

**Hepatovirus 属** 潜伏期 2~6 週間

A 型肝炎ウイルス … 糞口感染 0.1% 劇症肝炎 (致死率 30%)  
ヒトが唯一の宿主

**Kobuvirus 属**

Aichi virus (1989 年愛知県で同定) 生牡蠣による胃腸炎から分離された。成人は 80% 抗体陽性  
血清型 1 種類、遺伝型 A、B の 2 種類。アジア、ヨーロッパ、南米で報告がある。

○ カリシウイルス科 **Caliciviridae** calix = 杯 ラテン語

**急性胃腸炎ウイルス**

{ Norwalk virus オハイオ州 Norwalk 市 1968 年  
Sapporo virus

**小型球型ウイルス small round structured virus; SRSV**

命名変更

Caliciviridae (科) 5つの属を含む

Norovirus (属) Norwalk virus (種) 5つの genogroup (GI, GII, GIII, GIV, GV)

Sapovirus (属) Sapporo virus (種) ヒトへの感染は GI, GII, GIV の 3つ

食中毒「牡蠣」

潜伏期 48 時間

平成 15 年~27 年 食中毒患者数 第 1 位

○ アストロウイルス科 **Astroviridae**

**急性胃腸炎ウイルス** 割合は多くない 主に幼児

Human astrovirus

○ レオウイルス科 **Reoviridae** respiratory enteric orphan virus 2 本鎖の RNA

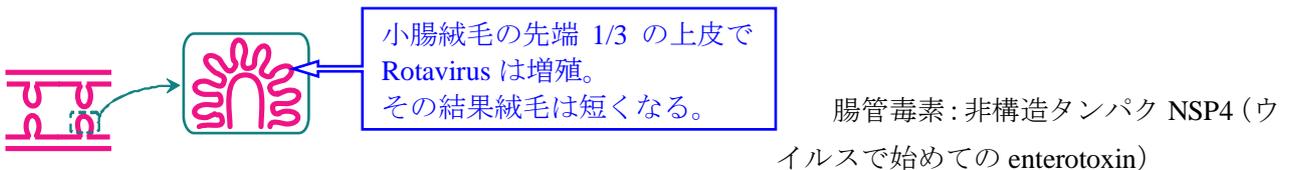
**Rotavirus** rota = 車輪

小児のウイルス性胃腸炎の最も一般的なもの (冬季) 米のとぎ汁様下痢

発展途上国 年間 1 億 2,500 万人が感染 糞口感染

1,800 万人が重症 6ヶ月~2歳に集中

70 万人が死亡



ワクチンと腸重積: 1998 年ワクチン認可、1999 年ワクチンによる腸重積発生→ワクチン中止

2003 年第二世代ワクチン Rotarix (ヒトロタの G1P[8]型の単価ワクチン)、RotaTeq (G1~G4 P[8]型をウシロタに導入)の認可

2020 年 10 月 1 日 ワクチン定期接種 (初回は生後 14 週 6 日まで)

## ○ トガウイルス科 **Togaviridae**

### アルファウイルス属 **Alphavirus** 蚊が媒介

西部ウマ脳炎ウイルス Western equine encephalitis virus

東部ウマ脳炎ウイルス Eastern equine encephalitis virus

チクングニヤウイルス Chikungunia virus アフリカ、東南アジア 発熱、発疹、結膜充血に加え関節痛を特徴とする。チクングニアとは「曲げるもの」の意味でひどい関節痛を表す。

### ルビウイルス **Rubivirus** 属 潜伏期 14 日～21 日

風疹ウイルス rubella virus

脳炎 患者 4000～6000 人に一人

血小板減少性紫斑病 3000～5000 人に一人 抗ウイルス抗体と

血小板の Fc 受容体が結合した後脾臓で破壊されると推定されている

関節炎 女性に多く一過性

溶血性貧血 希

先天性風疹症候群 congenital rubella syndrome: CRS

## ○ コロナウイルス科 **Coronaviridae**

コロナウイルス感染症は 1931 年、ニワトリに呼吸器症状を引き起こし、1946 年、ブタに胃腸炎を引き起こす感染症として見出された。動物のコロナウイルスは呼吸器症状を引き起こすもの、胃腸炎症状を引き起こすもの、その両方または全身症状を引き起こすものなどがある。

コロナウイルスは血清学的抗原性により 3 つのグループに分けられる。SARS 及び MERS コロナウイルスはグループ 2 に属する。ゲノムは 27000～30000 塩基のプラス鎖 RNA で RNA ウイルスとしては最も長い。

### ヒトコロナウイルス Human coronavirus

冬から春にかけてのかぜのウイルスの 1 つ。Human coronavirus 229E、Human coronavirus NL63 Human coronavirus OC43、 Human coronavirus HKU1 の 4 種がある。

### SARS; severe acute respiratory syndrome SARS coronavirus 宿主: キクガシラコウモリ

中国広東省で 2002 年 11 月非定型肺炎の多発が報道された。

SARS に関するレポートは 2003 年 2 月にはじめて出された。WHO は 2003 年 3 月 12 日地球規模で警戒すべき呼吸器感染症として “Global Alert” を発令、3 月 15 日 SARS [重症急性呼吸器症候群] という新たな疾患概念を提唱した。原因ウイルスは SRAS-associated coronavirus (SARS-CoV) と呼ばれた。全世界で 8,422 人が発症、内 916 名が死亡した。

〔症状〕 潜伏期は 2～7 日が典型例と考えられている。38℃以上の発熱、頭痛や悪寒、呼吸困難感

dry cough 発病後 2～7 日後、10～20%で下痢

↓

肺炎へ

【伝播】 droplet spread と考えられている。比較的近い 3 feet ほどの距離から口、鼻、眼に付着したウイルスが浸入する。また、droplet の付着したドアノブなどから手を介して口、鼻、眼に至ると考えられている。空気感染の可能性も否定されていない。

**COVID-19** 指定感染症（2020年4月1日現在）

**WHO は 2019 年中国の武漢で発生したコロナウイルス感染症を COVID-19 と名付けた。**

**一方、種名は塩基配列より SARS-CoV と近縁なウイルスであることが判り SARS-CoV2 となった。**

中国武漢で 2019 年 12 月に発生した COVID-19 感染症は WHO が 2020 年 3 月 11 日パンデミック宣言をした。2020 年 4 月 1 日現在、世界の感染者数 690,646 名、死亡者数 33,045 名。

2020 年 6 月 12 日現在、世界の感染者数 7,318,329 例（死亡者数 415,097 例）。

【症状】 潜伏期は 2～14 日（多くは 2～5 日）と考えられている。発熱、咳、呼吸困難感があり、急速に重症化する。糞便中にもウイルスが排泄され糞口感染の危険性がある。

ウイルスの受容体は細胞膜表面分子の angiotensin-converting enzyme 2: ACE2 で肺、心臓、腎臓、消化管等多くの組織で発現している。一方、Human coronavirus 229E の受容体は aminopeptidase N である。

**MERS; Middle East respiratory syndrome** **MERS coronavirus** 宿主：ヒトコブラクダとコウモリ？

2012 年 9 月 英国で中東渡航歴のある重症肺炎患者から分離

2015 年 5 月韓国でアウトブレイク 186 例の患者

これまで 1368 例中 489 例が死亡（致死率 35.7%）多くが高齢者

SARS と MERS は 2 類感染症となった（2016.1 現在）。

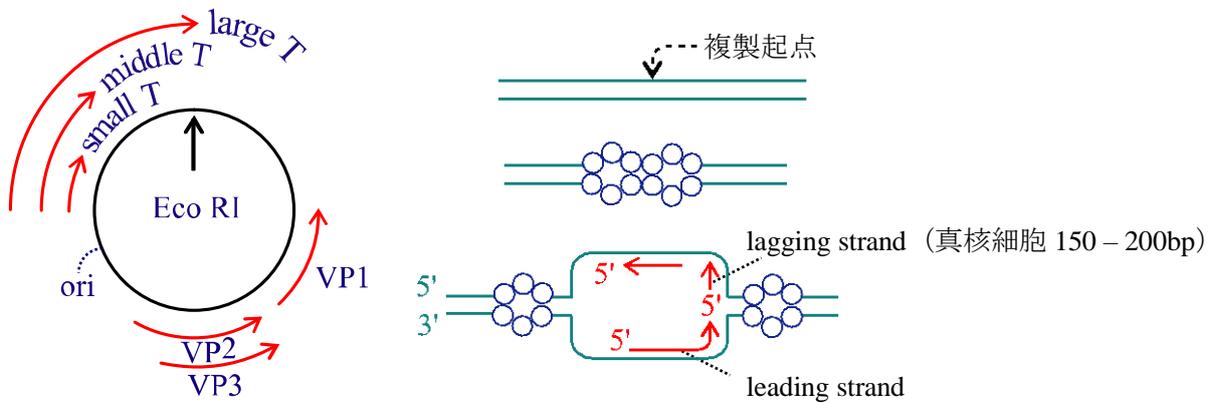
◎ ウイルス発癌

○ ヒトがんウイルス

- |   |  |   |                    |
|---|--|---|--------------------|
| { |  | } | : ATL              |
| { |  | } | : 子宮頸癌             |
| { |  | } | : Burkitt lymphoma |
|   |  |   | 上咽頭癌               |
|   |  |   | 胃癌                 |
| { |  | } | : 肝がん              |
| { |  | } |                    |
| { |  | } | : カポジ肉腫            |

