

絵で見る免疫学 宿主と病原体の攻防

副題：ウイルスの隠れ家

《インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、HIV そして潜伏性HBV》

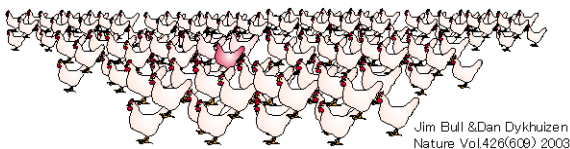
高木 淳

ウイルスは200ナノ・メートル以下（HBVは42nm）で、自分自身では生きていけない最小の生命体で、宿主細胞がないと増殖できずすべての生物に感染しています。

しかし、生物にはこれを排除する免疫機構が備わっているため、ウイルスは宿主の免疫力や科学的な知恵から逃れるべく様々な方法で抵抗を試みています。

*ウイルスの対抗策

- ・ウイルスは変異する。
- ・ウイルスはDNAを宿主染色体へ統合する。
- ・免疫力があまり届かない宿主細胞内（神経節、マクロファージ、形質細胞およびリンパ球）へ潜む。
- ・休止中の細胞に潜伏する。
- ・免疫力が低下した宿主に感染・増殖する。



*インフルエンザウイルス

ウイルスは宿主よりも体のサイズが小さく、世代時間も短く、ヒトに比べると進化（変異）の速度は圧倒的に早く、インフルエンザウイルスの変異の速度は、人類の進化の100万倍ものスピードで起こっており、1個のウイルスが1日で100万個以上に増幅します。変異は、同一宿主内で免疫（抗体）や薬剤の圧力によりおこる場合と宿主（動物種またヒト・ヒトなど）の集団を変えながら変異する場合があります。大きな集団は小さな集団よりも進化上の変化が起こりやすいので、トりに感染したインフルエンザウイルスが凶悪に変異して人を強襲する例にみられます。

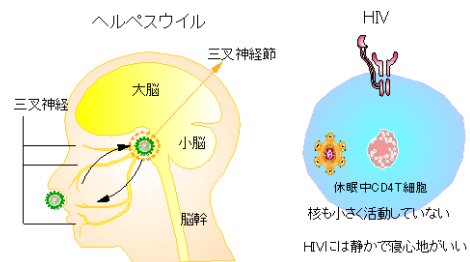


*ヘルペスウイルス

ヘルペスウイルスは、MHC クラス I の発現を阻止し免疫細胞の発見と攻撃から逃れかつ、免疫力があまり届かない神経節に潜みます。宿主の免疫力が低下したときに出現し猛威を振るいます。

*HIV

宿主の免疫から逃れて休止（遺伝子が活動していない）しているCD4 T細胞に潜伏します。さらに休止期のT細胞は細胞分裂・転写活性が起こっていないので、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の効果がないので感染し続けることができます。



*HBV

HBV は理論的には肝細胞に一個でも到達すれば、肝細胞で増殖し、やがては血中に出現してきます。しかし、HBV が血管内に侵入してから肝細胞にたどり着くまでに血液中の免疫細胞のマクロファージによって大半は食され、また、肝臓に到達できても、肝小血管にはクッパー細胞が存在してこれを食しますので更にHBVの数が減少します。

HBV感染を成立させるに必要なウイルスのは何個でしょうか？
チンパンジーの感染実験から、HBVが1個だけ体内

に侵入した場合、100回に1回くらいの低い確率で感染が成立する可能性があり、HBVが10個体内に侵入すれば50%の確率で感染が成立すると考えられています。

このような事実は 核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Test [NAT]) の進歩により明らかになってきたのです。

*潜伏性HBV

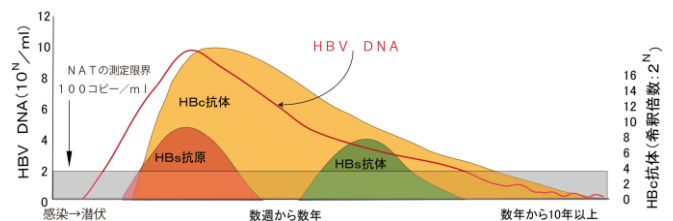
HBV感染の診断が、免疫アッセイ法でのHBs抗原が陰性で、HBs抗体、HBc抗体の両者あるいはいずれか一方が陽性である場合は、HBVの一過性感染経過後またはHBV感染の既往の状態と考えられていました。

しかし、生体部分肝移植例の経過観察などから、血液中の表面抗原が消失した以後にも、HBV感染が存続し血中または組織中のHBV-DNAが存在し続けていることが明らかになり潜伏性HBV感染とよばれています。

その要因として (ke-Qin Huら)

- 1) HBVの変異
 - 2) HCVやHIVとの重複感染
 - 3) HBVの末梢血単核細胞単球 (マクロファージ、形質細胞およびリンパ球) への感染
 - 4) HBVと抗体の免疫複合体の形成
 - 5) HBV-DNAの宿主染色体への統合
 - 6) 宿主の免疫能の変化
- などが挙げられています。

NATの検出限界は一般的に100個/mlと言われています。血液中にHBV DNAが検出されれば、肝臓内にHBVが感染している証拠です。免疫アッセイ法によるHBs抗原が陽性であれば肝細胞1個あたり5~50個のHBVが感染しているとされています。肝細胞の数は1兆個です。HBs抗原の消失後はこれが0.01~0.001個に低下しますので、例えば細胞あたり0.001個のHBVがいると、血液中のHBs抗原陰性でも約10億個のウイルスが存在することになり血液中に放出されます。この実態は、NATによるHBV DNA検査で明らかになってきました。



(B型肝炎についてより引用改訂)

潜伏性HBVはオカルトHBVと呼ばれることもあります。オカルトとは ラテン語の occult (隠されたもの) を語源とし、目で見たり、触れて感じたりすることのできない事を意味し、昔から、摩訶不可思議なもの、または非倫理的なものにつけられるレッテルです。

2002年の世界保健機関(WHO)の推計では、HBV感染者は世界中で20億人、HBV持続感染者は3.5億人、年間50~70万人の人々がHBV関連疾患で死亡していると報告されています。免疫学的測定法による表面抗体かコア抗体あるいは両方を含む血清で調べたHBV DNA陽性の頻度、すなわち潜伏性HBV感染の頻度は日本で約20%存在します。さらに感度のよい方法で血液中のHBV DNAを測定すれば、潜伏性HBV感染の総数は更に増加するとおもわれます。

その昔、万有引力や地動説もオカルト扱いにされた時代もあります。確かな事象と不確実で誤った認識とを厳格に区別して、潜伏性HBV感染と正しく対面し対処することが必要です。将来、より精度と感度の良い測定法が開発され潜伏性HBVの実態が明らかにされ多くのHBV関連患者が救われることを期待します。

参考文献

- *Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. Ke-Qin. Hu Journal of Viral Hepatitis Volume 9, Issue 4, pages 243 July 2002
- *B型肝炎について<一般的なQ&A>平成20年4月改訂(改訂第3版)財団法人 ウイルス肝炎研究財団 社団法人 日本医師会感染症危機管理対策室(演者推奨)
- *高木 淳“絵で見る免疫学”検査と技術 医学書院 2000からの連載より