

ウイルスが発症に関与する 血液疾患

第27回

血液学を学ぼう！

2018.4.16

ウイルスが原因とされるヒトの疾患

ウイルス	癌	その他の疾患
肝炎ウイルス	肝癌	肝硬変
ヒト免疫不全ウイルス (HIV)		後天性免疫不全症候群 (AIDS)
ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I)	成人T細胞白血病 (ATL)	
EBウイルス (エプスタイン・バー ウィルス)	悪性リンパ腫 上咽頭癌	伝染性単核球症
ヒトパピローマウイルス (HPV)	性器肛門周囲癌	
カポジ肉腫ヘルペスウイルス	カポジ肉腫	

EBウイルス

- 1958年、デニス・バーキットが中央・西アフリカの子供の顎に好発する悪性リンパ腫を記載した。

【バーキットリンパ腫】



- 1964年、エプスタインとバーはこの腫瘍の細胞培養に成功し、その細胞内に電子顕微鏡でヘルペス型ウイルス粒子を発見した。
- 発見者にちなんでエプスタイン・バーウイルスと呼ばれるようになった。

マイケル・エプスタイン
アイヴォン・バー
(イギリス人医師)

学名は

ヒトヘルペスウイルス4型

(Human herpes virus 4、**HHV-4**)

と変更されたが、今なお旧称が広く用いられている。

人間が感染するヒトヘルペスウイルス (HHV : *human herpes virus*)

Wikipedia

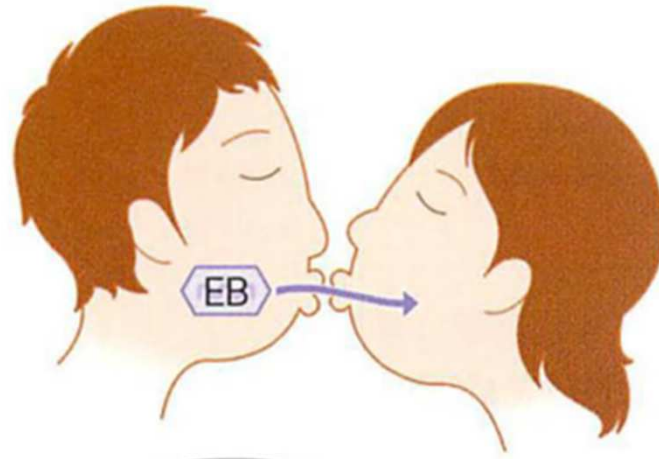
ウイルス属	学名	一般名・疾患名
単純ウイルス属 (Simplex virus)	HHV-1	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1:herpes simplex virus-1)
	HHV-2	単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)
バリセロウイルス属 (Varicello virus)	HHV-3	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV:varicella zoster virus)
リンフォクリプトウイルス属 (Lymphocrypto virus)	HHV-4	エプスタイン・バーン・ウイルス (EBV:Epstein-Barr virus)
サイトメガロウイルス属 (Cytomegalo virus)	HHV-5	ヒトサイトメガロウイルス (HCMV:human cytomegalovirus)
ロゼオロウイルス属 (Roseolo virus)	HHV-6A	突発性発疹
	HHV-6B	突発性発疹
	HHV-7	突発性発疹
ラディノウイルス属 (Rhadino virus)	HHV-8	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV:Kaposi's sarcoma-associated herpes virus)

