

2024年10月4日
日本衛生検査所協会

感染症4 その他のウイルス感染症



としま内科クリニック

外島正樹



HTLV-1, CMV, EBV



としま内科クリニック

外島正樹

はじめに

- 1911年に動物に腫瘍を引き起こす(トリ肉腫)ウイルスが発見
- 腫瘍ウイルスの解析は、逆転写酵素やがん遺伝子の発見に
- 「がんは遺伝子の病気である」
- 1980年代になってやっとヒトにも腫瘍ウイルスが発見
- HTLV-1とEBVは、それぞれ白血病およびリンパ腫を引き起こすことから、医学的に重要



HTLV-1感染症 成人T細胞性白血病(ATL)

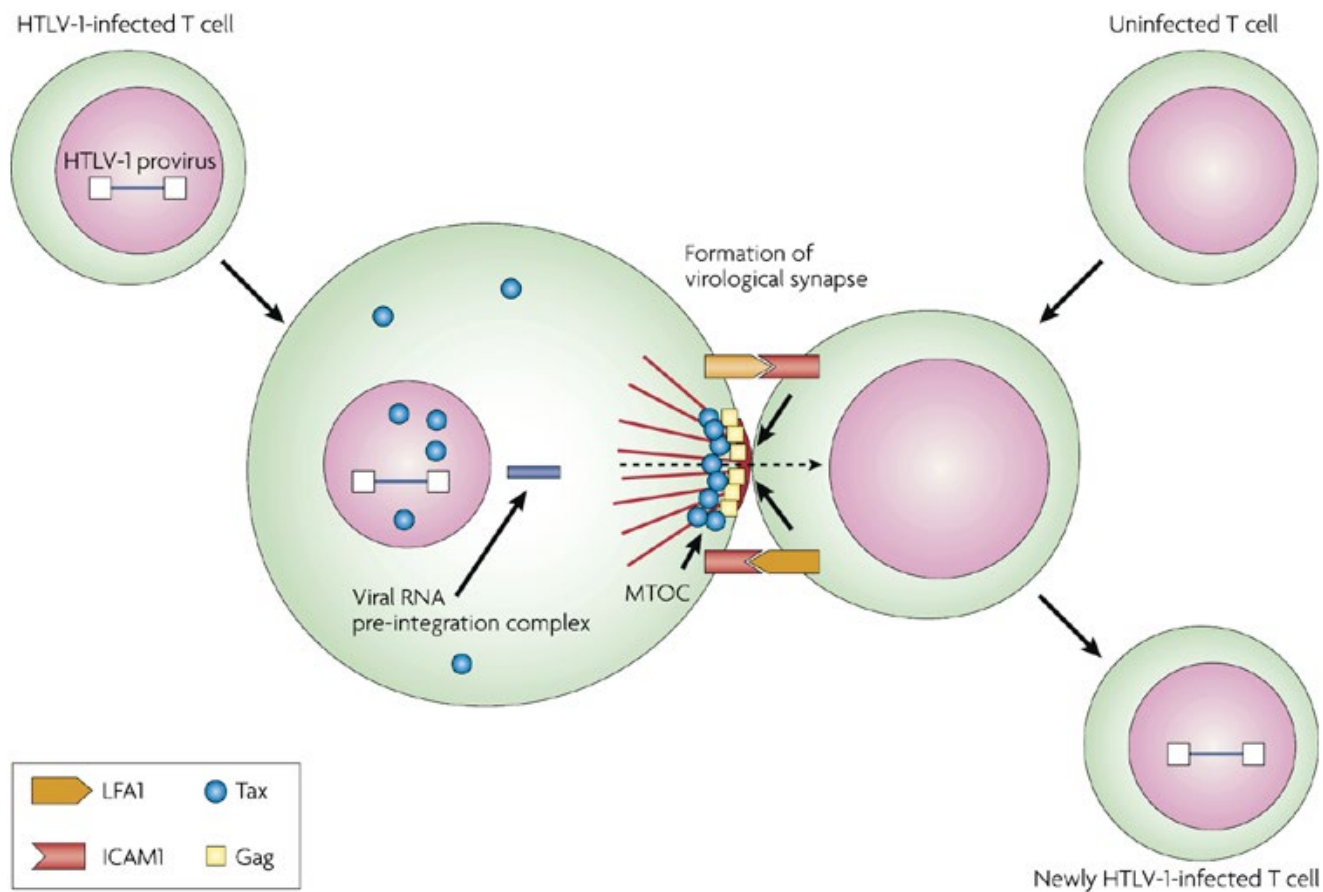
HTLV-1感染症の歴史

- ・ 1975年 京都大学高月清博士がATL (Adult T-cell Leukemia, 成人T細胞白血病)の疾患概念が提唱 これらの患者の出身地が九州, 特に殆どの症例が鹿児島出身であることに気付いた。
- ・ 1979年 国立がんセンターの未舛恵一博士が日本の悪性リンパ腫のT, B別の調査研究が開始, ATLの多発地域はT細胞型の占める割合が異常に高いことが判明した。
- ・ 1981年 京都大学ウイルス研 日沼頼夫教授はATL患者血清中に共通する特異的な抗体が存在することを見出し, 抗原である新しいウイルスを発見。レトロウイルスに属し, 逆転写酵素をもつRNAウイルスであることがつきとめられた。当初はATLウイルスなどと呼ばれたりしていたが, やがてHTLV- I (Human T Lymphotropic Virus Type - I)と名づけられた。
- ・ 1982年 後天性免疫不全症候群(エイズ) 血友病患者にも発生
- ・ 1983年 原因ウイルス(HIV-1)発見

HTLV-1 感染

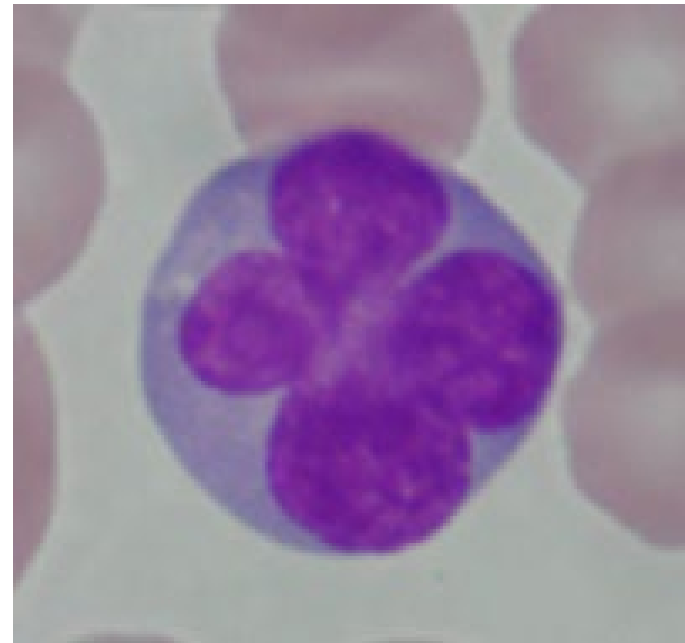
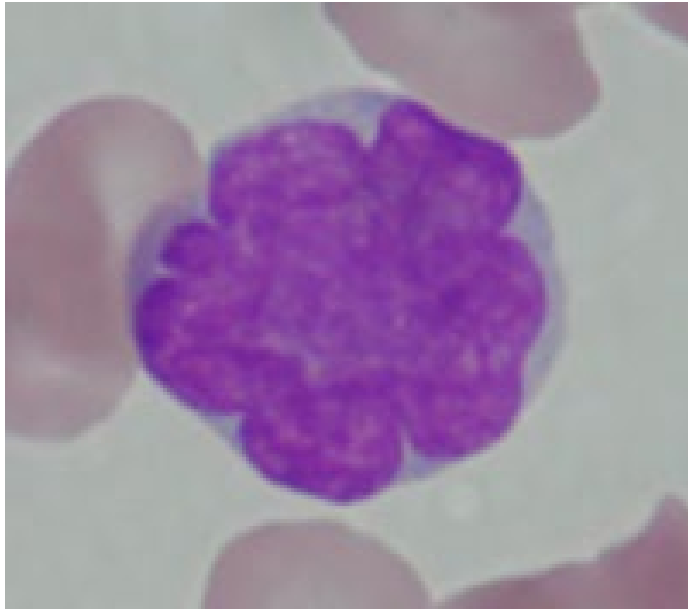
- ・ HTLV-1キャリアは日本全国で100万以上
- ・ 日本人におけるHTLV-Iの陽性率は、献血者を対象とする結果から0.32%と推定
- ・ 感染者の分布は九州・沖縄に偏在
- ・ 全国で最も陽性率が高い鹿児島県では1.95%と、住民の50人に一人がHTLV-1キャリア

-
- ・ 毎年600-700人程度がATL(病型は問わない)を発症
 - ・ キャリアの生涯を通しての発症危険率は2-6%
 - ・ HTLV-1の感染経路は授乳, 性交, 輸血
 - ・ キャリアの母親による母乳保育が継続された場合, 児の約20%がキャリア
 - ・ 人工栄養へ切り替えることによって母子感染は防げる
 - ・ 性交による感染は通常、精液に含まれるリンパ球を通じての男性から女性への感染である

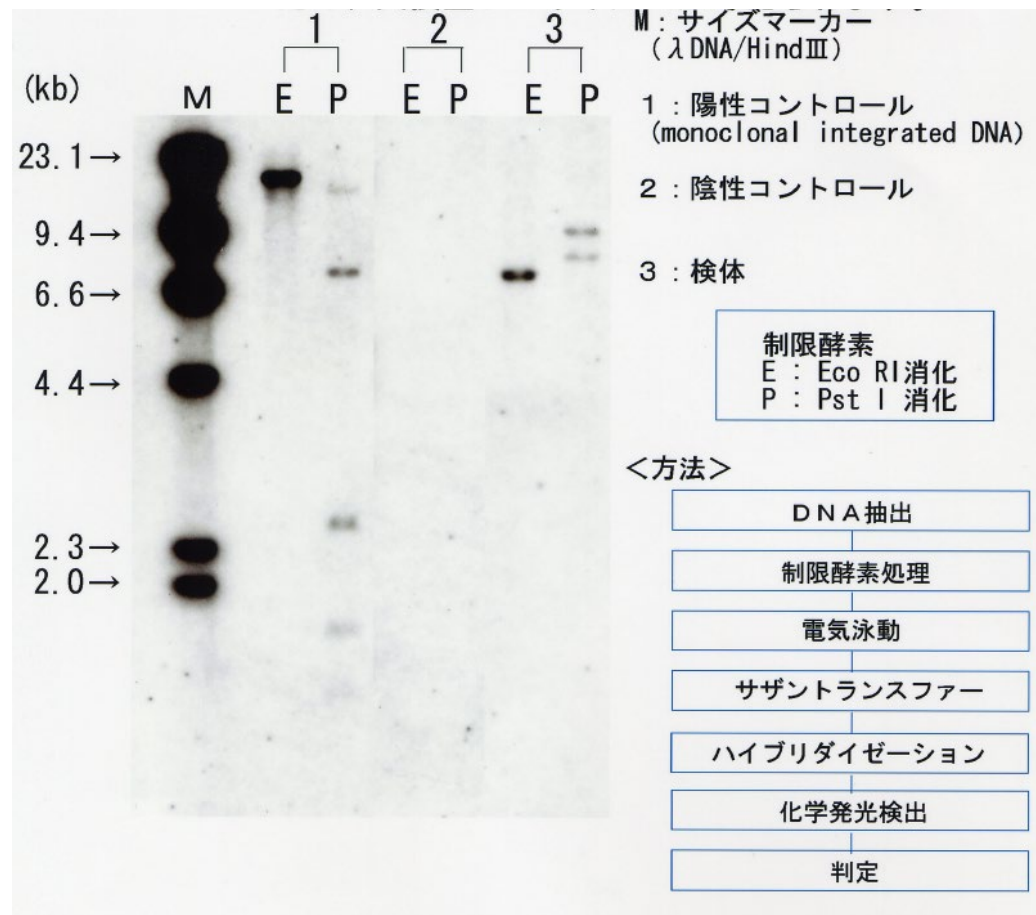


Nature Reviews | [Cancer](#)

