

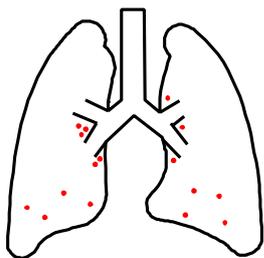
## 7. 感染経路

① 飛沫核感染 → 肺下葉 初期感染巣形成  $\xrightarrow{\text{リンパ行性}}$  所属リンパ節腫脹 [ ]

初期変化群 primary complex

→ 石灰沈着を伴って治癒

(一次結核症)



細胞性免疫が不十分だと → 初感染結核症 primary tuberculosis

リンパ行性

→ 頸部リンパ節腫脹、胸膜炎

血行性

→ 髄膜炎、腎結核、胃結核、粟粒結核

(肺門リンパ節→縦隔リンパ節→静脈角)

→ 腫脹した肺門リンパ節が気管内に破れる → 管内性散布

結核症の 80% が肺結核、残りが肺外結核症

## ② 既感染発病 (二次結核症) postprimary tuberculosis

初感染病巣 → 治癒  $\xrightarrow{\text{数年 ~ 数十年}}$  再燃 (内因性再燃 endogenous reinfection)

病巣は肺後上部 (S1, S2, S6) に多い。

〔原因〕

糖尿病、加齢、副腎ステロイドホルモン、免疫抑制剤の投与、栄養失調、人工透析、じん肺 等

## ③ 感染病巣の進行過程

初感染巣 → マクロファージによる結核菌の貪食  $\begin{cases} \rightarrow \text{殺菌} \\ \rightarrow \text{マクロファージの破壊} \end{cases}$

マクロファージの破壊は  $\begin{matrix} \text{☹} \\ \text{☹} \\ \text{☹} \end{matrix}$  滲出性病巣となる → 凝固壊死化 (乾酪化 caseation : 下図)  
(結核菌の増殖)

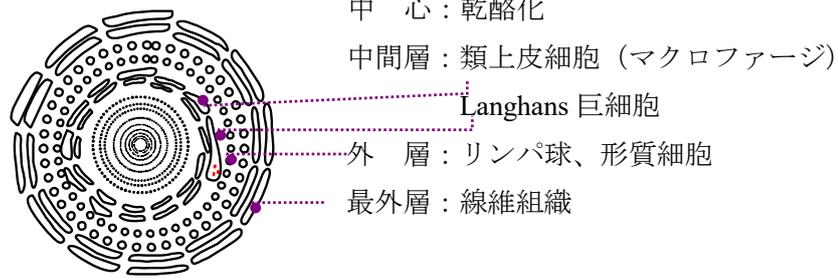
凝固壊死化は

病巣周辺 [ ] による包囲 → [ ] 沈着となる

→ 乾酪化層の経気管支的排出 → 空洞 (残存すれば開放性治癒)

→ 乾酪化層を残したまま閉鎖 → 閉鎖性治癒 (癒痕性治癒)

↑  
0.5  
↓  
2.3 mm



中 心 : 乾酪化

中間層 : 類上皮細胞 (マクロファージ)

Langhans 巨細胞

外 層 : リンパ球、形質細胞

最外層 : 線維組織

## 8. 治療

- 結核の治療は 2~4 剤の併用治療を行う。

結核の耐性獲得は遺伝子（結核菌染色体）の突然変異である。

rifampicin  $10^{-5}$  RFP

isoniazid  $10^{-6}$  INH

streptomycin  $10^{-3}$  SM

この 3 剤同時耐性菌は、 $10^{-5} \times 10^{-6} \times 10^{-3} = 10^{-14}$  で  $10^{14}$  個の結核菌がないと生まれない。

結核空洞中  $10^8$  個 結核菌

体全体  $10^{12}$  個 結核菌 が存在する。

発展途上国では、SM  $10^{-1}$

EB  $10^{-1}$  ethambutol

従って、発展途上国では 3 剤に加えて、pyrazinamide; PZA を用いた 4 剤併用治療を 2 ヶ月、その後 PZA（肝障害の副作用が強い）を除いた 3 剤に移す。

- 結核菌は、2 分裂するのに 15 時間かかるので 1 日に何回も投薬しても無駄。

1 日 1 回投与が推奨されている。

結核のコロニ中には

① 活発に増殖する菌 … 全ての抗結核薬が有効。

② 半休止菌 … RFP, PZA のみ有効。

③ 休止菌が混在 … どの抗結核薬も無効。

RFP 開発以前は、数年の治療にもかかわらず、再発が頻繁に起った。

- 治療の実際

喀痰塗抹検査陽性 (A) もしくは (B)

喀痰塗抹検査陰性 (A), (B), (C) の何れか

日本結核病学会治療委員会の提言

(C) 法を削除

結核を疑って抗結核薬を試験的に用いることは禁忌。

- DOTS; directly observed treatment, short course

WHO は、喀痰塗抹陽性例の 85 % 以上を治療させることが結核の減少に必須と指摘。

2002 年 我国の喀痰塗抹陽性者治癒率は 78.7 %.

