

生後 12 時間以内 HB immunoglobulin; HBIG と HBV ワクチン投与 (2013 年 10 月了承)

1 ヶ月目 HBV ワクチン

↓

6 ヶ月目に追加 HBV ワクチン

9 ヶ月～12 ヶ月目 HBs 抗原/HBs 抗体検査

Rhinovirus A, B, C (種) rhinos = ギリシャ語で鼻 Rhinovirus 属から **Enterovirus 属** となった。

鼻かぜ … かぜの 50% 100 以上の血清型がある。初秋と晩春

鼻分泌物 → ドアノブ → 人 … 間接接触感染

Parechovirus 属 かつての Echovirus 22, 23 から Parechovirus 1, 2 (– Parechovirus A) となった。

Parechovirus 3 は筋痛症より分離。胃腸炎、呼吸器症状を呈する。成人の 95% が抗体陽性

Hepatovirus 属 潜伏期 2~6 週間 Hepatitis A virus (– Hepatovirus A)

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

Aichivirus A (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 (**Caliciviridae**) 科 calix = 杯 ラテン語 (ここまでが **Picornavirales** 目)

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

○ ステラウイルス (**Stellavirales**) 目

アストロウイルス (Astroviridae) 科 マムアストロウイルス (**Mamastrovirus**) 属

急性胃腸炎ウイルス 割合は多くない 主に幼児

マムアストロウイルス 1 (**Mamastrovirus 1**)

○ レオウイルス (**Reovirales**) 目 (2 本鎖 RNA ウイルス: dsRNA ウイルス)

セドレオウイルス (Sedoreoviridae) 科 respiratory enteric orphan virus

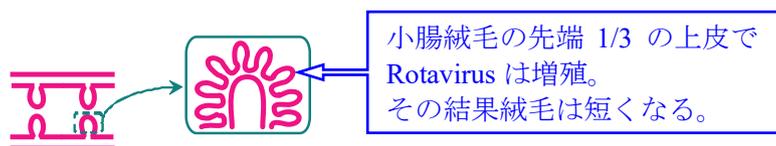
ロタウイルス (Rotavirus) 属 **Rotavirus A, B, C** rota = 車輪

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



腸管毒素：非構造タンパク NSP4 (ウイルスで始めての enterotoxin)

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)

(ここから MERS CoV まで +鎖 RNA 一本鎖 RNA ウイルス)

○ マルテリウイルス (Martellivirales) 目

トガウイルス (Togaviridae) 科

アルファウイルス (Alphavirus) 属 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 *Chikungunya 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。

○ ヘペリウイルス (Heperivirales) 目 マトナウイルス (Matonaviridae) 科

ルビウイルス (Rubivirus) 属 潜伏期 14 日~21 日

風疹ウイルス *Rubella virus - Rubivirus rubellae*

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*

○ ニドウイルス (Nidovirales) 目

コロナウイルス (Coronaviridae) 科

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**

Duvinacovirus 亜属

冬から春にかけてのかぜのウイルスの 1 つ。 *Alphacoronavirus* 属の *Human coronavirus 229E*、

Human coronavirus NL63、 Betacoronavirus 属の Human coronavirus HKU1 がある。

Setracoviru 亜属

Embecovirus 亜属

SARS; severe acute respiratory syndrome Betacoronavirus 属

Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 1: SARS-CoV-1 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 °C 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 2023 年 5 月 8 日より指定感染症から 5 類に移行

Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: SARS-CoV-2

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-CoV-2 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 Betacoronavirus 属

Middle East respiratory syndrome-related coronavirus: MERS CoV 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）。