HTLV-1の感染様式 細胞から細胞へ



花卉細胞 flower cell



southern blotting

成人T細胞性白血病(ATL)の病型

急性型

リンパ腫型

慢性型

くすぶり型

急性転化

全身リンパ節腫大

肝脾腫

皮膚紅斑

皮下腫瘤

下痢や腹痛などの消化器症状

ATLA抗体

プロウイルスの検出

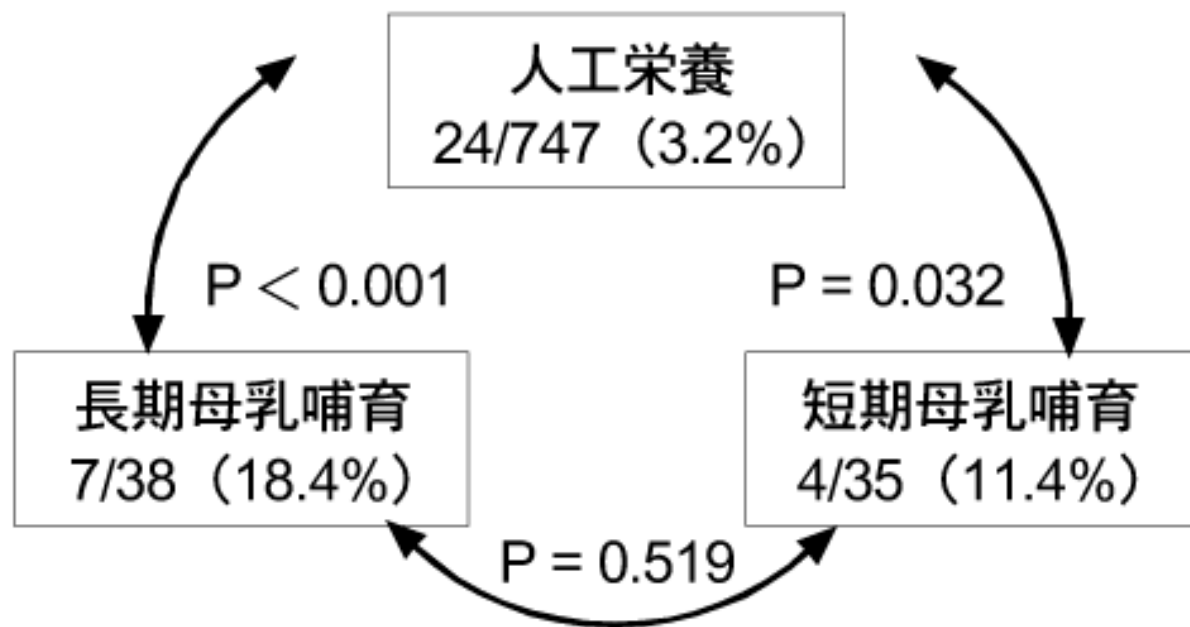
花弁細胞

高カルシウム血症

高LDH



成人T細胞白血病(ATL)の皮疹



栄養方法によるHTLV-1母子感染率の相違

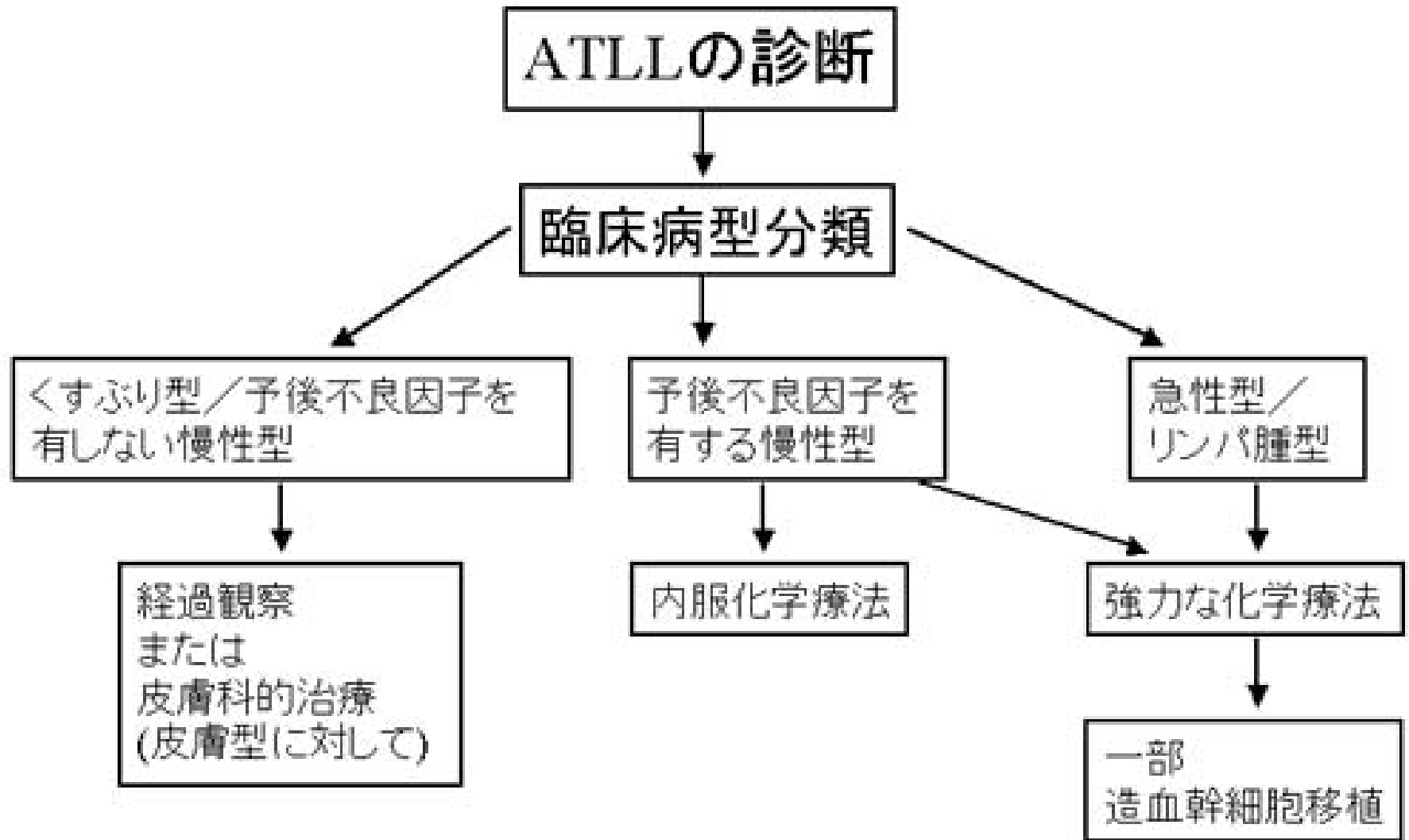
成人T細胞白血病(ATL)の治療①

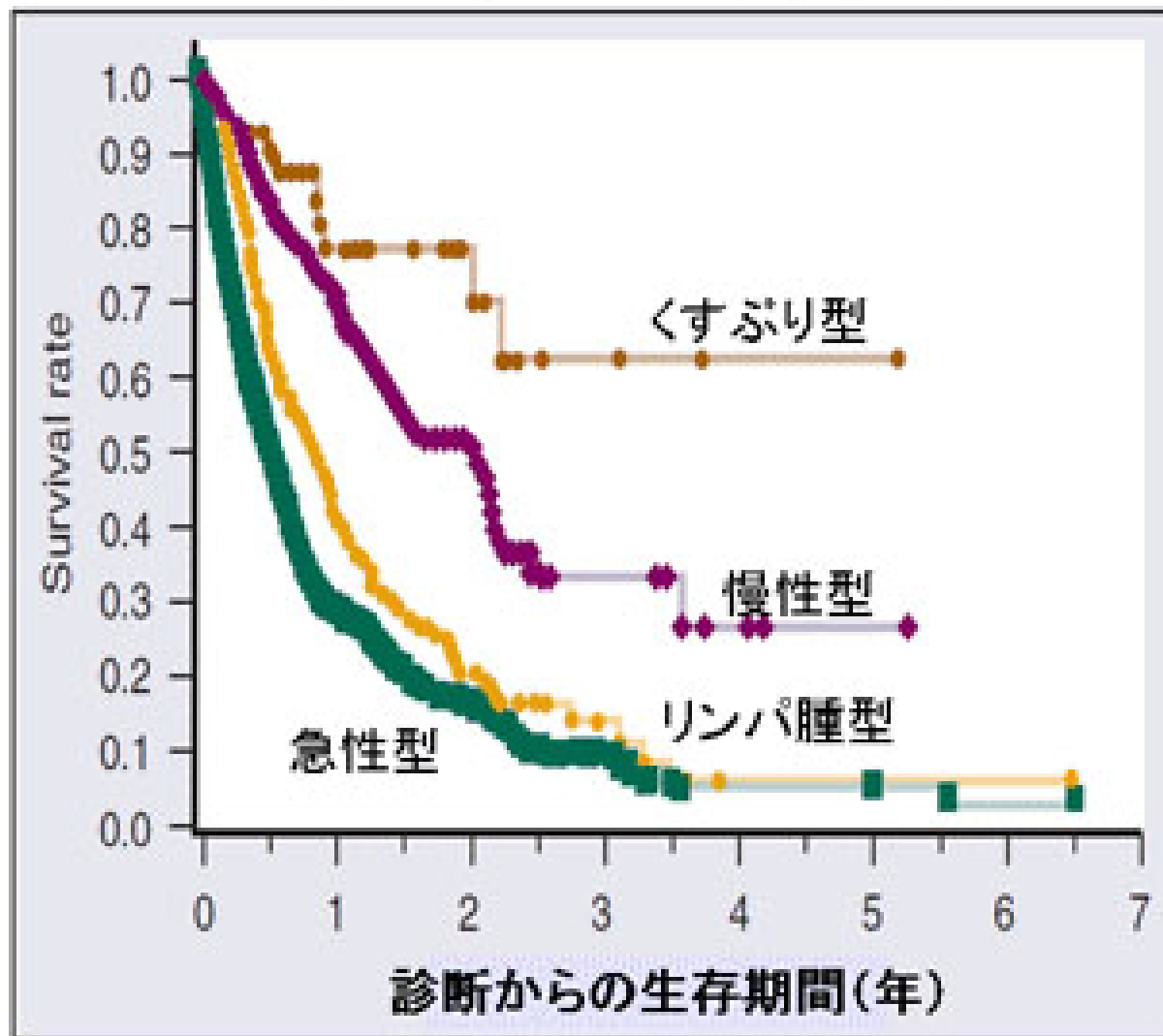
- ・ 急性型ATL の治療成績は不良
- ・ 多剤化学療法でも50%生存期間は約1 年
- ・ 最近では、同種幹細胞移植による好成績
- ・ 大部分の高齢患者は骨髄移植の適応外
- ・ 最近ではATL細胞の表面に存在するCCR4ケモカイン受容体に対する抗体療法(モガムリズマブ;ポテリジオ)が注目
- ・ モガムリズマブはATL細胞表面に存在するCCR4に結合しADCC(抗体依存性細胞障害)活性によりATL細胞を障害
- ・ ATL細胞がCCR4を発現しているか免疫組織化学的手法とフローサイトメトリーで検査

