

## 第24回シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

### 2. 移植にともなうウイルス感染症

倉田 毅

**【司会】** 倉田先生どうもありがとうございました。それでは質疑応答に入ります。どなたか質問ございますか。私の方から1つ質問させていただきます。

移植後には、ウイルス再活性化を促す免疫不全状態があり、しかも長い期間続きます。それで臨床医としては、先生がご指摘のように、予防を考えいろいろな医薬品を投与します。しかし、有用かどうか分からないことがあります。そこで、先生の中から見て、それは意味がないというようなものが実際に臨床的に使われているものがあるのでしょうか。例えば、先生のお話にもありましたCMVに対するグロブリン製剤はどうでしょうか。もちろん効く場合があるような印象はかなりもってはいますがどうなのでしょう。細胞免疫力がどの程度残存しているのかなどが有効性を左右するのでしょうかけれども、その使い方について教えていただきたいと思います。

**【倉田】** イムノグロブリンがウイルスの目的のために非常に有効な部分を選んだものであれば、それなりの効果はあるかもしれません。しかし、そうではなくて、一般的にグロブリン製剤として使われたものでしたら、その製剤自身にどの程度抗ウイルス活性があるかが問題になると思うのです。かつてA型肝炎の防御にグロブリン製剤を打っておけばいいと言われていました。しかし、グロブリン製剤そのものを見ていくとA型肝炎に関する活性がまったくない製剤もずいぶんあったわけです。そうすると効果というのは非常に疑わしい。

ですから、今言ったヘルペス関係の場合、抗ウイルス剤で適応できないものの中には、今度、ヒトでそういうものを作れるのなら作る、あるいは人工的に特定抗原に対応したグ

ロブリンを作って、そういうもので抑え込めるようなものができれば、それは人工的なものが一番いいと思います。

**【司会】** 会場の方から1つ質問が来ています。

**（質問）** ヘルペスが再活性化するときには多くの臓器に現れますが、レセプターはないのでしょうか。

**【倉田】** レセプターが想定されているものとまったくわからないものがあります。単純ヘルペスの場合で、健康な場合は、この臓器細胞であるとか口内炎の場所にしか繰り返しませんけれども、そうではなくて、免疫が落ちたときには全身の血管内皮であるとか、線維芽細胞系に全部かかります。それから、身体の中に入った水疱瘡のウイルスは、肝細胞ではなく、間質の細胞と血管内皮というところで広範な感染を起こします。

ですからその標的が、レセプターかどうかといわれますと、これだけひどくかかりますと、例えば、EBがB細胞だけの場合と少し違うのです。いずれにせよ非常に広範な臓器、あるいは細胞に感染を起こすという点では、今言った単純ヘルペス、水疱瘡、サイトメガロ、この辺は、レセプターの方を何とかするというような状況では予防治療というのは無理かと思います。

**【司会】** どうもありがとうございました。神戸会場から質問が来ているようです。

**【神戸会場・河】** それでは私から1つ質問させていただきます。

今日直接は触れられなかったのですが、最近成人の麻しんがマスコミにも取り上げられて、命題になりつつあると思います。我々のところは母子センターですから、妊婦がはしかにかかって流・早産をするというようなことが問題になっています。ヘルペス属の中で

は水痘、VZVのワクチンが唯一使えるわけですが、我が国では副作用の面ばかり強調されてワクチンの接種率が欧米に比べて非常に低いのです。

先生は、VZVの再活性化の例で、全身の臓器に浸潤しているというか感染が広がっているという例をお示しになりました。その中に、ワクチンを接種された患者さんはおられたのかどうかということと、VZVのワクチンをもっと積極的に小さいときに受けることによって带状疱疹の発生率をかなり抑えられるのではないかと私はかねがね思っているのです。これは小児科医の怠慢だとおしかりをかえて受けるかもしれないが、ワクチンを受けられる方が少ないということを憂いている一人なのです。その点について教えていただきたいと思います。