EBウイルス関連疾患

- **伝染性単核球症**
- **Burkitt リンパ腫**
- **Hodgkin リンパ腫**
- **血球貪食症候群**
- **上咽頭癌**

伝染性単核球症

① 唾液を介して



② EBウイルスがB細胞に感染することで発症する疾患

Kissing disease

と言われている

EBウイルス

- 3歳までに**約80%**が**初感染**を受ける
- しかし、多くは**不顕性感染**に終わる

- **思春期**になってEBウイルスに**初感染**を起こすと
伝染性単核球症を発症しやすい

- **サイトメガロウイルス**でも伝染性単核球症様の
症状や所見を呈することがある（但し、一般に軽症）

不顕性感染とは

感染が成立するが、症状を呈さない
示さない感染様式。

病原体によっては、発症に至ること
の方が稀で、不顕性感染の方が一般
的なことも少なくない。

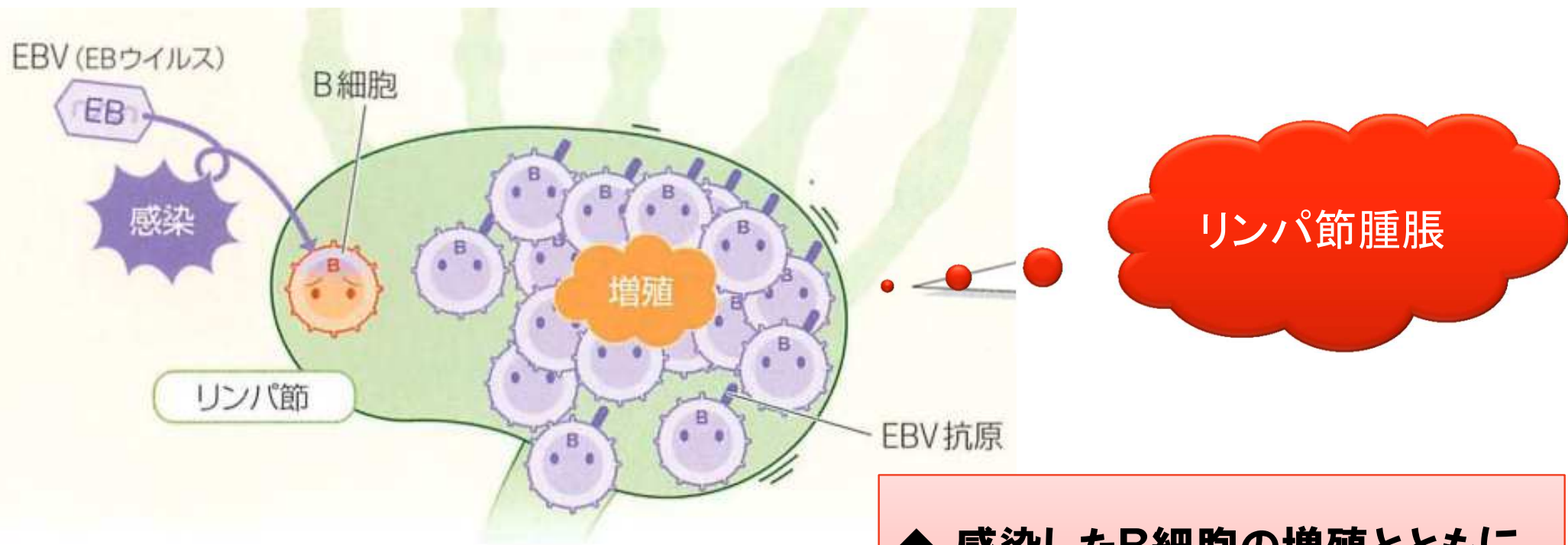


伝染性単核球症

② EBウイルスがB細胞に感染することで発症する疾患

■ ひとに伝播したEBウイルスはリンパ節でB細胞に感染する

■ EBウイルスに感染したB細胞が増殖して、免疫応答を引き起こす



◆ 感染したB細胞の増殖とともに、反応性にT細胞も増えるためにリンパ節が腫脹する

伝染性単核球症

① **唾液**を介して感染する

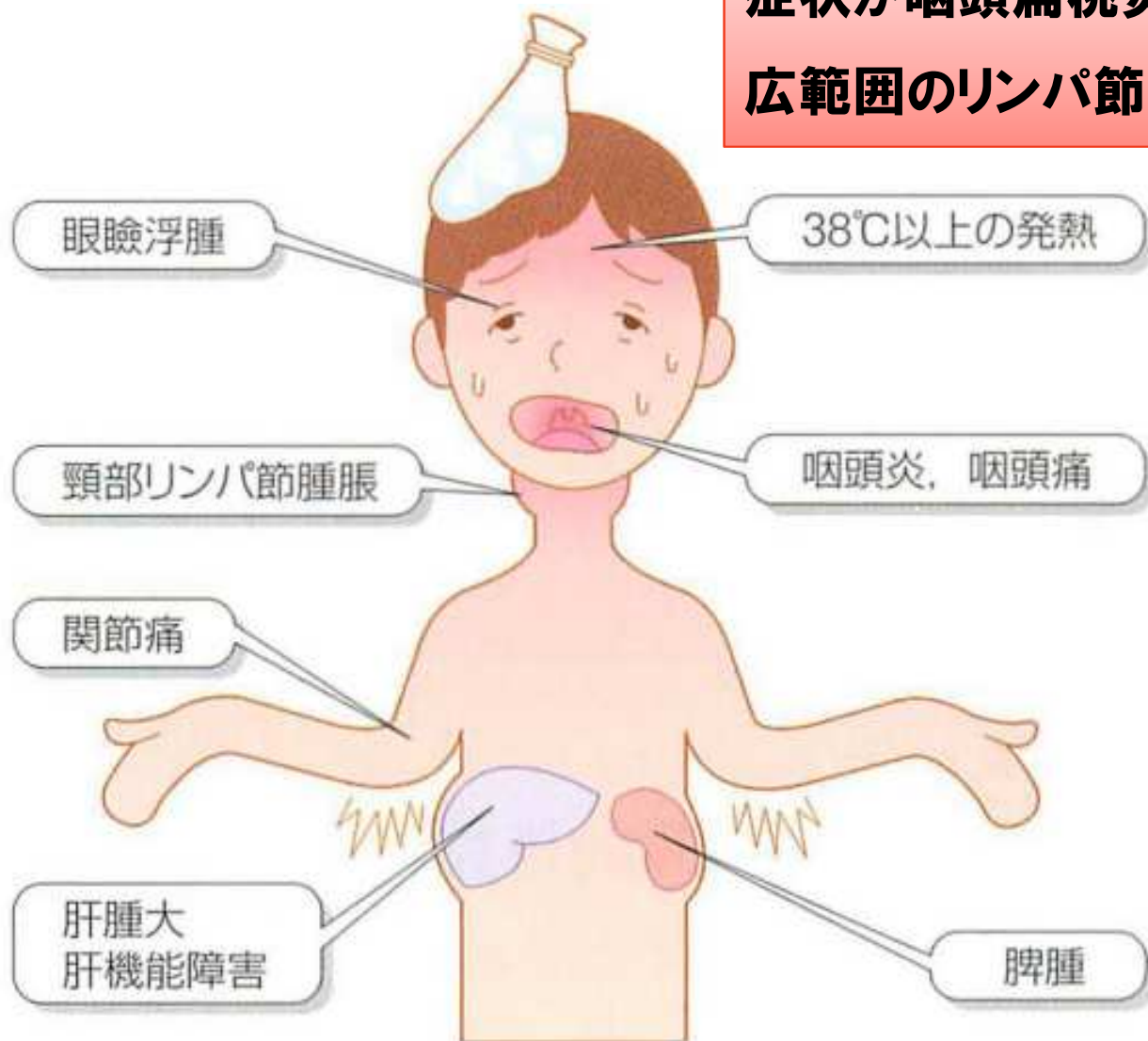
② **EBウイルス**がB細胞に感染することで発症する疾患

③ 症状・検査：発熱、**全身性リンパ節腫脹**、末梢血中の**異型リンパ球**増加

伝染性単核球症

③ **症状・検査**: 発熱、全身性リンパ節腫脹、末梢血中の異型リンパ球増加

症状が咽頭扁桃炎に類似しているが、
広範囲のリンパ節腫脹や肝機能障害で鑑別する



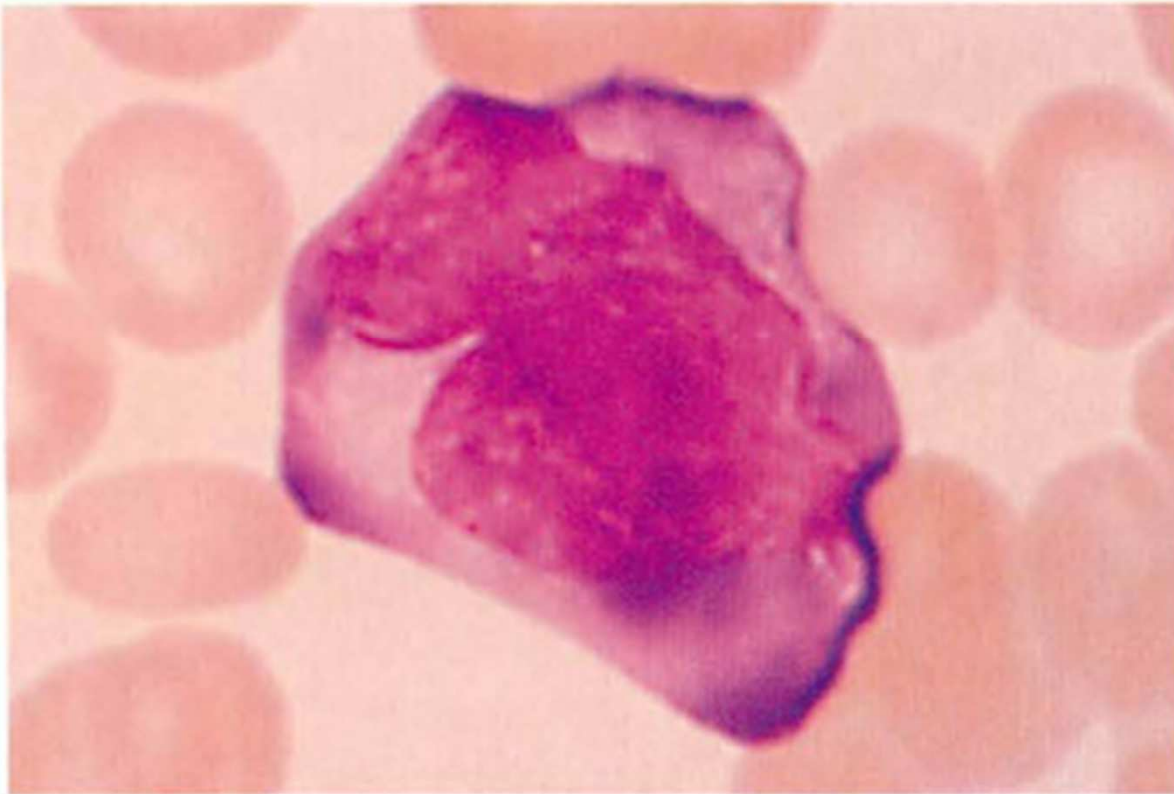
症状は通常1~3か月で
鎮静化し、治癒する

伝染性単核球症

②症状・検査:発熱、全身性リンパ節腫脹、末梢血中の異型リンパ球増加

➤ 末梢血中に**異型リンパ球**が出現する