成人T細胞白血病(ATL)の治療②

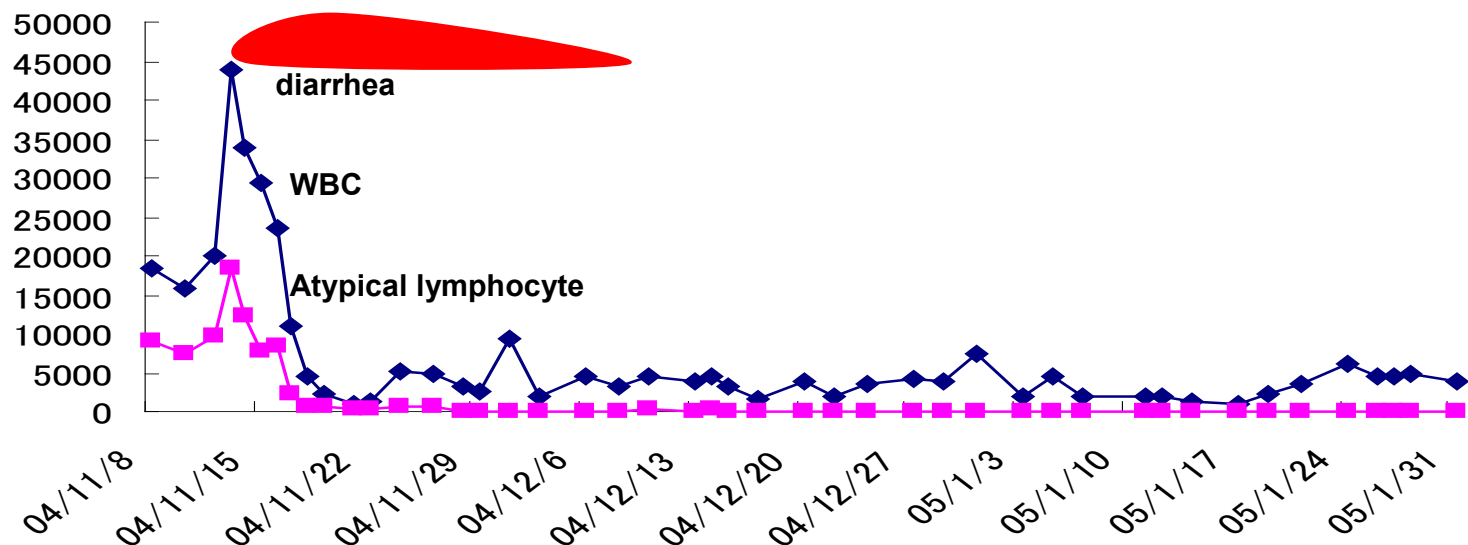
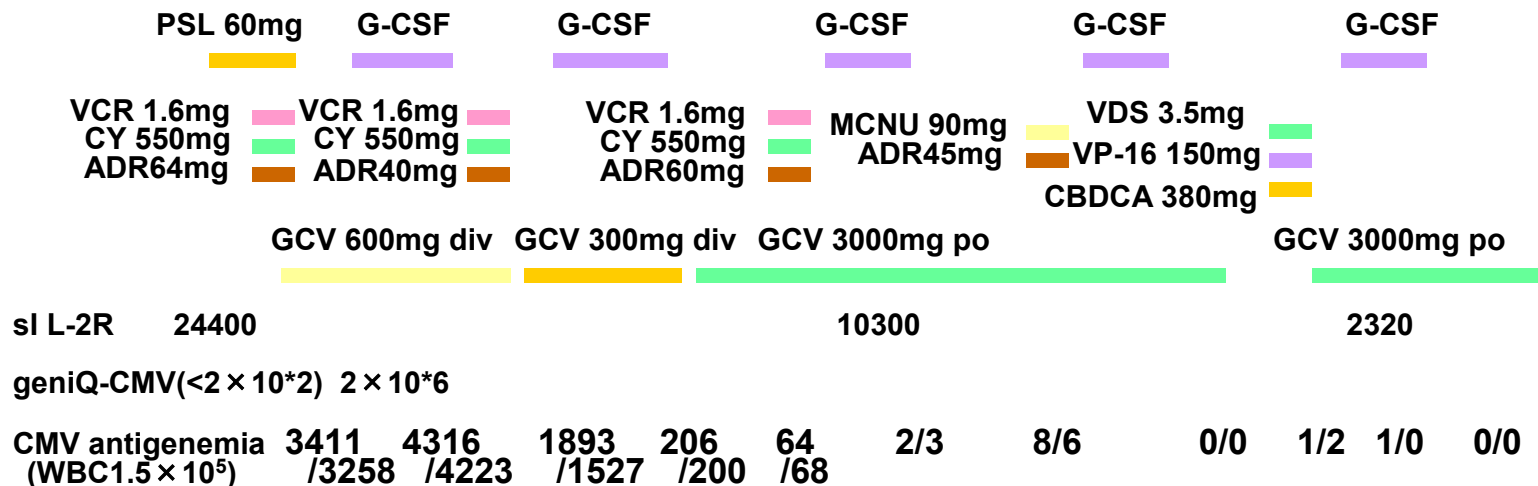
- ・ ATLの新規治療として、2017年3月にレナリドミドが再発・難治性ATLへの保険適用
- ・ 有用性の検討は引き続き行なわれるべき
- ・ 2021年8月にはHDAC阻害薬のツシジノスタットが再発・難治性ATLへの保険適用
- ・ EZH1/2阻害薬(メチル化ヒストン除去薬)のバレメトスタットが再発・難治性ATLを対象に2022年薬価収載



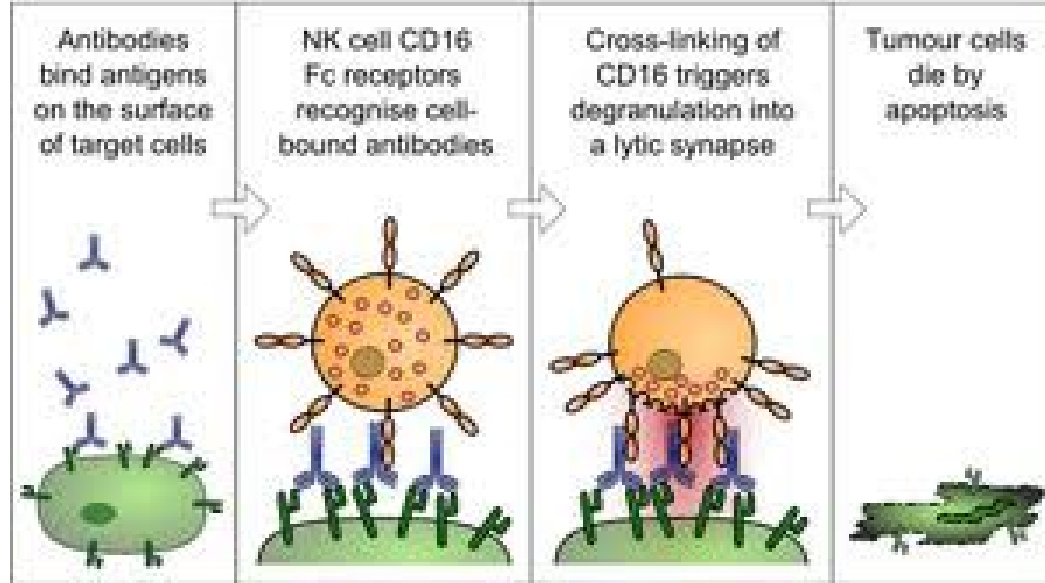




成人T細胞性白血病の予後

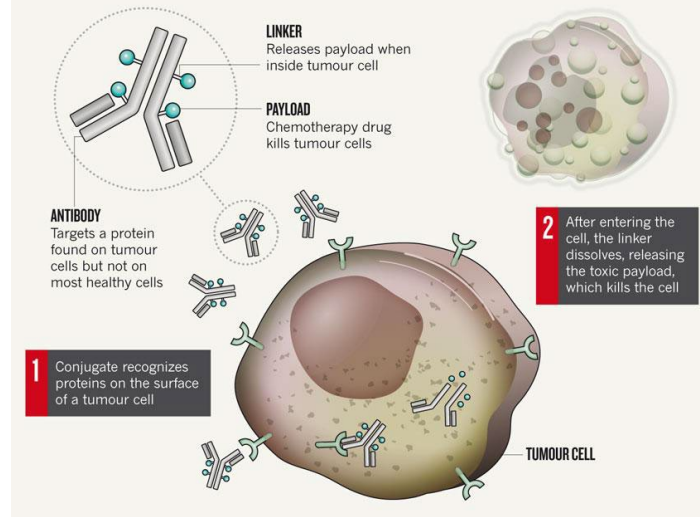


ATL症例の治療経過



SEEK AND DESTROY

Scientists say that conjugates tethering a chemotherapy drug to an antibody are on the cusp of achieving clinical success for treating certain types of cancer.



モガムリズマブ;ポテリジオ

結語

レトロウイルスの解析は、逆転写酵素やがん遺伝子の発見に繋がり、分子生物学の発展と「がんは遺伝子の病気である」という認識の確立に中心的な役割を果たしてきた。

HTLV-1は病態解析が進んできたが、基礎事項の解明や治療についてはいまだ不十分な点が多い。

今後は各種病態解明による新規治療薬の開発も期待される。

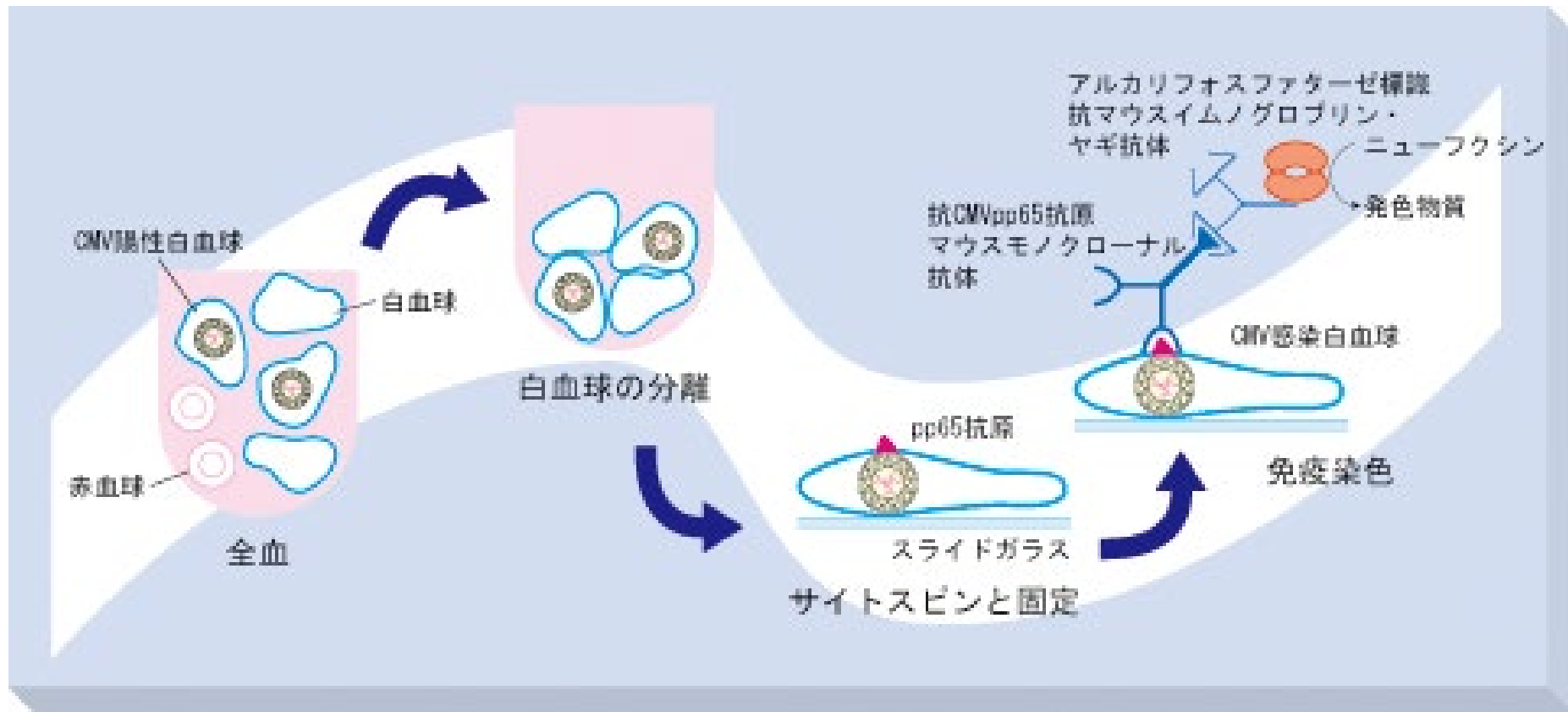
CMV感染症

ヒトサイトメガロウイルス(以下CMV)感染症は、CMVの初感染
再感染あるいは再活性化によって起こる病態

幼小児期に不顕性感染の形で感染し、生涯その宿主に潜伏感染し
免疫抑制状態下で再活性化し、種々の病態を引き起こす

このウイルスが感染症を発症するのは主に胎児(一部は先天性
CMV 感染症患児として出生)、未熟児、移植後、AIDS患者、
先天性免疫不全患者

免疫学的に正常であっても肝炎や伝染性単核症などを発症する
場合がある



アンチジェネミア 抗原検査法: 白血球をスライドガラスに固定化し、白血球中のCMVpp65抗原を免疫染色法により判定

EBV感染症

伝染性単核症 (infectious mononucleosis, 以下IM) は思春期から若年青年層に好発し、大部分がEpstein-Barr ウイルス (EBV) の初感染によっておこる

