

微生物学シリーズ
東 昇・天野恒久 監修

ウイルスの病原性

中 尾 亨 著

朝 倉 書 店

著者略歴

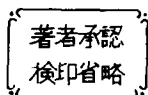
大正10年 東京に生まれる
昭和21年 北海道大学医学部卒業
現 在 札幌医科大学教授
医学博士

微生物学シリーズ

ウイルスの病原性

定価 3800 円

昭和46年9月10日 初版発行



著者 なか 中 お 尾 とある 亨

発行者 朝倉 鑛 造
東京都新宿区新小川町2-10

印刷者 藤 卷 平 一 郎
東京都台東区浅草橋5-1-35

発行所

株式会社 朝倉書店

東京都新宿区新小川町2-10

郵便番号 1 6 2

電話東京(260) 0 1 4 1 (代)

振替口座東京 8 6 7 3 番

自然科学書協会会員

© 1971

日東紙工印刷・渡辺製本

<無断転載・複写を禁ず>

3347-451206-0032

序

組織培養の導入以来、ウイルス学は大きく進展し、予防ワクチンの開発もつぎつぎと行なわれている。

ウイルスが人体に侵入し、増殖し、そして、疾患をひきおこすに至るまでには、いろいろの因子が関与して、あるものは不顕性感染に終わり、あるものは不全型に終わり、また、あるものは重症の疾患として発病するに至るであろう。

如何にしてウイルスは、人体に侵入し、そして発病に至るのであろうか。同じ条件の下にあって、あるものは抗体がないのに全然感染をしないし、あるものは感染しても発病しないし、あるものは重症になるのであろうか。

ウイルスの病原性を考えるに当たって、数多くの因子が関与して発病に至るのであろうが、ウイルス側自体の問題、例えば、大抵の人には軽く経過する疾患や、また、宿主側にその原因がある場合、例えば、免疫不全のものや、幼若といったことなどが感染により疾患が重症となるであろう。これらの両者がいろいろからみ合い、また宿主側にはそのほか、知ることのできないいろいろの原因が重なりあってウイルス性疾患の病像を形作るのであろう。

著者は、現職に赴任する以前に、青森県立中央病院小児科において 13 年間、小児の診療に従事してきたが、病院の性格上、数多くのウイルス性疾患に遭遇し、その疾患の発病より終末に至るまでの臨床像や、同胞の状態、疫学的関係など詳しく経験することができた。その日常診療上、たえず念頭にあったところであり、疑問に思っていたところはウイルスの病原性ということである。具体的にいえば、例えば、無菌性髄膜炎の大流行のときに、同胞で、1人は髄膜炎に進展するのに、他の同胞は“かぜ症候群”で終わるといった事実や、何故に、同一の人が何回も髄膜炎に罹患するのであろうか、といった疑問や、また、あるものは発疹を生ずるのに他のものは発疹を生じないといったように、同じウイルスによ

る疾患でも個体によりその病像に差異があること，疾患の軽重に差異があることは何故であろうかということである。

ウイルスの病原性ということは極めて困難な問題であるが，著者が日常の診療上，頭のなかにたえず去来していたことを解明するために，本書においてウイルスの病原性につき，これまでの知見をまとめて前進してゆきたい。

1971年8月

中 尾 亨

目 次

I. ウイルス側因子	1
1. 毒 力	1
2. ウ イ ル ス 量	2
3. ウイルスの干渉	3
4. ウイルスによる病原性の差異	5
II. 生 体 側 因 子	9
1. 年 齢	9
(1) 年 齢 と 感 受 性	9
(2) 年 齢 による 症 状 の 差 異	11
2. 同一ウイルスによる疾患における臨床像の変貌	13
3. 男 女 差	22
III. ウイルス感染に及ぼすその他の要因	25
IV. ウイルス感染と生体の防御	30
V. 免疫系の発達と抗体	35
VI. 抗体とウイルス感染	47
VII. IgA と局所免疫	53