塗抹陽性患者は原則として入院。

強力な化学療法で、2 ヶ月で約 80 % が塗抹陰性化。→ 退院

退院後服薬継続が困難と判断される場合、退院の延長か DOTS の導入を考慮する。

再治療の結核患者は、治療経験の豊富な結核専門機関に任せたほうが良い。

## 9. 診断

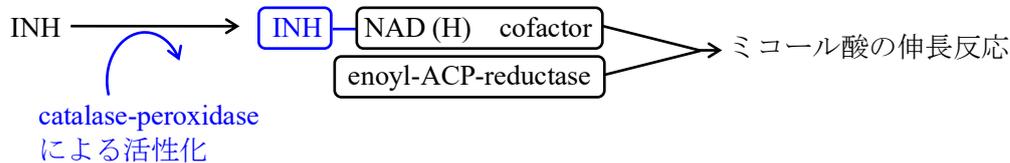
結核菌は、非常在菌なので塗抹染色で1匹でも検出されれば確定診断となる。

プレパラート上の数を数え、Gaffky 号で表示する。

Gaffky 5 号は5匹（一つの視野）と覚える。

## 10. 抗結核薬

### ○ INH



NAD (H) cofactor に INH が結合することによって、NAD (H) cofactor の機能を障害。

薬剤耐性化は catalase-peroxidase の欠失変異か enoyl-ACP-reductase の mutation

#### 〔副作用〕

肝機能障害、末梢神経障害（ビタミン B6 投与で改善）

### ○ RFP

結核菌の DNA dependent RNA polymerase の  $\beta$  鎖に結合。

RNA 合成の開始を阻害

〔副作用〕：消化器症状、肝障害、アレルギー性のショック症状（稀に血小板減少）

### ○ PZA

PZA  $\xrightarrow{\text{ピラジジン酸}}$  5-ヒドロキシピラジジン酸（殺菌作用を有する）



ピラジナミダーゼ（結核菌の）

薬剤耐性化はピラジナミダーゼの欠失変異

#### 〔副作用〕

肝機能障害

### ○ EB

アラビノガラクトサン と リポアラビノマンナン の重合阻害

#### 〔副作用〕

薬剤耐性化は重合に働くランビノシルトランスフェラーゼの mutation

視神経障害

### ○ CS サイクロセリン アラニンと構造が類似。L-Ala から D-Ala の変換阻害

#### 〔副作用〕

D-Ala + D-Ala から D-Ala-D-Ala の変換阻害

精神障害（異常行動、自殺）

### ○ SM

SM 耐性は 30S リボソームの 16S rRNA の変異

### ○ デラマニド 40 年ぶりの新抗結核薬 使用するためには製薬会社の主催するプログラムに登録が必要

**Delamanid**

ミコール酸の生合成を抑制 多剤耐性結核に適応

## 11. 潜在性結核感染症

化学予防（下記の潜在性結核感染症の規定により、化学予防の概念はなくなった）

日本では保健診療で投薬を「予防」として行うことを認めない建前から、結核の化学予防は方便として「初感染結核」に対する治療のためとして「結核患者」として登録した。しかし、結核登録の統計上は別扱いすることとなった。

1957年 幼児  
 1975年 16歳未満  
 1989年 30歳未満 まで **初**拡大

INH 単独治療 6ヶ月または9ヶ月 **発病を 50~60% 減少させる。**

INH の副作用が発現した場合、RFP 単独療法を行う。

**潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI)** の届出 (2007年4月1日改正)

**2類感染症である結核は患者（疑似症患者を含む）および無症候病原体保有者（ただし治療を必要としないものは除）を直ちに届けなければならない。**

潜在性結核感染症とは明らかな臨床的症狀も細菌学的陽性所見や画像上の結核を示唆する所見もないが、結核に感染している疾患という概念である。

疑似症患者：非結核性抗酸菌症が疑われるために直ちに治療には踏み切ることまでは決めていない患者。希なケースと考えられている

[ LTBI の治療 ] INH 単剤 6ヶ月または9ヶ月服用 (RFP の4ヶ月または6ヶ月服用)

利点、上記のように発症を抑制する。

欠点、高齢者は肝障害の発生率が高くなる。服薬中断があると効果が得られないばかりか、耐性菌の発生につながる。

## 12. 「patient's delay」と「doctor's delay」

### 事例1

平成 11 年 2 月 A 医院 (感冒)  
 平成 11 年 3 月 B 病院 (気管支喘息)  
 C 病院 アレルギー科  
 ↓  
 3ヶ月治療  
 気管支鏡検査で発見、  
 ガフキー7号

### 事例2

高校 1 年 5 月 咳、痰  
 6 月 V 病院  
 8 月 菌未確認のまま抗結核薬投与  
 9 月 治療中断 **↳ 8週間後 培養陽性**  
 翌年 3 月 W 病院 受診、治療  
 5 月 中断  
 9 月 同級生に結核  
 発病 2年後 母親、菌陰性の結核  
 発病 3年後 12月 咳、発熱  
 発病 4年後 7月 Y 病院 消化器科 入院  
 7月 28日 結核治療開始  
 7月 30日 Z 病院転院、ガフキー10号  
 10月 酸素なしで歩行可能に

### 13. 接触者検診

感染症法第 15 条で積極的疫学調査を規定。調査対象者に「必要な調査に協力するよう努めなければならない」という努力義務規定がある。この調査には、個人情報保護法等に基づく情報の利用制限の適用除外規定が適用される。

### 14. Interferon-gamma release assays (QuantiFERON-TB-Gold, T-spot)

結核菌と BCG は 99.95%同じ。結核菌特異抗原の利用は困難と考えられたが、特異抗原が発見された。

結核菌特異的抗原 (ESAT-6, CFP-10, TB7.7) : 検出感度 約 90%、特異度 100%

- ・ 6 歳未満には補助的に用いる。
- ・ 結核患者と接触がある場合、最終接触後 8 週以上経過後に検査実施。

### 15. 病原体管理

結核菌の中で多剤耐性結核菌は三種病原体に規定されているため、所有に際して 7 日以内に厚生労働大臣に届けることになっているが、主に医療機関または検査機関が業務に伴い所持することになった場合で滅菌・譲渡するまでの間、所持する場合等は届出を要しない、とされている。所持に際しては帳簿を備え必要事項を記載する。輸送に際しては公安委員会 (警察) に届出を行い、運搬証明書の交付を受ける必要がある。

#### ○ 非結核性抗酸菌 nontuberculous mycobacteria

非定型 → 非結核性へ

我国では *M. avium* complex: MAC (*M. avium* と *M. intracellulare*) が 80% 以上。*M. kansasii* と *M. abscessus* で 10%。

健常人からも分離される *M. avium* と *M. intracellulare* は QuantiFERON 陰性、多くは肺疾患。 *M. kansasii*、*M. marinum* などは QuantiFERON 陽性

#### [治療]

*avium* complex の陰性化率は 50~60%。

3 剤もしくは 4 剤併用で 1 年。一般に困難。

*M. kansasii* は、ほとんど治癒する。

avium complex

clarithromycin : CAM  
rifampicin : RFP  
ethambutol : EB

+

amikacin :AMK or SM

M.kansasii

isoniazid : INH  
RFP  
EB

○ ハンセン病 Hansen's disease (らい leprosy)