主な感染経路はEBV を含む唾液を介した感染 (一部、輸血による感染も報告されている) であり、乳幼児期に初感染を受けた場合は不顕性感染であることが多い

思春期以降に感染した場合にIM を発症することが多く、kissing disease とも呼ばれている。EBV の既感染者の約15～20%は唾液中にウイルスを排泄しており、感染源となりうる

EBVは多様ながん(増殖性疾患)の原因となる

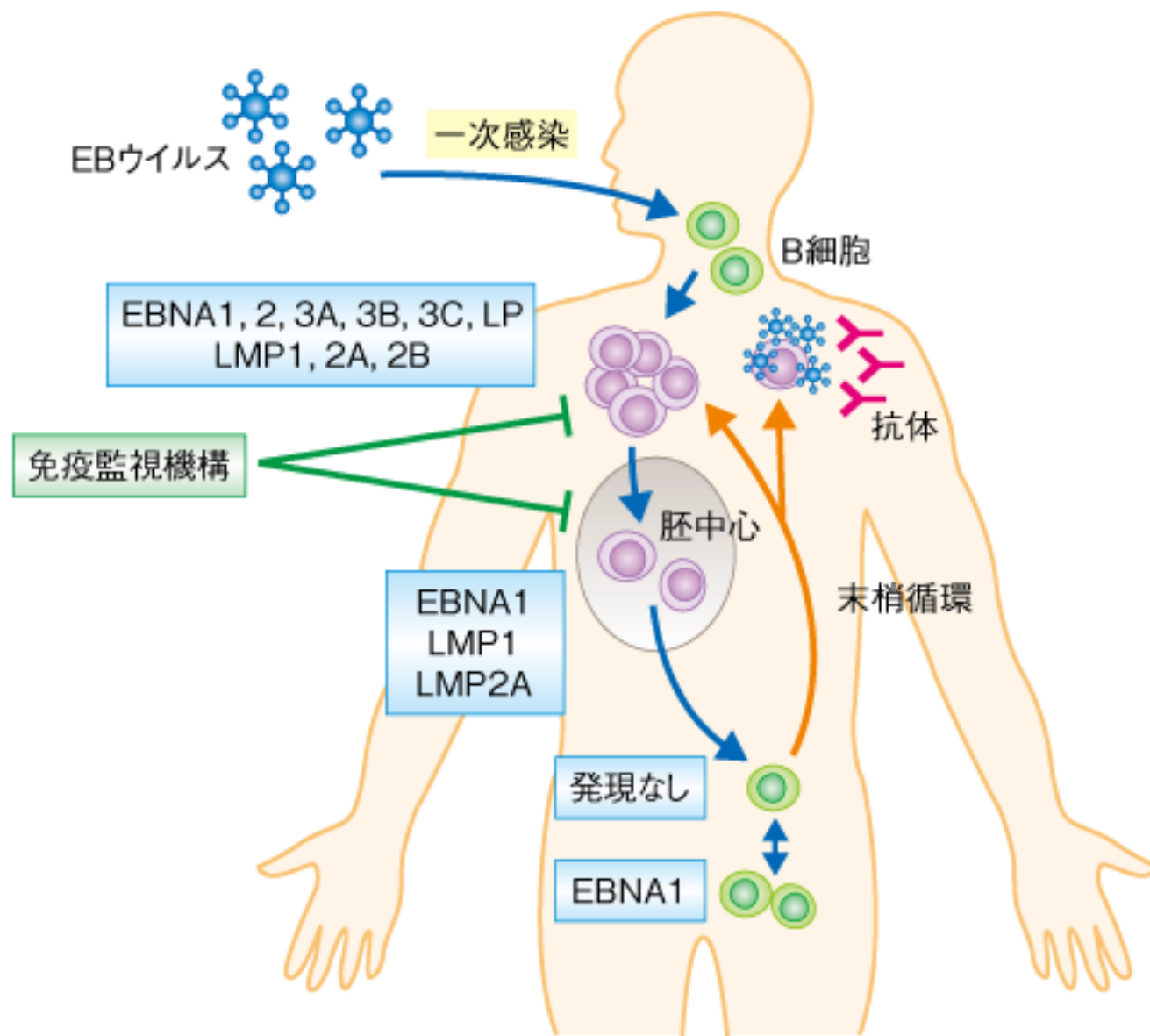
1)EBVのがん遺伝子の効果

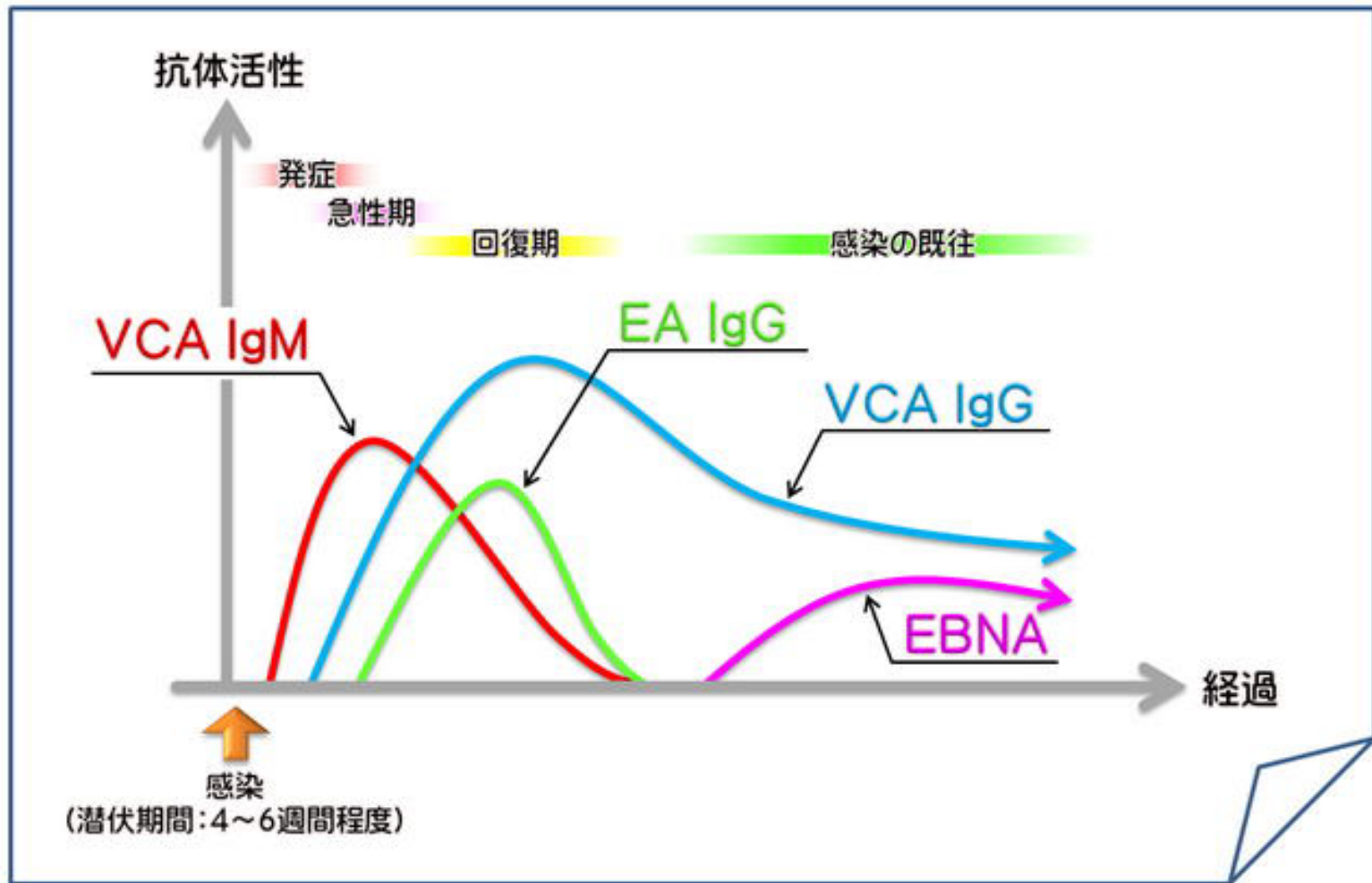
CD40やBCRの機能的なミミック(擬態)であるLMP1やLMP2A

2)宿主ゲノムのジェネティック/エピジェネティックな変化 バーキットリンパ腫に見られるIg-Mycの転座

3)免疫系の影響

CTL(細胞傷害性T細胞; cytotoxic T lymphocyte)等による腫瘍免疫など





EBVに対する抗体検査

表1.特異抗体パターン意義

	VCA IgG	VCA IgM	EBNA	EA IgG
感染前	—	—	—	—
急性期	+	+	—	+/-
回復期	+	+/-	+/-	+/-
感染既往	+	—	+	+/- (low)
再活性	+	+/- (low)	+	+

表2.抗体検査の組み合わせ例

対象疾患	VCA IgG	VCA IgM	EBNA	EA IgG	VCA IgA
伝染性単核症(IM)	○	○	○	○	
EBV再活性化の疑い	○		○	○	
既往確認	○		○		
バーキットリンパ腫(BL)	○		○	○	
上咽頭癌(NPC)	○		○	○	○
慢性活動性EBV感染症	○			○	○
上記以外でのEBV感染疑い	○	○	○	○	

ワクチン入門



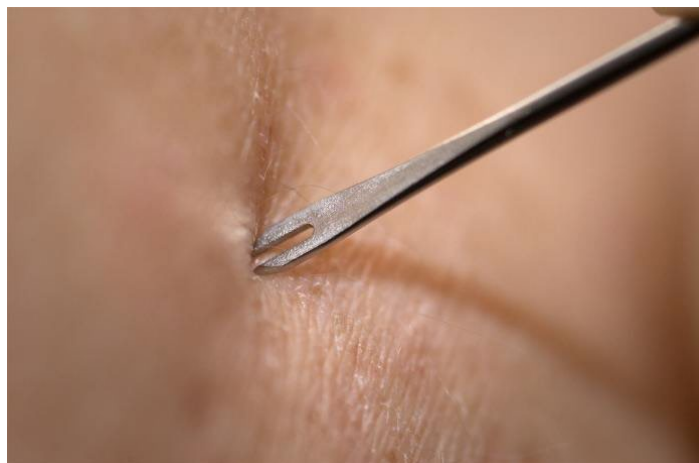
としま内科クリニック

外島正樹



根絶が可能な伝染病の条件

- その病原体が特定の宿主を持つこと
- 持続感染がないこと
- 血清型が単一あるいは少なく、抗原性が安定している
- 有用なワクチンが開発可能であること
- 無症状感染がないこと
- 前駆期患者に感染性がないこと



ガザ地区におけるポリオワクチン

- 2024年8月ガザ地区で生後11歳の乳児のポリオ発生
- ユニセフ・UNRW・WHOがガザ地区で10歳未満の64万人にワクチンを接種するプロジェクトを発表
- 対象人口の90%の予防接種率を目指す
- 戦闘の一時停止の合意が尊重
- 2024年9月1日～3日までPhase1終了
- 513チームが18万9000人に経口生ポリオワクチン
- 残り2phase

ワクチンの基礎知識

いろいろな集団に対するワクチン

- 子供の定期接種
- 成人に推奨される接種
- 特定のリスクのある集団に推奨される接種
 - 脾臓摘出者
 - 免疫抑制療法施行者（抗体療法）
 - 医療従事者
 - 海外旅行者

今日のポイント

1. 日本の予防接種行政の問題点
世界との乖離(かいり)状況; ワクチンギャップ
2. 医療従事者として接種すべきワクチン
3. 成人に重要なワクチン
4. 旅行医学

Vaccine-preventable diseases

ワクチン予防可能な疾患

- 感染症

- Cancer:

ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染による
子宮頸癌 肛門癌

→sexual transmissionの予防

医療経済学的効率

Cost-performance

- ・平均的な、Cost-benefit ratio

麻疹 1: 10 以上

風疹 1: 10 以上

- ・その他の例

肺炎球菌 1: 2.32 (ハイリスク群)

Td (破傷風・ジフテリア 成人) データなし

低いコストで免疫獲得できる(1:1以上であるということ)

ワクチンの種類①

・Live attenuated vaccine: 生ワクチン →弱毒化

BCG

OPV (oral Poliomyelitis vaccine ; 経口生ポリオ)