{	polyomavirus	large T, middle T, small T	←
{	simian virus 40 (SV40)	large T, small T	

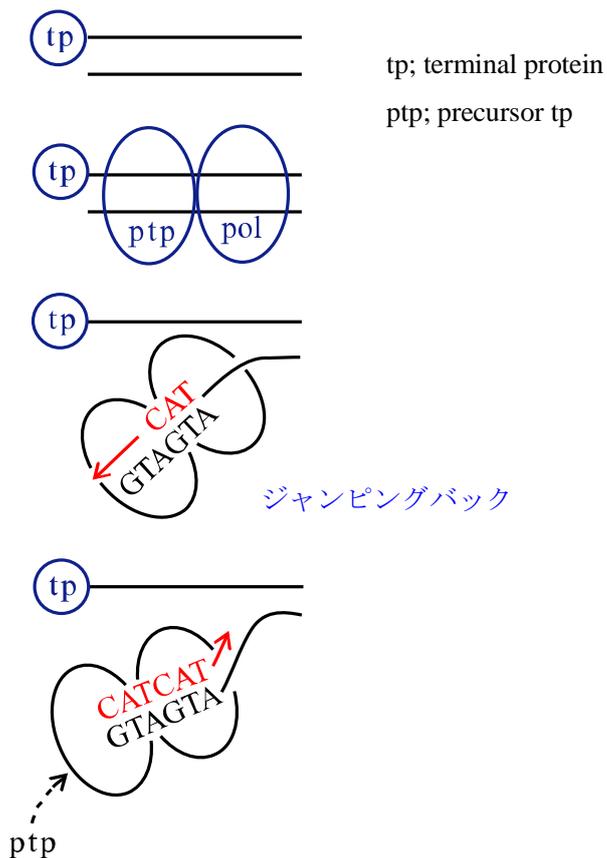
ゲノム DNA 複製前に発現する遺伝子を **初期遺伝子 early gene**  
 後に発現する遺伝子を **後期遺伝子 late gene**  
**T ; tumor antigen**



○ Adenovirus

early gene : E1A ~ E4 までの 6 種

late gene : L1 ~ L5 の 5 種



○ papillomavirus

乳頭腫 (papilloma)を作る

[子宮頸がん細胞染色体への仕組み]

がん組織共通領域 { LCR [long control region] の一部  
E6  
E7

ウイルスは HPV 1 ~ 45 型、47 ~ 82 型が知られている。46 型はない。

尋常性疣贅 common wart(s) 2, 4, 7 型

足蹠イボ plantar wart(s) 1 型

尖圭コンジローマ condyloma acuminatum 6, 11 型 (治療: 凍結療法、イミキモドクリーム)

腔内の病巣 → 新生児の喉頭乳頭腫

疣贅状表皮発育異常症 epidermodysplasia verruciformis 1/3 の症例で平均 25 年を経て腫瘍化

子宮頸がん cancer of cervix 16, 18 型

◎ RNA 腫瘍ウイルス

○ Oncogene

- 1911 年 Peyton Rous ; Rous sarcoma virus ニワトリ肉腫ウイルス  
1913 年 藤浪 鑑 ; 藤浪肉腫ウイルス  
1915 年 山極勝三郎 ; コールタールによる発癌  
1965 – 1978 年 ウイルス癌特別プログラム

[セントラルドグマへの挑戦]

- 1970 年 Howard M. Temin  
David Baltimore  
Renato Dulbecco SV-40 → 染色体組込み  
1976 年 Harold E. Varmus  
J. Michael Bishop

[ヒトの oncogene]

- 1970 年半ば Bruce N. Ames 発癌剤 = 変異源 = 遺伝子の変異  
1973 年 van der Eb “transfection”  
1982 年 Robert A. Weinberg ヒト膀胱がん細胞 = ras = マウス Harvey 肉腫ウイルス  
Michael Wigler  
Mariano Barbacid

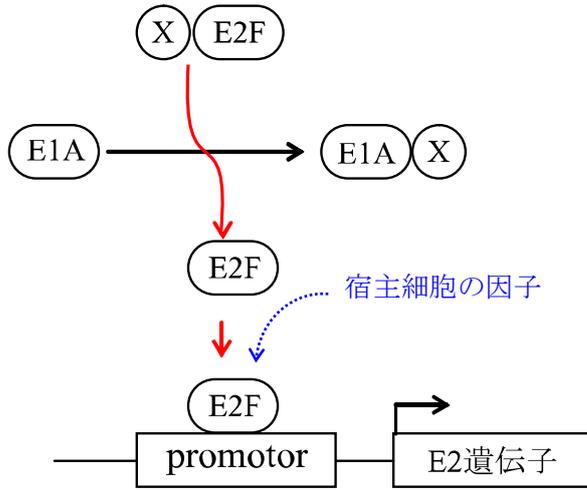
○ tumor suppressor gene

- 1971 年 Alfred G. Knudson Jr. 「two hit theory」 retinoblastoma; Rb (網膜芽細胞腫)  
1983 年 Raymond L. White 「Loss of heterozygosity」 …第 13 染色体の LOH  
Weber K. Cavenee  
1986 年 Thaddeus P. Dryja Rb 遺伝子の単離