らい菌 Mycobacterium leprae が起炎菌。

らい予防法の廃止により

1996年4月 厚生省により「らい病」の名称は用いられなくなった。

2007年 日本の患者数 日本人1人、 外国人10人

インド 137,685人、ブラジル 39,125人、インドネシア 17,723人

〔病型〕

少菌型 paucibacillary: PB レプロミン反応

類結核型 tuberculoid type: T型 +

細胞性免疫優性、菌は少なく予後良好

境界群 borderline group: B群 中間型

多菌型 multibacillary: MB

らい腫型 lepromatous type: L型 -

菌は多数

〔レプロミン反応〕 現在診断には用いられていない

らい菌を煮沸滅菌したものを0.5%石炭酸加生理食塩水に調整。この0.1mlを皮内に注射。

早期反応 (Fernandez 反応) 48時間後 → 発赤、遅延型アレルギー反応

晩期反応 (光田反応) 2~3週間後 → 硬結、肉芽腫反応

〔診断〕

① [ ] 障害を伴った皮疹を認める。

② [ ] 神経の肥厚があり、その支配領域に知覚または運動障害を認める。

③ 病巣から抗酸菌の菌体を検出できる。

以上の3項目中1つでも認められれば、Hansen病を疑う。

日本は病理組織所見を加え、4項目としている

〔治療〕

Rifampicin

diamino-diphenyl-sulfone; DDS

clofazimine :CLF

の3剤併用療法

半年または1年の内服

INHは無効

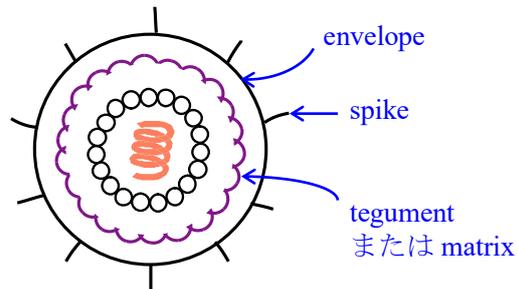
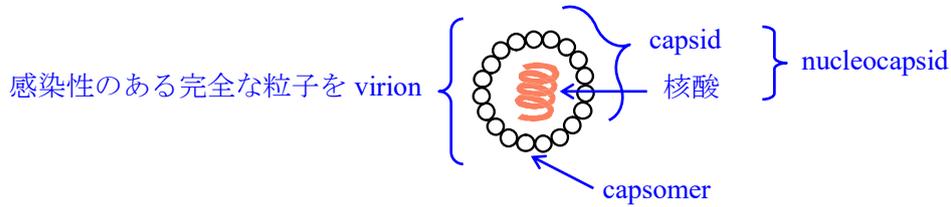
患者を診察したときは、日本ハンセン病協会に連絡してほしい。

保険適応疾患となった。

◇ ウイルス学総論 ◇

【ウイルスの特性】

- 1) { }
- 2) { }
- 3) { }
- 4) { }
- 5) { }



3個のヌクレオチド（トリプレット）〔分子量約1000〕が1個のアミノ酸（分子量100）に対応するので、ウイルス核酸は1/10の分子量のタンパクしか作れないことになる。ウイルス粒子は約25%の核酸と50~90%のタンパクを保持するが、これを説明するためには、同一タンパクを数多く作って、それらがサブユニット構造を取り、粒子を形成すれば可能となる。

サブユニットは相互に等価な位置関係を取ると最も安定であり、そのためにはサブユニットは対称構造を取る。立方対称もしくは、らせん対称を取ることが推定された。

## 【ウイルスの分類】

ウイルスには 16S リボソーム RNA はないのでウイルス種全体の分子系統樹は書けない。

### ウイルスの起源

ウイルスは生命発生初期の RNA ワールドから出てきたと言うより、原核、真核生物から断片的に派生したのではないかと考えられている。

International committee on Taxonomy of Viruses

国際微生物学会連合会の中の国際ウイルス分類委員会;ICTVによってウイルスの分類と命名は行われる。ただしウイルス名は正式名より通称名が多く用いられる場合がある。

かつて認められる目(order)は1つのみ (モノネガウイルス目: 共通点は1本鎖マイナス非分節 RNA) だったが、分類の見直しが継続的に行われ (例えば、パピローマウイルスにはツアハウゼン目が創設された) 2022年時点で72の目が承認されている。本講義ノートは2022年 ICTV リリースの分類に基づいている。一方、ウイルス研究では正式名より一般名が使用されることが多い。正式名はイタリックで記載し、一般名はイタリックにしない。(例: Epstein-Barr virus – *Lymphocryptovirus humangamma4* )

(“A virus species is a polythetic class of viruses that constitutes a replicating lineage and occupies a particular ecological niche”)

- RNA ウイルスは1ヌクレオチドにつき 1/1000 の確率で変異が起きる。
- DNA ウイルスでは  $10^{-9}$  ~  $10^{-10}$  とされている。

↓

このことから、宿主1個体において擬似種 quasispecies が HIV, HCV では存在する。



$10^{-4}$  の確率で起こるので、ゲノム 10 kb が1回 replication すると1個の変異を生じる。

## 【ウイルスは核酸の形状によって大きく分けられる】

### a) DNA ウイルス

全ての DNA ウイルスは1個のゲノムのみ保有し、パルボウイルスを除き、2本鎖である。ヘパドナウイルス(HBV)の環状 DNA は一部分だけが2本鎖である。

### b) RNA ウイルス

大部分の RNA ウイルスは1個のゲノムを持つが、分節化したゲノムを持つものもある。レオウイルスを除き、1本鎖である。

(	ds DNA ウイルス	(	ds RNA ウイルス
	ss DNA ウイルス		ss (-) RNA ウイルス
	ds DNA ウイルス (RT)		ss (+) RNA ウイルス (RT)

【ウイルスが細胞に感染したら】

- \* 溶解感染 lytic infection  
細胞変性効果 cytopathic effect; CPE
- \* 持続感染 persistent infection … 出芽によって増えるウイルス  
潜伏感染 latent infection
- \* がん化 transformation

【ウイルスが個体に感染したら】

- \* 急性ウイルス感染 acute viral infection
  - ┌ 顕性感染 apparent infection
  - └ 不顕性感染 inapparent infection
- \* 持続ウイルス感染 persistent viral infection
  - ┌ 潜伏感染 latent infection
    - 単純ヘルペスウイルス、EB ウイルス
  - ┌ 慢性感染 chronic infection
    - B 型、C 型肝炎ウイルス、HTLV- I → がん化
  - ┌ 遅発性感染 slow infection
    - 麻疹ウイルス、  
↳ 亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis
    - JC ウイルス  
↳ 進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy

【ウイルスは特定の細胞、または組織に感染する】

吸着 attachment とウイルスのレセプター  
吸着 ≠ 感染  
侵入 penetration ≠ 感染  
複製増殖後 → virion 放出されて = 感染

## 【ウイルスの複製 replication】

a) DNA ウイルス → 主に複製は核内

	<u>DNA 合成</u>	<u>転写</u>
ポリオマウイルス	宿主 DNA ポリメラーゼ	宿主 RNA ポリメラーゼ II
ヘルペスウイルス	ウイルス由来 DNA ポリメラーゼ	〃
アデノウイルス	ウイルス由来 DNA ポリメラーゼ	〃
<u>ポックスウイルス</u>	ウイルス由来 DNA ポリメラーゼ	ウイルス由来 RNA ポリメラーゼ

↳ 細胞質内で複製

b) DNA 複製には primer が必要である。

DNA ポリメラーゼは RNA の短い primer から延長する形で DNA を合成する。

DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  の 4 つのサブユニットの 1 つが primase である。