MMR (麻疹、ムンプス、風疹)

Varicella (水痘)

Yellow fever

ロタウイルスワクチン (経口弱毒生 2020年10月から定期的に)

ワクチンの種類②

・Inactivated vaccine: 不活化ワクチン → 抗原蛋白や毒素

Hibワクチン(*Haemophilus influenzae* type b; インフルエンザb型菌)

IPV(inactivated Poliomyelitis vaccine ; 筋注ポリオ)

DTaP(diphtheria-tetanus-acellular pertussis

;ジフテリア・破傷風・無菌体百日咳 これが三種混合DPT)

筋注ポリオ+DPT=四種混合 DPT-IPV

Td(破傷風、ジフテリア) DTとも これが二種混合

PCV13(*Pneumococcal* ; 13価結合型肺炎球菌ワクチン),

PPSV(肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン23価)

MCV(*Meningococcal* ; 髄膜炎菌ワクチン)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

HPV(ヒトパピローマウイルス)

A型・B型肝炎ウイルスワクチン

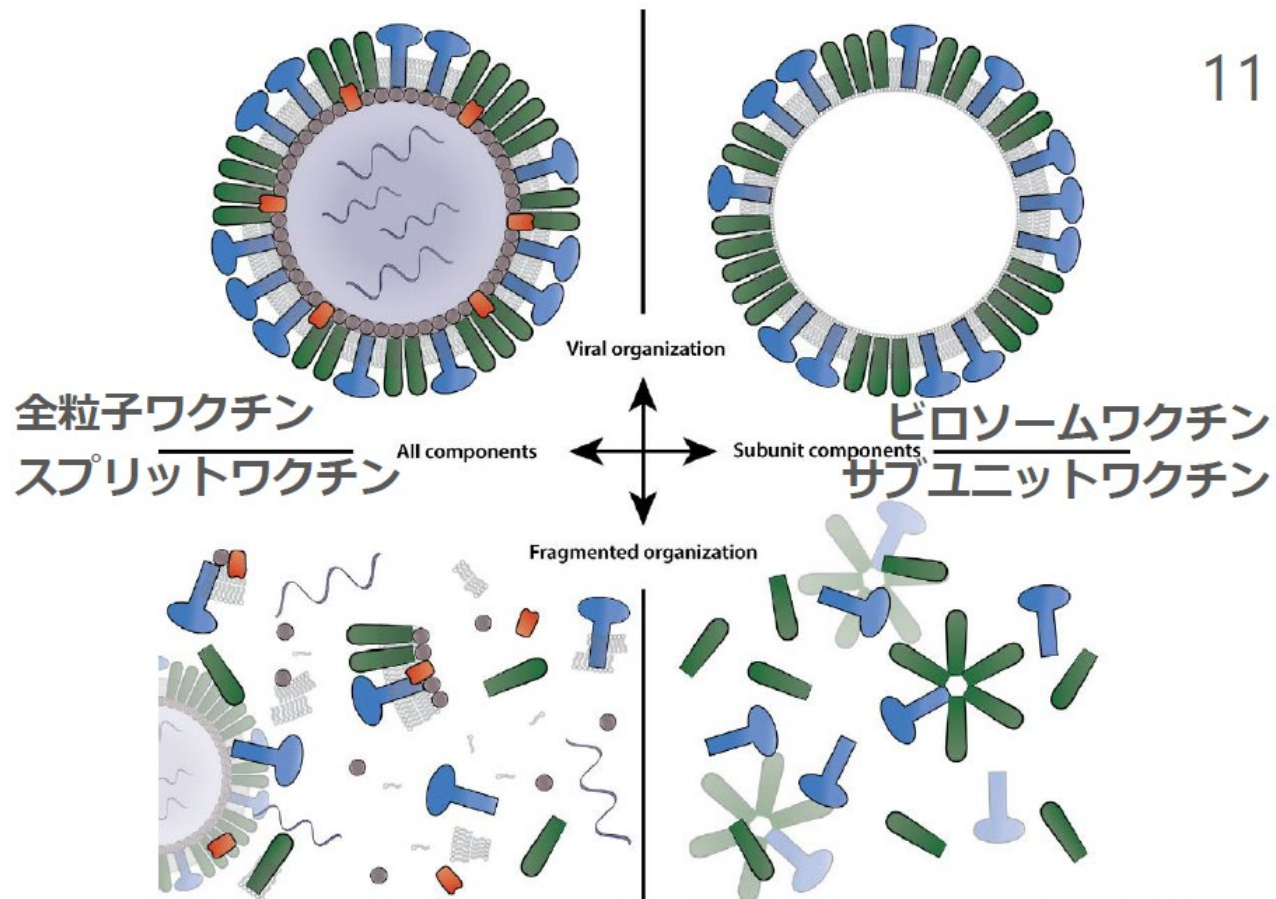
インフルエンザウイルスワクチン

不活化ワクチン①

全粒子	・日本脳炎など
スプリット	・インフルエンザなど
サブユニット	・B型肝炎など
トキソイド	・破傷風
多糖体	・肺炎球菌（23価）
結合型	・肺炎球菌（13価）
ウイルス様粒子	・HPVなど
組み換え	・B型肝炎など

不活化ワクチン②

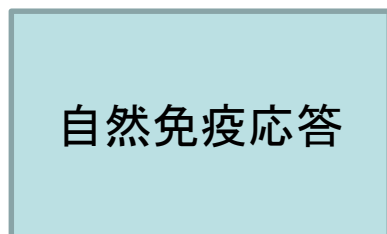
11



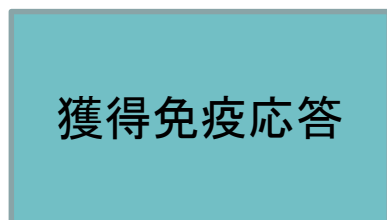
自然感染での免疫誘導



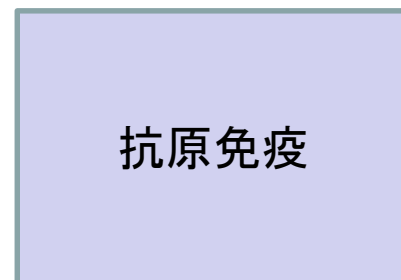
微生物由来のアジュバント
ポリサッカライドなど



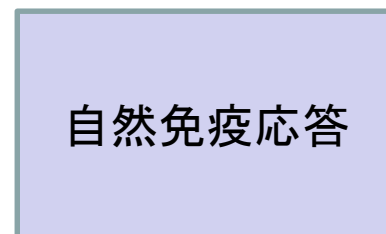
感染症状



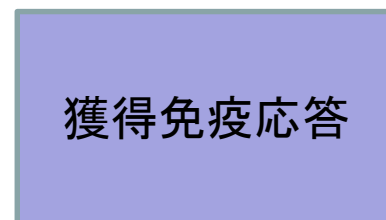
ワクチンでの免疫誘導



人工的アジュバント
水酸化アルミニウムなど



獲得免疫の増強(量)
と方向づけ(質)