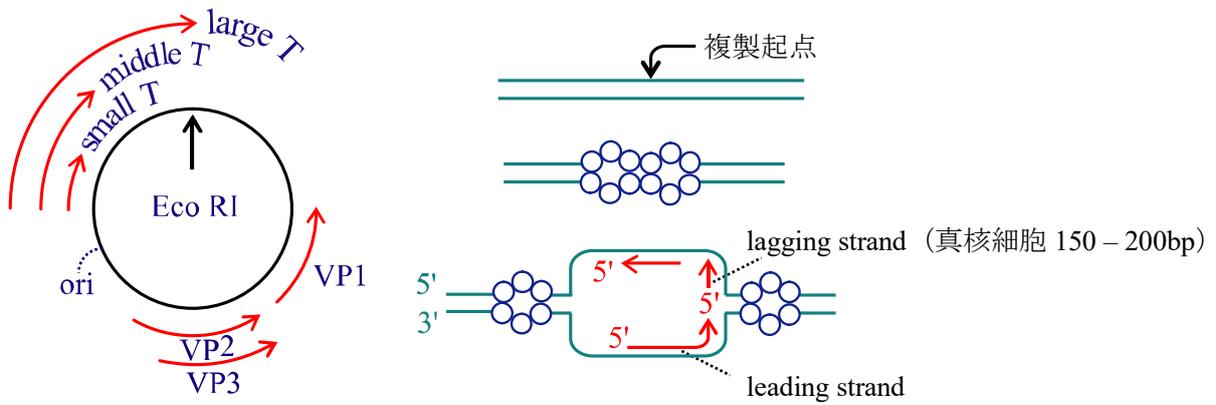
◎ ウイルス発癌

○ ヒトがんウイルス

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

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

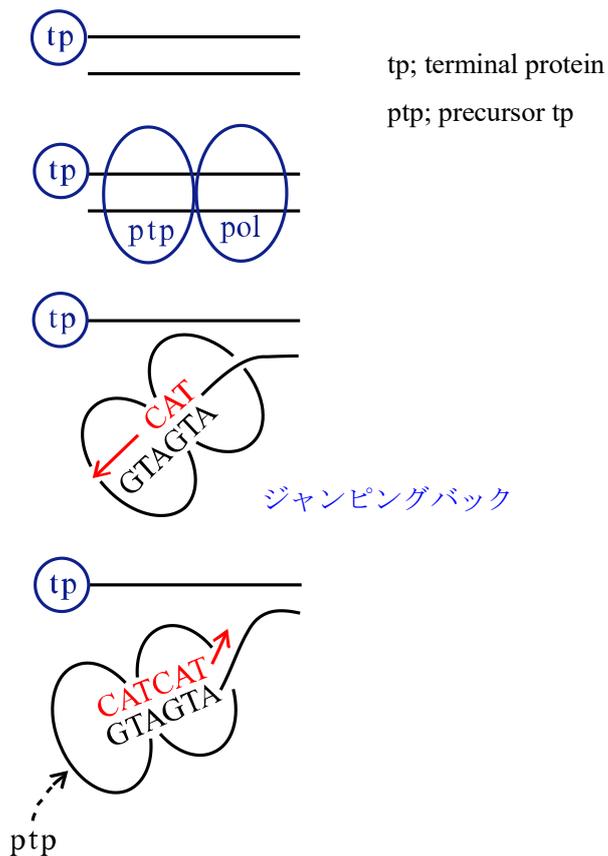
ゲノム DNA 複製前に発現する遺伝子を **初期遺伝子 early gene**
 後に発現する遺伝子を **後期遺伝子 late gene**
T ; tumor antigen