末梢血塗抹標本



異型リンパ球
atypical lymphocyte



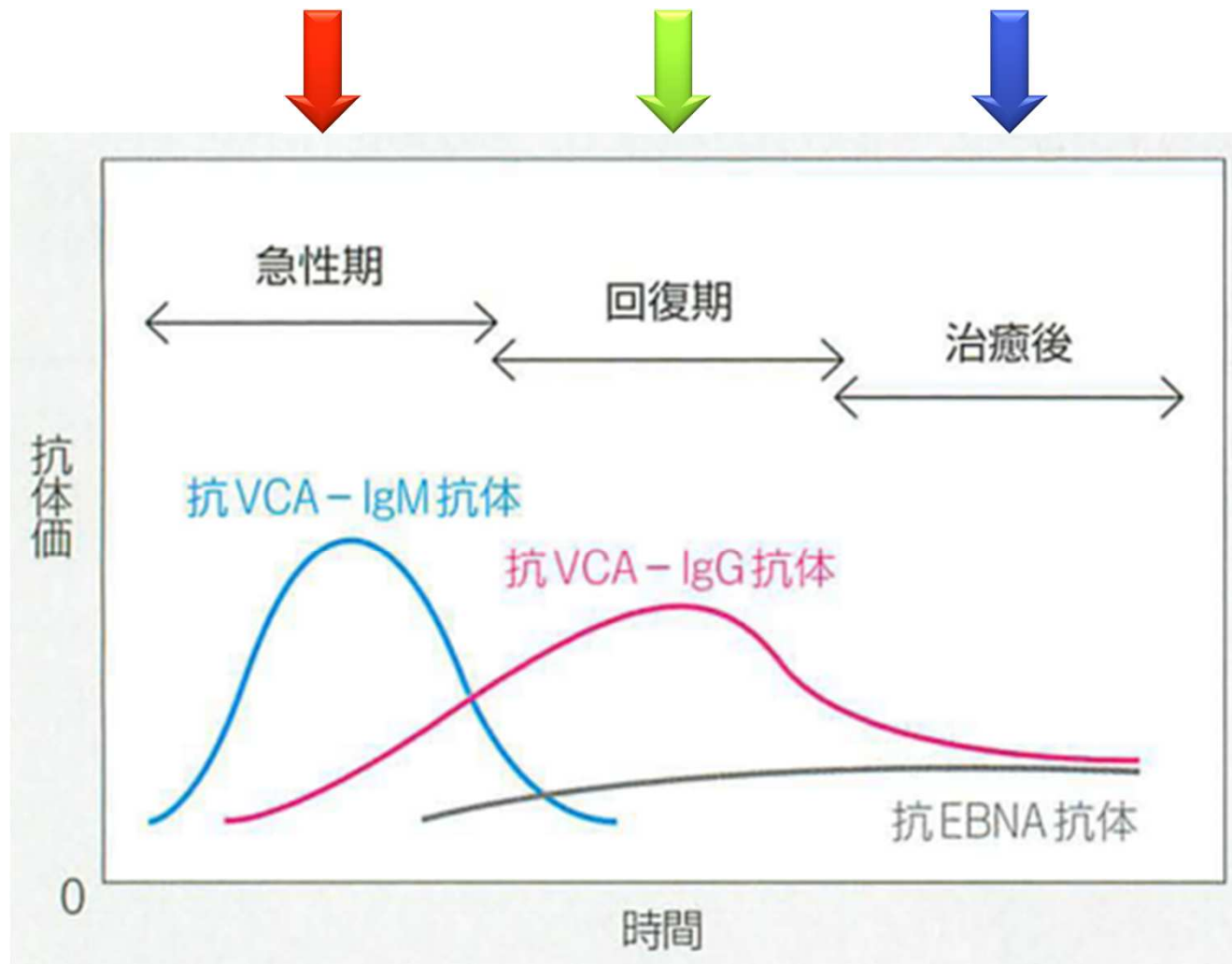
アテリン

- この異型リンパ球は、N/C比が小さく、核小体はみられない。核の形態や構造は単球に類似しているが、起源はT細胞もしくはNK細胞である。

伝染性単核球症

②症状・検査:EBV抗体価

伝染性単核球症では時期によって出現する抗体が異なる



◆ 急性期には、
抗VCA-IgM抗体価が高く、
抗EBNA抗体が陰性

◆ 抗VCA-IgG抗体や抗EBNA
抗体は感染後は生涯陽性にな
るので、過去に感染したことを
示唆する

【既感染パターン】

伝染性単核球症 薬の注意！！

- ✓ 伝染性単核球症患者にペニシリン系抗菌薬を投与すると、アレルギー反応として高率に皮疹を生じる



ペニシリンは禁忌！！



EBウイルス関連疾患

- 伝染性単核球症
- **Burkitt リンパ腫**
- **Hodgkin リンパ腫**
- 血球貪食症候群
- 上咽頭癌



悪性リンパ腫

悪性リンパ腫



ざっくりとした

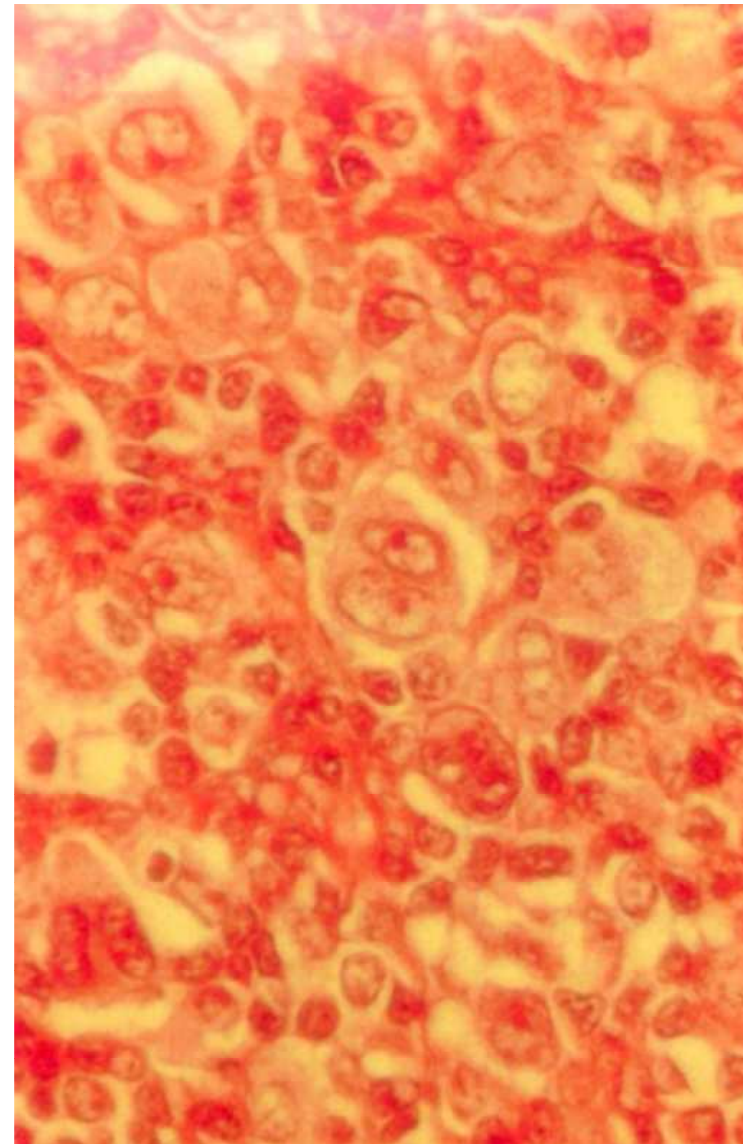
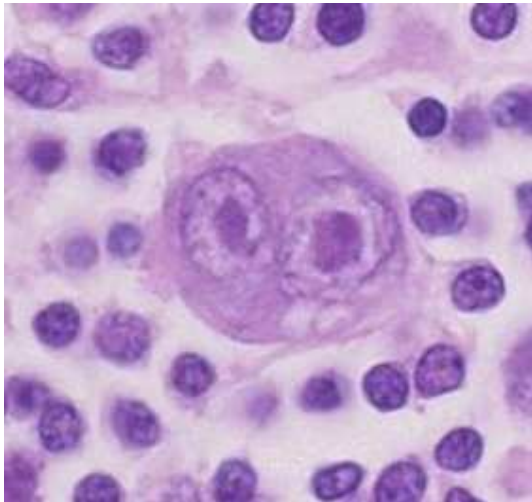
Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫の違い

	Hodgkinリンパ腫	非Hodgkinリンパ腫
頻度	10%	90%
好発年齢	二峰性 (若年層と中高年層)	60歳代
初発部位	リンパ節	リンパ節 (60%) 節外 (40%)
進展様式	連続性	非連続性
細胞の由来	B細胞性	B細胞性 (90%) T細胞性 (10%)
分類	病期分類が重要	組織分類が重要
白血病化	しにくい	しやすい
予後	比較的良好	Hodgkinリンパ腫より 悪い

Hodgkinリンパ腫

◆ **Hodgkin細胞**
(大型・単核で核小体が明瞭)

◆ **Reed-Sternberg細胞**
(Hodgkin細胞が大型化・
多核化したもの、核は鏡像、
巨大核小体)