VIII. 唾液 IgA とウイルス感染	66
IX. ウイルス感染の感受性を高める因子	70
X. 再 罹 患	73
XI. ウイルスの垂直感染	77
1. 胎児のウイルス感染	77
2. 胎児のウイルス感染と奇形の発生	84
(1) 細胞の壊死	86
(2) 細胞分裂抑制	87
(3) 染色体の変化	91
(4) 先天奇形とウイルス	91
XII. 未熟児, 新生児のウイルス感染	100
XIII. 中枢神経系のウイルス感染	121
1. 中枢神経系へウイルスが到達する経路	122
2. 中枢神経系へウイルスが血行性に到達するメカニズム	123
3. 血液・脳関門の問題	125
4. 中枢神経系内におけるウイルスのひろがり	126
5. 臨床像とウイルスのひろがり	126
6. 感染後脳炎	126
7. 亜急性硬化性汎脳炎	129
8. 進行性多巣性脳白質症	134
9. その他の中枢神経系における slow virus infection	135
XIV. 呼吸器道とウイルス感染	141

XV. 循環器とウイルス感染	150
XVI. 泌尿器とウイルス感染	155
(1) 腎とウイルス感染	156
(2) 膀胱とウイルス感染	157
(3) ウイルス尿症と局所抗体	158
(4) 睪丸, その他とウイルス感染	159
XVII. 肝臓とウイルス感染	160
XVIII. 消化管とウイルス感染	165
(1) 下 痢 症	165
(2) 腸間膜リンパ節炎, 腸重積症, 虫垂炎とウイルス	166
(3) 唾 液 腺	168
(4) 脾 臓	169
XIX. 発疹とウイルス感染	171
XX. 造血系, リンパ系とウイルス感染	179
文 献	185
索 引	217

I.

ウイルス側因子

1. 毒 力

毒力が、発病の重要な因子となることは、ポリオ、麻疹、風疹などの生ワクチンの開発を考えると十分に理解できよう。しかし、例えば、ポリオの場合についていえば、生ワクチンの投与をうけた子でも、ほとんどのものが無症状に経過するにひきかえ、なかには典型的のポリオの経過をとるものもあることは、弱毒であってまだ完全に無毒といえないものがあるし、また、生体側に、発病に至る種々の因子が関与していることが推定される。しかし、弱毒生ワクチンといっても、ウイルス血症の証明されている以上、生体側がなんらかの原因で防御力の低下したときには、発病することが考えられる。

しかし、一方、毒力の弱いウイルスは持続感染と慢性的な形式をとることも考えられ、このことは、生体にとっては不発症で経過しているような具合となるわけであり、毒力の弱いということが必ずしも生体にとって有利であるとは限らない。

甲野ら¹⁾は、日本において先天性風疹症候群が極めて少ないことに注目し、米国などに流行している風疹の株と、本邦における風疹の株とに毒力に差があるのではないかと考え、実験的にウサギに感染させ、日本の株は仔に奇形を生じないが、アメリカの株は人間におけると同様に奇形を生ずることを証明した。これは、催奇形性という点よりみた毒力の差異となるが、発病の因子としてウイルスの毒力ということが一応考えられよう。

インフルエンザの世界的流行の際に、その流行によって死亡率が暴落したが、こ

の場合もインフルエンザウイルスの毒力が流行によって異なるのではなかろうかという疑問がでて来る。1957年におこったインフルエンザウイルス肺炎につき、Mulder²⁾ は、これは、本質的な、向肺炎性の高度の毒力をもった株によっておこったものではなくて、(i) ウイルスの大量の吸引、(ii) 防御抗体の欠如、(iii) ある未知の向肺炎性を強める宿主側の因子、特に、慢性の肺うっ血であるといっている。Kilbourne³⁾ も、人間に対してインフルエンザウイルスの毒力は変化しないし、疾患の重さを毒力の変化で説明できないとしている。毒力ということは、なかなか実際に測定することは困難であるが、弱毒化ということが行なわれ、実際に、ポリオや麻疹のように使用されているところからみても、自然界において、同じウイルスでも株によって毒力が異なるということは考えられ、このことが人間の疾患においても顕性、不顕性、あるいは疾患の軽重をおこすといったことも十分考えられるであろう。

2. ウ イ ル ス 量

人体に侵入したウイルス量が疾患をおこすについて、ウイルスの量が多ければ多いほど発病も早く、疾患も重くなるであろうということは、身体の防御力とのバランスにおいて当然、考えられるところであろう。

表 1 成人における弱毒ポリオウイルス I 型 (SM 株)
の感染実験 (Koprowski^{4,5)})