○ 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

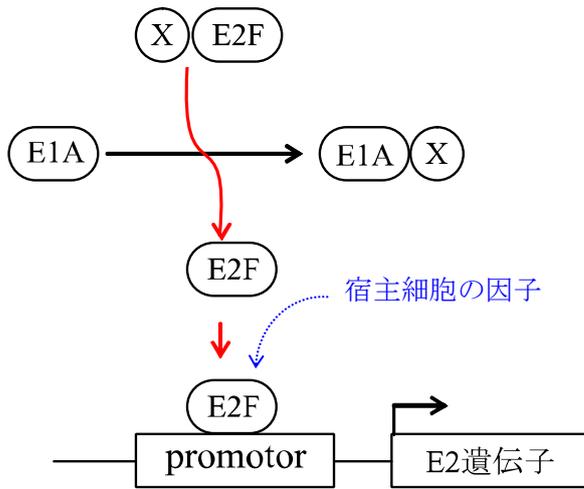
○ tumor suppressor gene

- 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

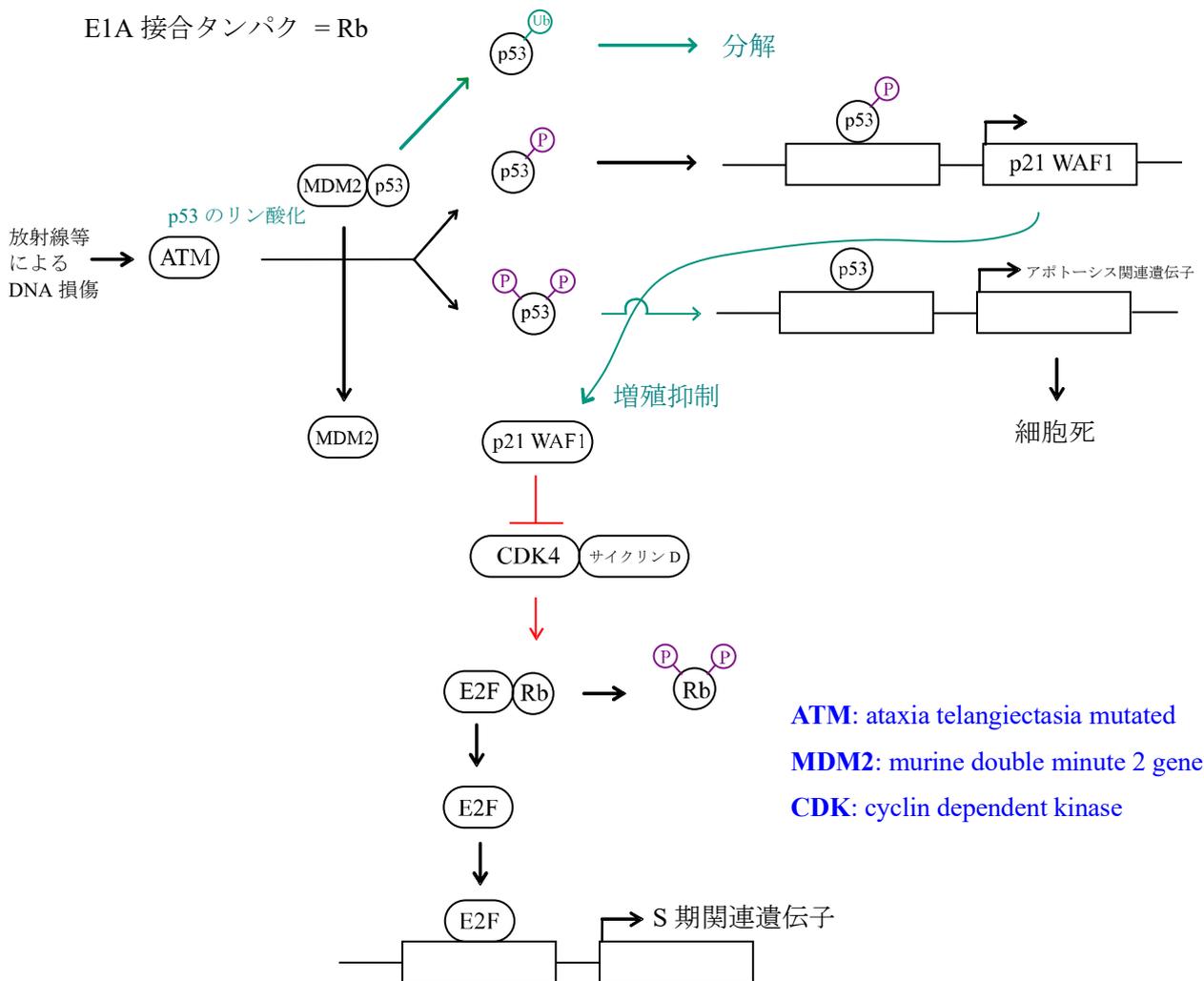
○ Adenovirus E1A と E1B

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

◎ オルテルウイルス (*Ortervirales*) 目
レトロウイルス (*Retroviridae*) 科
reverse transcriptase を持つ RNA ウイルス