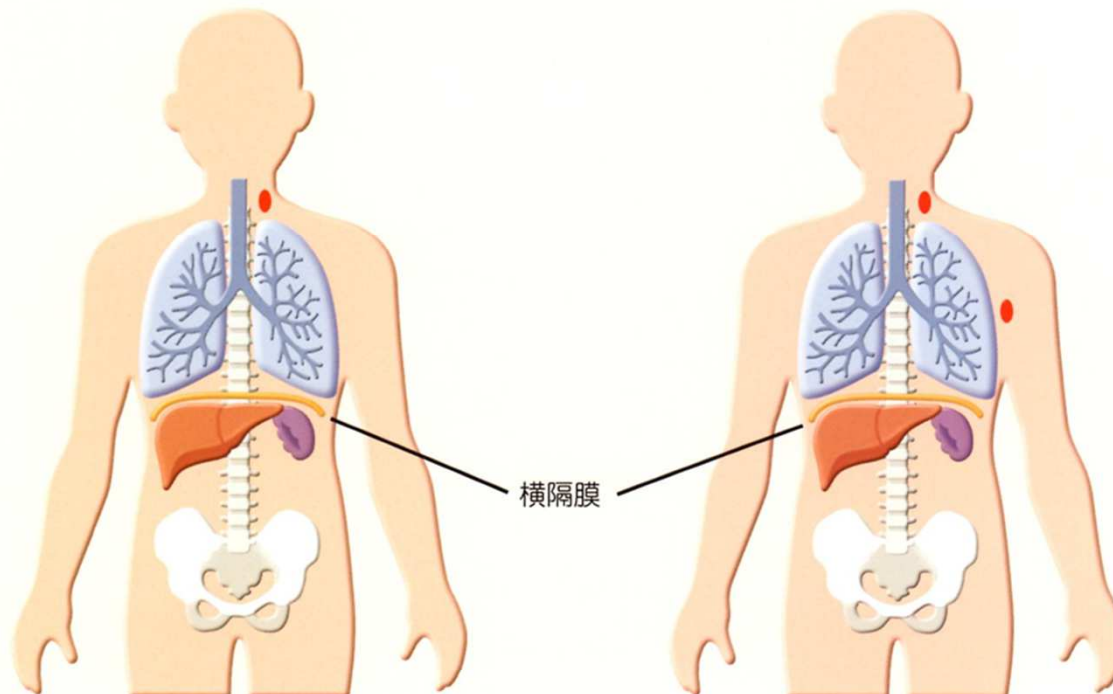
病気のひろがり = 病期分類

I期 ~ IV期

広がっていない

I期

II期

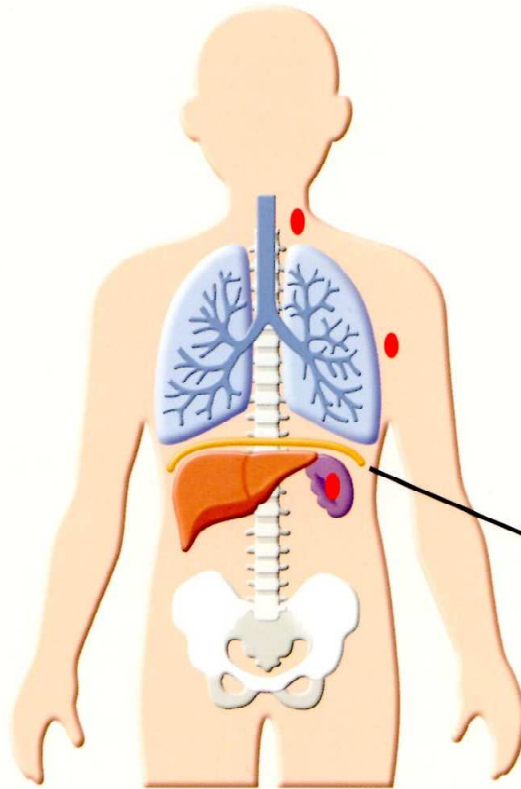


1つのリンパ節領域、あるいは1つのリンパ節以外の臓器に病変がある。

2つ以上のリンパ節領域、あるいは1つのリンパ節領域と1つ以上のリンパ節以外の部位に病変がある(横隔膜の上下どちらかのみ)。

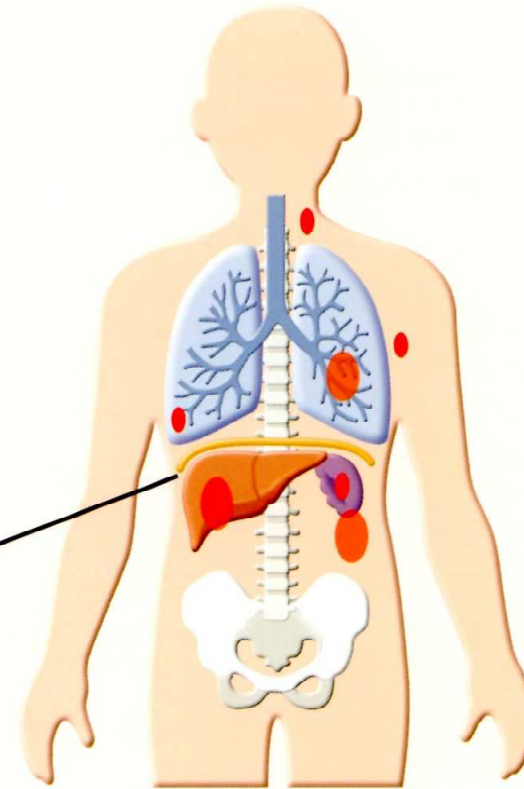
病気のひろがり = 病期分類

I期 ~ IV期



横隔膜

横隔膜の上下両方に病変がある。

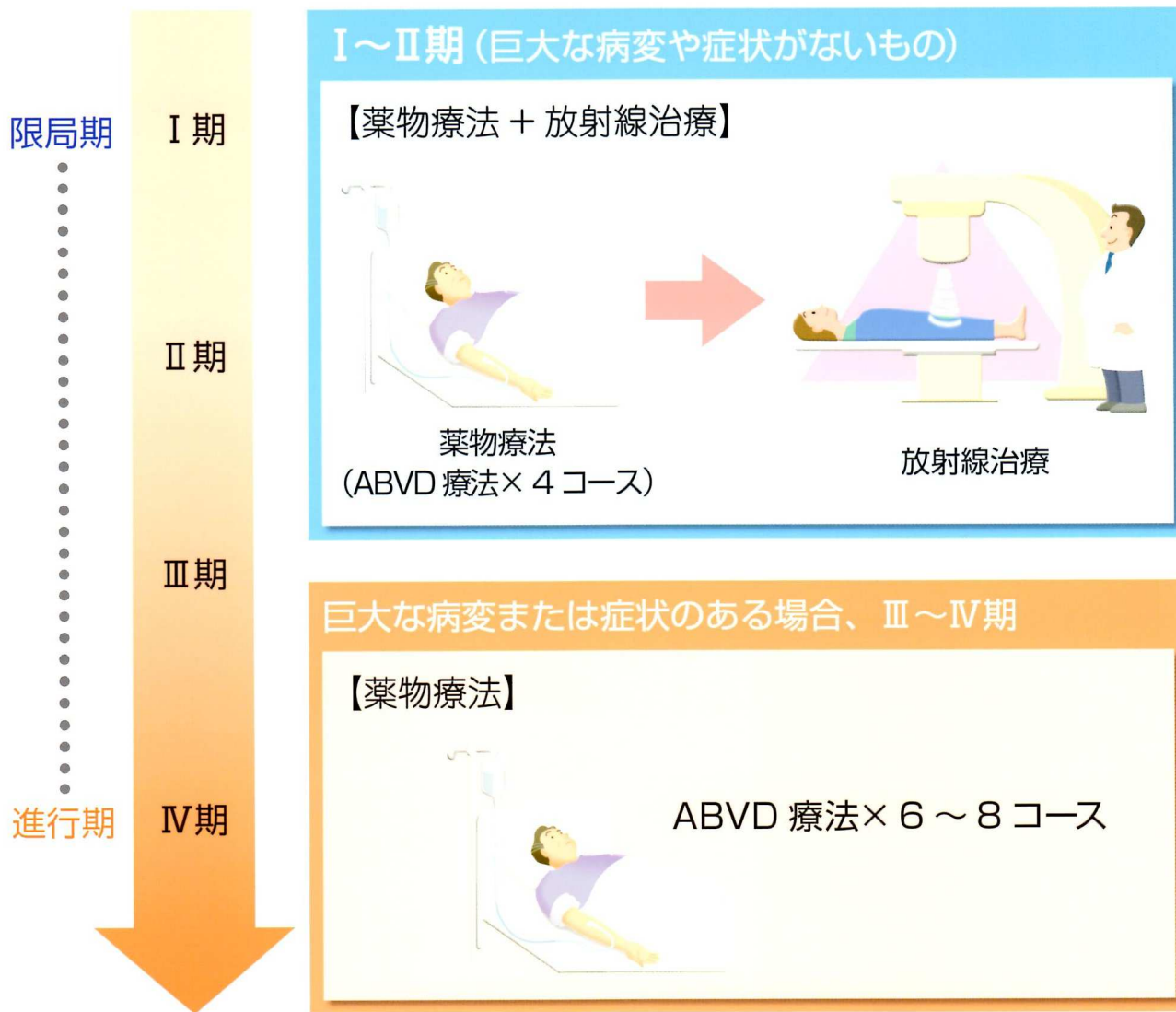


広い範囲のリンパ節以外の臓器に病変がある。

Hodgkinリンパ腫

治療

病気の広がりで治療法が決まる



Hodgkinリンパ腫

治療

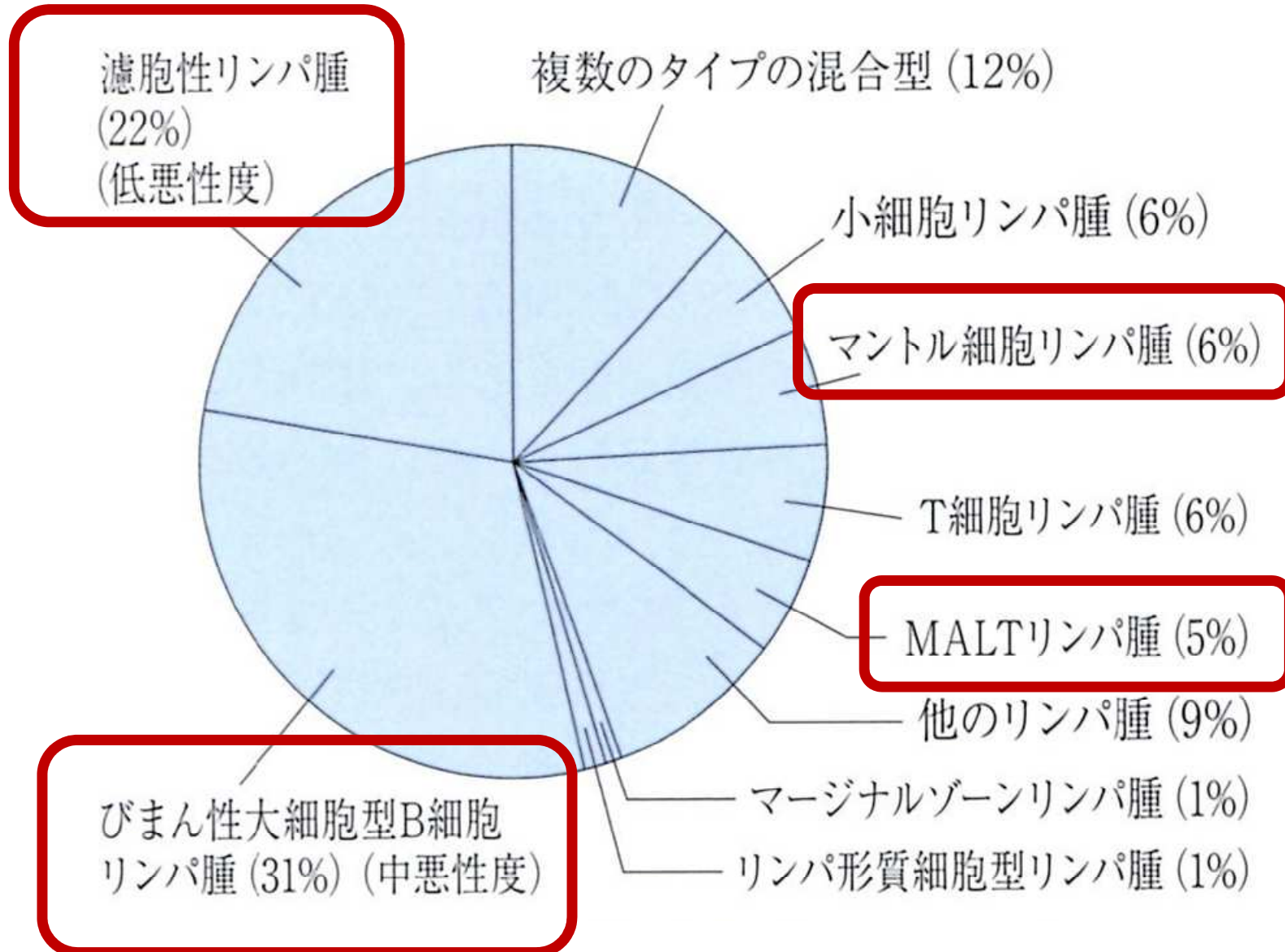
代表的な治療は**ABVD療法**！

● ABVD 療法

	投与量	1 コース目				2 コース目
		1	2 ~ 14	15	16 ~ 28 (日)	1 . . .
ドキソルビシン	25mg/m ²		休み		休み	くりかえし
ブレオマイシン	10mg/m ²					
ビンブラスチン	6mg/m ²					
ダカルバジン*	375mg/m ²					

非Hodgkinリンパ腫

疾患頻度



非Hodgkinリンパ腫

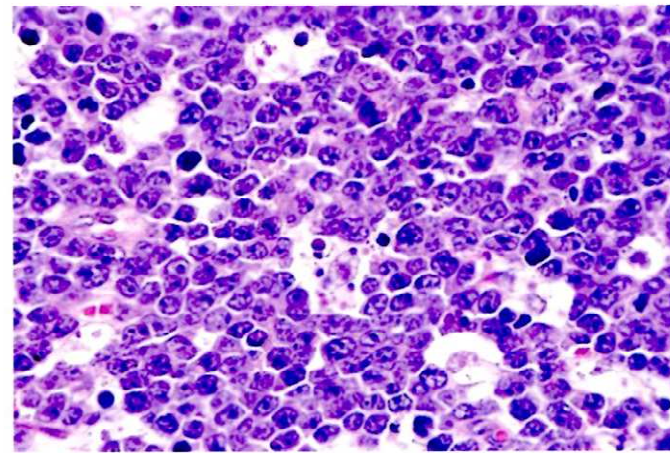
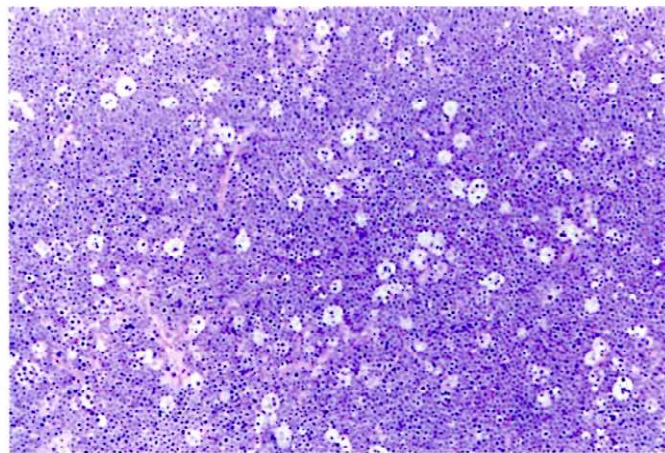
病気の進む速さで分ける

ゆっくり進むタイプ (年) 単位で進行)	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫 など
速く進むタイプ (月) 単位で進行)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) マントル細胞リンパ腫 など
直ちに治療が必要なタイプ (週) 単位で進行)	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫 など

⑤バーキットリンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約1%
- 子供では約19%
- B細胞由来
- 腹部のリンパ節から生じることが多い
- 短期間で大きくなり、腹部膨満や呼吸困難が現れることがある

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫











⑤バーキットリンパ腫


治療と予後

- 長期無再発生存率は**0~30%**と予後不良である。
- **短期強力化学療法**が標準的治療である。

●薬物療法のスケジュール例(CODOX-M療法)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16(日)
シクロホスファミド						休み										
ビンクリスチン		休み							休み							
ドキソルビシン		休み											休み			
メトトレキサート	休み								休み							
ロイコボリン	休み															休み
G-CSF	休み												→			

