シンポジウム ウイルス性気道

急性ウイルス性呼吸器疾患とその症状

*海 老 沢

功

Immunocytologic Finding of Nasal Epithelial Cells in Influenza

Isao Ebisawa, M.D.

Dept. of Medicine, Inst. of Medical Science, the Univ. of Tokyo.

Nasal epithelial cells of influenza patients stained with fluorescent antibody show following features. The localization of antigen is intranuclear, both intranuclear and intracytoplasmic, or intracytoplasmic according to the stage of cellular infection with influenza virus. The ciliated border of the cylindrical epithelial cell fluoresced very strongly throughout the second and the third stages of cellular infection. In addition to this, basal, intermediate, and mucus cells appeared to be infected by the influenza virus. The distribution of infected epithelial cells was not homogenous or diffuse, but isolated cells were infected in some areas, However, continuous cells were also infected in other areas.

1. ヒトの急性呼吸器疾患をおこす病原体の種類と数

ヒトの急性気道感染症をおこす病原体は大部分がウイルスであり、その数が多いことが特有である。表1は Chanock (1970) の表を少し変えたものである。ここで注目すべき点はミクソウイルス、コロナウイルス、ライノウイルスはすべて急性呼吸器感染症をおこすことが知られている。しかし Cocksackie, アデノウイルス等はそれぞれ29型中10型, 30型中8型が気道感染症と関係があり, 他は気道感染を起すことは知られていない。しかしそれでも119の病原体が気道疾患をおこすことがわかつている。

その他に ECHO, ハシカ, 水痘, ヘルペスウイルス等, また本症の研究中しばしば問題になるものとして肺炎ミコプラズマ, 溶連菌等が病原的役割を演ずることも忘れてはならない。

2. 臨床的に特徴的な気道疾患, 侵襲部位と起因ウイルス

各病原体の種類, 患者の年令, 基礎疾患の有

表1 ヒトの呼吸器疾患をおこす病原体

ウ イ ル ス	型 の 数	気道疾患をおこすもの
ミクソウイルス		
インフルエンザ	3	3(2)
パラインフルエンザ	4	4
R S	1	1
コ ロ ナ ウ イ ル ス	≥ 3	3
ピコルナウイルス		
Coxackie A & B	29	10
ライノ	≥90	≥90
ア デ ノ ウ イ ル ス	30	8
計	≥160	≥119

その他 ECHO, ハシカ, 水痘, ヘルペスウイルス, 肺炎ミコプラズマ, (溶連菌)
(Chanock, 1970)

無とその種類によって, その症状に 差はあるが, 一般的な人が感染した場合には多少は特徴的なニュアンスがある。

以下にはその最も特徴的な症状をのべる。病変ないし, 患者の訴えも表記(表2)の場所に

*東大医科研内科

表2 臨床的に特徴ある疾患、主病巣と
起因ウイルス

部 位	疾 患	病 原 体
目	EKC	アデノ (8 型)
	PCF	アデノ (3, 7, ...)
鼻	鼻かぜ, 寒冒	ライノ
咽 頭	ヘルパンギーナ	コクサッキーA
	PCF	アデノ (3, 7, ...)
喉 頭	クループ	RS, アデノ
		パラインフルエンザ
気 管	気管炎	RS, インフルエンザ
気管支	気管支炎	パラインフルエンザ
肺	肺 炎	アデノ

限つたものでない事を銘記すべきである。例えばライノウイルスによる鼻かぜあるいは普通感冒ではかなり強い、何ともいえない不快な全身症状を伴い、亜急性期には気管、気管枝炎を合併しやすい事は多くの人が経験するところである。

主として眼あるいは眼と咽頭に病変のみられる疾患がアデノウイルスによつておきる。前者は EKC, 流行性角結膜炎で 8 型 アデノウイルスによりおきる。後者は PCF, 咽頭結膜熱で 3, 7 型等のアデノウイルスによつておきる。