Orthoretrovirinae 亜科

Deltaretrovirus 属 (*ATLV*)

Human T cell leukemia virus 1, 2 : HTLV-I, HTLV-II

(-*Primate T-lymphotropic virus 1, 2*)

Lentivirus 属

Human immunodeficiency virus : HIV



高月清 (1930~2021) 日沼頼夫 (1925~2015) 三好勇夫

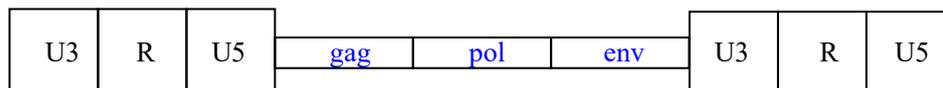
[**Adult T cell leukemia; ATL** の特徴]

- ① 白血病細胞は [] T 細胞
 - ② [] の形が分葉または切れ込みのある形を示し、ちょうど花のように見える。(flower cell)
 - ③ [] 血症
 - ④ adult T cell leukemia antigen; []
 - ⑤ 白血病細胞の [] が組込まれている。
- 予後 : 50 % が半年、残りも 2 年以内に死亡

[**HTLV- I の感染ルート**]

- ① [] 中のリンパ球を介して 60 % 以上 (感染の確率は 20 %とされている)
- ② [] を通して、 4~6 %
- ③ 夫から妻への性行為で、 20 %
- ④ 輸血 (1986 年 献血のスクリーニングにより解消)

[**HTLV- I 遺伝子**]



gag: group specific 抗原 ; 核抗原

pol: polymerase 逆転写酵素

env: envelope protein

U3 – R – U5 を long terminal repeat; LTR と呼ぶ

U3 : 3' 末端に unique な配列

R : repeat

U5 : 5' 末端に unique な配列

[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

5×10^9 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

5×10^8 の内、ウイルス産生可能 5×10^7 (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 0.24×10^{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)