ウイルス量 (PFU)	ウ イ ル ス 再分離成績	感 染 率 %
200	4/4	100
20	4/4	100
2	2/3	67
0.2	0/2	0

この問題に関して、弱毒生ポリオウイルスの人体投与の実験がある。Koprowski^{4,5)} は、ポリオウイルス I 型 SM 株をゲラチンのカプセルを用いて成人に投与し、表 1 のように 20 と 200 PFU の量では 100% に感染させたが、0.2 PFU

では感染させることはできなかった。

Katz, Plotkin⁶⁾ は、ポリオウイルス III 型 Fox 株を用いて、22 例の未熟児に投与実験を行なった。表 2 のように 3 群に分けて実験を行なったが、最低量の 1 TCD₅₀ の稀釈でも 30% に感染をおこすことが認められた。すなわち、組織培養において、感染をおこさせるに足るウイルス量は、どれ程であっても人間に感染させるであろうということである。

表 2 未熟児における弱毒ポリオウイルス III 型
(Fox 株) の感染実験 (Katz, Plotkin⁶⁾)

ウイルス量 (TCD ₅₀)	ウイルス 再分離成績	感 染 率 %
10	2/3	67
2.5	3/9	33
1	3/10	30

自然界において、実際に、人間はどれ位の量のウイルスの侵襲をうけているか不明であるが、上記の実験は 1 つの参考となるであろう。

3. ウイルスの干渉

ウイルス同士の干渉作用により、ウイルスの増殖が抑制されるであろうということは、すでに、このことを利用して、風疹ウイルスの分離に、風疹ウイルスとエコー 11 型ウイルスの干渉⁷⁾、あるいは、風疹ウイルスとコクサッキー A 9 型ウイルスとの干渉⁸⁾ を利用して一般に行なわれているところである。

ウイルスの干渉とは、一方のウイルスが他方のウイルスの正常の増殖のサイクルをブロックする場合にいい、このサイクルは、多くの段階の過程があり、個々のウイルスにより若干の差異はあるが、原則的には、(1) 宿主細胞へのウイルスの吸着、(2) 宿主細胞への侵入、(3) ウイルスゲノムの働きと、つづいておこなうウイルス特有の核酸、および、蛋白の産生によって、宿主の代謝の部分的あるいは、全面的な変化、(4) 感染性ビリオンの coating と放出、である⁷⁾。

实际的に、これらの干渉が人間のウイルス性疾患にあるであろうか。

エンテロウイルスの場合、いくつかのことが知られている。例えば、Gelfand⁸⁾の家族内にポリオの生ワクチン投与を行なった場合に、コクサッキー B3, B5 型ウイルスが投与前に糞便中に分離された症例にⅢ型、Ⅰ型の弱毒ポリオウイルスを投与しても依然として、これらのウイルスがその後も分離され、同様のことがエコー 1 型対弱毒ポリオウイルスⅢ型、ポリオⅡ型ウイルス対弱毒ポリオⅠ型ウイルスの場合が認められている。

その後の報告もエンテロウイルスの存在が弱毒ポリオウイルスの増殖を抑制することが発表されており、エコー 14 型ウイルス^{9,10)}、コクサッキー B5 型ウイルス¹¹⁾などが弱毒ポリオウイルスと干渉作用のあることが報告されている。

この干渉とは逆に、ウイルス同士が相加わってその病原性を増すことも考えられる。同一個体の同一材料より 2 つ以上のウイルスが分離されることがあるが、この場合、これらの分離されたウイルスが相加わって病原性を増しているとは断定できない。しかし、ポリオウイルスとコクサッキー A 群ウイルスとの関係は、相加わって病原性を増しているといったことが考えられる事実がある^{12,13)}。コクサッキー A 群ウイルスが最初に分離されたのは、麻痺型ポリオの患者からであり¹⁴⁾、また、実験動物において、Dalldorf, Weigand¹⁵⁾ は、猿の頭蓋内、または、筋肉内に弱毒ポリオウイルスⅠ型を接種し、5 日後に、猿に adapt したコクサッキー A 14 型ウイルス、あるいは、A 7 型ウイルスの株を接種して麻痺をおこさせたが、しかし、これらのウイルスは単独ではどれも麻痺をおこさせることはできなかった。

ウイルス同士の相加、あるいは、相乗作用ばかりでなく、ウイルスと細菌、ウイルスと原虫などが相加わって病原性を増すことも報告されている。かつて猛威を振ったスペイン風邪は、細菌感染が病像の悪化に拍車をかけ、近くは、インフルエンザ A 2 型の流行においてブドウ球菌が大きな役割をしたことは耳新しい。最近においても、Nichol, Cherry¹⁶⁾ は、呼吸器感染症の小児において細菌とウイルスの重感染が疾患の重さと関係あることをのべている。