◎ DNA 腫瘍ウイルス

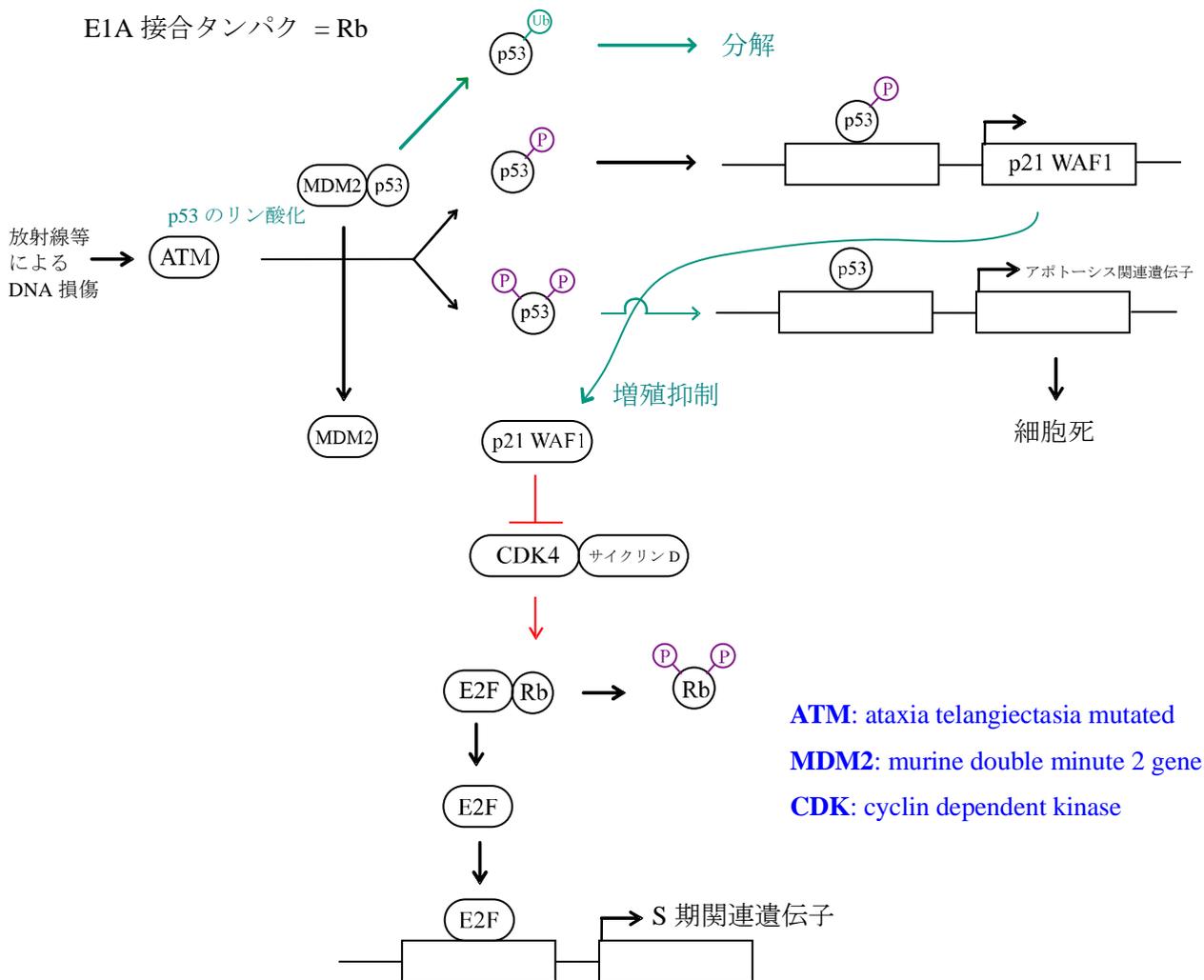
○ Adenovirus E1A と E1B

1973 年 van der Eb } transfection E1A, E1B の同定  
 F. L. Graham



E. Harlow

E1A 接合タンパク = Rb



ATM: ataxia telangiectasia mutated  
 MDM2: murine double minute 2 gene  
 CDK: cyclin dependent kinase

○ p53 と E1B

E1B は p53 に結合 → p53 の不活化

\* Adenovirus は E1A (→ S 期に導入) と E1B (→ p53 のブレーキをはずす) によって細胞を増殖期に導入して、細胞の polymerase 等を用いて、ウイルス自身の増殖を行う。

Rb 変異 → retinoblastoma 1986 年  
p53 変異 → Li-Fraumeni 症候群 1989 年  
↳ 横紋筋肉腫  
乳癌  
脳腫瘍  
白血病 などを多発  
↳ 癌全体の 50 % に変異が認められる。

ヒト DNA 腫瘍ウイルスで Rb, p53 を抑制するものは papillomavirus のみ。

\* ウイルスによる発がん

**RNA 腫瘍ウイルス (レトロウイルス)**

- { (src, myc, ras, abl)
- { (MMTV による Wnt-1)

**DNA 腫瘍ウイルス**

- { の抑制

\* ウイルスとは関連しない発がん

- 欠失または、点変異 (p53, src, ras の点変異)
- 遺伝子増幅
- 染色体再編成 { フィラデルフィア染色体 第 22 染色体 bcr – 第 9 染色体 abl  
バーキットリンパ腫 第 14 染色体 Igh – 第 8 染色体 c-myc





**[HIV]**

1981年 AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)

**体内リンパ球**

$1 \times 10^{12} \rightarrow 0.5\%$  非組み込み

$5 \times 10^9$  の中の  $1/10$  が環状 DNA

転写に関しては  
サイレント

↓  
 $0.05\%$  組み込み

$5 \times 10^8$  の内、ウイルス産生可能  $5 \times 10^7$  (0.005%) 潜伏ウイルス感染細胞は  $10^6$  と見積もられている

ウイルス産生はアクセラがかかると

$10^2 - 10^4$  / 個

で感染後 1~2 週間にはウイルス RNA が  $10^6$  コピー/ml 以上にもなる。

**体内でのウイルス全体量**  $0.24 \times 10^{10}$

2008年ノーベル賞受賞者

感染してウイルス子孫を作るのに要する時間 2.5 日

Luc Antoine Montagnier

感染者 140 回以上/年 ウイルス増幅

Harald zur Hausen

Françoise Barré-Sinoussi

感染細胞は平均 1.25 日で破壊

↓

毎日  $10^9 - 10^{10}$  のウイルス産生が起っている。



**感染白血球**

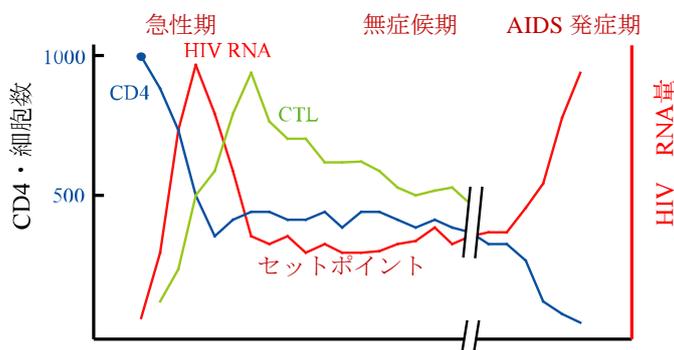
- 大部分は半減期 8 日の活性化 T 細胞
- 1% マクロファージ (半減期 2 週間)
- $1.4 \times 10^6$  個  $CD45RO^-$  T 細胞 (半減期 22 週間) メモリー
- 脳 (血液脳関門) で薬剤が届かない

**感染後**

2-4 週目に感冒様症状を示し、その後無症状期に入る。

無症状期は 大人で 8-10 年

小児で 3 年以内



多剤併用療法

Anti-retroviral therapy (ART)  
(highly active anti-retroviral therapy; HAART)

計画的な中断療法 現在は奨励されない  
structured treatment interruption  
; STI

**ART** anti-retroviral therapy

核酸系逆転写阻害剤	6 剤	nucleoside reverse transcriptase inhibitor; <b>NRTI</b>
非核酸系逆転写阻害剤	4 剤	non- nucleoside reverse transcriptase inhibitor; <b>NNRTI</b>
プロテアーゼ阻害剤	8 剤	protease inhibitor; <b>PI</b>
インテグラーゼ阻害剤	3 剤	integrase strand transfer inhibitor; <b>INSTI</b>
侵入阻害剤	1 剤	CCR5 inhibitor

	キードラッグ		バックボーン	
<b>INSTI</b>	{	) 剤 + <b>NRTI</b>	{	) 剤
<b>(RTV boosted) PI</b>	{	) 剤 + <b>NRTI</b>	{	) 剤
				} いずれかを用いる。 <b>NNRTI</b> 1 剤と <b>NRTI</b> 2 剤の組み合わせも可能である

<b>NRTI</b>	作用機序	{		}
	副作用	{		}
	副作用機序	{		}

<b>NNRTI</b>	作用機序	{		}
	副作用	{		}

<b>PI</b>	作用機序	{		}
	副作用	{		}

<b>INSTI</b>	作用機序	{		}
	副作用	{		}

**ART の長期毒性**

- **乳酸アシドーシス**： 悪心、嘔吐、腹痛、呼吸困難、肝機能障害、末梢神経障害、すい炎、筋力低下など発見が遅れると致命的
- **脂肪代謝異常**:: 高コレステロール血症、高中性脂肪血症 →動脈硬化 →心筋梗塞
- **体脂肪分布異常**： 四肢、顔面の皮下脂肪の減少、腸間膜への脂肪沈着  
(リポアトロフィー)
- **その他**：肝機能障害、腎障害 (腎結石を含む)、薬疹 (Stevens-Johnson syndrome を含む)、骨壊死、  
精神症状 (めまい、ふらつき)

## 免疫再構築症候群 Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS

日和見疾患の増悪

帯状疱疹

抗 HIV 治療が待てる場合は

ニューモシスチス肺炎 } { } → 抗 HIV 治療開始  
サイトメガロウイルス感染症 }

非結核性抗酸菌症 } { } → 抗 HIV 治療開始  
結核症 }

## 未治療者の治療

○ エイズ関連臨床症状がない場合

CD4 陽性 T 細胞数 { } すべての HIV 患者に抗 HIV 治療を推奨する  
CD4 陽性 T 細胞数 { } B 型肝炎合併例、HIV 関連腎症合併例、妊婦では治療開始  
の適応がある。