→ 1.4×10^6 個 $CD45RO^-$ T 細胞 (半減期 22 週間)
メモリー

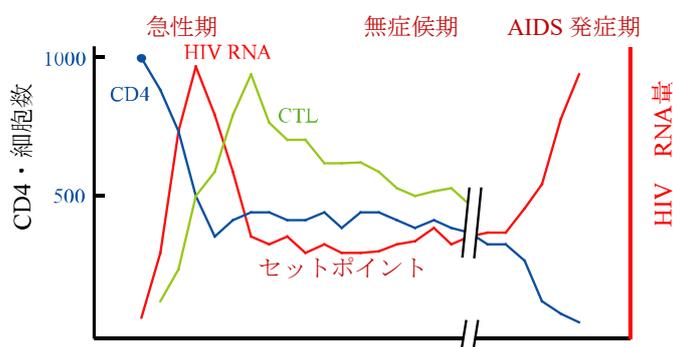
→ 脳 (血液脳関門) で薬剤が届かない

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

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

NRTI	作用機序	{		}
	副作用	{		}
	副作用機序	{		}

NNRTI	作用機序	{		}
	副作用	{		}

PI	作用機序	{		}
	副作用	{		}

INSTI	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

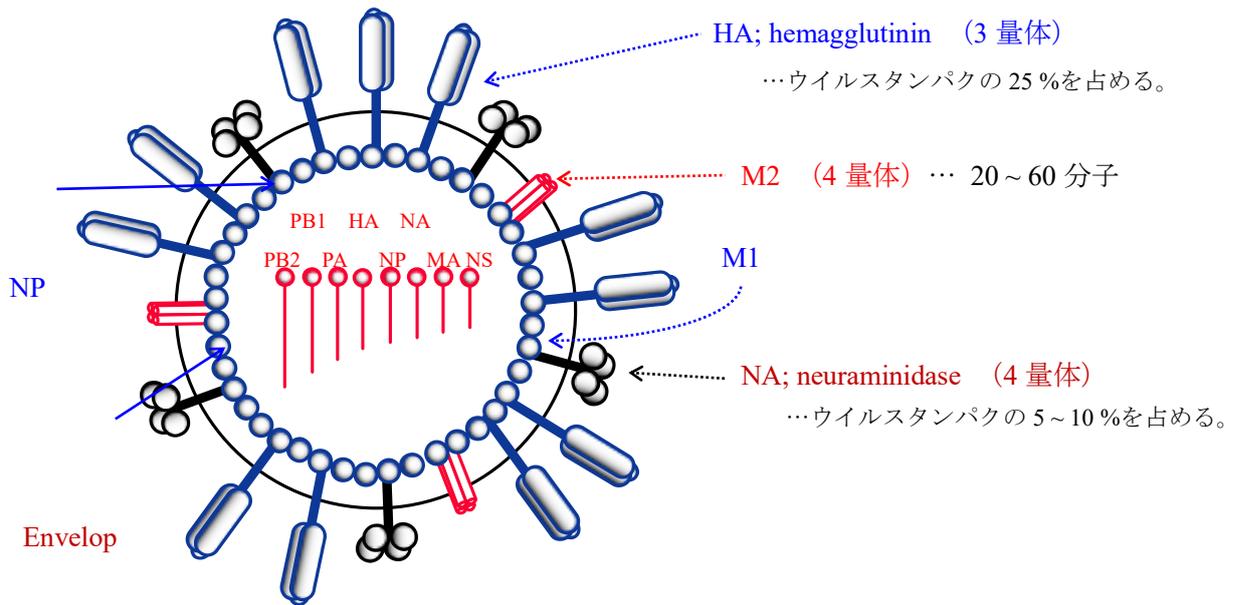
(ここインフルエンザウイルスからラクトスウイルスまで マイナス鎖 RNA 一本鎖 RNA ウイルス)

◎ アルティクラウイルス (Articulavirales) 目

オルソミクソウイルス (Orthomyxoviridae) 科

- *Alphainfluenzavirus* 属 Influenza A virus—*Alphainfluenzavirus influenzae*
- *Betainfluenzavirus* 属 Influenza B virus—*Betainfluenzavirus influenzae*
- *Gammmainfluenzavirus* 属 Influenza C virus—*Gammmainfluenzavirus influenzae*
- *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 → * ソ連かぜ 1977
H1N1

* 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。 1557 例 (死亡 605 例 : 39%) 2017.7 まで
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

[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℃)。

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
アリアル酢酸系 (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メチルプレドニゾロン・パルス療 |
| | 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 | | |

法

- ワクチンによる Guillain-Barré syndrome の発生

弛緩性の運動麻痺

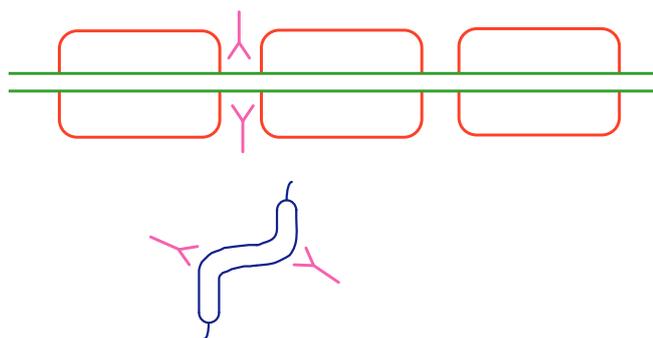
* 急性脱髄型

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 (GM₁, GD_{1a}) 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。