\* ポリオマウイルス large T antigen が helicase として働き、2 重らせんをほどく。

(パポバ)



replication protein A, DNA polymerase  $\alpha$  が結合 → DNA 合成

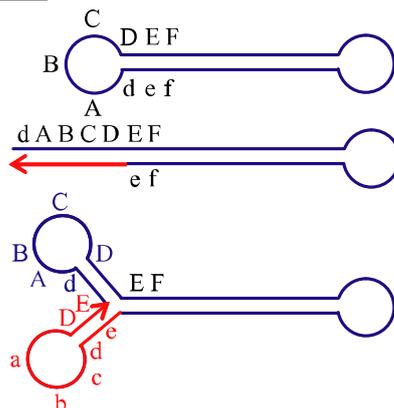
\* アデノウイルス 5' 末の terminal protein が primer として働く。

\* ヘルペスウイルス ウイルス由来の helicase-primase を持つ。

↳ DNA 合成のための酵素の大部分を持つことは、増殖しない神経での複製を可能とする。

\* パルボウイルス 3' 末のヘアピン構造を primer とする。

\* ポックスウイルス パルボと同様に DNA 合成すると考えられている。



c) RNA ウイルス → 主に複製は細胞質

宿主は RNA 依存性 RNA polymerase を持たない。

RNA ウイルスはゲノムに RNA 依存性 RNA polymerase を code している。

\* ピコルナウイルス (1 本鎖(+))



分離した RNA を細胞に導入すると、感染性 virion を産生する。

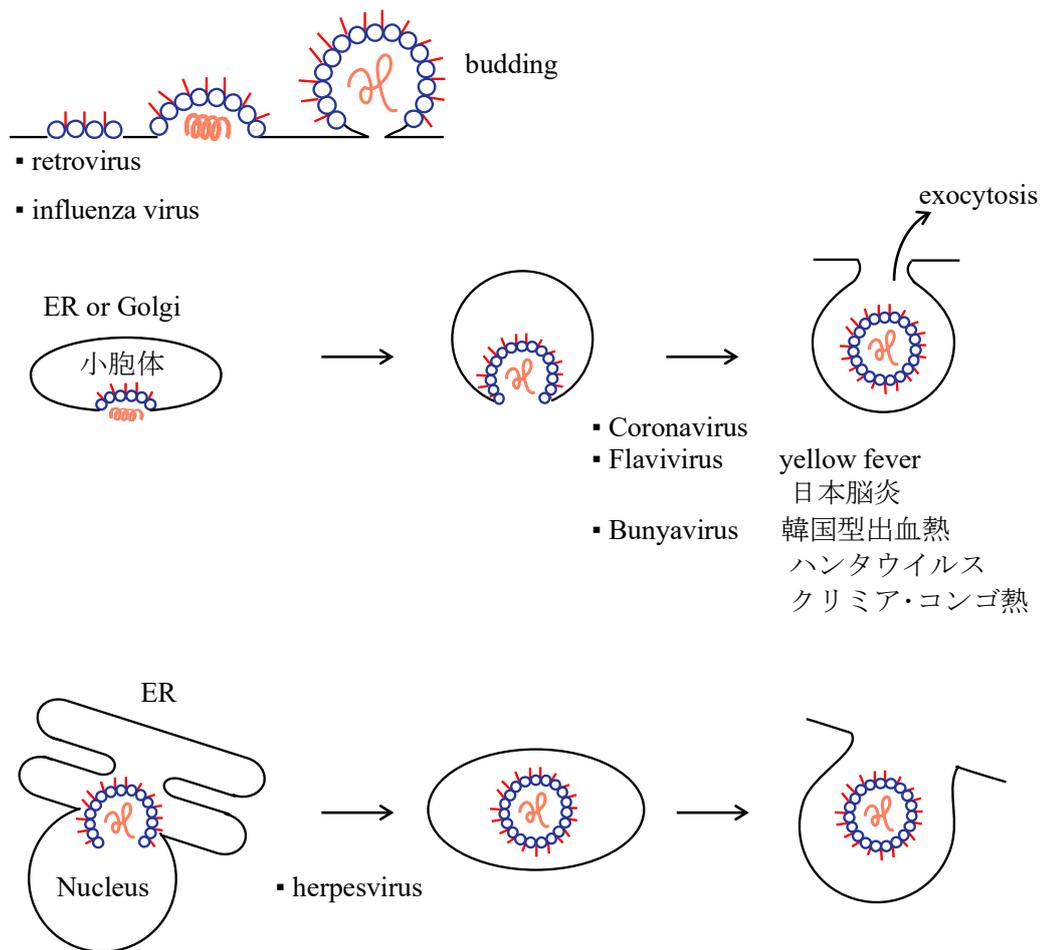
\* 水疱性口内炎ウイルス [ラブドウイルス科] (1 本鎖(-))



いかにして複製するのか。

**【assembly and release】**

エンベロープを持たないウイルスの大部分は細胞質、または核内に蓄積し、細胞が溶解する時に、はじめて放出される。

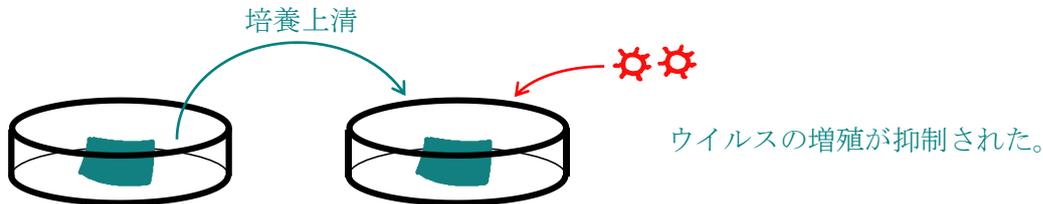


## ◆ 干渉 interference ◆

1957年 Isaacs と Lindenmann

(1954年 長野・小島 virus inhibiting factor)

ニワトリ漿尿膜片に不活性化インフルエンザウイルスを接種するとその培養液中に同種または関連のないウイルスの増殖を抑制する活性が見出された。それを **interferon** と名づけた。



あるウイルスの増殖が先に感染した他のウイルスにより阻止されることを**ウイルス干渉現象**という。そして干渉現象の Key 分子は **interferon** である。今日、**interferon** は**抗ウイルス作用**に必須の役割を果たすことが分かっている。

【干渉のメカニズム】 獲得免疫系は関与していないことが条件

- 1) **interferon** の産生
- 2) ウイルスレセプターの破壊
- 3) 代謝経路の変化による他のウイルス増殖の阻害

【同種間干渉現象】 homologous interference

欠陥干渉粒子 defective interfering particle

インフルエンザの場合によく見られる。von Magnus 現象という。

【異種間干渉現象】 heterologous interference

生ワクチン接種時に問題となる。

【**interferon** を誘導する物質】

ウイルスのみならず、細菌、原生動物、マイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどの感染により誘導される。



菌体成分

(LPS、ペプチドグリカン、フラジェリンなど)



ウイルス

(二本鎖 RNA、一本鎖 RNA など)