**【倉田】** VZVのワクチンが接種した例があるかということですが、これはございません。VZVを子どものときに打って潜伏化を防ぐのはどうか、これは私は非常にいいことだと思います。今、膨大な試験が、日本で作られたワクチンを使って米国で実施されています。そのうち使うべきだという意見になるか、今のところやらなくてもいいだろうという意見になるかわかりません。我が国では残念ながら、国がそういうトライアルを実施するというのは非常に難しい状況にあり、これがまた予防接種の問題点の一つです。

予防接種をする人が少ないということに関して、これは先進諸国の中ではけた違いにいるいろいろな意味で低いのです。先程、最初に河先生がお話になりました成人麻しんは、残念ながら非常に大量の患者さんが出ています。これは、あるところまで来て中途半端なワクチン接種をやっていると、限りなく起きるわけです。今あるワクチンにせよ、いろいろなかつての感染にせよ、いわゆる終生免疫というのは私はないと思います。

天然痘も終生免疫だと言われていたのです

けれども、私は、最近水疱瘡で、実験室で、非常に強毒株を使う人がいますので、そのために全部ワクチン接種をやらせてもらっています。私自身はそれには今は手を出していませんが、自分で接種してみますといつやっても、いくらでもつくのです。確か中学卒業頃が最後であとはやらなかったと思います。インドやバングラデシュではいくらやってもつきますし、2週間にいっぺんぐらいやってもつくのです。ですから、いろいろな疾患において終生免疫という考え方はかなり難しいと思います。はしかにおいても、全員がワクチンをやっていますという状況ができますと、ちまたに流行しているウイルスの野生株はどんどん減っていくわけです。ところが、あるところまで来て、数年前の混合ワクチンの問題でみんな引いてやらなくなってしまいました。マスメディアも、ワクチンは効かない、やるべきではないと騒いでいました。

もう一つは、はっきり申し上げますと、ワクチンはやるべきではないという論理ばかりがマスメディアの中に出てきて、やるべきだという論理はいつも出てこない。これは非常に不思議で、科学欄にはワクチンはやるべきだと、その根拠はずいぶんきちっと出ています。しかし、一般の人がご覧になる社会面には、ワクチンはやるべきではないと、週刊誌にもテレビにも出てくるという話になると、これは少し違うかと思うわけです。例えばインフルエンザの場合、数年前にやるべきではないと大キャンペーンをして、インフルエンザのワクチンは生産量が100万ドーズ以下まで下がってしまいました。それで、老人問題でインフルエンザで亡くなる人がいる。我々は解剖例をいくつも持っていますが、亡くなる理由はワクチンを接種しておらず、今の状態のままだと免疫状態の悪いお年寄りの方がいくらでも感染してインフルエンザの肺炎を起こしてしまうというわけです。そういうことを新聞が騒いだとたんに、今度は「なぜワクチン

がないのだ」と厚生省をたたきだしました。私も厚生省ですので、マスコミがいくつか取材に来ましたが、当初「ワクチンはいらない。けしからん」と週刊誌や新聞の論説にも書き、いろいろ騒いでいた人が、今度は「どうしてないのですか」とまた取材に来るのです。ワクチンの中身は、質的にもこの数年間まったく変わっていません。にもかかわらず、そういう論調が飛び交う。これは、私は理解できないところです。これは米国の風潮とまるきり違うと思います。

また、はしかについても同じことですが、中途半端に止まってしまったがために、決定的に野生株がなくなるまで、米国南北大陸はすでにその域に達したと言われてはいますが、ほとんど野生株が出ないところまでワクチンを徹底しないかぎり、これをなくすることはできないのです。成人麻しんというのは、結局、かつて子どものときに感染を受けた、あるいははしかのワクチンを打って、それからずっと経って、その間にブースターが少しずつかかっている状況がある場合に初めて我々は、たぶんここにおられる大人の方々では、そういうブースター効果の中で初めて元気な状況を得てきたと思うのです。