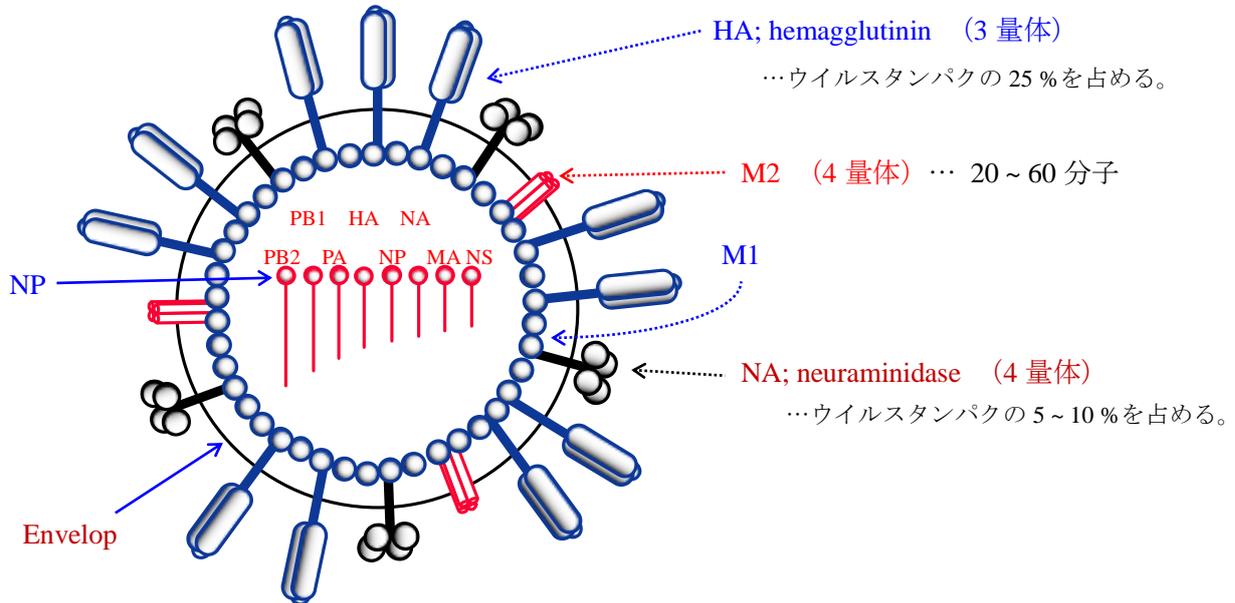
治療開始にあたっては、服薬遵守の重要性を教育することや医療費が高額であることから医療費減免のための医療費助成制度（身体障害者手帳）の活用方法などについても詳しく説明しておかなければならない。

## 急性期の治療をどうするか

◎ Orthomyxoviridae 科

- Influenzavirus A 属
- Influenzavirus B 属
- Influenzavirus C 属
- Thogotovirus 属 (ダニが保有するが病原性は不明)
- Isavirus 属 (サケ貧血ウイルスなどが含まれる)

ウイルス粒子の核タンパク (nucleoprotein : NP) と matrix protein : M1 の抗原性の違いにより A, B, C 型に分類。さらに HA と NA の違いにより亜型に分類する。(例えば H1N1 亜型)



A 型	B 型	C 型
8 分節	8 分節	7 分節
16 種の HA	1 つの型の	1 つの型の
9 種の NA	HA, NA	HE; hemagglutinin-esterase

A 型, B 型 HA → receptor (N-acetylneuramic acid)  
 C 型 HE → receptor (9-O-acetyl-N-acetylneuramic acid)

[A 型] [Swine ; ヒトの場合は省略] [1970]  
 ↓ ↓ ↓  
 A / SW / Taiwan / 33 / 70 (H3N2)  
 ↑  
 [分離番号]

A / Hong Kong / 156 / 97 (H5N1)  
 A / California / 7 / 2009 (H1N1) pdm

\* スペインかぜ 1918

Hsw1N1	罹患者	死者
	6 億人	2,300 万人
	(全人口 20 億人)	
	日本	
	2,300 万人	38 万人
	(全人口 5,500 万人)	

\* イタリアかぜ 1948

H1N1

→

\* ソ連かぜ 1977

\* アジアかぜ 1957

H2N2

\* 香港かぜ 1968

H3N2

\* 高病原性鳥インフルエンザ 1997 (香港)

H5N1 → 2 類感染症 2008 年 5 月 2 日

3 歳男児 … 家族は陰性

↓

18 名中 6 名死亡

トリ型ウイルス 消化器症状

2013.12 648 人 (384 人死亡)

\* 2003 (オランダ)

H7N7

トリ型

\* 2013.2~ (中国及び台湾)

H7N9 トリ型 (2 類感染症 2016.1 現在)

136 例 (死亡 45 例) 2013 年 10 月現在  
757 例 (死亡 290 例 : 38.3%) 2016.9-2017.8  
と中国より報告。

\* パンデミックインフルエンザ pandemic (H1N1) 2009

2009 年 4 月 12 日 メキシコから WHO に報告が入った。

同 5 月 8 日 成田空港でカナダから帰国の高校生から検出。

一方、全報告数は

1557 例 (死亡 605 例 : 39%) 2017.7 まで

[病態]

潜伏期 1 ~ 3 日。

前駆期があり、軽度の倦怠、咽喉部の乾燥、咳など。

悪寒とともに発熱 (39 - 41°C)。

咽頭の発赤、頭痛、筋肉痛など。

1 週間で解熱する例が多いが、回復期は長い。

注目すべきは肺炎 { 細菌の二次感染 (Staphylococcus aureus)  
2 割程度がウイルス単独。

- インフルエンザ脳炎・脳症 0~9歳で50~70%を占める 発熱後1.4日

「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義される。

インフルエンザに関連して起こる脳炎・脳症について、非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用との関連が疑われている。これはReye症候群とは区別される疾患と考えられている。

〔脳症との関連が疑われている薬剤〕

サリチル酸系 (アスピリン)	バファリン … 市販の小児用バファリンは アセトアミノフェン
フェナム酸系 (メフェナム酸)	ポンタール
アリール酢酸系 (ジクロフェナクナトリウム)	ボルタレン

〔Reye症候群〕 6歳 (4~12歳) 発熱後熱が治まった頃 (5~7日)

ある種の急性ウイルス感染 (A型およびB型インフルエンザ、水痘ウイルス) に続発する急性脳症 (嘔吐、痙攣) と肝臓 (肝障害) の脂肪浸潤を来たす症候群。

アスピリンと強い因果関係があると考えられている。

診断の手がかりは発症後4,5日目の回復期の頑固な嘔吐。

- 〔治療〕
- |         |          |          |                  |
|---------|----------|----------|------------------|
| 1) 支持療法 | ①心肺機能の安定 | 2) 特異的治療 | ①オセルタミビル         |
|         | ②けいれんの抑制 |          | ②メチルプレドニゾン・パルス療法 |
|         | ③脳圧亢進の管理 |          | ③ガンマグロブリン大量療法    |
|         | ④体温の管理   |          |                  |

- ワクチンによる Guillain-Barré syndrome の発生

弛緩性の運動麻痺

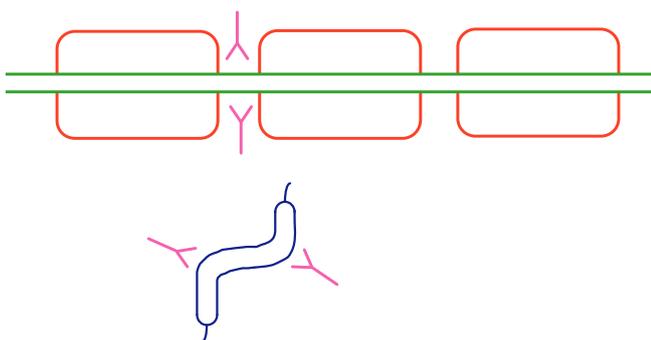
\* 急性脱髄型

急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) と同義語

\* 急性軸索型

campylobacter jejuni 感染が前駆することが多い。

血清中に抗ガングリオシド抗体 (GM<sub>1</sub>, GD<sub>1a</sub>) が出現し、重症化することが多い。



LPS ≙ ガングリオシド

〔先行感染病原体〕

- C. jejuni
- CMV
- EB virus
- mycoplasma pneumoniae
- Haemophilus influenzae

〔治療〕

- 単純血漿交換
- 免疫グロブリン静注療法
- 副腎皮質ステロイド有効性な

○ インフルエンザレセプター

1941年 George Hirst は奇妙な現象を観察した。

ニワトリ赤血球 + influenza virus = 凝集 at 4°C

凝集 at 37°C = 解離、再び凝集しない

① 赤血球にはウイルスの特異的なレセプターが存在すること。



1. レセプターは宿主細胞の〔 〕(ノイラミン酸誘導体の総称)
2. 〔 〕はほぼ全ての組織の細胞表面にある。
3. では、なぜ influenza virus は呼吸器のみ感染するのか?