鼻に主な症状のあらわれるものとしては鼻かぜ, あるいは普通感冒があり, その代表的病原体はライノウイルスである。

咽頭に主病巣があるものにヘルパンギーナと咽頭結膜熱がある。前者は A 型コクサッキーウイルスによつておきる。

喉頭の病巣が前面にでる疾患としてクループがあり, RS, アデノ, パラインフルエンザウイルス等が主として関係する。

気管炎, 気管枝炎, 肺炎等の病原体としては RS, インフルエンザ, パラインフルエンザ, アデノウイルス等があげられる。

上述の記載は多分に観念的, シエーマ的なものであり, 検討の余地がのこされている。これについては後でこの報告の主題としてとりあげたいと思う。

3. 同じ種類のウイルスによる異つた病型

呼吸器症状をおこすウイルスについて, 特に注目すべき点は同じ仲間の病原体が全く異つた病状を呈することである。例えばアデノウイルスを例にとると (表 3), 本ウイルス感染が, 感冒様症状, 軽い上気道炎あるいは急性呼吸器疾患 (A.R.D) として分類されている急道症状を呈することはよく知られている。

これに反し, PCF (咽頭結膜熱) はまだ近隣の疾患として容易に理解されるが, 流行性角結膜炎, 腸重積症, 腸間膜リンパ腺炎, 出血性膀胱炎もアデノウイルスによつておこりうることは奇異に感じさせることである。

アデノウイルスはこの点, はなはだ特徴的なウイルスであるが, コクサッキー A, B 群ウイルス, ECHOウイルスでも同じようなことがいえる。

表3 同じグループのウイルスによる異つた症状 —アデノウイルス群

臨 床 病 型	型
URI 上気道炎	1, 2, 3, 4, 5, 7, 7a, 14
ARD 急性呼吸器疾患	3, 4, 7, 7a, 14, 21
Pneumonia 肺炎	1, 2, 3, 4, 7, 7a, 18
PCF 咽頭結膜熱	1, 3, 4, 7, 7a, 14
EKC 流行性角結膜炎	8, (3, 7)
かんとん	1, 2, 3, 5, 6, 7
腸間膜リンパ腺炎	1, 2, 3, 5, 6
出血性膀胱炎	11

4. 年齢による罹患ウイルスの差

呼吸器ウイルスの種類と罹患年齢を考えると一つの特徴的な傾向に気づく。すなわち (表 4)

(i) 主として小児が罹患するウイルス

RS, パラインフルエンザ, 水痘, ハシカウイルスなどで抗原性に変化がないことが第一の特徴である。しかもそれぞれのウイルスの型が 1 つしかないか, 亜型が少数 (4) に限られていることが第 2 の特徴である。病像は異なるが天然痘流行地における同ウイルスもこのカテゴリーに入る。

(ii) 主として小児が罹患するが若年の成人も罹患する。

アデノ, コクサッキー, ECHOウイルスなど

表 4 罹患年令とウイルスの性状

罹患年令	ウ イ ル ス	抗原性	型
主として小児	RS パラインフルエンザ 水痘, ハシカ	不変	1 少 ない 1
主として小児および若い成人	アデノ コクサッキー ECHO	不変	多い ⁽³²⁾ (A ²³ B ⁶) >28
主に成人	ライノ	不変	多い(>55)
機会あれば全年令層	インフルエンザ	変る	少ない

で、この群のウイルスの特徴は、個々のウイルスの抗原性に変化はないが、型が多いことが特有である。

Ⅲ 主として成人が罹患するもの

ライノウイルスが代表的で、個々のウイルスの抗原性は変らないが、抗原の型が多いことが特徴で、この2点はⅡ群のウイルスと全く同じである。何故ライノウイルスは主として成人のみ罹患するか不明である。詳細にしらべればおそらく小児も頻繁に罹患しているかも知れない。

Ⅳ 機会があれば全年令層が罹患するもの

インフルエンザウイルスが代表的でこのウイルスの型は2つ（あるいは3つ）であるが抗原性が変りやすい事が特徴的である。従つて同じA型ウイルスによっても反覆感染がおこる。また抗原性が大きな変化をとげると全年令層が感受性をもつようになるため汎流行を来しうすることも説明がつく。