 シタラピン 髄注
  シタラピン 髄注

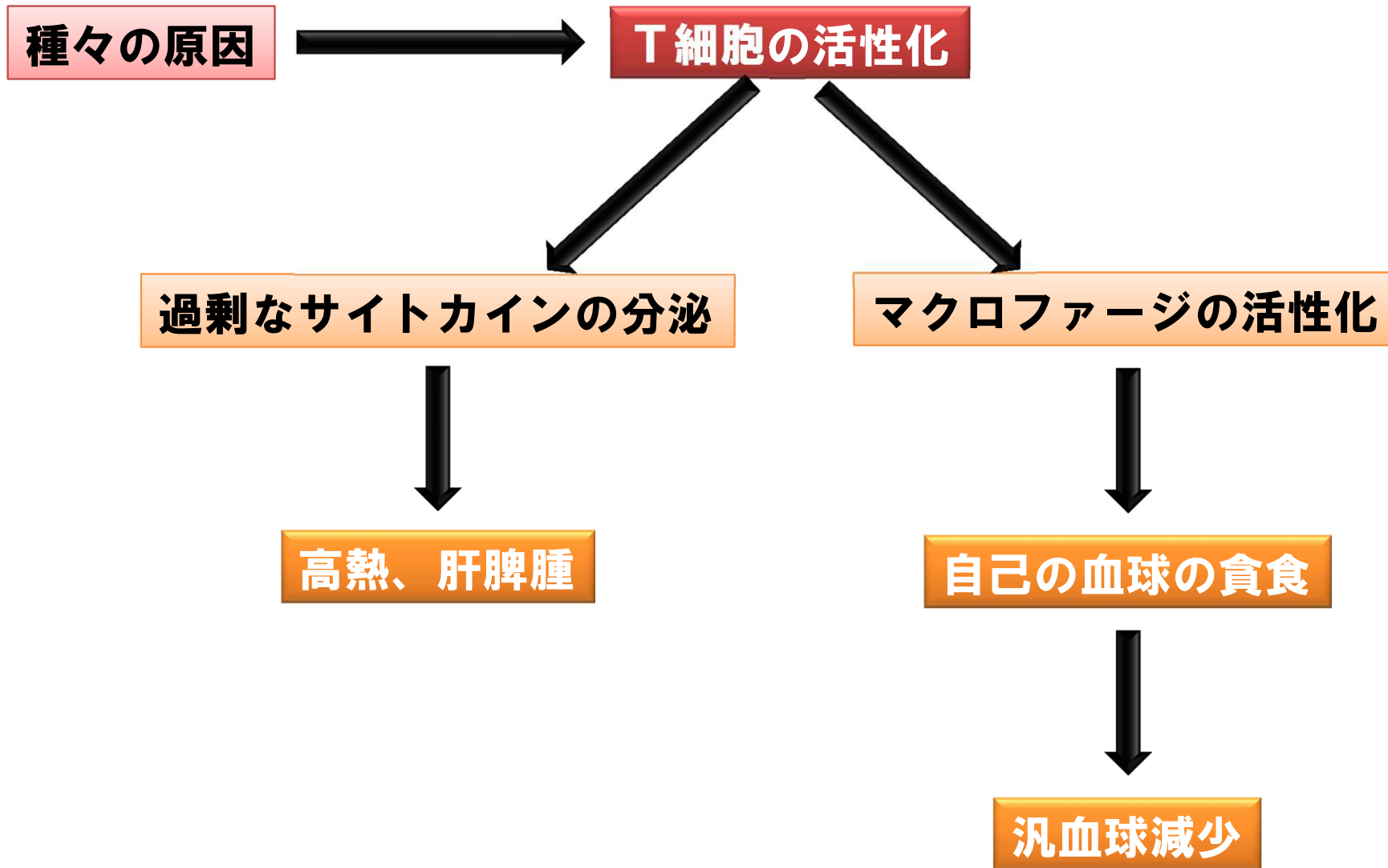
  メトトレキサート 髄注

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

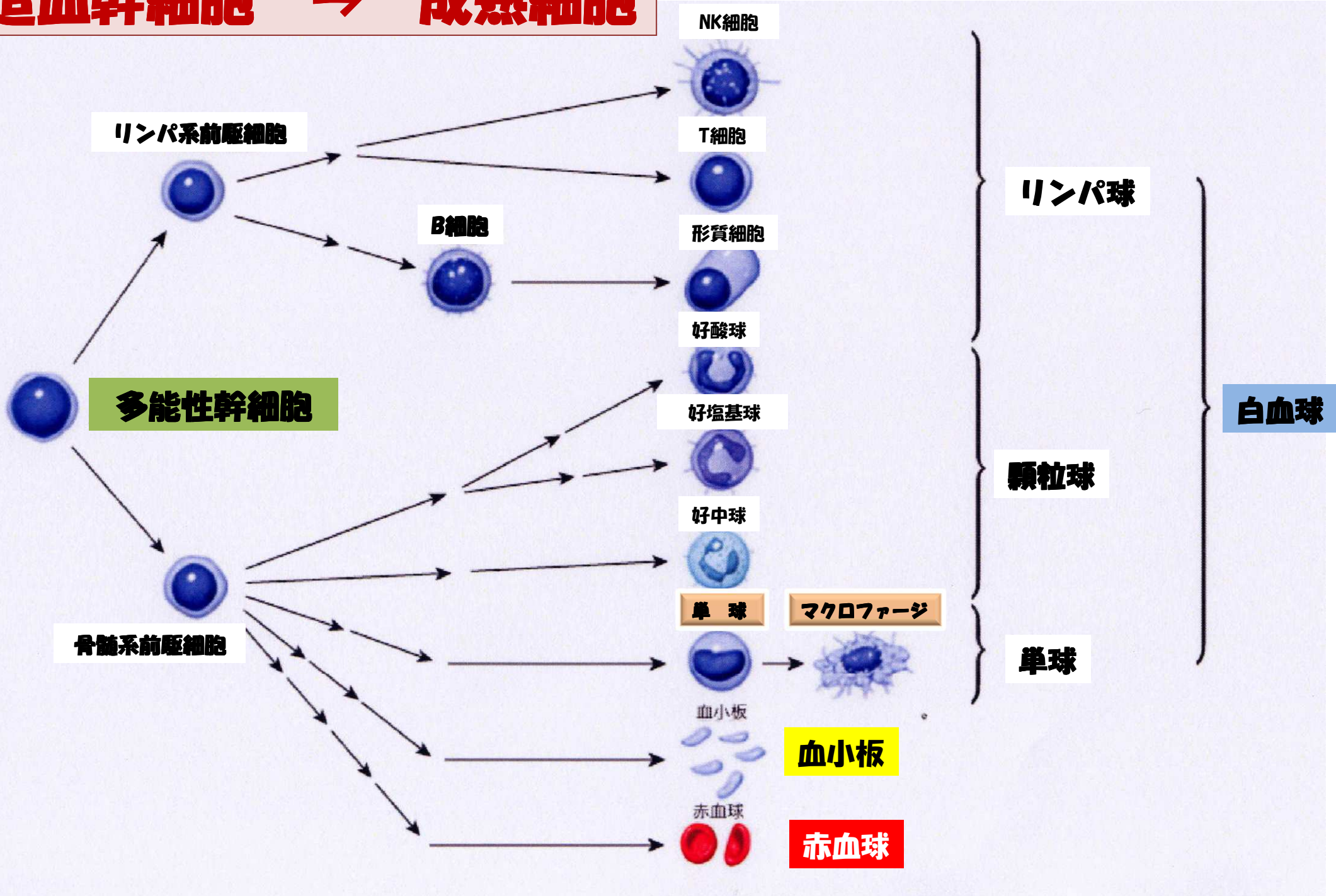
EBウイルス関連疾患

- 伝染性単核球症
- Burkitt リンパ腫
- Hodgkin リンパ腫
- **血球貪食症候群**
- 上咽頭癌

血球貪食症候群の病態



造血幹細胞 → 成熟細胞



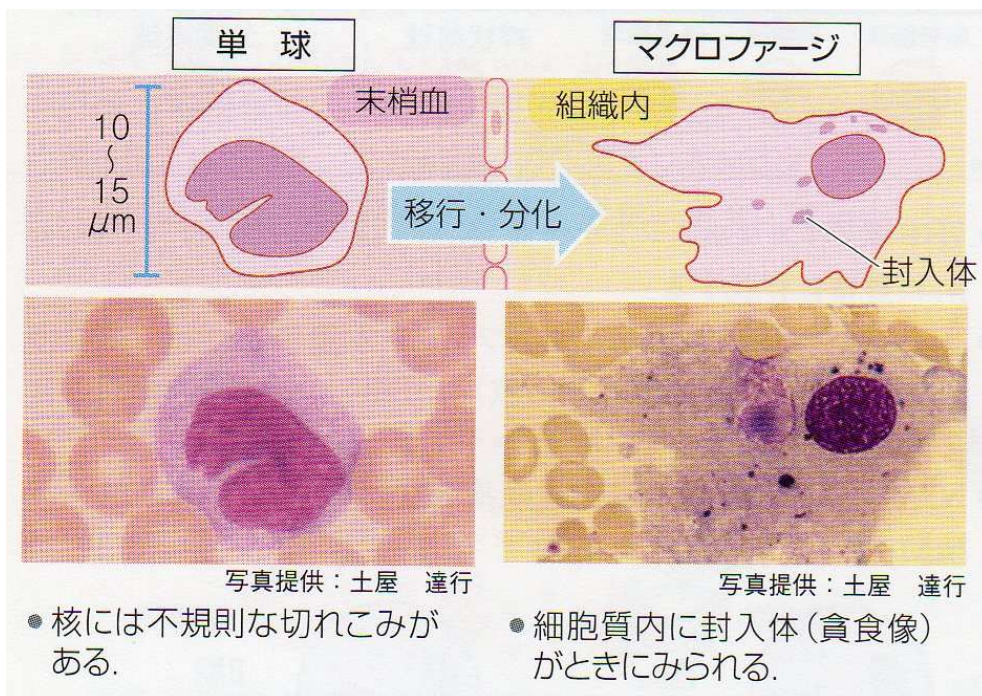
● 組織球とは

- 単球は組織内で分化し、マクロファージとなる
- マクロファージと組織球は同義語として扱われる。

- **単球**は直径10~15 μm の楕円形を示す大型の白血球である
- 好中球よりも強い貪食能と、数カ月にも及ぶ長い寿命をもつ
- 単球は**組織内に移行**すると、より成熟した**マクロファージ**に分化する
- マクロファージは組織ごとに特有の名称で呼ばれる
- また、どの組織に移行するかで機能が異なる

組織球の局在と名称

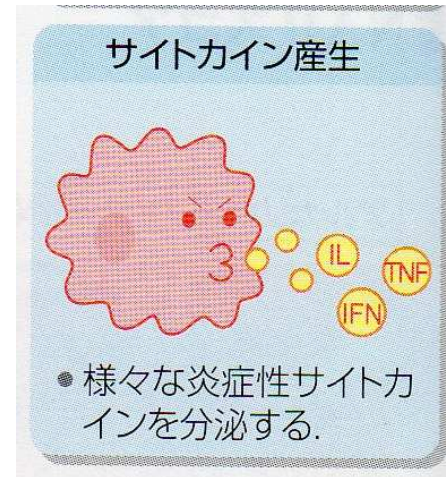
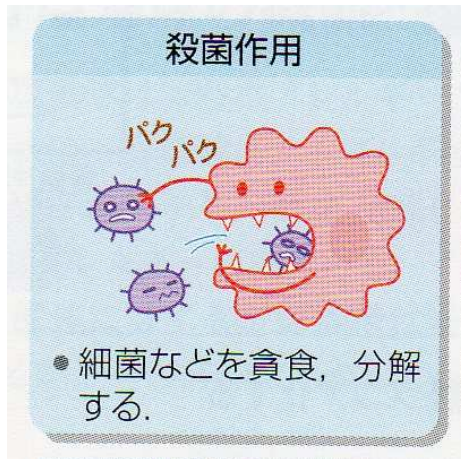
組織	名称
肝臓	Kupffer(クッパー)細胞
肺	肺胞性マクロファージ
脾臓	Red pulpマクロファージ
骨	破骨細胞
腹腔	腹腔マクロファージ
中枢神経	ミクログリア
皮膚	Langerhans細胞