ところが、一定量まで減っているけれども、まだ野生株がどんどん増えて、ブースターがかからない状況が出てくる。たぶんそういう方々に成人麻しんが出ているのではないかと、これは推測です。細かなチェックを2万人とか3万人を長い間フォローして行って、その方々の中でどういう免疫状態の人が成人麻しんにかかったのか、というようなことでも言わないかぎり今の仮説は証明することはできないわけです。たぶんそのようなことをやらないかぎり、あるいはワクチンを徹底してやっていただいて、その野生株をなくしていくという以外には、たぶんこの問題は解決できないだろうと思います。

**【司会】** ありがとうございます。それでは、私

の方から1つ質問させていただきます。

移植後の免疫が弱いことから、ある特定の頻度の高いものに対して、ドナーをあらかじめ免疫に強くしたリンパ球を含ませたらどうかという考えが過去からあります。しかし、なかなかこの辺が進んでいないということですが、何か新しいアイデアとかいろいろな治療の仕方とかありましたら、教えていただけませんかでしょうか。

**【倉田】** 免疫の能力をつけるということに関しては、私は専門ではないので何とも言えませんが、要はドナーになる側の感染病原体の有無の問題。要するに持っているか持っていないか。もう一つはレセプター側がどうであるか。それともう一つは移植という環境において、先程言いましたローカルコミュニティ、ベッドサイドに入っていく人たちのセレクションを十分にやるということは非常に大事なことであると思います。無菌室療法をきちんとやるのが大事でしょう。それには膨大な費用がかかり、風邪を引かない状態で医師や看護婦は入室するとかいろいろな制約があると思いますけれども、免疫を増強してからの話に関しては私は答えることはできません。

**【司会】** 確かにご専門外の治療面からばかりの質問で申し訳ありません。とにかく治療ではなく先生がおっしゃっている新しい意味の、正しい意味のコミュニティ予防面が一番重要であるということですね。

ところで、新しいウイルスの出現についても私どもは新しい環境では考えなくてはいけません。新しい治療、例えば異種移植も今日触れていただきましたので、その検出体制を含めてどのようにお考えでしょうか。

**【倉田】** この30年で、新しいウイルス病というのは20出ています。したがって、これからの30年で、また10や20はまちがいなく出てくると思います。例えばその20の中で、半分以上のものは日本にはございません。しかし、あとの半分はきわめてポピュラーにあるとい

うウイルスです。ですから、今後新しいウイルスの出現はあるのではないのでしょうか。それからもう1つは、香港で出たHIV- のように今まであったウイルスが、人に感染するかたちを変えてまた出てくる、これはきっとあるでしょう。

【司会】 そうすると、かなりそういった面でも移植医や検査の方は基礎的な知識を持たなくてはいけないということになりますね。

神戸会場から質問がまた来ております。

河先生お願いします。

【神戸会場・河】 私から1つ質問させていただきます。

最近リアルタイムPCR法が非常に普及しまして、ウイルス感染、ウイルス血症、あるいは感染症の診断が定量化できるようになり、非常にベッドサイドではありがたく思っているのですけれども、これはウイルスの種類によって、血漿がいいのか、あるいは血球成分のものがいいのか。全血全量のものがいいのかということがきっちりと整理されないまま検査センターで動き出しているのが現状のような気がします。それで、ヘルペス属ウイルスもそうですが、そのウイルスの種類によって、どの分画、あるいは全体で見る方がいいのか、何かそういうところで教えていただけることはないですか。

どの分画で、リアルタイムならリアルタイムで、実際に臨床データなどがパラレルに動くのかという、それぞれの分画で見ますと、かなり食い違いがあるというか、血漿で普通見られる場合、測定でも簡単だということが多いと思うのですけれども、そういうリーティックサークルにどんどん入っていればいいと思うのです。例えば血球で潜伏するようなウイルスの場合ですと、血漿ではあまり高くないのに、血球成分で調べますと非常に高いということがありますので、何をもち、どのサンプルで見たらいいのかというところについて、先生のお考えなど教えていただきたいと