【**interferon** を産生する細胞は何か】

interferon  $\alpha$ : ほぼすべてのヒト細胞 } アミノ酸配列で 30% の相同性  
interferon  $\beta$ : ほぼすべてのヒト細胞 }  
interferon  $\gamma$ : T リンパ球、NK 細胞が産生

## Interferon (IFN) 産生の分子メカニズム

○RNA ウイルスによる2つのIFN発現誘導経路

### RNA ウイルスセンサー、RIG-I を介する場合

細胞へのウイルス侵入 → dsRNA (細胞質内) → dsRNAのRIG-Iへの結合 → IRF3活性化(細胞質→核) → IFN $\beta$ , IRF-7発現誘導 → 産生されたIFN $\beta$  → IFN-Rに結合 → IRF-7活性化 → IFN $\alpha$ 発現誘導

### Toll-like receptor 3 : TLR3 を介する場合

ウイルス感染細胞が破壊されてdsRNAが放出された場合

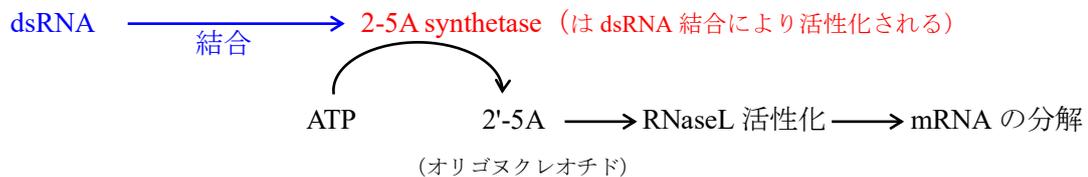
dsRNA (細胞外) → TLR3 (細胞表面のレセプター) → TBK1 → IRF3活性化, IRF-7活性化 → IFN $\alpha$ 発現誘導

○DNA ウイルスによるIFN発現誘導経路 (DNA ウイルスセンサー、cGAS を介する場合)

ウイルス → DNA (細胞質内) → ウイルスDNAのcGAS: (cyclicGMP-AMPsynthase)への結合と活性化 → cyclicGMP-AMP産生 → cyclicGMP-AMPのSTINGへの結合 → TBK1活性化 → IRF3活性化 → IFN $\alpha$ 発現誘導

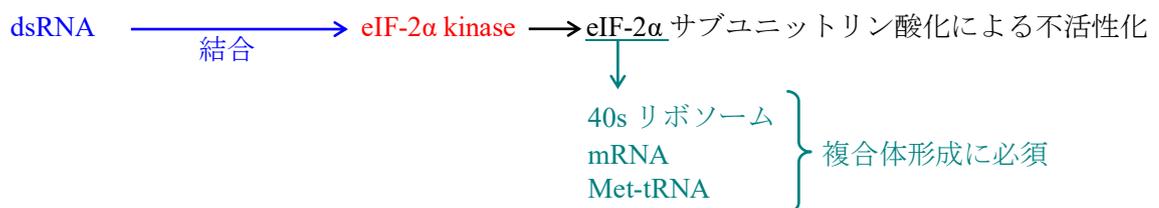
## [interferonによって誘導される酵素と抗ウイルス作用のメカニズム]

### ① オリゴアデニル酸合成酵素 (2'-5' A synthetase)



細胞内微小環境で2'-5' A synthetase 活性が起こることがウイルス mRNA が選択的に分解される理由であるらしい。

### ② P1/ eIF-2 $\alpha$ kinase



### ③ phosphodiesterase

2'-phosphodiesterase → tRNA の CCA 末端の切断

## [ウイルス感染における interferon の役割]

水泡性口内炎ウイルス  
Vesicular stomatitis virus

IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ のレセプター欠失マウスへのウイルス投与実験で、マウスは早期に死亡、IFNがウイルス感染防御に重要であることが示された。このマウス臓器では、ウイルス量の増加がみられた。

◎ ワクチン vaccine

○ 生ワクチン

〔長所〕

- { }
- { }
- { }

〔短所〕

- { }
- { }
- { }
- { }
- { }

**polio vaccine**

acute flaccid paralysis: AFP 急性弛緩性麻痺 (小児麻痺と呼ばれた)

- 1953 inactivated poliomyelitis vaccine; IPV (北欧) Dr. Salk
- 1957 oral poliomyelitis vaccine ; OPV Dr. Sabin

Sabin 株 1 型、2 型、3 型

強毒性 → サル腎由来培養細胞 → 3 型

Li と Schaeffer 分離の弱毒株 → 1 型 安定株

弱毒株 (健康児由来) → 選別 → 2 型

生ワクチンの毒力復帰は 100 万人に 1 人 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis: VAPP)

2012 年 9 月 1 日より不活化ポリオワクチンに切り替えられた。

2012 年 11 月 1 日より 4 種混合ワクチン導入 (DPT+IPV)

WHO 主導 ポリオ根絶計画 (2000 年は 3,500 人/世界)

- 1994 年 南北アメリカ 不顕性感染が大部分である
- 2000 年 西太平洋地区 ので、ワクチン中止の後は?
- 2002 年 ヨーロッパ地区

流行地

- アフリカ地区 (ナイジェリア)
- 東部地中海地区
- 南東アジア地区 (パキスタン、アフガニスタン)

## MMR vaccine

### [measles]

第一世代	1960	発熱、発疹 → 1966 不活化ワクチン接種後 → 生ワクチン
第二世代	1969	ソ連製 (Leningrad-16) (Edo 株だった) 第三世代 1989
		米国製 → Schwarz FF8 (Edo 株由来)
		千葉血清研 → TD97 (Tanabe 株由来)
		阪大微研 → 微研-CAM (Tanabe 株由来)
		発熱 50% (発疹 20%) 発熱 20%
		北里研 → AIK-C (Edo 株由来)

### MMR ワクチン 1989年

measles	北里研	AIK-C 株
mumps	微研	占部株
rubella	武田薬	TO-336 株

mumps による無菌性髄膜炎 (数百名に 1 人) → 930 人に 1 人

同株の欧州製品 (数万人に 1 人)



製造違反判明



1993 年 中止

2006 年 4 月 1 日 MR ワクチン定期接種、2 回 (生後 12~24 ヶ月、5~7 歳未満)