表5は1965年のA2型インフルエンザ患者の発病初期における3つのA2型インフルエンザウイルスに対するHI抗体を示す。

18人のHI抗体の平均値は1957, 1964年度の分離株に対してはそれぞれ229, 148と高い値を示している。すなわちかなり高い抵抗力がついている。しかし1965年の流行株に対しては21という低い値——すなわちほとんど免疫がないという事を示している。すなわちこの表に示した1965年度のインフルエンザA2患者は1957あるいはそれ以後1964年までのA2型インフルエンザウイルスに感染した明らかな証拠があるにか

表 5 1965年インフルエンザA2患者急性期血液の1957, 1964, 1965年分離インフルエンザA2株に対するHI抗体

ウイルス株	A2/足立 /2/57	A2/村上 /4/64	A2/熊本 /1/65
患者数	18	18	18
平均HI値	229	148	21
HI値≥128の者の%	77	35	11

かわらず、1965年度の流行で再感染しているわけである。1968年のホンコン型A2ウイルスにいたつてはさらに大きな抗原性の変化がおきたためこのウイルスが全世界で広く流行したことは周知のとおりである。

5. 研究テーマとしての呼吸器ウイルス病—呼吸器ウイルスの侵入門戸、初期定着部位、細胞内および組織内ウイルスの拡がり—臨床的にインフルエンザを例にとると、

a) 全身型発病

ある時期を界にして急に悪寒、発熱等の全身症状をもつてはじまる病型がある。咳はあつても少ないかほとんどない。後になつて咳が出る事もある。全身の筋肉痛、関節痛、腰痛等がはげしい。元気な人があたかも丸太で打ちのめされたように衰弱する。しかも後日採血した血清でインフルエンザウイルスに対する有意の抗体上昇が証明される。

b) 局所症状→下降型発病

後鼻腔などに乾燥感、疼痛等を訴え多少全身の違和感がある。次に鼻閉、鼻汁、咽頭痛、などあり次いであるいは平行して咳、前胸部痛、喀痰等が出て来る。いかも病変が鼻咽腔にはじまり、咽喉頭より気管の方の下つて来た症状である。

実験方法やその条件によっても異なるが、マウスにおける実験で感染が鼻より下降性に拡がるというデータと、まづ肺胞細胞に感染し、上向性に進展して最後になつて鼻腔細胞が感染するというデータがある。

このことは急性期インフルエンザ患者について前述のa), b) 型の発病型式を考えると合点のゆくことである。また蛍光抗体法を用いてある程度の推察をすることもできる。人体内である組織細胞内のインフルエンザウイルス感染の

有無をしらべるのに蛍光抗体法はきわめて便利である。また鼻腔粘膜上皮細胞はポータブルの鼻鏡と綿棒を用いて簡単にとることができるのでインフルエンザの発生病理をしらべる上で便利である（図1）。

右端の細胞はほぼ正常、中央の細胞はせん毛がその起始部と共に今にも脱落しそうである。

せん毛は冠のようなものから生えているようにみえる。核の上方に原形質突起が見える。左端の細胞からはせん毛が脱落している。

5—a ヒトの呼吸器上皮細胞内におけるインフルエンザウイルスの拡がり

組織培養細胞におけるインフルエンザウイルスの生成過程とインフルエンザ患者の鼻粘膜上皮細胞内インフルエンザウイルス抗原の分布を考えると、少なくともせん毛上皮細胞内ではインフルエンザウイルスは次の様な段階をへて増殖するもようである。（図2，3）

侵入場所……………不明

抗原の出現部位…(i)核

(ii)核のまわりとせん毛起始

図1 鼻粘膜せん毛上皮細胞

部

(iii)核，原形質，とくにせん毛起始部

(iv)原形質

(v)せん毛起始部

(iv)(v)の時期になると細胞は変性，脱落してしまうようである。

図2 鼻粘膜にある上皮細胞の種類（左端）とせん毛上皮細胞内（右端）インフルエンザウイルス抗原の存在部位（黒い部分）

Normal epithelium

Distribution of antigen

Bc=basal cell, Ci=Ciliated epithelial cell, Ic=intermediate cell, Mc=mucous or goblet cell

図3 インフルエンザの特異蛍光を示す
鼻粘膜せん毛上皮細胞 (A2ホン
コン型患者)