● 単球・マクロファージの機能と役割

サイトカイン：

免疫応答の際に、細胞伝達物質として働く非抗体性蛋白質制御因子の総称



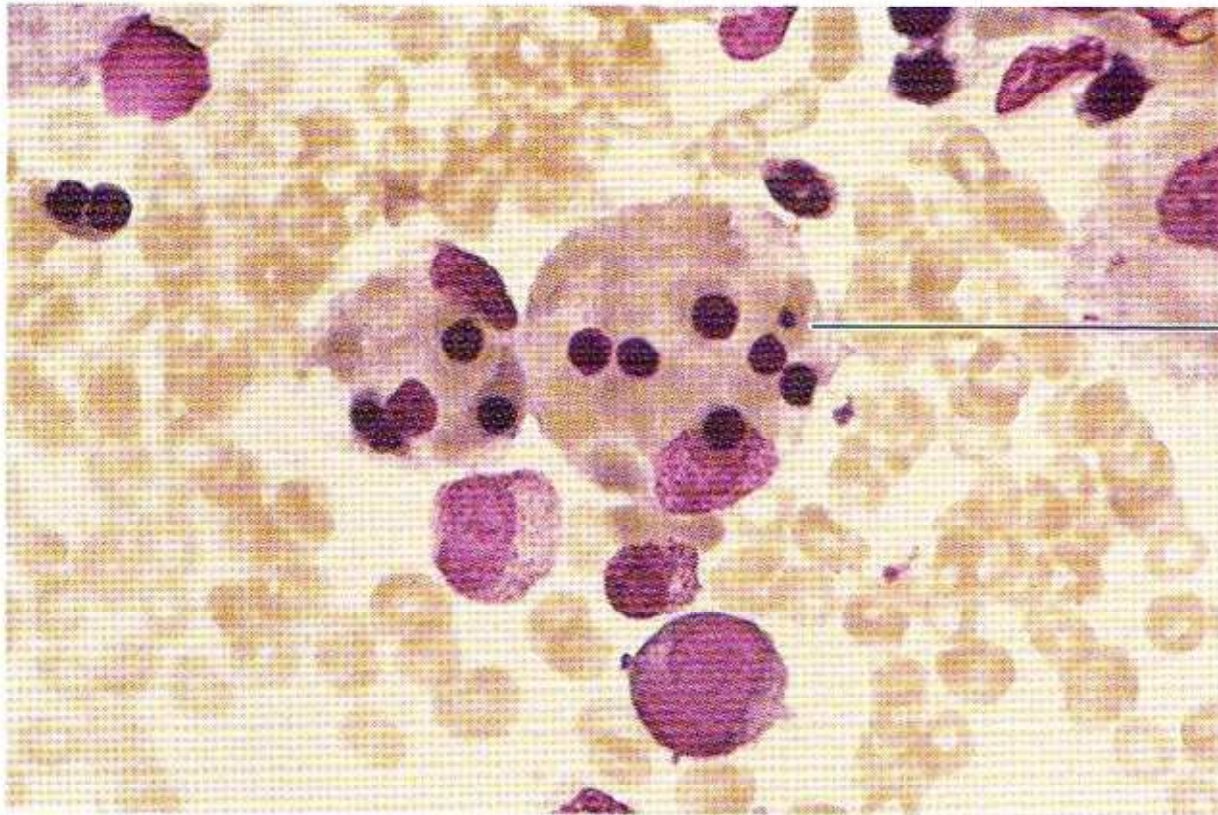
抗原提示とは、**抗原提示細胞**(マクロファージや樹状細胞など)が、細菌などの外来性および内因性抗原を細胞内へ取り込んで分解(**殺菌作用**・**抗腫瘍作用**)を行った後に、細胞表面へその一部を提示する免疫機構(**抗原提示作用**)である。

提示された抗原はT細胞などにより認識され、細胞性免疫及び液性免疫を活性化する。

抗原提示細胞は、単に生体にとって異物である外来性抗原を貪食して除去するだけでなく、**抗原の侵入を感知してリンパ球へ情報を伝えるシステム**として働いている。

血球貪食像

骨髓血塗抹標本

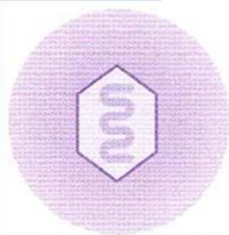



赤血球、赤芽球を貪食した
マクロファージ

血球貪食症候群の所見

臨床所見	持続する高熱、肝脾腫
臨床検査	2系統以上の血球減少、 凝固異常、肝機能異常、フェリチン増加、LDH増加、トリグリセライド増加、血清可溶性IL-2受容体（sIL-2R）の異常高値
血球貪食像	骨髄、リンパ節、髄液などでマクロファージによる血球貪食像を認める

血球貪食症候群の原因と分類

<p>一次性（遺伝性）</p>	<p>家族性血球貪食症候群</p>		 <p>ウイルス感染</p>
<p>二次性（反応性）</p>	<p>◆ 感染症</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス性 <ul style="list-style-type: none"> ● EBウイルス ● サイトメガロウイルス ■ 細菌性 ■ 真菌性 	
	<p>◆ 悪性腫瘍</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 悪性リンパ腫 ■ 白血病 	 <p>悪性リンパ腫</p>
	<p>◆ 自己免疫疾患</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ SLE ■ 成人Still病 	
	<p>◆ その他</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ アレルギー疾患 ■ 薬剤性 ■ 造血幹細胞移植後 ■ アルコール 	

ウイルスが原因とされるヒトの疾患

ウイルス	癌	その他の疾患
肝炎ウイルス	肝癌	肝硬変
ヒト免疫不全ウイルス (HIV)		後天性免疫不全症候群 (AIDS)
ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I)	成人T細胞白血病 (ATL)	
EBウイルス (エプスタイン・バーウイルス)	悪性リンパ腫 上咽頭癌	伝染性単核球症
ヒトパピローマウイルス (HPV)	性器肛門周囲癌	
カポジ肉腫ヘルペスウイルス	カポジ肉腫	

成人T細胞白血病／リンパ腫

ATLL : **a**dult **T**-cell **l**eukemia / **l**ymphoma

いきなりまとめ —これだけは覚えよう—

- ①ウイルスが原因でおこる …… HTLV-Ⅰ
- ②中年以降に発症する ← 潜伏期間が長い
- ③九州・沖縄出身者に多い ← 主に母乳を通して感染する
- ④症状は、リンパ節腫脹、皮膚症状、高カルシウム血症
- ⑤末梢血に“flower cell”がみられる
- ⑥治りにくい

成人T細胞白血病／リンパ腫

- ①ウイルスが原因でおこる …… HTLV-Ⅰ
- ②中年以降に発症する ← 潜伏期間が長い
- ③九州・沖縄出身者に多い ← 主に母乳を通して感染する
- ④症状は、リンパ節腫脹、皮膚症状、高カルシウム血症
- ⑤末梢血に“flower cell”がみられる
- ⑥治りにくい