② ウイルス自身が レセプター破壊酵素を持つこと。



○ HA の開裂と病原性

influenza virus が感染性を持つためには、トリプシン様プロテアーゼで

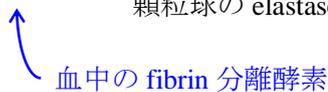


と開裂されなければならない。(開裂により HA<sub>2</sub> の疎水性領域が露出する)

a) 気道粘膜上皮細胞の tryptase clara

b) plasmin  $\xrightarrow{\text{顆粒球の elastase}}$  miniplasmin + kringle

(miniplasmin は細胞膜に結合、分解酵素として働く)

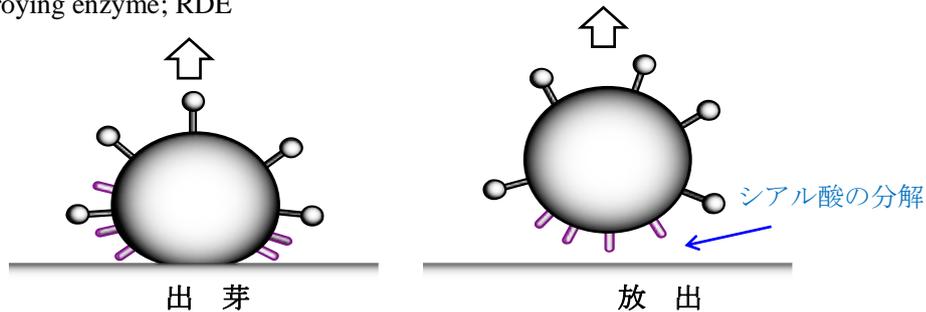


○ neuraminidase; NA

neuraminidase は動物、植物、〔 〕等に広く存在する。

〔 〕の培養液にも含まれていることが分かっている。

receptor destroying enzyme; RDE



neuraminidase inhibitor

ザナミビル (吸入薬) zanamivir

オセルタミビル oseltamivir

ペラミビル (注射薬) peramivir

ラニナミビル (吸入薬) laninamivir

} 36 時間以内に投与

〔症状の改善〕

投与群 70 時間

プラセボ 93 時間

オセルタミビル

ザナミビル

H1N1(ソ連かぜ)

95%以上耐性

国内 (0.7%耐性) 中国分離株 (69%耐性)

H3N2(ホンコンかぜ)

耐性無し (2010 1株耐性)

感受性

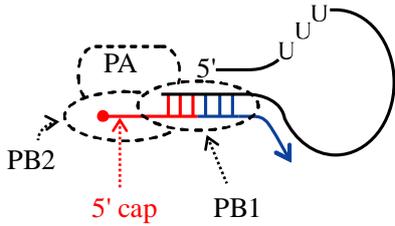
H1N1pdm

散発的な耐性

感受性

バロキサビル (内服) Baloxavir (cap dependent endonuclease inhibitor)

○ mRNA transcription 核内



PB1: polymerase 本体

PB2: cap 認識部位。cap の切断は PA が関わる

PA: cap 依存性エンドヌクレアーゼ

1. M1-nucleoprotein (NA)複合体より M1 が脱離
2. virus RNA は NP によって核へ移動
3. 核内で mRNA ならびに vRNA の複製
4. NS1 により宿主 RNA のポリ A 付加阻害、スプライシング阻害、核外輸送阻害
5. 新生 M1 が核内に移行し、ウイルス RNA 合成が停止
6. NS2 により M1-NP 複合体の核から細胞質への輸送
7. ウイルス粒子形成

○ antigenic drift 抗原連続変異

HA 分子は〔 〕 変異を起こしやすい。

このことによりアミノ酸置換が起こり、抗原決定基が変化する。

○ antigenic shift 抗原不連続変異

ヒトインフルエンザウイルス } 変異を起こしやすい。  
 トリインフルエンザ } 変異を起こしやすい。  
 〔 ブタに感染 → (genetic reassortment) 〕

アジア型からホンコン型への変異は

トリ型 HA

NA + 残り 5 分節をヒト H1N1 → H2N2 (アジア型) 1957年  
 PB1

トリ型 HA

PB1 + 残り 6 分節をヒト H2N2 → H3N2 (ホンコン型) 1968年

○ ヒト型およびトリ型 HA と糖鎖

ヒト型 HA (H3) Leu-Ser-Ser

糖鎖末端の(α2 → 3)結合のシアル酸を認識

トリ型 HA (H5) Glu-Ser-Gly

糖鎖末端の(α2 → 6)結合のシアル酸を認識



○ **human parainfluenza virus**

1 年中認められるが、〔 〕に多発する。いわゆる“風邪”。  
〔 〕歳までに大半が感染を受ける。稀ではあるが、croup を発症させる 1 型、2 型は croup-associated virus と呼ばれ、患児は 1~2 歳児が多い。

真性クループ … ジフテリア 少数例の理由から、真性・仮性の区別の意義は、少なくなっている。

仮性クループ … 主にウイルスによる

クループとは  
喉頭気管支炎 laryngotracheobronchitis [laringoutreikioubranjkáitis] のことで喉頭気管支狭窄により犬吠様咳嗽を特徴とする症候群。  
不安などの心理的要因が、ウイルス感染に加わって病状に関与していることが報告されている。患者に不安を与える言動は慎む。

○ **mumps virus** 流行性耳下腺炎

経気道的感染 → 粘膜上皮で増殖 → 頸部リンパ節で増殖 → ウイルス血症 viremia → 全身

ほとんど全ての組織器官が侵襲される。

不顕性感染は 1/3。潜伏期平均 18 日。

〔 〕歳までに 90% 以上抗体陽性。

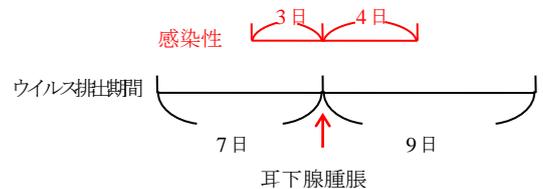
ワクチンによる無菌性髄膜炎は、2,000 人に 1 人 (0.05%) ワクチン接種後 2 週~4 週間後

自然感染による無菌性髄膜炎は、2.95%

思春期以後の男性の 20% で睾丸炎 (片側性ほとんど)

肺炎 4%

内耳性難聴 (内耳有毛細胞の障害) 1/200~1/1,000



○ **Hendra virus** 1994 年

オーストラリア 2 1 頭のウマの出血性肺炎 → 1 4 頭死亡 → ヒトに感染、2 名中 1 名死亡

○ **Nipa virus** 1998 年

マレーシア 養豚場のブタの肺炎 → ヒト脳炎で 1 0 0 名以上死亡

○ **RS virus** 潜伏期 2~3 日

乳児の冬風邪。生後〔 〕以下の乳児は重症化する。

生後数ヶ月の〔 〕の約半数、

〔 〕の全症例の 1/4 を占める。

ヒト化抗 RS 抗体が治療用に認可されている (palivizumab: 商品名シナジス)