上左：核が強く、せん毛起始部が弱く光る
上右：細胞全体が光る
下左：せん毛起始部が強く、核が弱く光る
下右：原形質が光り核は光らない

以上はせん毛上皮細胞についてのべたが、その他の呼吸器粘膜上皮細胞（鼻粘膜では中間細胞、基底細胞等）についても同様の経過をとるものと考えられる。

5—b 鼻粘膜上皮内における感染細胞の分布

急性期インフルエンザ患者の鼻粘膜上皮を多数の例について観察するといくつかの異った所見に遭遇する。

(i) 全身型発病例で鼻粘膜細胞の感染が証明されなかつたもの。

全身症状が強い割には咳などの呼吸器症状が少ない例で鼻粘膜の充血が非常に強い例があつた。かなりていねいに鼻粘膜細胞をとり、数枚のスライドをつくつてたんねんにしらべたが感染細胞を見つけることができなかった例がある。しかも血清反応ではまぎれもないインフルエンザであつた。この例では発病2～3日目に1回しかしらべてないのでその後鼻粘膜細胞が感染したか否か不明である。いづれにしてもこのような例はむしろ上向性型の発病をしたものではないかと考えられる。

5—c 鼻粘膜細胞多数感染型症例

鼻粘膜塗抹標本で多数の感染細胞が証明される例がある。ある例では一つの標本の直径約1cmの円内に350以上もの感染細胞が証明された。この様な例では鼻粘膜細胞のほとんどすべてがインフルエンザウイルスの感染を受けている印象を受ける。鼻粘膜細胞を連続的にとつた標本をみるとインフルエンザウイルスに感染した細胞が連続的に数個数えられる場合がある。他方同一人から同時にとつた標本で16個の細胞中1個しか感染してない所もある。例えば中甲介一つをとつても無数の上皮細胞があるわけであるから、たとえ全体としては平等に充血腫脹していても以上の標本が示すようにインフルエンザウイルスに感染した細胞はあまり多くないのかも知れない。この所見は実験的に感染させたマウスの肺においても証明することができる。

以上の所見はインフルエンザ肺炎の剖検例で充血のひどい気管や気管枝粘膜の擦過塗抹標本でインフルエンザウイルス感染細胞が案外証明しにくい事と一致する。

考 按

以上我々は呼吸器ウイルス病の代表的なインフルエンザについて、このウイルスにより撰択的におかされる呼吸器系上皮細胞の代表として鼻粘膜上皮細胞のインフルエンザウイルス感染の状況をうべた。

すなわち細胞内における同ウイルスの感染の進展状況、粘膜上皮組織内の感染細胞の分布等についてふれた。

これはヒトにおけるインフルエンザウイルス感染症のごく一部をのぞいただけである。この時期に気管・気管枝、肺胞等におけるインフルエンザウイルス感染は如何であろうか。

また鼻粘膜にある粘液細胞も感染をうけるであろうか（そうらしい所見もある）。インフルエンザウイルスがせん毛上皮細胞のどの辺から排出されるのか等未解決の問題が多々ある。

同じような疑問をパラインフルエンザ、アデノ、RSウイルス、ライノウイルス等について問いてみるとほとんど解決されていない。

ヒトにおけるビールス性呼吸器疾患の細胞、

あるいは組織レベルでの我々の知見はきわめて微々たるものであることをのべてこの講演を終りにしたい。

文 献

1. Chanock, R.M.: Control of acute mycoplasmal and viral respiratory tract disease. Science 169 ;

248, 1970.

2. Ebisawa, I., et al.: Immunocytologic study of nasal epithelial cells in influenza. Amer. J. Resp. Dis., 99 ; 507, 1969.
3. Tateno, I. et al.: Diagnosis of influenza by means of fluorescent antibody technique, Japan. J. Exp. Med., 32 ; 531, 1962.

気管支造影剤

ディオノジュール

油性
水性

特長

- きわめて鮮明な影像が得られる
- 吸収がよく24時間後には局所からほとんど消失する
- 注入は容易で刺激作用を認めない

包装

油性・水性 15ml 60ml バイアル入

薬価基準

(水性) 50% 1ml 39.00円

(油性) 60% 1ml 39.00円

製造元 グラクソ不二薬品研究所

販売促進 インターナショナル・ドラッグ・ハウス

発売元 鳥居薬品株式会社

健保適用