自然感染とワクチンによる免疫誘導の比較

新しいワクチン

ウイルスベクターワクチン

弱毒性のウイルスベクター(運び手)に抗原たんぱく質の遺伝子に組み込んだ、組み換えウイルスを投与するワクチン

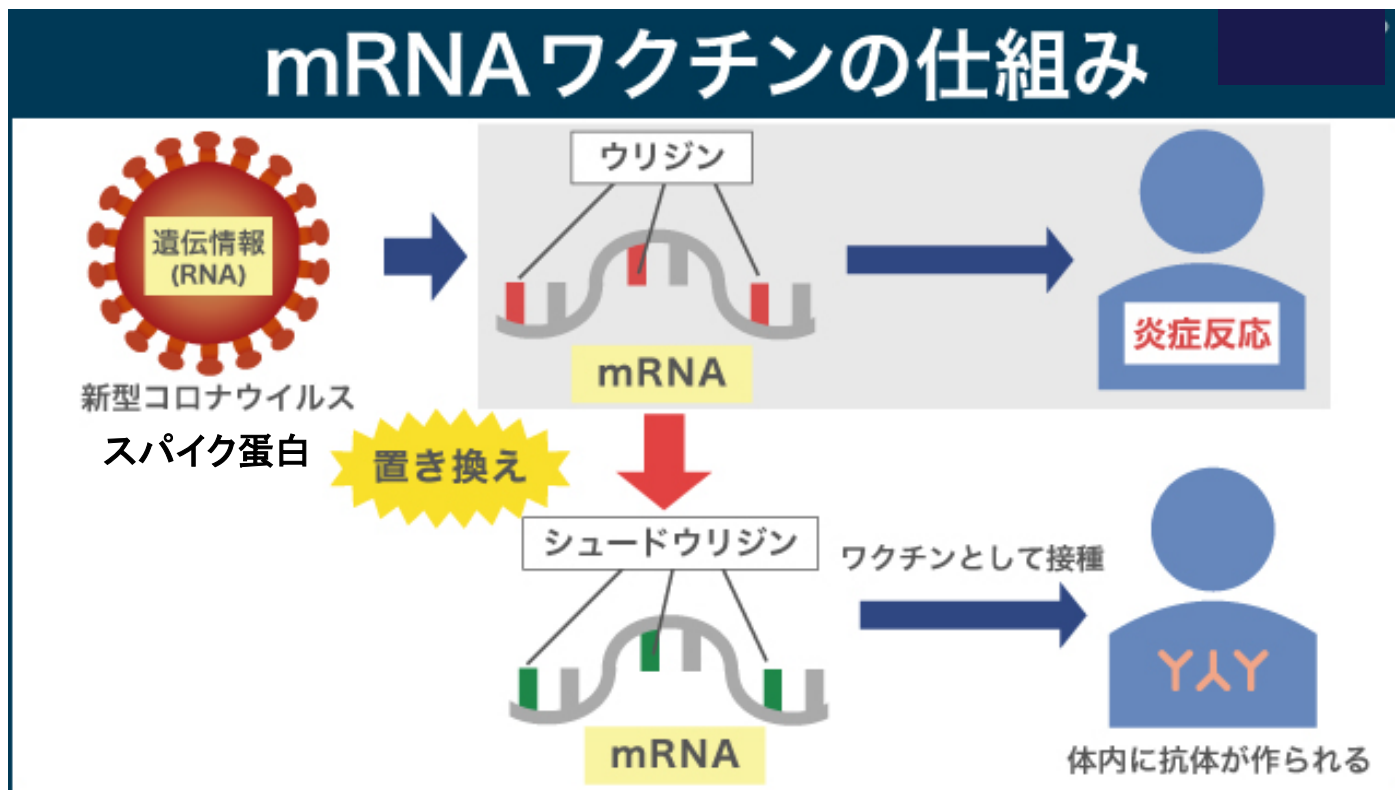
m-RNAワクチン

抗原たんぱく質の塩基配列を作る情報を持ったmRNAのワクチン

DNAワクチン

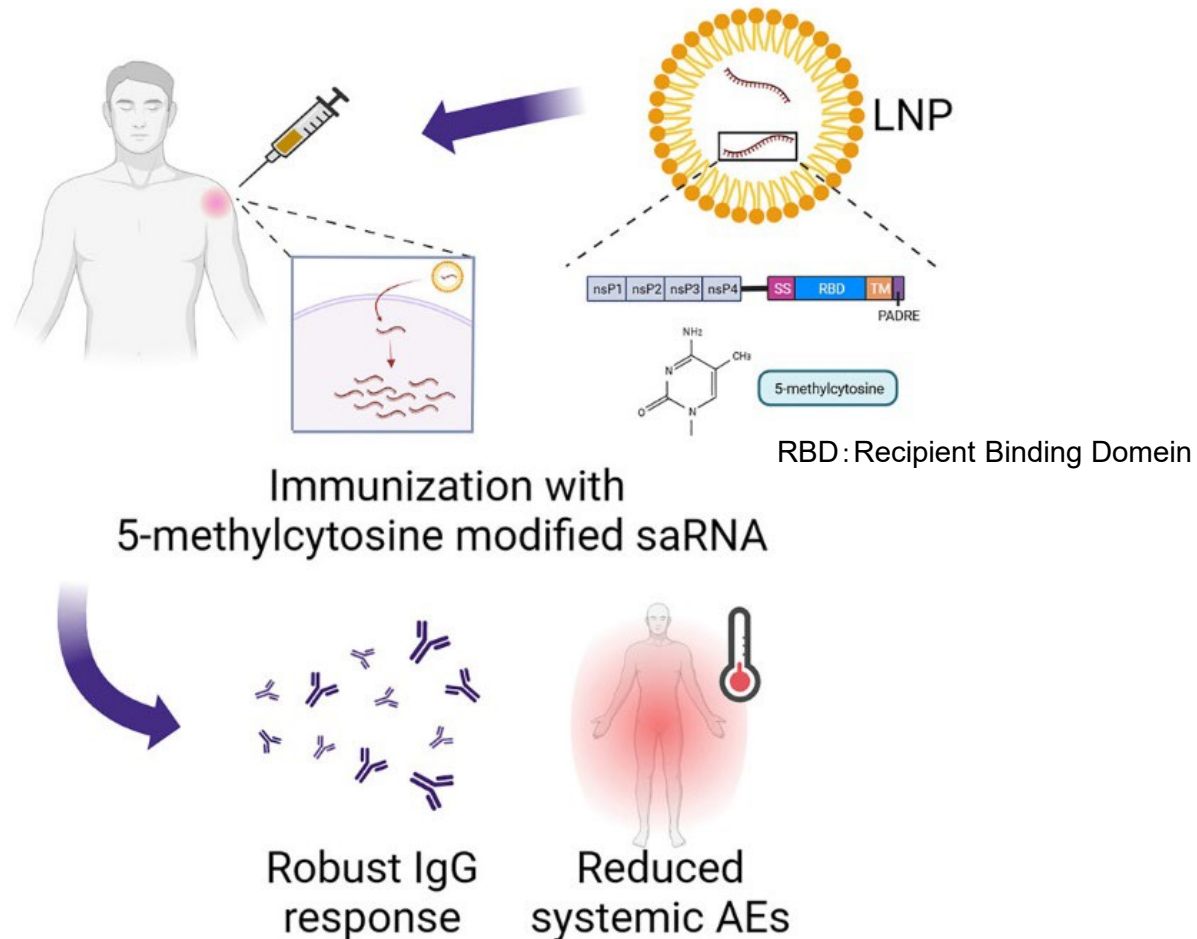
抗原たんぱく質の塩基配列を作る情報を持ったプラスミド(環状)DNAのワクチン

mRNAワクチン



レプリコンワクチン

VLPCOV-02



ポリオワクチン

- 経口生ワクチン(OPV)と筋注不活化ワクチン(IPV)
- 生ワクチンは、ほぼ一生持続する腸管での免疫を獲得することができる利点がある反面、約500万人に1人の割合でポリオ(小児まひ、急性灰白髄炎)を発病し麻痺を起こす可能性がある
- 不活化ワクチンは、免疫の持続期間は生ワクチンに劣るが、麻痺を起こすことはない
- ポリオの発生が少なくなった国では、順次不活化ワクチンに切り替えている

成人に重要なワクチン

MR (麻疹、風疹)

Td (破傷風、ジフテリア)、**aP** (acellular pertussis ; 百日咳)、ポリオ
水痘

肺炎球菌ワクチン (23型含む) 65歳以上

インフルエンザワクチン (毎年)

米国では

M (ムンプス)

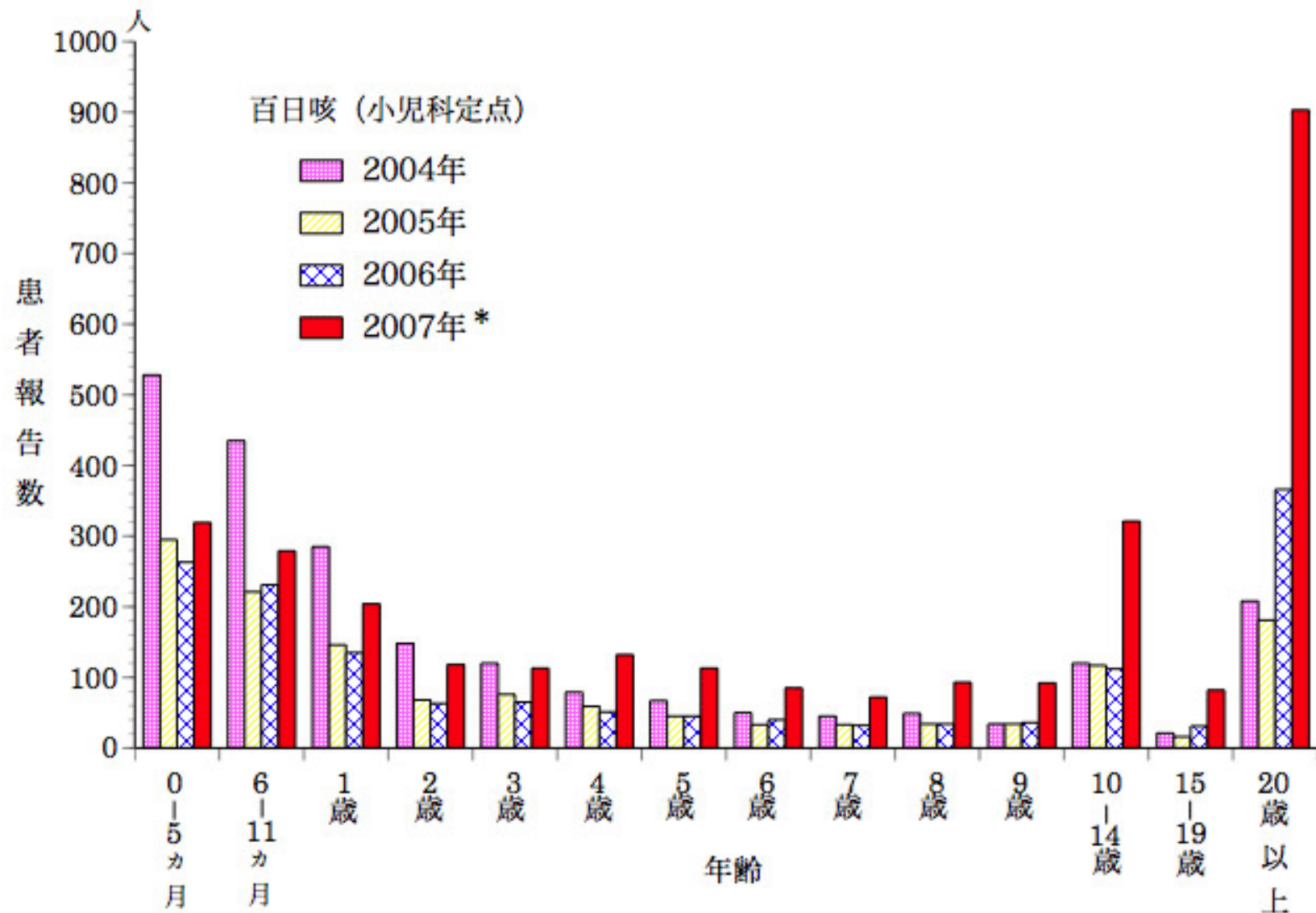
A・B 型肝炎 (未接種者)

髄膜炎菌 (未接種者)

HPV (ヒトパピローマウイルスワクチン) (26歳以下)

带状疱疹 (60歳以上)

百日咳患者の年齢別報告数, 2004～2007年 (感染症発生動向調査)



* 2008年1月8日現在報告数

IASR

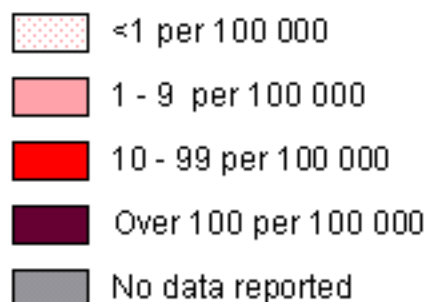
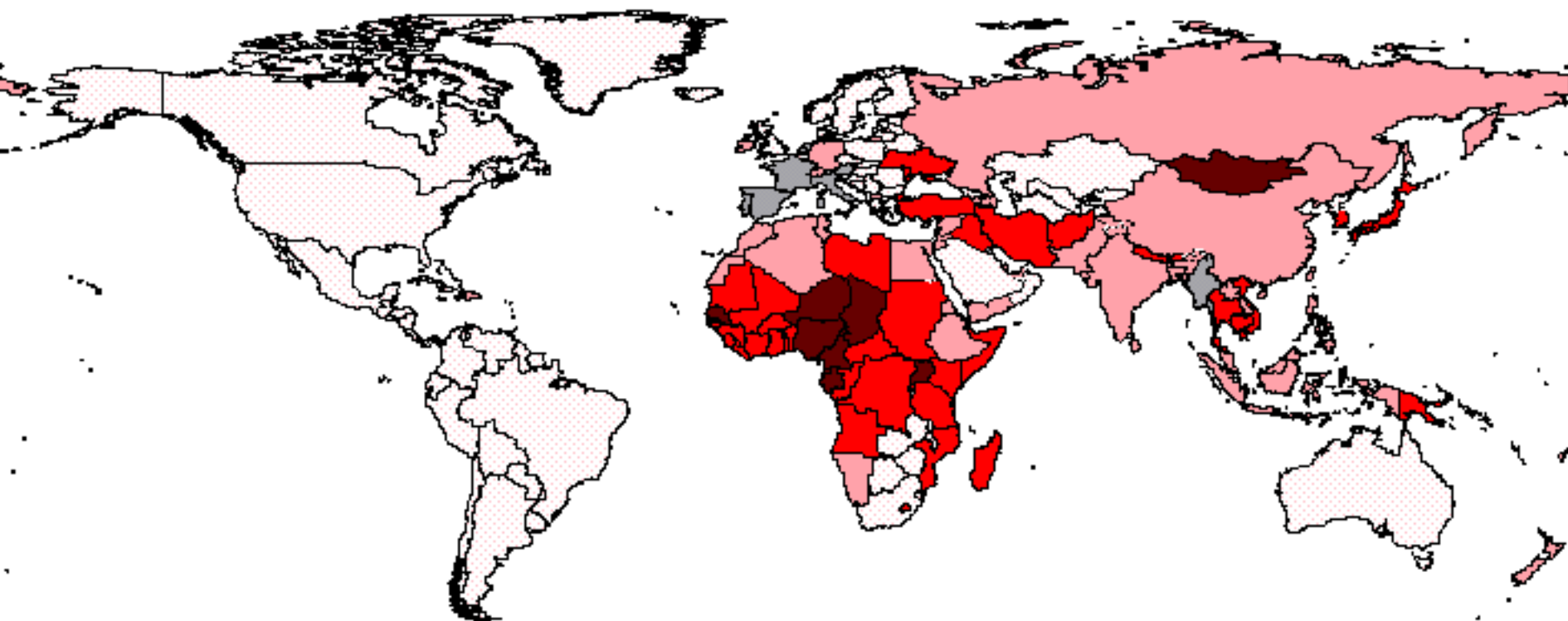
重要なワクチンの紹介

- Measles 麻疹ワクチン
- 結合型ワクチン
 - Haemophilus influenzae* type b ワクチン(Hib)
 - 肺炎球菌ワクチン(PCV)
 - 髄膜炎菌ワクチン(MCV)
- B型肝炎ワクチン
- インフルエンザワクチン

麻疹(Measles)

- 麻疹は、“はしか”ともいわれる
- 麻疹ウイルスによる感染症
- 空気を共有することで感染が伝播する(空気感染)
- 患者と同室にいと80%ぐらいが感染する

Reported measles incidence rates per 100,000 population, 2001

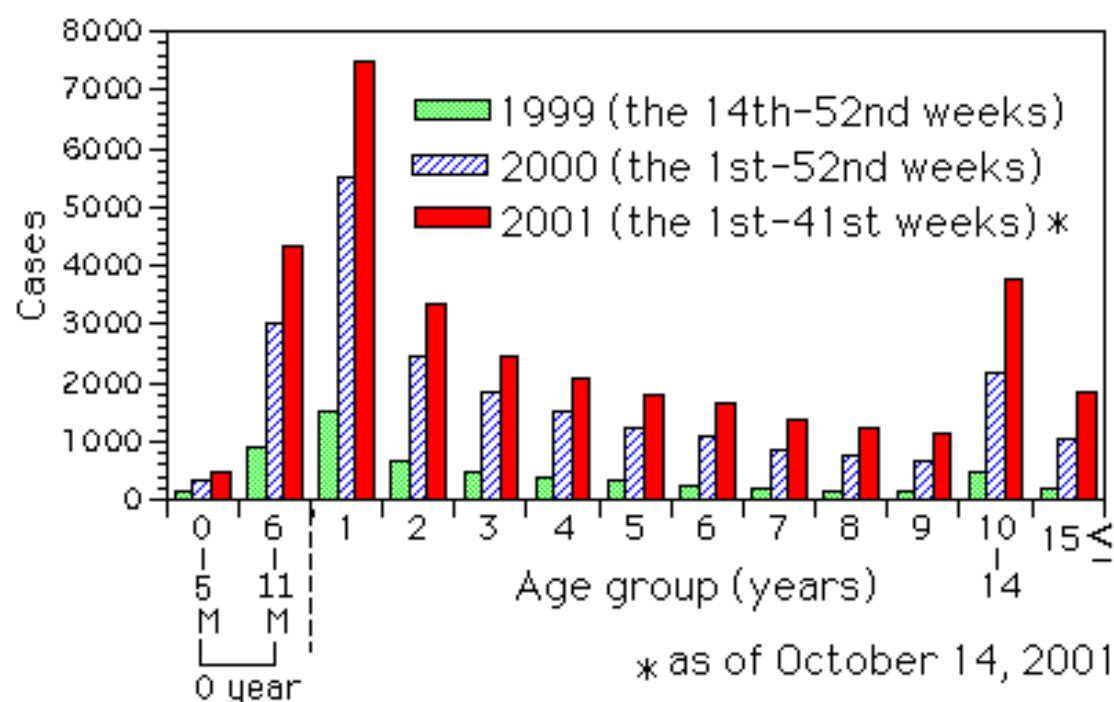


The boundaries and nomenclature used in this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dashed lines on maps represent approximate boundaries for which there may not yet be full agreement.