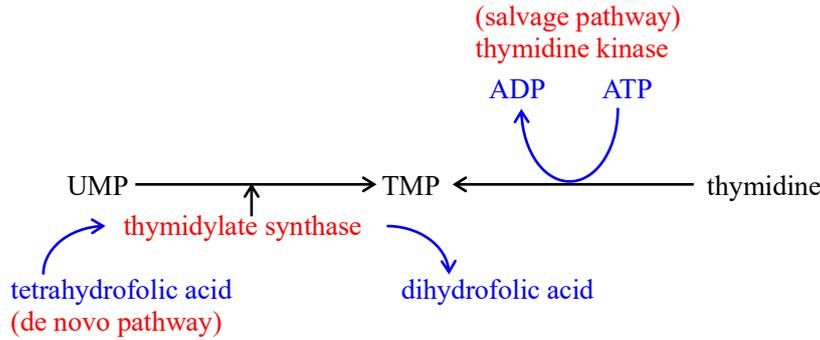
Mumps は任意接種となった

**水痘ワクチン** 定期接種 (2014 年 10 月) 生後 12 ヶ月~36 ヶ月に 2 回 岡株水痘ワクチンは阪大微研の高橋らにより開発された



◎ 化学療法

**Herpes virus**



**acyclovir** 1977年

G. ヒッチングス(George Hitchings)、G. エリオン(Gertrude Elion) 1987年ノーベル賞

9 - (2 - hydroxyethoxymethyl) guanine

HSV-1 (Herpes Simple Virus-1)  
HSV-2 (Herpes Simple Virus-2)  
VZV (Varicella Zoster Virus) } に有効

- ① ウイルス由来 **thymidine kinase** による aciclovir のリン酸化。
- ② ウイルス由来 DNA polymerase は aciclovir を選択的に取込む。
- ③ thymidine kinase をコードしない CMV (Cytomegalvirus) には無効。

B ウイルスにも有効、ただし ganciclovir の方が aciclovir の2倍の活性を持つ

妊婦に対する安全性は確立されていないが (動物で催奇形性)、実際は性器ヘルペスに使用されている。

**Valaciclovir** aciclovir の L-バリン・エステル体 (bioavailability 50%)

VZV に対し aciclovir (bioavailability 15~20%) より有効とされる。

**ganciclovir** 9 - (1, 3 - dihydroxy - 2 - propoxy - methyl) guanine

- ① CMV の重篤な感染症に対して用いられる。(HSV-1, 2にも有効であるが)
- ② ウイルス由来リン酸化転移酵素 (UL97 protein kinase) によりリン酸化される。
- ③ 副作用強い。(造血抑制) → 従って重症例にのみ使用
- ④ 肝移植後のサイトメガロウイルス感染症発症予防

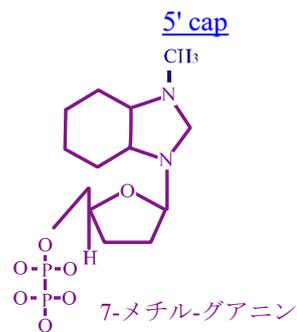
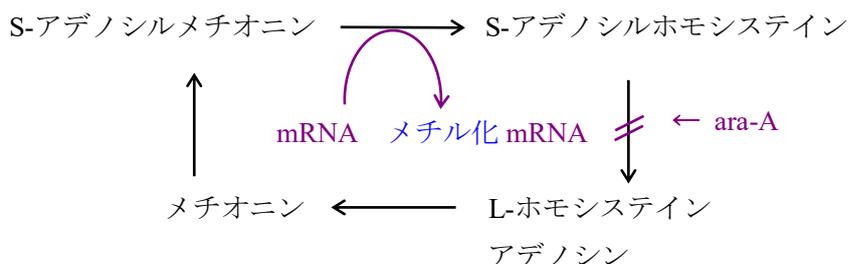
妊婦、授乳婦には禁忌 (動物で催奇形性、遺伝毒性および精子形成不全)

**valganciclovir** ganciclovir の L-バリン・エステル体 (bioavailability 60%)

経口の ganciclovir に代わって用いられる。

**Vidarabine** (ara-A) 9-β-D-arabinofuranosyladenine

第2 選択剤



Ara-A により S-アデノシルホモシステインが蓄積し、フィードバックがかかり、S-アデノシルメチオニン合成が抑制される。また、アデノシンの誘導體としてウイルス DNA polymerase に結合して阻害する。

- ①単純ヘルペス脳炎
- ②免疫抑制患者における帯状疱疹

aciclovir 耐性株に有効。

**foscarnet**

ウイルス由来 DNA polymerase に選択的に結合して抑制する。

腎毒性が強い。内服できない。

適応は AIDS における CMV 網膜炎に点眼剤として使う。

**idoxuridine; I. D. U.** →現在は aciclovir 点眼が主流

単純ヘルペス角膜炎 点眼剤のみ。

ホウ酸と併用しない。ホウ酸が強酸として電離するため。

ウイルス由来 thymidine kinase によりリン酸化される。

**ribavirin**

Hepatitis C virus (PEG-interferon α と併用して)

ただし日本は α-interferon の効きにくい 1b 遺伝子型が 75% を占める。

+鎖 9.5kb の RNA ゲノムを持つ。潜伏期は 6 週～8 週間で、かつ抗体形成が遅いため抗体陽性になるまでに約 3 ヶ月の空白期間が生じる。母子感染、性感染は希と考えられている。

Lassa virus ラッサ熱 [ナイジェリア]

Hanttan virus 腎症候性出血熱

mRNA 5' cap 構造合成系の阻害

RNA 依存性 RNA polymerase の阻害

可逆性の貧血等の毒性あり、動物実験で催奇形性あり (妊婦に使用しない)

## ◎ 遺伝子治療

- 細胞への導入効率
- 発現量
- 発現時間
- 特異的発現

### 【遺伝子治療に用いられた遺伝子】

#### 《retrovirus vector を用いた例》

##### Adenosine deaminase ADA

ADA 欠乏症 SCID の 10~20% を占める

adenosine, deoxyadenosine の蓄積により  
DNA 複製、修復が阻害されて、アポトーシスが誘導される。  
特に、T 細胞が傷害を受けやすい。

##### Interleukin 2 receptor $\gamma$ IL-2R $\gamma$ / $\gamma$ c

X-linked severe combined immunodeficiency (XSCID)

X 連鎖重症複合免疫不全症 SCID の約 50% を占める。

#### 《adenovirus vector を用いた例》

##### p53

##### herpes 由来 thymidine kinase

ganciclovir と組合せて。

##### サイトカイン療法

GM-CSF → がん細胞に導入

### 〔ウイルスベクターの問題点〕

#### 染色体への組込み部位

レトロウイルスの場合

#### 突然変異

HIV vector	21/130 クローン	16 %
MoMLV vector	23/118 クローン	19 %
adenovirus vector	2/37 クローン 12/115 クローン	5.4 % 10.4 %

◎ DNA ウイルス

○ ピッコウイルス(*Piccovirales*)目

パルボウイルス (*Parvoviridae*) 科 *Parvovirinae* 亜科

*Erythroparvovirus* 属

parvus = 小さいの意 20nm 正二十面体

Human parvovirus B19 ( - *Erythroparvovirus primate1* )

伝染性紅斑 erythema infectiosum (りんごほっぺ病) 飛沫感染

赤芽球前駆細胞で増殖 → 赤芽球前駆細胞の破壊 → 非免疫性胎児水腫 (8週 ~ 24週)

