert, J.W., 1984. Epidemic non-A, non-B Hepatitis in Nepal: Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. Page 20 in International Symposium on Viral Hepatitis Abstracts. University of California School of Medicine, San Francisco, U.S.A.
16. Khin Maung Tin, Tin Htut, Hla Myint and Tun Khin, 1981. Prevalence of Hepatitis "A" and "B" in Burma. Proceedings of First Conference of Medical Specialities. Burma Medical Association, P. 26 - 31.
17. Trepo, C., and Lindberg, J., 1982. Non-A, Non-B Hepatitis. Scand. J. Gastroenterol, 17 (Suppl. 77) : 75-92.
18. Deinhardt, F., and Gust, I.D., 1982. Viral Hepatitis. Bulletin of the World Health Organization, 60(5) : 661 - 91.

19. Balayan, M.S., Andjaparidze, A.G., Savinskaya, S.S., Ketiladze, E.S., Braginsky, D.M., Savinov, A.P., and Poleschuk, V.F., 1983. Evidence for a virus in non-A, non-B Hepatitis transmitted via the faecal-oral route. Intervirology, 20 : 23 - 31.
  
20. Lucas, C.R., et al. Presented at the Int. Symp. Non-A, Non-B hepatitis, Vienna June 16 - 18, 1980. (quoted in Trepo, C., et al., 1982. Scan. J. Gastroenterol, 17 (Suppl. 77) : 75 - 92).
  
21. Ferrillo, R.P., Pohl, D.A., Roodman, S.T., Tsai, C.C., 1981. Acute non-A, non-B hepatitis with serum sickness-like syndrome and aplastic anemia. J. Am. Med. Assoc., 245 : 494 - 496.
  
22. Bamber, M., Thomas, H.C., Bawnister, B., and Sherlock, S., 1983. Acute type A, B, and Non-A, Non-B hepatitis in a hospital population in London: Clinical and epidemiological features. Gut 24 : 561-564.
  
23. Khuroo, M.S., Duermeier, W., Zargar, S.A., Ahanger, M.A. Shah, M.A., 1983. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in India. Am. J. Epidemiol., 118(3): 360-364.
  
24. Gibson A.E.S., White, Y.S., Eddleston, A.L.W.F., and Williams, R., 1983. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A, non-B. Gut, 24 : 1194-1198.



25. Naidu, S.S., Viswanathan, R., 1957. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. Indian J. Med. Res., 45 (Suppl.) : 71 - 76.
26. Borhanmanesh, F., Haghghi, P., Hekmat, K., Rezaizadeh, and Ghavami, A.G., 1973. Viral hepatitis during pregnancy. Gastroenterology, 64:304-312.
27. Dienstag, J.L., 1983. Non-A, Non-B hepatitis : I. Recognition, Epidemiology, and Clinical Features. Gastroenterology, 85 : 439-62.

\* T.T.W./-









JICA

110