2 つのウイルスが重感染した場合に、また、被感染者の病像が修飾されること

も考えられる。一方、それぞれの病原ウイルスに相当した正常の疾患の経過をとることも少なくない。発疹性疾患の場合は、視診によりすぐにその様相が判明するのでこれらウイルスの生体に及ぼす相互関係を知るのに便利である。水痘と麻疹との同時感染は、それぞれの典型的経過をとることが多いが^{17,18)}、時に、麻疹の発疹が局所的にブロックされたかのごとく、水痘発疹のまわりは、麻疹発疹が欠如して“暈”(Hof)を形成することもある¹⁹⁾。最近、Merigan ら²⁰⁾は、7例の水痘と麻疹の同時感染例を報告しているが、5例に干渉作用が認められた。これらは、麻疹の発症とともに水痘発疹数が著明に減少したものや、前述のように、水痘発疹部のまわりに麻疹発疹の欠如したものなどであった。

4. ウイルスによる病原性の差異

仮に、生体側が同一条件だとしても、生体を侵襲するウイルスにより、多くのものは不顕性感染に終わり、また、多くのものは顕性感染であるといったことが考えられる。人間に対して病原性の最も高いと思われる麻疹は、ほとんどの人がウイルスの侵襲を受けると発病し、不顕性感染をおこすことは少ない。

エンテロウイルスの場合は、この不顕性感染が多く、ポリオウイルスに多くの人は感染するが、麻痺をおこすことはこのうちの一部の人である。

無菌性髄膜炎は、毎年、流行をくりかえす疾患であるが、この場合、著者らの成績では、エコー4型ウイルスは不顕性感染は少なく、エコー14型ウイルスの場合は、不顕性感染が多いという結果がでている²¹⁾。エコー4型ウイルスによる無菌性髄膜炎は、1964年東北地方に大流行したが、罹患者は乳児に比較的少なく、幼児、学童期に多かった。流行前と流行後における青森市住民における血清中和抗体価の変動をみると図1のように、流行後において抗体価の上昇が認められるが、しかし、10歳以後の年齢のものにおいてはあまり変動がない。このことは10年以前にこの地方に、エコー4型ウイルスによる流行のあったことを推測せしめるものであるが、このこととは別に、著者らは髄膜炎患児よりのウイルス分離と平行して、健康乳児、幼稚園児よりの糞便からもウイルス分離を行なった