関節炎

低形成発作 aplastic crisis

感染 (ボランティア) → 約7日目発熱 (ウイルス血症) → 約10日目抗体産生 → 約17日目発疹・関節症状・手足の浮腫・紫斑を伴うことが有り、発熱と前後し、ウイルス血症により発生すると考えられている。

○ ツアハウゼンウイルス (*Zurhausenvirales*) 目

パピローマウイルス (*Papillomaviridae*) 科

Papilloma

Human papillomavirus ( - *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammmapapillomavirus* その他 )

○ セポリウイルス (*Sepolyvirales*) 目

ポリオーマウイルス (*Polyomaviridae*) 科

*Betapolyomavirus* 属

Polyoma JC virus ( <sup>progressive multifocal leukoencephalopathy</sup> 進行性多巣性白質脳症 ; PML ) ( - *Betapolyomavirus secu hominis* )

BK virus ( 出血性膀胱炎 ) ( - *Betapolyomavirus hominis* )

Simian vacuolating virus (SV40 のこと) ( - *Betapolyomavirus macacae* )

○ ロウウイルス (*Rowavirales*) 目

アデノウイルス (*Adenoviridae*) 科

**Adenovirus** (- *Human mastadenovirus A, B, C, D, E, F, G*) 種

約 51 の血清型 (52 型以降は遺伝子型として定義されている) mast は哺乳類の意

ヒトのアデノイドを切り出してウイルスを分離

\* 風邪 1~7 型

基礎疾患のある乳幼児で 7 型は重篤となる場合がある。

pharyngoconjunctival fever  
\* プール熱 (咽頭結膜熱) 3, 4, 7 型

epidemic keratoconjunctivitis 8 型, 19 型 (19a/64 型),  
\* 流行性角結膜炎・尿道炎 37 型,  
53 型, 54 型, 56 型

diarrhea  
\* 下痢 40 型, 41 型

小児の下痢の 10% rotavirus の次に多い

intussusception  
\* 腸重積症 1 型, 2 型, 5 型, 6 型

乳児 回盲部リンパ節の強い腫脹により起こる

Acute hemorrhagic cystitis  
\* 出血性膀胱炎 11 型, 21 型

飛沫感染、接触感染、糞口感染 多くは上気道、眼瞼結膜に感染  
ウイルス血症はない 局所で増殖、一部は小腸に達して増殖、便中に排泄

アデノウイルスの種 (A, B, C, D, E, F, G) と型 (血清型 1~51, 52 からは遺伝型)

(国立感染症：咽頭結膜・流行性角結膜炎 検査、診断マニュアル第 3 版 (2017) より)

種	疾患	型
A	感染性胃腸炎	(12, 18, 31 型)
B1	急性呼吸器疾患 (咽頭炎、肺炎、咽頭結膜熱など)	(3, 7, 16, 21, 50 型)
B2	出血性膀胱炎、急性呼吸器疾患	(11, 14, 34, 35, 55 型)
C	急性呼吸器疾患 (咽頭炎、扁桃炎など)	
D	流行性角結膜炎	(8, 9, 10, 13, 15, 17, (19a は 64 型に再定義)、 20, 22-30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42-49, 51, 53, 54, 56 型)
E	急性呼吸器疾患、流行性角結膜炎	(4 型)
F	感染性胃腸炎	(40, 41 型)
G	感染性胃腸炎	(52 型)

19 型のうち 19p (標準株) は流行性角結膜炎 (EKC) を引き起こさない。遺伝型より 19a とされてきた株は EKC を引き起こし、64 型と定義された。

○ ヘルペスウイルス (*Herpesvirales*) 目

オルソヘルペスウイルス (*Orthoherpesviridae*) 科

herpes = 這う、潜行する

Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae, Gammaherpesvirinae ウイルス亜科に分かれる

飛沫感染

α	{ Herpes simplex virus 単純ヘルペスウイルス1, 2型 varicella-zoster virus 水痘-帯状疱疹ウイルス	– <i>Simplexvirus humanalpha1, 2</i> ( <i>Simplexvirus</i> 属)
		– <i>Varicellovirus humanalpha3</i> (* <i>Varicellovirus</i> 属)
γ	Epstein-Barr (EB)ウイルス	– <i>Lymphocryptovirus humangamma4</i> ( <i>Lymphocryptovirus</i> 属)
β	{ cytomegalovirus サイトメガロウイルス Human herpesvirus 6A, 6B Human herpesvirus 7	– <i>Cytomegalovirus humanbeta5</i> ( <i>Cytomegalovirus</i> 属)
		– <i>Roseolovirus humanbeta6a, 6b</i> (* <i>Roseolovirus</i> 属)
		– <i>Roseolovirus humanbeta7</i> ( <i>Roseolovirus</i> 属)
γ	Human herpesvirus 8	– <i>Rhadinovirus humangamma8</i> (* <i>Rhadinovirus</i> 属)

α herpes virus B –*Simplexvirus macacinealpha1* (*Simplexvirus* 属)  
 マカカ属 (*Macaca*) のサルが保有 → 咬傷 → 脳炎  
 (Cercopithecine herpesvirus 1) ↓ (無治療の致死率 80%)  
 80~90% 抗体陽性、  
 その内 2~3% がウイルス排出  
 ペット用サルは全面的に輸入禁止 (2005.7)

\*Roseolo: バラ疹 \*Varicela: 小さな斑点

\*Rhadino: 壊れやすい (ウイルスのゲノムが分離時にバラバラのなり易い事から)

単純ヘルペスウイルス 1, 2

皮膚粘膜から侵入 → 知覚神経 (軸索輸送) → 神経節 (潜伏)

口腔、眼、性器の粘膜から進入、回帰発症 recurrent infection を起こす

口唇ヘルペス	herpes simplex labialis	三叉神経節
角膜ヘルペス	herpes simplex keratitis	
ヘルペス脳炎	herpes simplex encephalitis	年長児、成人は recurrent infection、小児は初感染
性器ヘルペス	herpes simplex genitalis	腰仙髄神経節に潜伏
1年間の患者数	: 男性 24000人	回帰感染 HSV1 HSV2
(2002年推定)	女性 48000人	女性 2.1回/年 7.2回/年
		男性 2.2回/年 12.3回/年

発症日齢 3~9日 新生児ヘルペス neonatal herpes simplex infection 経産道感染が 80% 22000 分娩に 1 例

- 1) 全身型 アシクロビルを使用しても致死率 10~20%
- 2) 中枢神経局在型
- 3) 表在型

原因不明の新生児の肝障害は、先ず新生児ヘルペスを疑う

**水痘-帯状疱疹ウイルス** 1954年 両者は同じウイルスと判明

潜伏期：約 14 日間 伝染期間：発疹前 2 日～発疹後 5 日まで

予後の良い疾患であるが、免疫不全者、抗がん剤服用者はしばしば致命的となる

[ ] 感染、[ ] 感染 → 経[ ]