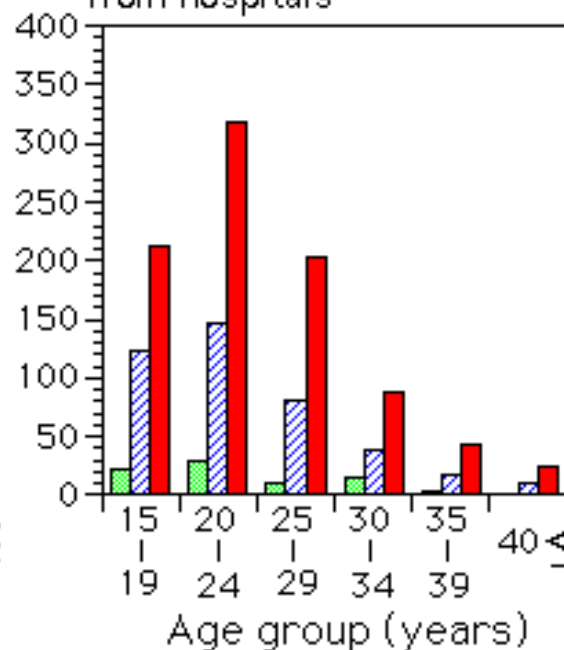


**Figure : Age distribution of measles cases, 1999-2001, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)**

a. Measles cases reported from pediatric clinics



b. Adult measles cases reported from hospitals



IASR

Infectious Agents Surveillance Report

日本での麻疹ワクチンの政策の歴史

- 1966: 麻疹ワクチンの導入
- 1969: 生ワクチンのみ継続使用
- 1978: 定期予防接種に導入
- 1989: MMRワクチン(統一株)が導入
- 1993: MMRの使用中止
現在、国内にMMRは存在しない
- 1994: 予防接種法改正:「集団義務接種」の中止

MMRワクチンによる副反応

- おたふく(ムンプス)ウイルス: 占部 (うらべ)AM 9株
- 無菌性髄膜炎: 900人に1人¹
- 4/1989-4/1993:
1,831,072人がMMR接種²
1,065人が救済制度適応²

1: Lancet 1995;346:701-702

2: 2003年3月14日付 朝日新聞朝刊報道

1994年の予防接種法改正の要点

- 健康被害救済の充実
- 対象疾病の見直し
- 「集団義務接種」から、「個別接種」への移行
- 予診の強化
- インフルエンザを任意予防接種対象に
- 破傷風を定期予防接種対象に

麻疹ワクチンの接種

- 予防接種法で定められた定期予防接種の1つ
- 生後12ヶ月以上90ヶ月未満
標準は、生後12ヶ月以上24ヶ月以下
- **2006年4月よりMR(麻疹・風疹)として2回接種に**
- 世界の多くの国では、MMR(麻疹・風疹・ムンプス)2回が主流

Measles—United States, 1950-2001

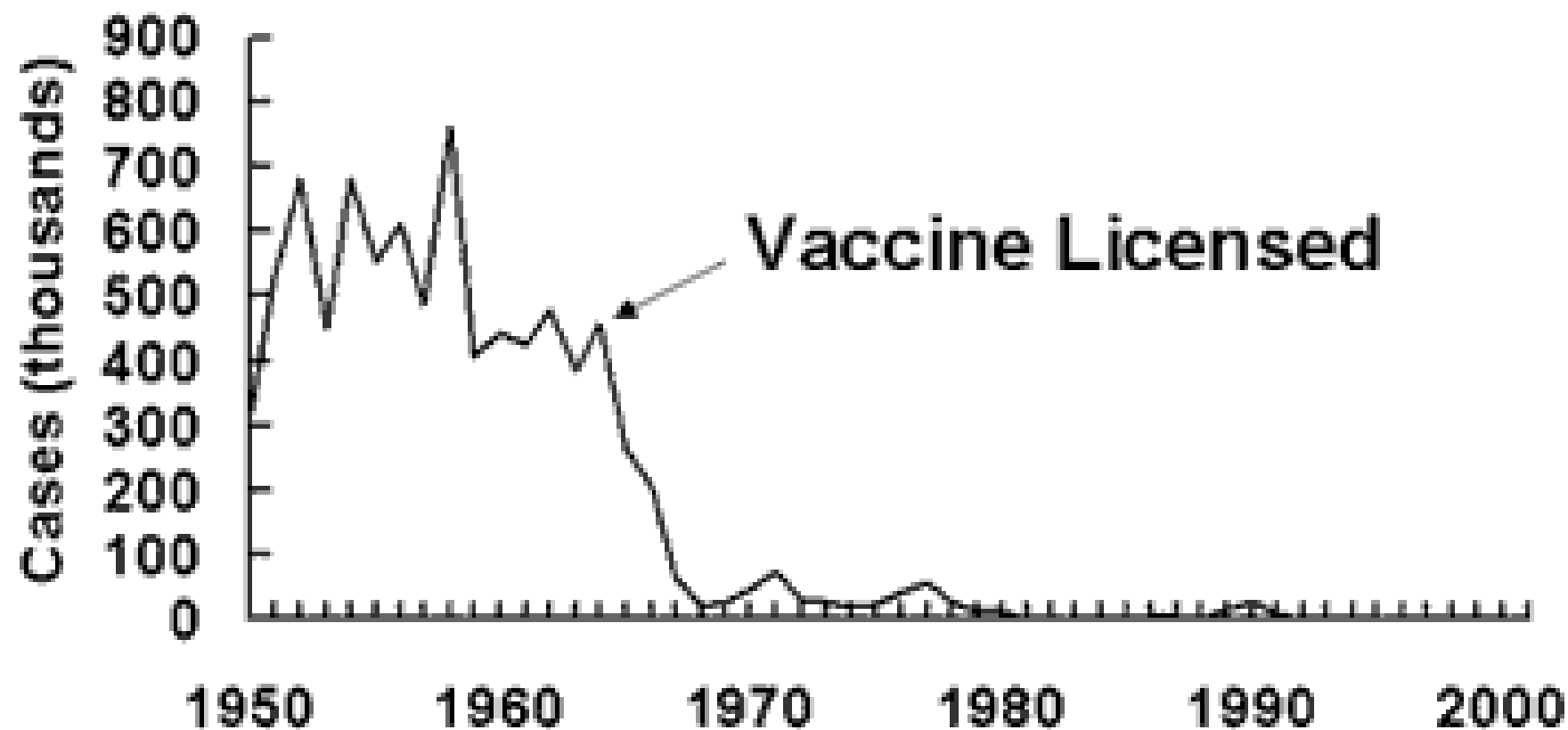
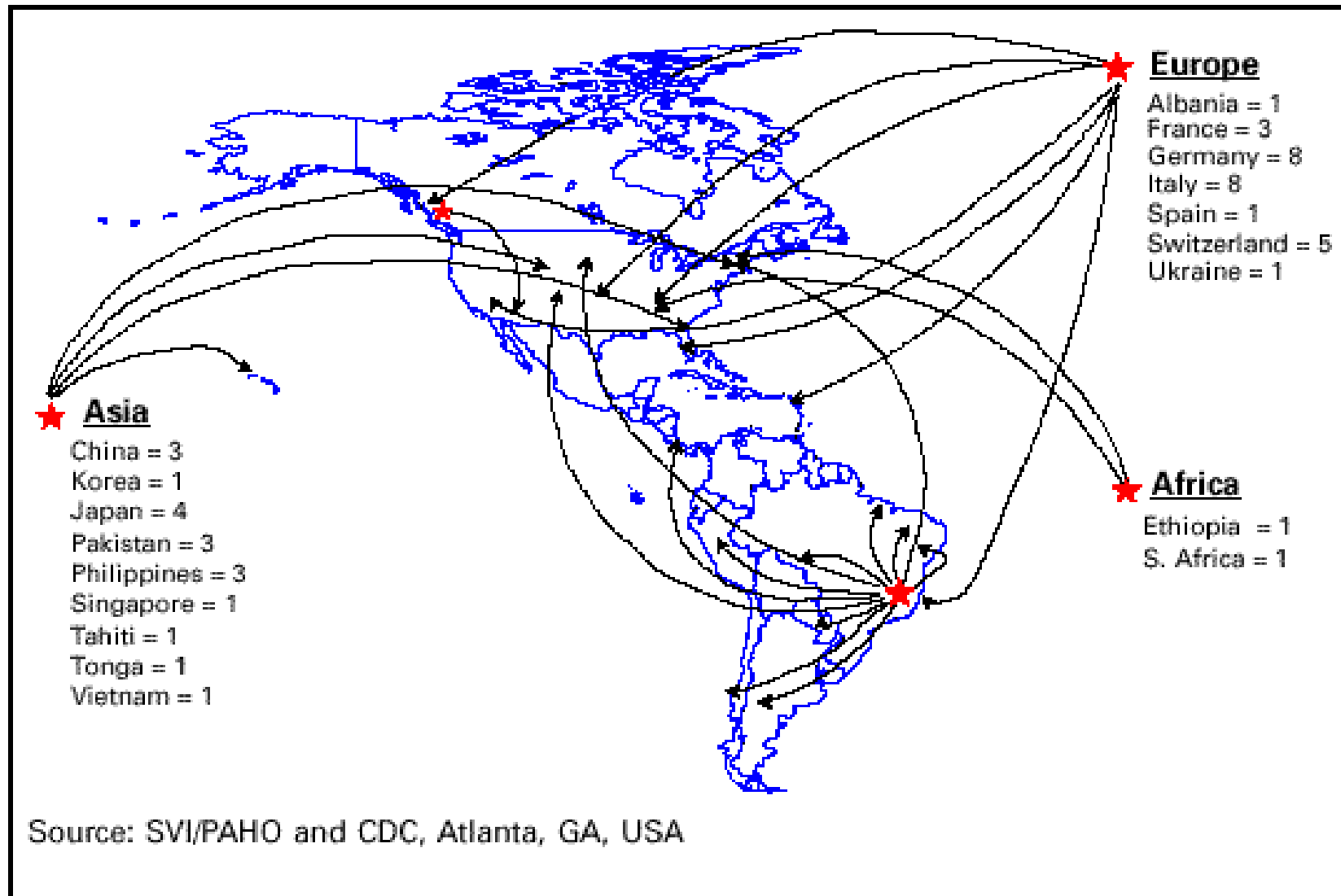