ところ、表3のように、エコー4型ウイルスの分離は僅か5株であった²²⁾。

エコー14型ウイルスの場合は、1963年8月より10月にかけて青森地方に小

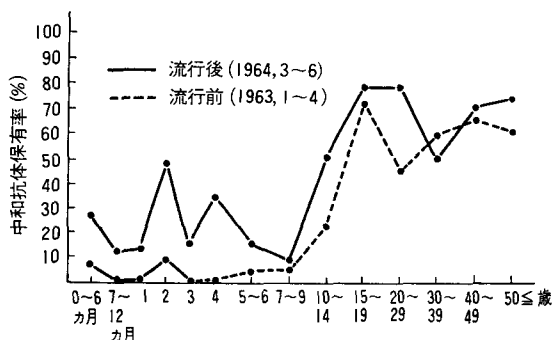


図1 流行前後における青森市住民のエコー4型ウイルスに対する血清中和抗体保有状況（抗体価4倍以上を陽性としたもの）（著者²¹⁾）

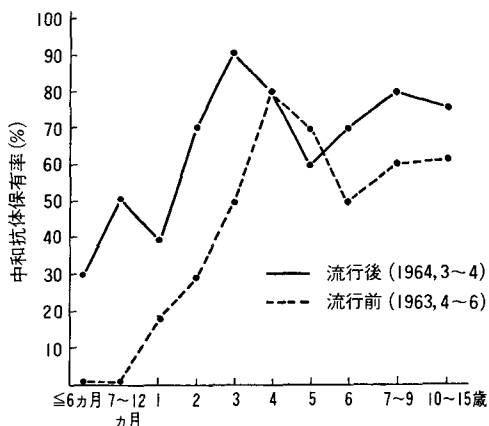


図2 流行前後における青森市住民小児のエコー14型ウイルスに対する血清中和抗体保有状況（抗体価4倍以上を陽性としたもの）（著者²¹⁾）

流行があり、その流行前後の青森市住民の血清中の中和抗体価の変動は図2のよう
うで、流行後に著しい抗体価の上昇が認められている。しかるに、この期間、エ

表 3 青森市における健康乳児，幼児よりの糞便のウイルス分離成績（青森県衛生研究所）（著者²¹⁾）

月別	検査例数	分離されたウイルス							計
		Cox. A9	Cox. B3	ECHO 1	ECHO 4	ECHO 14	ECHO 23	未同定	
1月	20	0	0	0	0	0	0	1	1
2月	128	0	0	0	0	0	0	0	0
3月	74	0	0	0	0	0	0	0	0
4月	44	0	0	0	0	0	0	0	0
5月	67	0	0	0	0	0	0	0	0
6月	101	0	1	0	0	0	1	0	2
7月	119	0	2	0	1	0	1	0	4
8月	103	0	1	2	4	2	0	1	10
9月	65	1	0	1	0	1	0	2	5
10月	80	0	0	2	0	0	0	2	4
11月	16	0	0	0	0	0	0	0	0
12月	101	0	1	0	0	0	0	0	1
計	918	1	5	5	5	3	2	6	27

（注） 3月より5月にかけてポリオウイルスⅠ型5株，Ⅱ型3株，Ⅲ型5株分離されているが，生ワクチンのためと考えられるので除外してある。

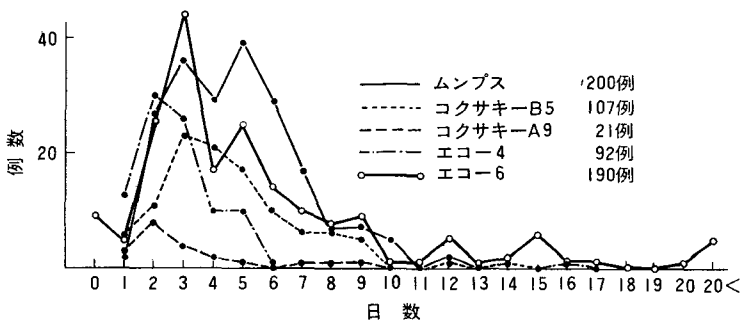


図 3 病原別ウイルスによる無菌性髄膜炎の有熱期間（著者ら²³⁾）

コー型 14 ウイルスによるとされた症例は 12 例であり，また，エコー 14 型ウイルスは，1964 年度においては無菌性髄膜炎の患者より分離されずに健康者より

のみ分離されていることより、上述のように、エコー 14 型ウイルス感染は不顕性感染が多く、エコー 4 型ウイルスの場合は不顕性感染が少ないと考えられるわけである。

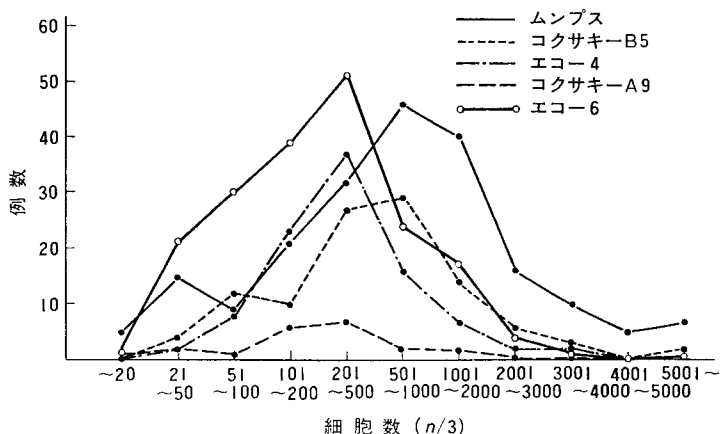


図 4 病原別ウイルスによる無菌性髄膜炎の髄液細胞数（最高）
（著者ら²³⁾）

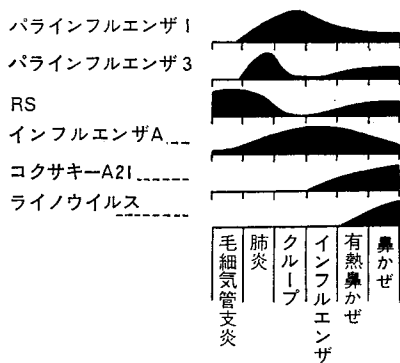


図 5 ウイルスと疾患との関係
（Tyrrell²⁴⁾ より引用）

また、同じ、無菌性髄膜炎においても、病原により臨床的特徴が若干異なることである。例えば、ムンプスによる場合とエンテロウイルスと比較した場合に、有熱期間（図 3）、髄液中の細胞数が多い（図 4）ということである²³⁾。