→ 局所リンパ節 → ウイルス血症 → 網内系 → 2次ウイルス血症（全身）

→ 毛細血管内皮細胞・皮膚上皮細胞 → 発疹、水疱（70-80%が顕性感染）

→ 知覚神経節 [ ]

→ 再活性化 → 軸索内を下向

→ 当該神経の支配領域に発疹（…VZV 感染者の 10-20% 通常中年以降）；片側性

（母体が未感染で抗体を持っていない場合）

母親が分娩前 4 日から産後 2 日までに発症すると、新生児は 5-10 日目に重症の水痘となり、致死率 30% 以上、つまり、移行抗体が胎児に届かないため。一方、妊娠 8-20 週までに水痘に罹患した場合、2%に四肢形成不全などの先天性水痘症候群を発症する。

**EB ウイルス** Epstein と Barr (1964)

伝染性単核症 infectious mononucleosis (kissing disease) (1968)

潜伏期 4~6 週間：発熱、頸部ならびに全身のリンパ節腫脹、咽頭痛

EB ウイルスは鼻咽頭唾液腺（耳下線の上皮細胞）で複製 → [ ] 感染

→ [ ] 膜 → B 細胞（潜伏  $10^6$  に 1 個）

↳ ウイルス抗原発現 B 細胞

↓

細胞傷害性 T 細胞の増殖（異型リンパ球 atypical lymphocyte）

伝染性単核症 大学生の不顕性感染は 30-50%

↓

リンパ節、[ ] の腫大 → [ ]

バーキットリンパ腫 Burkitt's lymphoma (1958)

上咽頭癌 nasopharyngeal carcinoma

慢性活動性 EB ウイルス感染症 chronic active Epstein-Barr virus infection: CAEBV

小児および若い成人のリンパ増殖性疾患と考えられている。原因は不明であるが、RNA ヘリカーゼの DDX3X の変異ならびに EBV 遺伝子中において活性化をもたらす欠失変異の報告がある。伝染性単核症様症状が遷延化または頻りに再発し、EB ウイルス感染 T 細胞または NK 細胞がクロナリティーを持って増殖して臓器に浸潤、多彩な臨床症状を呈する。発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、発疹等が見られる。重篤例では、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症となる。また、一部の患者で種痘様水疱症や蚊刺過敏症という皮膚症状を呈す。蚊刺過敏症は造血幹細胞移植を受けない場合、5 年の生存は 50%である。

X 連鎖リンパ増殖症候群 X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP

先天性免疫不全症で原因遺伝子は 2 種類有り、SAP/SH2D1A がコードする SAP (SLAM-associated protein) 欠損

症を XLP1 と称し、XIAP/BIRC4 がコードする XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) 欠損症を XLP2 と称する。基本的に男児のみの疾患である。致死性的伝染性単核症、血球貪食症候群、異常  $\gamma$  グロブリン血症、悪性リンパ腫が主なもので、その他に再生不良性貧血、リンパ性血管炎、リンパ性肉芽腫などが知られている。SAP は T 細胞上の SLAM や NK 細胞上の 2B4 と結合し、細胞障害活性を誘導して EB ウイルス排除に関わると考えられている。

## サイトメガロウイルス

経産道的、または経母乳的に初感染し、成人の 90%以上が本ウイルスに感染。

### 先天性巨細胞封入体症 congenital cytomegalic inclusion disease (CID)

妊婦が初感染を受けた場合 (胎児感染の確率 30–40%)

妊婦が recurrent infection した場合 (胎児感染の確率 0.5–1%)

肝脾腫、小頭症、脳内石灰化、知能障害、網膜炎、難聴

我国では 0.3 ~ 1%が胎児感染を受け、その 10%が CID

### 成人の場合

(初感染) サイトメガロウイルス単核症 (cytomegaloviral mononucleosis)

頸部リンパ節の腫脹、咽頭炎を伴わないが、肝障害は受ける → [ ]

EB ウイルスの伝染性単核症と同様に異型リンパ球が認められる

サイトメガロウイルス単核症は発熱、倦怠感などを呈するが症状に乏しく、しばしば不明熱として診断される  
臨床診断のマーカーとして異型リンパ球、白血球減少、血小板減少、肺炎、網膜炎、肝炎、消化管の潰瘍 (出血)、睪炎、腎炎がある

recurrent infection : 骨髄移植時の間質性肺炎

HIV 患者の CMV 網膜炎

human herpesvirus 6

human herpesvirus 7

} 突発性発疹 exanthema subitum

CD4 陽性 T リンパ球に感染 … 1 ヶ月はワクチン接種を受けない

human herpesvirus 8

Kaposi's Sarcoma 1994 年

○ チトウイルス (Chitovirales) 目

ポックスウイルス (Poxviridae) 科 poc., pocc = 膿疱

- 1796年 Edward Jenner
- 1967年 250万人 天然痘撲滅計画
- 1977年10月 ソマリア男性が世界最後
- 1980年 WHO 痘瘡根絶宣言

Poxviridae (科) コルドポックスウイルス (Chordopoxvirinae) 亜科 (コルド: 脊椎動物の)

Orthopoxvirus (属)

Variola virus (種)

Smallpox 痘瘡 (天然痘) { 大痘瘡 variola major  
 小痘瘡 variola minor

感染細胞に Guarnieri 小体を認める。



○ ブルバールウイルス (Blubervirales) 目

ヘパドナウイルス (Hepadnaviridae) 科 hepa = 肝臓 dna = DNA

オルソヘパドナウイルス (Orthohepadnavirus) 属

Hepatitis B virus B型肝炎ウイルス 潜伏期は6週間から6ヶ月

1963年 Blumbergによりオーストラリア抗原として発見され、1968年、B型肝炎患者に特異的であることが報告された。

感染 { → 1/3 黄疸 → 黄疸の1% 劇症肝炎 (全体の0.3%) → 劇症肝炎の70-80% 死亡  
 → 2/3 不顕性感染

治療 成人の健常人に対しては対処療法のみ。慢性B型肝炎に対してPEG-interferon(が用いられる。

劇症肝炎の可能性のある重症例に対してはラミブジン、アデホビル、エンテカビルなどの核酸アナログ薬(逆転写酵素阻害作用)を併用。核酸アナログ薬は2014年にテノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩(TDF)、2017年テノホビル・アラフェナミド(TAF)が保険適用になった。

我国のキャリアー … 100万人 (0.7%)

年間 肝がんで約5,000人が死亡、肝硬変で約9,000が死亡 (2011年)

1985年 「B型肝炎母子感染防止事業」

1981 - 1985年生まれ学童	0.47%
- 1986年	0.04%
- 1987年	0.06%
- 1988年	0.03%
- 1989年	0.03%