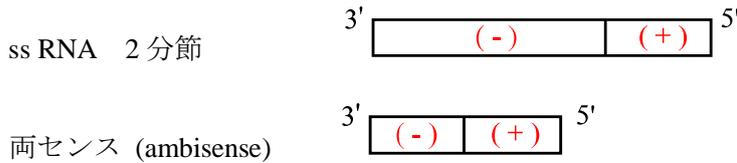


◎ 出血熱

○ Arenaviridae アレナウイルス科

arena = 砂

↳細胞のリボソーム



新世界と旧世界の2つの亜群に分かれる。

**新世界**

- [ ) アルゼンチン出血熱
- [ ) ベネズエラ出血熱
- [ ) ボリビア出血熱
- [ ) ブラジル出血熱

**旧世界**

- [ ) リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
- [ ) ラッサ熱

ボリビアにおいて出血熱患者よりチャパレウイルス **Chapare virus** が分離され、1種病原体に追加された

旧世界の新しいアレナウイルス：2008年ザンビアで発症し、南アフリカで治療を受けていた女性より **Lujo virus** が分離された

○ ラッサ熱

1969年1月 ナイジェリア **Lassa**

69歳の伝道所看護婦ローラ・ワイン死亡。

血液サンプルはエール大学ジョルディ・カザルス(**Jordi Casals**)に送られた。

6月カザルス感染。

ラッサ熱から生還したりリー・ピンネオ看護婦の血漿500mlを輸注後回復。

抗血清は出血疾患の初期のみ有効と考えられている。

**Lassa virus** は西アフリカの **Mastomys** という家周性のネズミが保有している (0~81%)。

その尿、糞便中のウイルスによりヒトは感染する。

西アフリカには抗体陽性者が存在 (地域によるが、陽性率は 8~52%)、毎年10万人が感染し、20%が発病。その内5~15%が死亡している。よって1,000~3,000人/年が死亡。

ヒトからヒトへの感染も起こりうるが、効率は悪い。

現在シエラレオーネの病院で院内感染はない。

**[治療薬]**

**Ribavirin (C型肝炎治療薬)**

発病 6日以内に投与すると死亡率は 5%

7日以降は 26%

予防投与も行われている。

○ リンパ球性脈絡髄膜炎 lymphocytic choriomeningitis

世界中、特にヨーロッパと南北アメリカのハツカネズミによる。通常無症候。発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感を伴う。インフルエンザ様症状。通常予後は良い。

○ ボリビア出血熱 Bolivian hemorrhagic fever

小児科医ロン・マッケンジー(R. B. Mackenzie)は公衆衛生学を学び、ボリビアで栄養学調査を行う予定であった。ボリビア政府は、調査は許可するが、その前に北東部で流行している黒チフスを調べてほしいと要請。新米のウイルス学者カール・ジョンソン(K. M. Johnson)と共に黒チフス調査に乗り出した。

1963年7月3日 マッケンジーが感染、そしてジョンソンも感染。ジョンソンはこの感染症の終末をよく理解していた。

① 消化管等の粘膜出血の後のショック死。

② 手指の振戦などの神経症状の後の痙攣死。

2度の危篤に陥ったがジョンソンは回復、このウイルスを保持している野生動物の探索に取り掛かった。

期待していたダニや昆虫からウイルスは分離されなかったが、この地域に棲息しているネズミ Calomys がこのウイルス Machupo virus を保持していることが分かった。

ジョンソンは町を2手に分けた。一方はネズミ捕りを仕掛けてネズミを駆除し、もう一方はそのままとした。結果は明白であった。ネズミを駆除した地域からは患者の発生が止まった。

この時の流行では約3,000名の住民中、637名が罹患し、113名が死亡した。

○ まとめ ○●○○

自然宿主は齧歯類で糞尿にウイルスを排出。

回復患者のウイルス排出期間をモニタリングすること。

電解質等患者体液の管理により生存率は高まる。

ヒトからヒトへの感染は、血液もしくは体液を介する。

回復患者からの抗血清は感染初期ならば有効と考えられている。

## ○ Filoviridae フィロウイルス科

マイナス RNA 鎖 (一本鎖) エンベロープを有する。

長さは時に 10 μm にも及び、filo = thread-like の名称の所以となる。直径は 80 nm

### ○ エボラ出血熱 Ebola hemorrhagic fever

1976 年 スーダン 284 人が発症 致命率 53 % (Sudan ebolavirus)

1976 年 ザイール 318 人が発症 280 人死亡 (致命率 88 %) (Zaire ebolavirus)

この内、病院スタッフ 17 人中 13 名が罹患、11 名死亡。

1935 年ザイールのヤンブクにヤンブク教会が建てられ、

1976 年当時、120 のベットを有し、6,000 ~ 12,000 人/月の外来患者を診察していた。

毎朝 5 本のシリンジと 5 本の針を開け、温水ですすいで使い回していた。

#### [症状]

2 ~ 19 日の潜伏期の後、発熱 (39 °C 以上)、頭痛、倦怠感、筋肉痛、咽頭痛などで発症。5 ~ 6 病日には皮膚、消化管出血が起こり始め、重症例では大量の下血を伴う。多くは 9 日以内にショック症状を呈して死亡する。エボラに特有の症状はない。

#### [治療]

回復期患者血漿の輸注も過去に行われたが、中和抗体を含まず無効と考えられている。最近ワクチンが開発され、サルを用いた試験が行われている。

#### [その他のフィロウイルス]

1989 年 フィリピンから米国に搬入されたカニクイザルから

Reston ebolavirus 分離 … ヒトには無症候であった。

1994 年 西アフリカ チンパンジーより女性学者が感染

Cote d'Ivoire ebolavirus 分離 … ヒトは軽度の熱性疾患となる。

2008 年 ウガンダで 37 名死亡。新種の Bundibugyo (ブンディブギョ) ebolavirus が分離、命名された

致死率 116 名中 39 名死亡、34%

### ○ マールブルグ病 Marburgvirus disease (Lake victoria marburgvirus)

1967 年 ウガンダから輸入されたアフリカミドリザルの腎細胞

初代培養をしていた実験技術者が

ドイツのマールブルグ

ユーゴスラビアのベオグラード

} の 2 ヶ所で同時期に発症

31 名中 7 名 (23 %) が死亡した。

2004 ~ 2005 年アンゴラでは 374 名中 329 名死亡 (88%)

### ○ まとめ ○●○○

エボラ、マールブルグ共に宿主野生動物はオオコウモリが想定されている。

B 型肝炎ウイルスに対する処理と同じ処理ができれば院内感染は生じない。

## ○ Bunyaviridae ブニヤウイルス科

300 種以上のウイルス種からなり、5 つの属（ヒト病原性のあるものは4つ）に分かれている。

L, M, S の3つの分節に分かれたマイナス鎖 RNA を持つ。

フレボウイルスはプラス領域とマイナス領域からなる ambisense RNA を持つ。

ハンタウイルス属を除き、昆虫ベクターにより媒介される。

ハンタウイルス属は齧歯類の糞尿を経気道的に吸い込むことにより感染。

### Hantavirus ハンタウイルス属

- ハンターウイルス型 **Hantaan\* virus** 中国、朝鮮半島 \* Hantaan … 川の名前  
1950 - 1952 年の朝鮮戦争に際して約 2,000 人の兵士が罹患、腎症候性出血熱 **hemorrhagic fever with renal syndrome: HFRS** で致命率 6.6 % であった。  
中国では毎年 10 万人以上の患者が発生している（致命率 5 ~ 15 %）。
- ドブラバ型 **Dobrava virus**  
東欧で数百人/年（致命率 5 ~ 10 %）
- ソウルウイルス型 **Seoul virus** 世界中  
我国では 1960 ~ 1970 年に大阪梅田地区で発生、119 人中 2 人死亡。  
実験用ラットから感染（126 人）の事例もある。致命率 1 %。
- プーマラウイルス型 **Puumala virus** 北欧  
1930 年代から流行性腎炎の報告があり、Puumala virus が分離された。  
軽症で死亡例はほとんどない。
- 肺症候性ハンタウイルス **Hantavirus pulmonary syndrome: HPS** アメリカ大陸  
1993 年 突如米国で発生した。Sin Nombre virus が分離され、南北アメリカ大陸に広く分布していることが分った。致命率は 40 %。

### ○ まとめ ○●○○

ハンタウイルスは **ネズミ** に終生持続感染している。

臨床症状は、腎症候性出血熱型 (Hantaan virus, Dobrava virus, Seoul virus, Puumala virus 他 2 種) と肺症候性型 (Sin Nombre virus、他 8 種) の 2 つに分かれる。