HTLV-1の感染経路

母乳



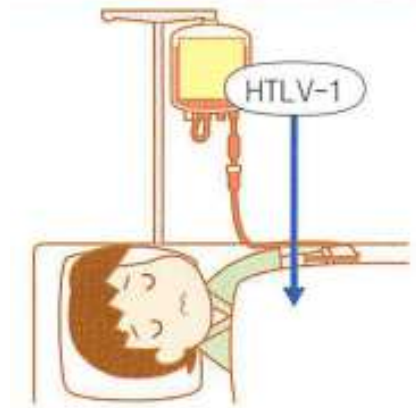
母乳感染が
多い

性交渉



- ほとんどが男性から女性への感染である
- コンドームの使用による感染予防が大切である

輸血



- 1986年以降は検査で排除するようになったので輸血による感染はない

母乳、精液、血液に含まれる感染したリンパ球と非感染者のリンパ球が直接接触することで感染が成立する

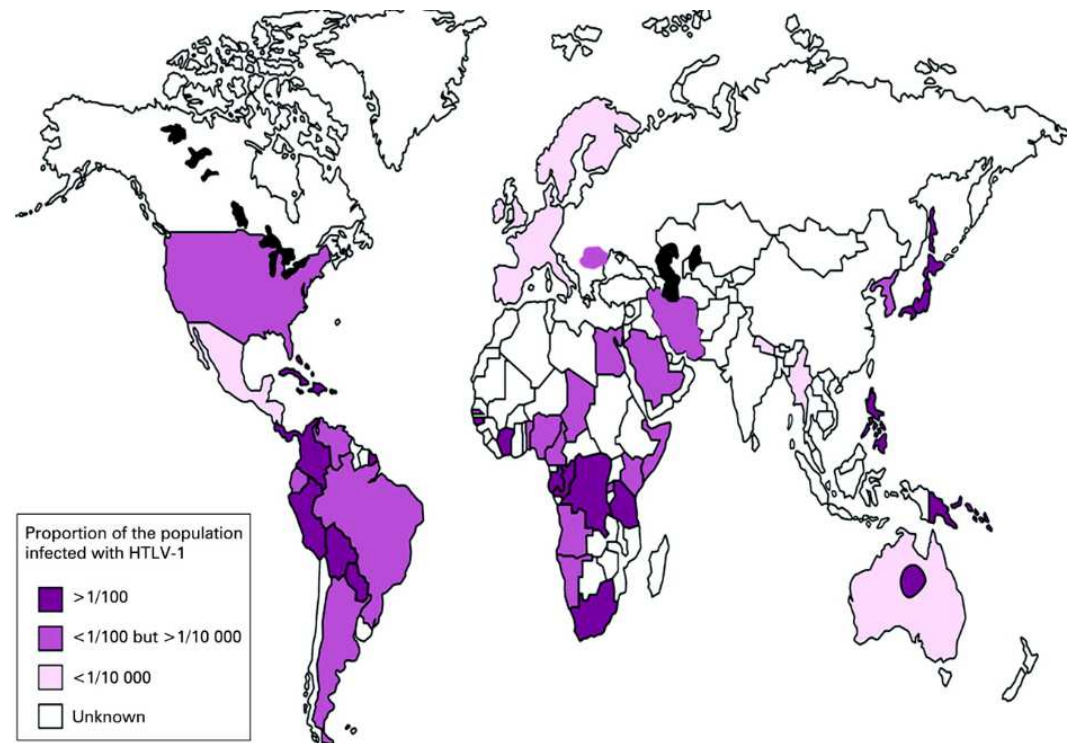
九州・沖縄出身者に多い



◆ 日本におけるHTLV-1キャリアーの分布は、**沖縄、九州、四国**に多く、**紀伊半島**や一部の**東北地方**にも分布する

◆ 日本にはキャリアーが**100万人**いる

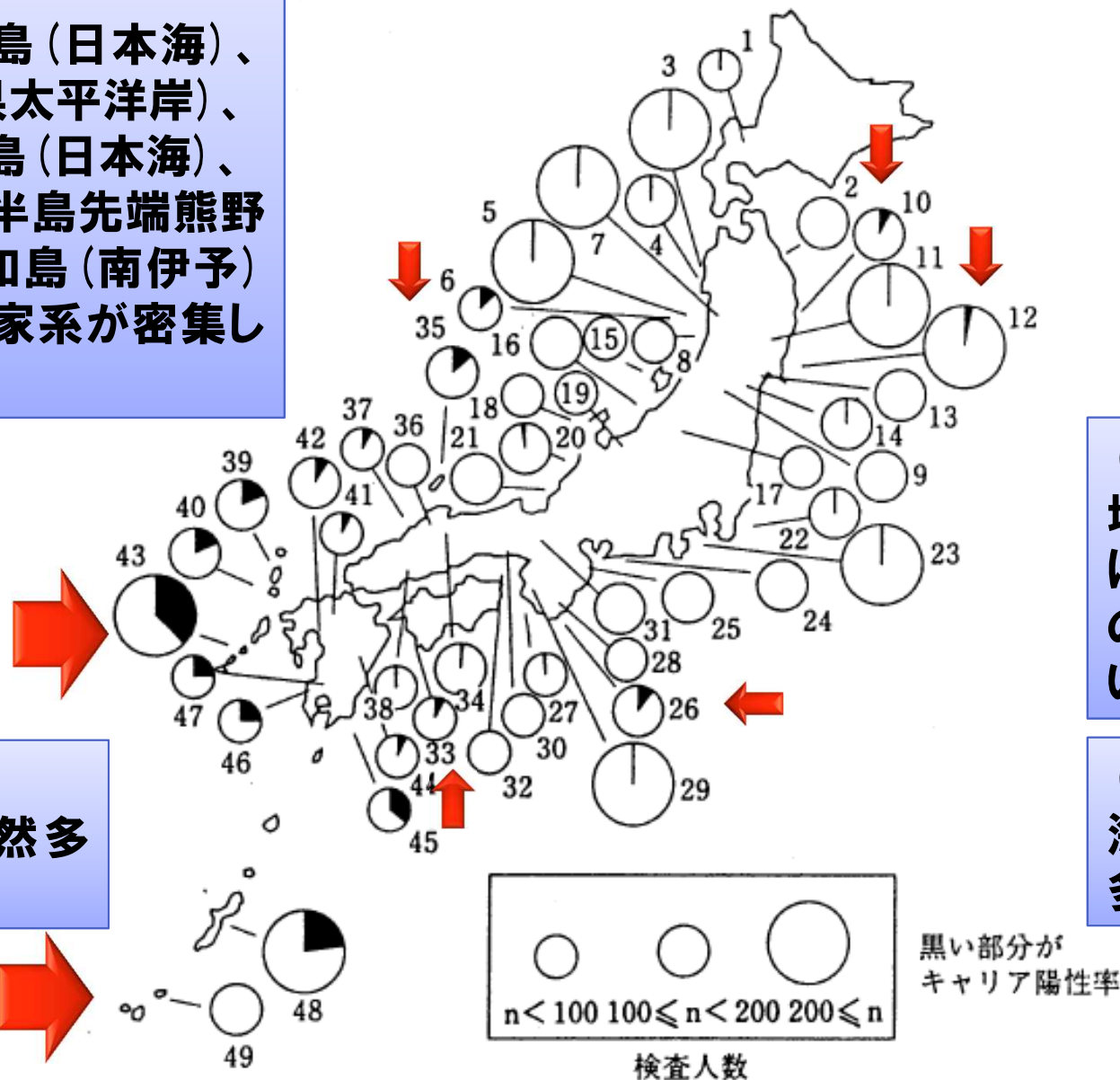
世界的には、キャリアーの**10%程度**が日本に集積しており、日本は世界的な感染者集積地域である



ATLウイルスキャリアの日本国内分布

(4) 実例

東北地方では飛島（日本海）、三陸地方（岩手県太平洋岸）、中国地方の隠岐島（日本海）、近畿地方の紀伊半島先端熊野地方、四国の宇和島（南伊予）にこのキャリアの家系が密集している。