思います。

【倉田】 これは、非常に鋭い、いい質問すぎてどう答えていいかわからないのですが、やはりリーティックになっているものは血漿ないし血清でも十分に検出できると思いますし、遺伝子の断片も出ると思います。しかし、治まっている時期ですと、血球でも使わないかぎりは見られないと思います。先生のおっしゃるとおりだと思います。

では、どういうサンプルを使うべきかというのは、ウイルスごとにたぶんいろいろ違うと思います。その辺は、今の検査法の内容で細かく見ていくと、個々の論文等には書いてありますが、一般検査のところではそこまで書いてあるかといいますと、私はなんとも言えません。しかし、先生のおっしゃるとおりだと思います。それはウイルスごとに全部違うと思います。

例えば、HSVが血中でPCRで見つかったということは意味があるのですが、そうでないところ、こんなところから出て意味があるのかということ、まちがいがなくこれは単純ヘルペスですというだけの意味しかないのです。それではEB、あるいはサイトが血中でPCRでどんどん見つかったとしたらどうか。移植と話を別にして、本人が健康なら別に大したことなからうと私は思うのです。

では、HIVとかHCVが見つかったら、これには意味があるのです。PCRだけでも意味があります。ところが、EBやサイトの断片が血中から何かのときに見つかって意味があるのかということ、あまり意味がないのではないかと私は思っています。増殖しているウイルスがばんばん見つかる話と、PCRで断片が見つかる話とは少し意味が違います。そのところをきちっとしていないと、臨床医によってはしばしばPCRを1回しかやっていないとか、あるいは抗体でワンポイントチェックして抗体が1ヶ所高いだけとか、小児科の先生は非常にウイルス感染症に熱心ですからそうい

うことはないと思うのですが、内科の先生には1ヶ所しか調べていないことがあります。これだとわからない。しかも単純ヘルペスの抗体、VGBの抗体、サイトの抗体は高い人はいくらでもいるわけですから、病気かという病気ではないのです。ですから、使っている検査法とその抗体なり遺伝子なりの検出されたものの評価、その判定をどうするかというところをきちっと検査法にも書いていなければ、今いろいろな検査法のマニュアルを感染研と中央研究所で作っておりますが、そういうところでもまた、どういうものを意味あるものとして使うかということがはっきり記載されて出てくると思いますが、今までの検査法の本を見ているかぎりでは、検査をするということを書いてはあるけれども、どういう場合に意味があると書いてある本は比較的少ないかと思えます。先生の言われるとおりです。

**【神戸会場・河】** どうもありがとうございました。

**【司会】** 河先生どうもありがとうございました。私の方からもう1つお願いします。

ハンバーグのお話で、プリオンはやはりこれからの治療医や検査医は十分な注意をはらう必要があると思えます。そこで、治療法のこれからの見込みとか、プリオンの研究体制はどうか。例えば日本では研究者がどのくらいいて、どのような研究を進めつつあるのか、簡単に結構ですので教えていただけませんか。

**【倉田】** 日本のプリオン研究者はせいぜい20名いるかないかではないでしょうか。治療の見込みというのは今のところまったくないではないでしょうか。日本は一生懸命治療します。しかし、ヨーロッパの場合は診断がついていれば、あとは自然にまかせるので、治療はまったくしません。ですから、CJD（クロイツフェルトヤコブ病）のいわゆるバリエーションCJDではなくてスプラディックに出るCJDの臨床経過というのは、欧州ではだ

いたい6ヶ月、4ヶ月～6ヶ月の間、日本では1.5年から2.2～2.3年の間だと思えます。今は徹底的に治療しますから、そこが大きく違います。バリエーションCJDでは、少し長く、1年7～8ヶ月から2年少しぐらいです。これは、通常の我が国のCJDの発症してから亡くなるまでの期間に近いです。

**【司会】** 研究体制はやはりまだ十分ではないということですね。

**【倉田】** そうですね。

**【司会】** まだまだたくさんの質問が、会場からあるいは各地からあると思えますけども、そろそろこのあたりで終わりにしたいと思います。倉田先生、長い時間ありがとうございました（拍手）。