腎症候性出血熱型 **HFRS** ; 発熱、低血圧、乏尿、タンパク尿、血尿 等

肺 症 候 型 **HPS** ; 発熱、低血圧、呼吸困難（肺水腫）、消化器症状 等

リバビリンは **HFRS** に有効性が示されているが、**HPS** に対しては顕著な有効性は示されていない

## Nairovirus ナイロウイルス属

### ○ クリミア・コンゴ出血熱 Crimean-Congo hemorrhagic fever; CCHF

1944–45年 クリミア地方の熱性疾患と1956年アフリカ・コンゴの熱性疾患が同一のウイルスであることが明らかとなり、CCHFウイルスに名称が統一された。

#### [感染経路]

- ① 感染マダニに咬まれる。マダニ → マダニ へ垂直伝播する。
- ② 感染者の血液や吐物などに接触する。
- ③ 感染動物との接触。野生動物の他にウシ、ヤギ、ウサギ、ヒツジ等  
↳ 新疆ウイグル地区では60%が抗体陽性であった。

#### [症状]

潜伏期は2–9日。発熱、頭痛、筋肉痛に次いで、四肢や体幹の紫斑ならびに消化管出血（⇒胃潰瘍と診断され、開腹されることがある）が出現する。

肝機能不全、腎機能不全を伴う。

致命率は10–40%。

## Phlebovirus フレボウイルス属

### ○ 重症熱性血小板減少症候群 Severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS

SFTSウイルス（2011年）ダニ媒介性の新しいウイルス（4類感染症）

2009年3月～7月にかけて、中国湖北省、河南省の山岳地域で、原因不明の疾患として存在が明らかとなった。我が国では2013年1月に感染患者が報告された。その後の調査で西日本を中心に発生が見られ、中国とは遺伝子解析の結果若干の違いが認められたことから、我が国固有の発生と考えられている。2015年までの届け出では、西日本を中心に161例中41例死亡（致死率25%）であったが、2018年、2019年では178例中死亡は9例、年齢の中央値は75歳。中国での死亡率は10数パーセントと考えられている。第1例目は年齢50歳代女性、第7病日目に大量の下血で死亡。死因を特定する所見無し。

フタトゲチマダニ、キチマダニ、ヒゲナガチマダニ他、で陽性が確認されている。

### ○ リフトバレー熱 Rift valley fever; RVF

東アフリカ・リフトバレー地方のヒツジからRVFウイルスが分離された。

ヒツジやウシに流産を起こさせる疾患として古くから知られていた。

1977年 エジプトで20万人が罹患し、600人が死亡した。

致命率は1%以下。

エジプトの流行では、① 脳炎（軽症で後遺症を残さない）

② 網膜炎（ときに中心部視野欠損）

③ 出血熱 黄疸を伴う場合がある（致命率5–10%）

のいずれかの型をとった。

ウイルスは、カによって媒介される。ホルマリン不活性ワクチンがある。

○ **スナバエ熱 sandfly fever**

地中海沿岸諸国から中東、インドにかけて分布する。

サシチョウバエによって媒介される非致死性の疾患。

発熱と強い倦怠感が2-4日続き、軽快する。

地域住民は小児期に感染して免疫となっている。

**Bunyavirus** **ブニヤウイルス属**

カルフォルニアウイルス群 La Crosse virus

ブニヤムエラウイルス群 Bunyamwera virus

○ **ラ・クロッセウイルス脳炎**

カルフォルニア脳炎よりカルフォルニア脳炎ウイルスが分離されたが、1960年ウィスコンシン州 La Crosse で急性脳炎患者より La Crosse virus が分離されると、従来のカルフォルニア脳炎の大部分はこのウイルスによるものであることがわかってきた。

疫学調査は年間30万人の感染者が夏季に出て、発症は小児の場合1000人に1人、年間平均100人が、ラ・クロッセ脳炎となる。

致死率は1348例中4例；0.3%。

ベクターは **カ** で宿主動物は **リス** である。

## ○ Flaviviridae フラビウイルス科

ブニヤウイルス科、トガウイルス科とともに吸血性の昆虫で媒介されるウイルス群。

ただし、昆虫と関係のないC型肝炎ウイルスが含まれる。

+ 鎖一本鎖 RNA のゲノムを持ち、エンベロープを持つウイルス中一番小さい (40 ~ 50 nm)。

### dengue virus デングウイルス

デングウイルスには、1~4型の4つの血清型がある。

デング熱は { デング熱  
デング出血熱 } の2つの病態を示す。

#### ○ デング熱 dengue fever 潜伏期 3~7 日

50~80%が不顕性感染

ウイルス感染者の大多数は一過性の熱性疾患であるデング熱である。頭痛、発熱、結膜充血、筋肉痛、関節痛を伴い、発疹が発症3-6日後(解熱時期)より胸部、体幹から始まり、四肢、顔面へ広がる。発疹は見られない場合もある。血小板減少が認められ、白血球数減少も半数で見られる。

1週間~10日程度で症状は消失し、回復する。

致命率は0.1%以下。

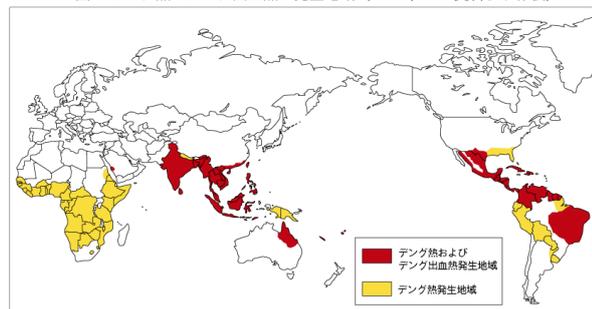
#### ○ デング出血熱

デング熱として発症し、平熱に戻りかけた時期に血漿漏出と出血傾向を主な症状とする重篤な病状を示すことがあり、デング出血熱と呼ばれる。

東南アジアの3~5歳の小児に多くみられる。

皮膚、消化管からの出血がひどく、致命率は5-10%。

図1. デング熱・デング出血熱の発症地域 (WHO, CDC資料より作製)



### Zika virus ジカウイルス 潜伏期 3~12 日

ウガンダのジカ森林のアカゲザルより分離された。

ヤブ蚊、ネッタイシマカ などによって媒介される。

デング熱より症状は一般に軽い。

80%が不顕性感染といわれている。

#### [症状]

斑状丘疹性発疹、関節痛・関節炎、結膜充

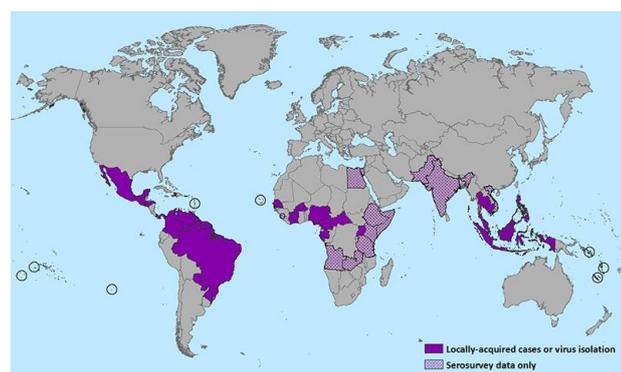
血が半数以上の症例に認められ、筋肉痛・頭痛 (45%)、後眼窩痛 (39%) というものであった。その他にめまい、下痢、腹痛、嘔吐、便秘、食欲不振などをきたす場合もある。

ブラジルでは妊婦がジカウイルスに感染することで胎児が感染し、小頭症児が多発している。胎児が小頭症と確認された妊婦の羊水からジカウイルス RNA が検出され、小頭症で死亡した新生児の脳の病理組織からもウイルスが検出されている。ジカ熱そのもので健康な成人が死に至ることは稀であるが、基礎疾患があり免疫力が低下している場合は死に至ることもある。ギラン・バレー症候群との関連が明らかになっている。4類

感染症

(国立感染症研究所ホームページより)

ジカウイルス感染症の症例が報告された地域



**Japanese encephalitis virus 日本脳炎ウイルス** 潜伏期 6~16 日

日本脳炎 近年、10 人/年以下の発生、一方アジア全体では、3-4 万人の患者が発生。

**〔症状〕**

{ } 40 °C 以上  
{ } 頭痛、悪心、嘔吐、特に項部硬直  
{ } 痙攣、不随運動、運動麻痺  
発症率は { } であるが、発症者の { } が死亡  
{ } が後遺症となる。

コガタアカイエカ と ブタ (増幅動物) でサイクルを形成している。

日本脳炎ワクチンによる急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis: ADEM

日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルスともヒトやウマは終末宿主で血液のウイルス量は高くない