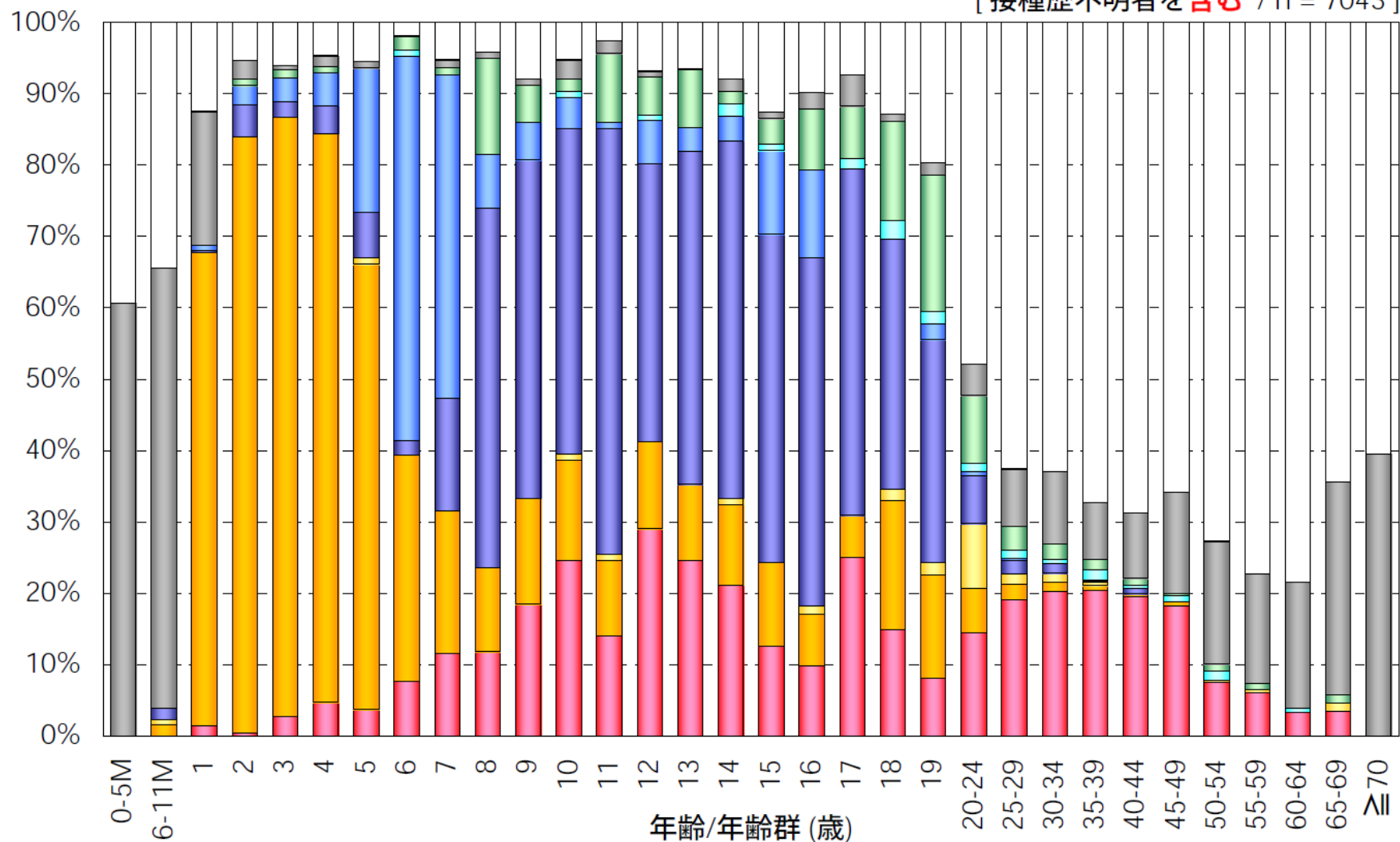
FIGURE 3. Measles Importations into the Region of the Americas, 1997



風疹(Rubella)ワクチン

- ・妊婦、特に妊娠初期の女性が風疹にかかると、胎児が風疹ウイルスに感染し、難聴、心疾患、白内障、精神運動発達遅滞などをもった、いわゆる先天性風疹症候群の児が出生する可能性がある
- ・風疹ワクチンは弱毒株ウイルスを培養・増殖させ、凍結乾燥したもの
現在は、麻疹ワクチンと混合した麻疹風疹混合ワクチンが定期の予防接種に
- ・妊娠出産年齢の女性に風疹ワクチンを接種する場合には、妊娠していない時期（生理中またはその直後がより確実）にワクチン接種を行い、その後2ヶ月間の避妊が必要。しかし妊娠中に風疹ワクチンを接種されたため胎児に障害がでたという報告はこれまで世界的にもない
- ・日本では2006年度から2回 接種制度が導入されており、2008年度～2012年度までの5年間は中学1年生あるいは高校3年生相当年齢の人は、定期接種として接種可能

[接種歴不明者を含む / n = 7043]



※ R : 風疹ワクチン / MR : 麻疹風疹混合ワクチン / MMR : 麻疹おたふくかぜ風疹混合ワクチン

流行予測2012

MR(麻疹・風疹)の流行

注意すべき集団

予防接種を打っていない人(特に0～1歳児)

予防接種を1回しか打っていない人(特に1977年から1990年生まれ)

感染しない集団

予防接種を2回以上打っている人

麻疹、風疹にかかったことがある人

追加予防接種

疾患名	検査方法	抗体価陰性 あと2回の予防接種が必要	基準を満たさない陽性 あと1回の予防接種が必要	基準を満たす陽性 今すぐの予防接種は不要
麻疹	EIA (IgG)	2.0未満	2.0以上16.0未満	16.0以上
	PA	16倍未満	16倍以上128倍以下	256倍以上
風疹	EIA (IgG)	2.0未満	2.0以上8.0未満	8.0以上
	HI	8倍未満	8倍、16倍	32倍以上
水痘	EIA (IgG)	2.0未満	2.0以上4.0未満	4.0以上
流行性耳下腺炎	EIA (IgG)	2.0未満	2.0以上4.0未満	4.0以上

参考資料：医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版（一般社団法人 日本環境感染学会）

重要なワクチンの紹介

- Measles 麻疹ワクチン
- 結合型ワクチン
 - Haemophilus influenzae* type b ワクチン(Hib)
 - 肺炎球菌ワクチン(PCV)
 - 髄膜炎菌ワクチン(MCV)
- B型肝炎ワクチン
- インフルエンザワクチン

B型肝炎への対応

- 医療従事者、**勤務開始時に**、全員、予防接種
- 医療系学生は、**病棟実習前に**、全員、予防接種
- 一般の人にも、接種を勧める
(WHOの推奨ワクチンのひとつ)

重要なワクチンの紹介

- Measles 麻疹ワクチン
- 結合型ワクチン
 - Haemophilus influenzae* type bワクチン (Hib)
 - 肺炎球菌ワクチン(PCV)
 - 髄膜炎菌ワクチン(MCV)
- B型肝炎ワクチン
- インフルエンザワクチン

新型インフルエンザ

- 2009年4月 メキシコ、アメリカなどでH1N1型 豚インフルエンザのヒトへの感染を確認
- 2009年4月28日 WHOが新型インフルエンザ(H1N1型)について世界的流行の警戒水準をフェーズ3(散発的・限定的なヒト-ヒト伝染)からフェーズ4(コミュニティレベルのヒト-ヒト伝染)に引き上げ
- 2009年4月29日 フェーズ5(ヒト-ヒト伝染が複数国で広まる)に引き上げ
- 2009年6月11日 フェーズ6(地球規模の流行)に引き上げ、パンデミック
- 2010年8月10日 WHOが警戒水準をフェーズ6からポスト・パンデミックへ引き下げ、世界的大流行の終結を宣言

新型インフルエンザワクチンの反省

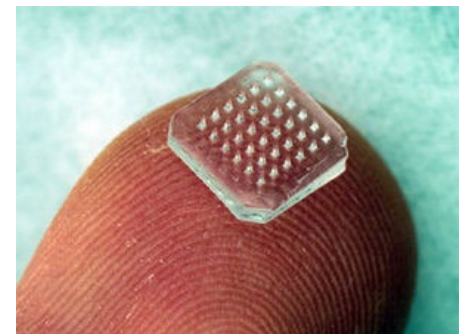
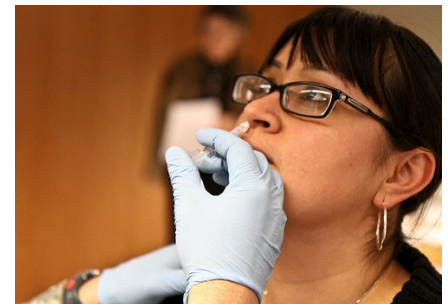
- 誰に、誰が、どうやって、いつ、何回？
- 経済効率のいい使用量？
- 血清中のIgGは誘導されるが、粘膜のIgAは誘導されない
- ワクチンの増産には発育鶏卵の増産から
- 発育鶏卵でウイルスを増やすと、抗原変異がありうるのでワクチンの効果が減少する可能性がある
- 抗原変異したウイルス株には無効

4価インフルエンザワクチン

- これまではA型2種類 B型1種類の3種（3価）
- 近年AとBの混合流行が続く
- 2015年シーズンより4価ワクチン導入
- A/H1N1 A/H3N2
- B/山形系統 B/ビクトリア系統

これからのインフルエンザワクチン

- 経鼻インフルエンザワクチン(小児に適応)
感染の場である上気道粘膜上に免疫を誘導
- 経皮ワクチン
皮膚に貼るだけ
マイクロニードル
抗原送達標的の皮膚に接種



世界標準の 医療従事者のワクチン接種

就職時または、病棟実習時に必須

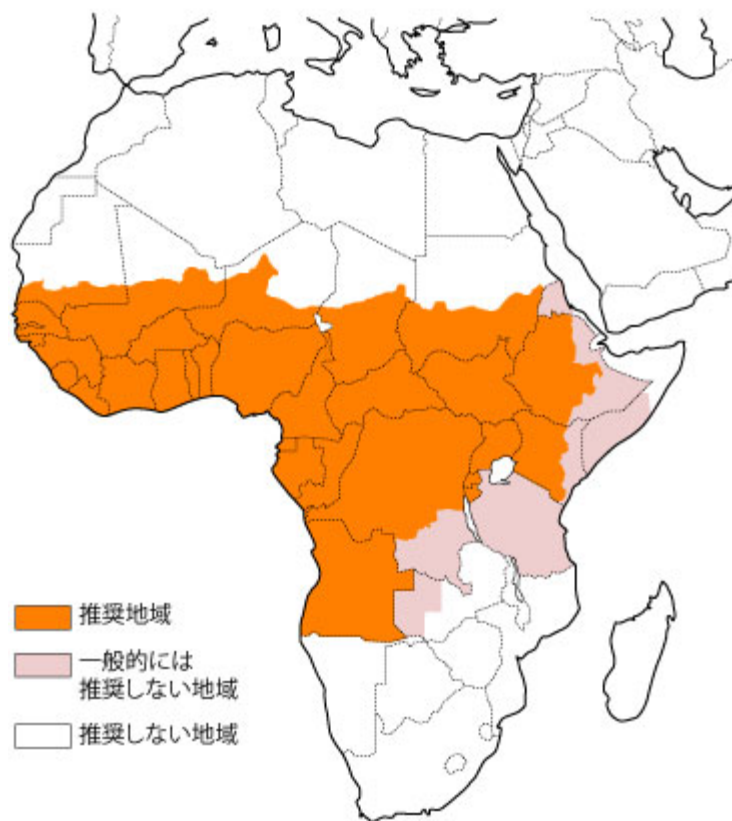
- ・B型肝炎
- ・麻疹、風疹、おたふく
- ・水痘
- ・インフルエンザ（毎年10月初めごろ）
- ・ツベルクリン反応のベースライン

旅行医学に必要なワクチン

- **A型肝炎** 3回 2回目は2週後 3回めは6～12ヵ月後
- **腸チフス** 1回 個人輸入
- **狂犬病** 3回
日本製は施設限定 4週後に2回目 6～12ヵ月後に3回目
個人輸入は1週後に2回目 3～4週後に3回目
- **黄熱** 1回 国によって接種義務あり 入国10日前までに
限られた検疫所のみ
接種後27日間は他のワクチンは接種できない

黄熱予防接種の推奨地域 (2012 WHO)

アフリカ地域



アメリカ地域



今日のポイント

1. 日本の予防接種行政の問題点
世界との乖離(かいり)状況
2. 医療従事者として接種すべきワクチン
3. 成人に重要なワクチン
4. 旅行医学