↳ “neuraminidase; NA”の項へ

○ 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 HA₂ 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)

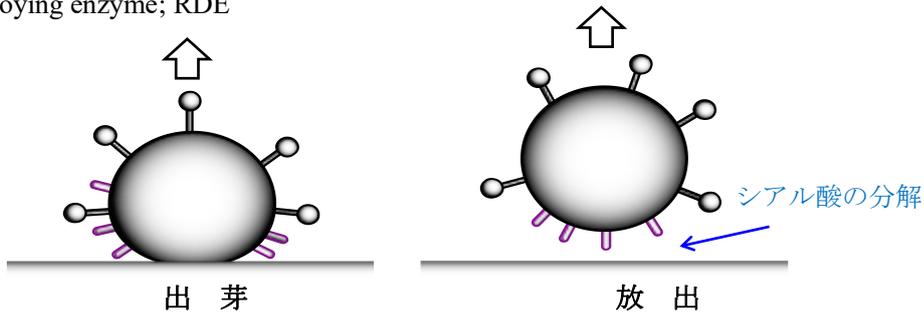
↑
血中の fibrin 分離酵素

○ 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

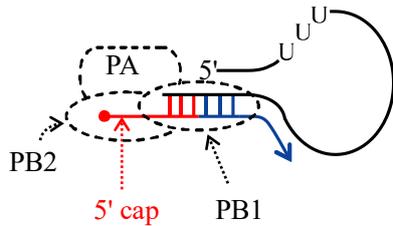
H1N1pdm

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 }
 トリインフルエンザ } 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) ^{226 - 227 - 228} 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) ^{222 - 223 - 224} 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 [laringoutreikioubranjkaitis] 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。

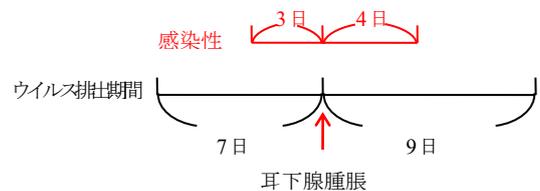
ワクチンによる無菌性髄膜炎は、2,000 人に 1 人 (0.05%) ワクチン接種後 2 週~4 週間後

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

○ **Nipah 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。

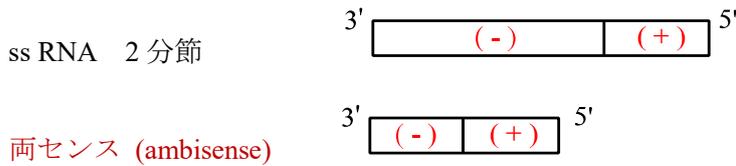
生後数ヶ月の〔 〕の約半数、

〔 〕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

- ブニヤウイルス (*Bunyavirales*) 目
- アレナウイルス (*Arenaviridae*) 科 arena = 砂
- マムアレナウイルス (*Mammarenavirus*) 属 ↳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

[Junin virus – <i>Mammarenavirus juninense</i>]	アルゼンチン出血熱
[Guanarito – <i>Mammarenavirus guanaritoense</i>]	ベネズエラ出血熱
[Machupo virus – <i>Mammarenavirus machupoense</i>]	ボリビア出血熱
[Sabia virus – <i>Mammarenavirus brazilense</i>]	ブラジル出血熱

旧世界

[Lymphocytic choriomeningitis virus]	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
[Lassa virus]	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* (- *Mammarenavirus chapareense*) 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* (- *Mammarenavirus lujoense*) が分離された

- ラッサ熱 (- *Mammarenavirus lassaense*)

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リリー・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。

[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: LCM

LCM virus (- *Mammarenavirus choriomeningitidis*)

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 (- *Mammarenavirus machupoense*)

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。