**West Nile virus 潜伏期 2~14 日 (多くは 2~6 日)**

1937 年 ウガンダのウエストナイル地方で分離された。

1999 年 ニューヨーク市周辺で 62 人の感染が確認され 7 名が死亡した。

**〔症状〕 ウエストナイル熱**

発熱、頭痛、筋肉痛、嘔吐、約半数で猩紅熱様発疹、リンパ節腫脹を呈する。

感染者の 80 % は不顕性感染で、残り 20 % が発症する。

感染者の 1 % 以下が重症化、脳炎、髄膜炎となる。

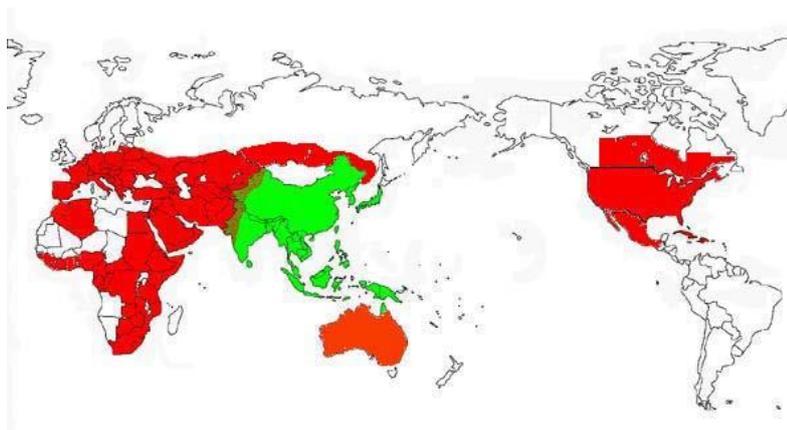
鳥 の体内で増幅し、カ によって媒介される。

表. 米国におけるウエストナイルウイルスの活動域の拡大

年度	流行地域	確認感染者数
1999 年	4 州	62 例
2000 年	12 州	18 例
2001 年	26 州	42 例
2002 年	41 州	3,873 例 (死亡 246 例)

(2002 年 12 月 31 日現在)

図. ウエストナイルウイルスの分布地域 (日本脳炎ウイルスの分布地域との比較)



ウエストナイルウイルスの分布地域 (赤)、  
日本脳炎ウイルスの分布地域 (緑)  
インド西部は、両方が分布する地域である。  
オーストラリア (オレンジ色) のクンジ  
ンウイルスは、遺伝子解析上は、ウエスト  
ナイルウイルスと考えられる。メキシコは、  
2002 年に感染馬が確認された。

国立感染症研究所感染症情報ホームページ(<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/WNVHomepage/WN.html#2003news>)より

## yellow fever virus 黄熱ウイルス 潜伏期 3~6 日

黄熱は数百年前に奴隸船に乗って新世界へ渡った。

都市型と森林型に区別される。

都市型； ヒト ~ ヒトへ **ネッタイシマカ** によって媒介される。

森林型； **サル ~ カ ~ サル** のサイクルで流行する。

### [症状]

軽症例；発熱、頭痛、吐気などで発症後 1-3 日で改善をみる。

重症例；古典的 3 徴候は黄疸、

致命率は、20%。 出血（鼻出血、歯肉出血、消化管・子宮出血）、  
蛋白尿（腎炎でさらに乏尿、無尿となる）である。

[予防] 1937 年 Theiler により開発された 17D ワクチンがある。1 回の接種で 10 年間効果あり。

## Hepatitis C virus (へパシウイルス属) 潜伏期 6~8 週間

初感染後、急性肝炎を発症する割合は少ない。また、初感染者の 20~30%はウイルスが排除される。残りの 70%程が慢性肝炎に移行する。約 20 年の経過の後、慢性肝炎者の 30~40%が肝硬変となり、肝硬変の 7%が毎年肝がんに移行すると考えられている。我が国の肝がんの 8 割が C 型肝炎由来である。我が国では、遺伝子型の 1b 型が 70~85%、2a 型が 10~15%、2b 型が 5%を占める。

### 母子感染

妊婦が HCV RNA 陽性の場合、母子感染率は約 10%である。感染児は生後 0~3 ヶ月の間に HCV RNA 陽性となるが、母子感染児の約 30%は 3 歳までに HCV RNA 陰性となるので、3 歳までは治療を行わない。

帝王切開により感染率は低下するが、帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過を勘案すると、帝王切開は適応とは考えられない

母乳による感染率の上昇は観察されないため、母乳は原則禁止しない。ただし、他人の子供には与えない。

### [治療]

IFN ベース治療を推奨しない (2017. 12)。

プロテアーゼ阻害剤 (グレカプレビル glecaprevir GLE) と NS5A 複製複合体阻害剤 (ピブレンタスビル pibrentasvir PIB) の合剤(マヴィレット配合錠)が全てのゲノタイプに使用可能。

かつては PEG-IFN  $\alpha$  と ribavirin の 48 週投与を行い、治療終了後 6 ヶ月間 HCV RNA が陰性であることをウイルス学的著功 **sustained virological response: SVR** と言った。

ゲノタイプ 1b 型はインターフェロン単剤治療に抵抗性であったが、PEG-IFN  $\alpha$  と ribavirin 療法により 50%がウイルス RNA 陰性となった。2 剤併用療法により、2 型は 90%がウイルス RNA 陰性となった。難治性の 1b 型に対して 2 剤に加えてプロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル Telaprevir、シメプレビル Simeprevir) を加えた 3 剤併用療法となり、さらに近年、ウイルス機能に直接作用する薬剤を **Direct Acting Antivirals (DAAs)** と称し、プロテアーゼ阻害剤、ウイルスゲノム複製複合体形成阻害剤、RNA 依存性ポリメラーゼ活性阻害剤が開発された。

2015 年 9 月、genotype1 型に対してソホスブビル Sofosbuvir (RNA 依存性ポリメラーゼ活性阻害剤)とレジパスビル Ledipasvir (ウイルスゲノム複製複合体形成阻害剤)が第 1 推奨となった。

## ◆Prion (proteinaceous infectious particle) disease

遅発性ウイルス感染症 slow virus infection

┌ 非通常性ウイルス unconventional virus  
└ 既知ウイルス

不溶性かつタンパク分解酵素抵抗性の異常型であるプリオンタンパク質の中樞神経組織への沈着に基づく致死性の神経変性疾患。

病気を動物に伝達することが可能

→伝達性海綿状脳症 transmissible spongiform encephalopathy : TSE

○Scrapie scrape:体を擦りつける 1700年代よりヨーロッパで知られる。

ヒツジの母親より子ヒツジが感染を受け2-5年で発病。

発病すると1ヶ月～半年で死亡する。

○Kuru

パプア・ニューギニアのフォア族の160の村落(人口35000人)の1%が毎年発病していたと言われている。食人習慣があった。この習慣の廃止により発生はなくなった。

Gajdusek はチンパンジーに患者脳組織を接種、発症させることに成功した。

○プリオン仮説

1982年 Prusiner Prion protein: PrP が感染因子の本体。PrP は253アミノ酸からなり、N末の22アミノ酸がシグナルペプチドとして除去され、C末も20アミノ酸が除去されて、約210アミノ酸となりC末にGPIアンカーが付加され細胞膜に結合する。Cellular PrP (PrP<sup>C</sup>)の立体構造が変化して異常型プリオン蛋白 (PrP<sup>Sc</sup>: Scはscrapieを意味する)となる。

○Creutzfeldt-Jakob disease: CJD

世界中で患者が散発的に発生する初老期痴呆症。年間人口100万人に1人。60歳代に発症のピークがあり、発症後1-2年で死亡する。家族性に発生するGerstmann-Sträussler-Scheinker disease(GSS),致死性家族性不眠症 fatal familial insomnia(FFI)があるが本質的にはCJDと同じ。

特発性(孤発性) sporadic CJD 76.6% (1999-2015)

遺伝性 GSS FFI fCJD 18.6%

獲得性 kuru variant CJD iatronic CJD 3.5%

特発性、遺伝性など疫学上の分類の違いに関わらず、PrP<sup>Sc</sup>の組織は感染性を持つ

完全不活化 3%SDS 100°C5分

不完全不活化 { 1M NaOH 1hr 以上  
(0.1%以下) { 134°C 18分以上