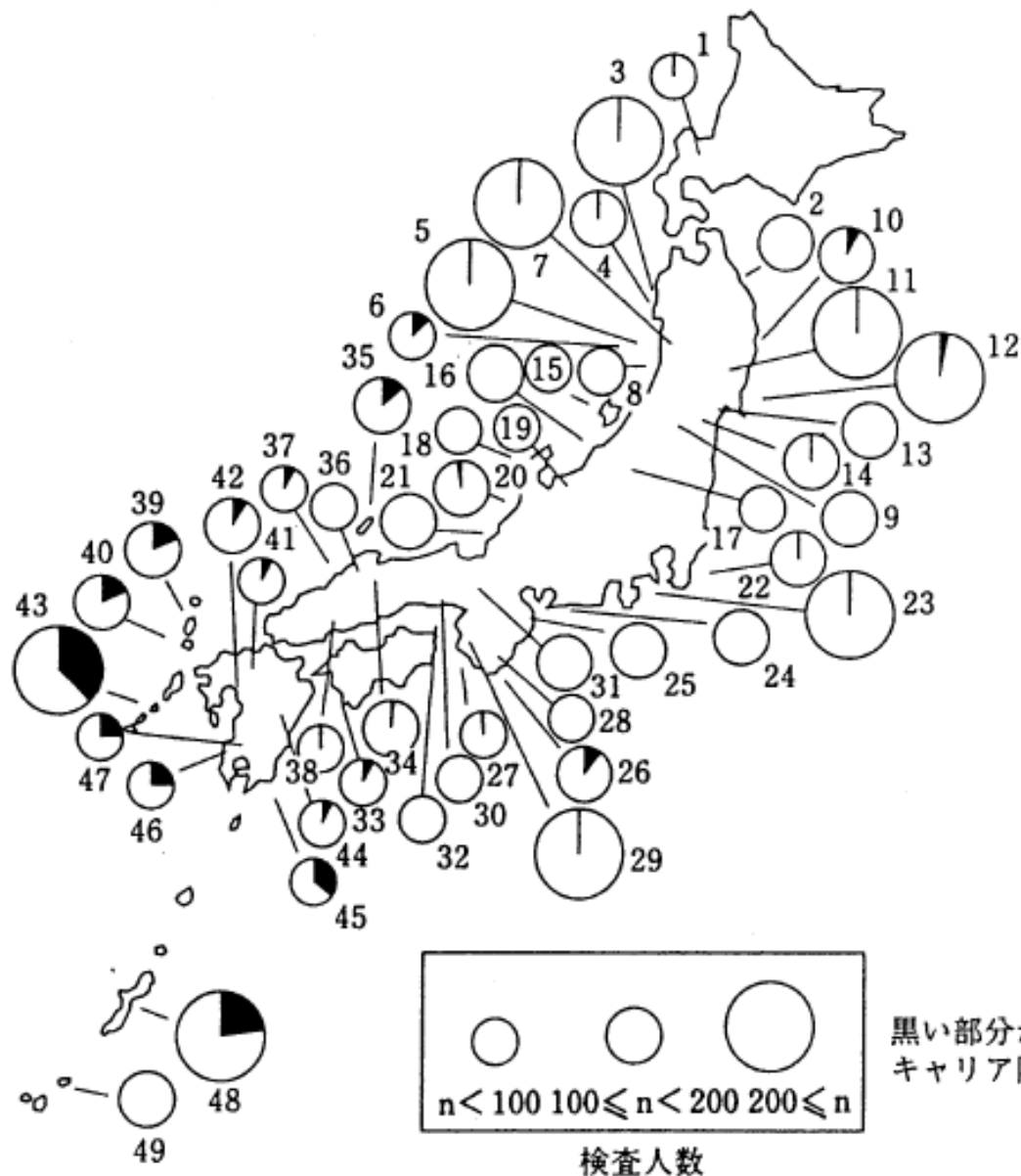


(1) 日本の南西、つまり九州に断然多い（沖縄を含む）。

(2) しかし、それ以外の地方、北海道・東北地方にもそのキャリアの密度の高い地域が散在している。

(3) しかもそのキャリアは海岸・離島の過疎地に多い。

ATLウイルスキャリアの日本国内分布

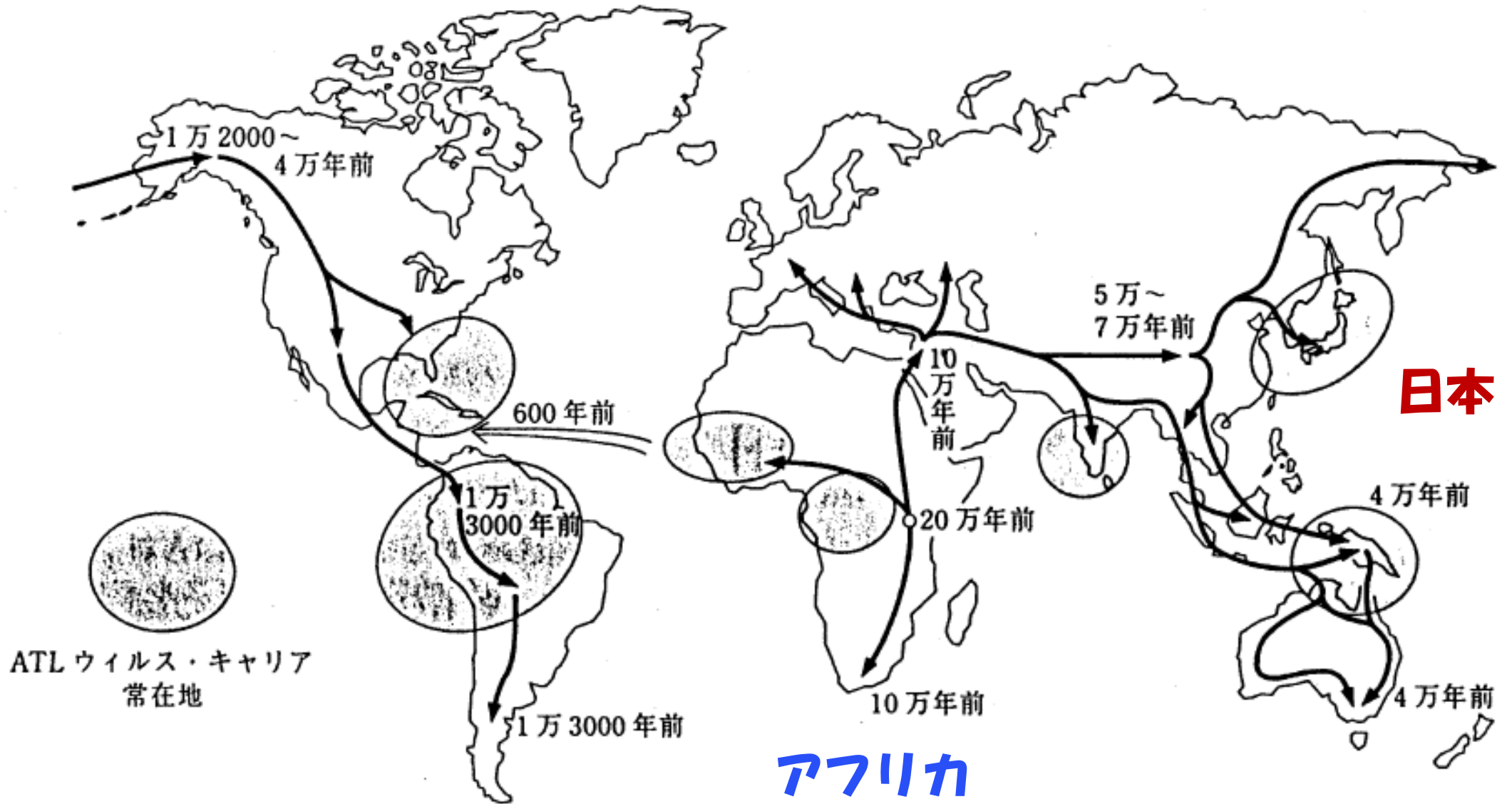


(5) 重要なデータ

1950年代に採血され保存されていた**北海道のアイヌの人々**の血清を調べたところ、**50%近く**の成人が**キャリア**であることが分かった。

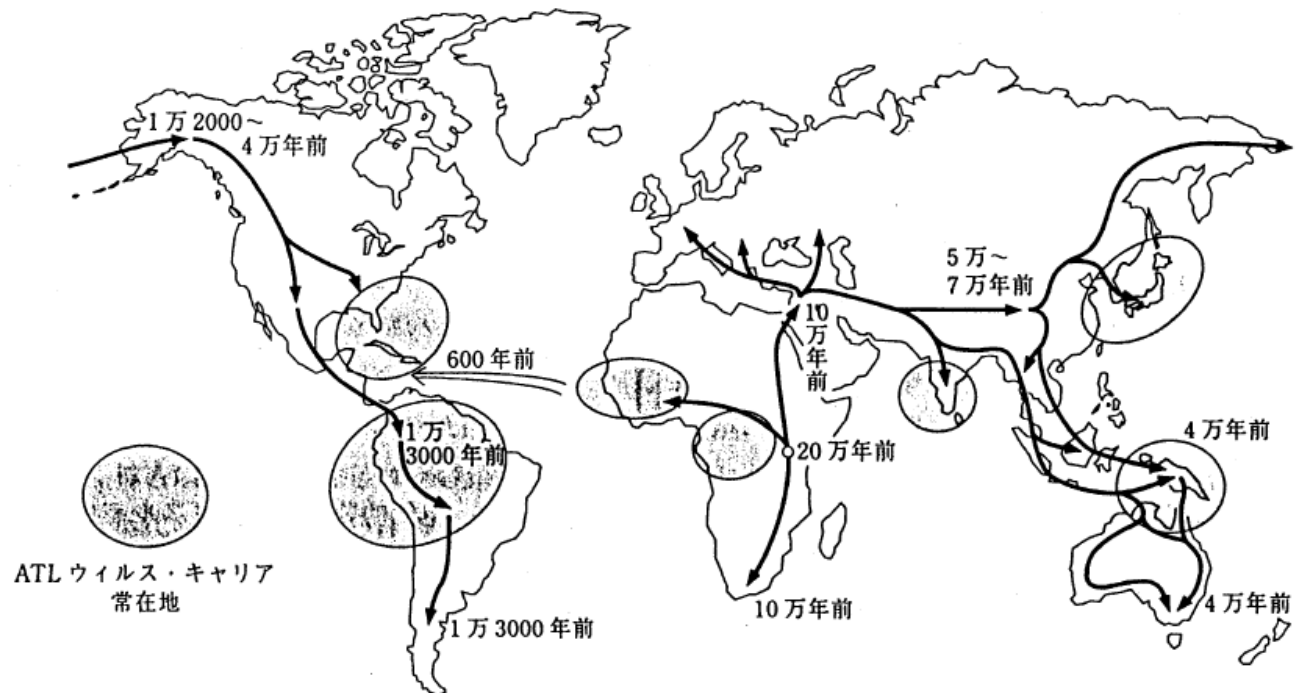
これは沖縄のそれを凌ぐ高率であった。

人類の移動とATLウイルスの分布



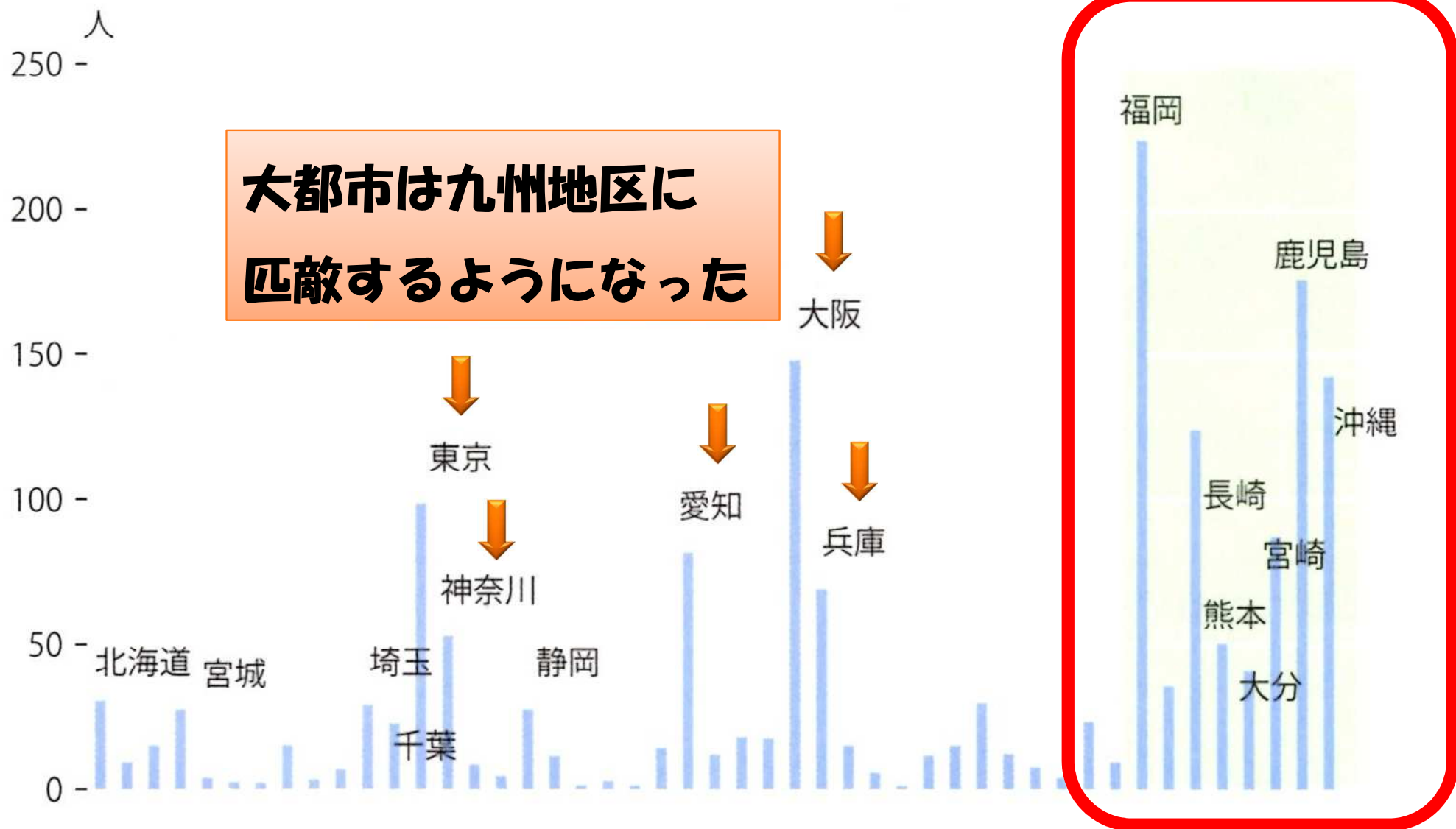
ATLウイルスキャリア

1. 中国大陸にはいない。東南アジア諸国にもいない。しかし、インドの南部とイランにはいる。
2. アフリカは、サハラ砂漠以南の黒人に高頻度で見つかる。北アフリカにも少数いる。
3. ヨーロッパの白人にいない。麻薬中毒患者（静脈注射で伝播）だけ。
4. 北アメリカではイヌイト、インディアンにみつかった。中南米では高頻度で見つかる。とくにカリブ海沿岸の黒人、それから南米のインディオの人々。



妊婦健診で判明したHTLV-I感染者数

(2012年)



母乳感染に対する対策

母乳



- 妊婦健診で抗HTLV-1抗体検査が導入され、キャリアーの母親へ指導をするようになった
- **母乳栄養を禁じる**

出生年	キャリア率 (%)
1950	6.05
1960	3.72
1970	2.28
1980	1.40
1990	0.35
2000	0.15
2010	0.06

表1. 長崎県の妊婦キャリア率
(1970 以降は推定値)

対応	子供への感染率
抗体陽性の母親が母乳哺育をした場合	約20%
母乳を遮断して、人工乳で哺育した場合	約3%



この3%の感染経路はよくわかっていないが、**経胎盤感染**と考えられている

HTLV-I 母子感染率

年代	方法	感染率
1990年	母乳哺育	13.1%
	人工哺育	3.8%
1990年以降	母乳哺育	
	4か月以上	17.7%
	3カ月以下	1.9%
	人工哺育	3.3%
	凍結母乳	3.1%

(解凍するときに感染リンパ球が破壊される)

3つの栄養法のメリット・デメリット

方法	選択率	メリット	デメリット
完全人工栄養	37%	<ul style="list-style-type: none">● 最も確実に母子感染を予防(18%→3%)● 母乳を止める方法が確立している	<ul style="list-style-type: none">● 完全に母子感染を予防できない● 母乳哺育を介した愛情形成が行えない● 子供の感染症のリスク(IgAが補給できない)● ミルク代
短期母乳 (3カ月まで)	54%	<ul style="list-style-type: none">● 直接哺乳も可能● 母子間の愛情形成に役立つ	<ul style="list-style-type: none">● 症例数が少ない● 途中で母乳哺育を止めにくいことがある
凍結解凍母乳	5%	<ul style="list-style-type: none">● 栄養的には母乳と同じ● 3カ月以上投与できる	<ul style="list-style-type: none">● 手間がかかる● 手技が困難● 症例数が少ない