気道疾患の場合、これらの関係はさらに明確なことが多く、例えば、ライノウイルスは鼻カタルが主で下気道を侵すことは少なく、また、RS ウイルスは、下気道感染のことが多いといった関係である（図 5）²⁴⁾。

II.

生 体 側 因 子

1. 年 齢

(1) 年 齢 と 感 受 性

一般に、母体より新生児はウイルスに対する免疫をうけついで出生し、その後、この抗体は急速に低下し、生後6カ月より、各自に獲得した抗体により疾患に罹患しなくなるわけであるが、免疫のことは後述するとして、そのほか、発育しつつある小児における代謝、ホルモン、その他、いろいろの因子が関係して、年齢による感受性の差異があらわれるのであろう。

エンテロウイルスにつき、Sabin 氏²⁵⁾は、メキシコにおいてポリオ生ワクチンの投与実験の際に、詳細に年齢別の分離をしらべているが、7～24カ月に分離率高く、この年齢に最も感受性があることが示されている(図6)。もっとも、終生免疫をのこすと考えられるエンテロウイルスにおいては、これらの年齢のうちに感染をうけ、免疫が成立するためと考えられる。このことは、健康相談に来る1カ月より6カ月の乳児につき、13カ月の間、ウイルス分離と疾患を検索したMoffet, Cramblett²⁶⁾の成績でも明白にあらわれている。すなわち、生後4カ月までは母体由来の抗体の減少と一致してアデノウイルスの分離は増加し、また、アデノウイルスとエンテロウイルスは、年長児に比べて5～10倍の分離率がこれらの乳児ではみられ、これらも母体からの移行抗体の喪失による防御力の欠如で説明されるといっている。

エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎の発症を考えても、ほとんどが小児期に

限られていることも、これらの年齢、特に、幼児期には抗体の欠如、感染への機会の多いこと、その他の因子が関与して、この時期のものが最も多く感染するのであろう。

気道を侵すウイルスも大体同じであるが、しかし、年長児成人に多いものもある。

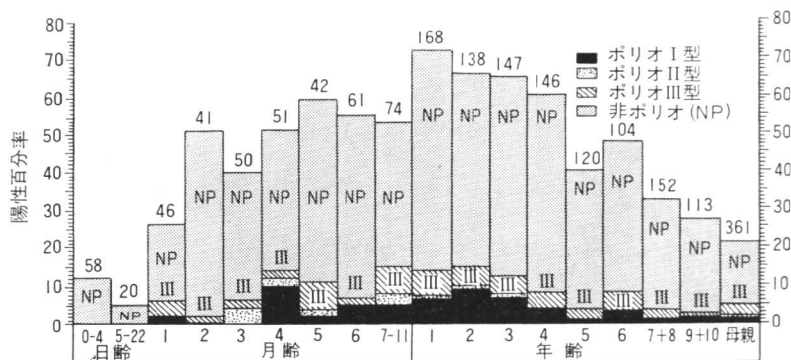


図 6 1959 年夏 Toluca において生ワクチン投与直前における出生時より 10 歳の小児のポリオウイルス、および他のエンテロウイルスの分離状態。各カラムの上の数字はその年齢群の被検例数 (Sabin ら²⁵⁾)

表 4 アラスカの St. George 島におけるムンプス罹患の状態 (Reed ら²⁷⁾)

年 齢 (歳)	住 民 の人口	例 数			罹患率 (%)		
		顕性	不顕性	計	顕性	不顕性	計
0~4	37	12	9	21	32	33	57
5~9	35	26	5	31	74	16	89
10~14	32	29	2	31	91	6	97
15~19	24	11	3	14	46	14	58
20~29	14	5	2	7	36	20	50
30~39	27	21	1	22	78	4	81
40~49	17	7	3	10	41	20	59
50~59	16	8	6	14	50	43	88
60+	10	0	6	6	0	86	60
男	108	60	18	78	56	20	72
女	104	59	19	78	57	21	75
計	212	119	37	156	56	20	74