

## ウイルス感染症と解熱剤 ———— 小 船 富 美 夫



国立感染症研究所毒性病理室長

1963年日本大学獣医学科卒業、農学博士。麻疹ウイルスの病原性および麻疹ワクチンに関する研究に従事。日米医学協力研究員、厚生省予防接種研究班員。

はじめに

『水痘で入院した患児に解熱剤を投与すると熱が遷延する。逆に解熱剤を使わないで我慢すると40以上の高熱をだすが遷延せず予後は良好。解熱剤は使わないほうがいいのではないかと。これが第一線で診療活動をされている小児科医（黒澤サト子医師：武蔵野日赤病院小児科）の臨床経験談でした。『これを動物実験で証明出来ないか』と云うことになりました。

ウサギにリンダーペスト・ウイルス（Rinderpest virus:RV）を感染させると、ウイルスは全身のリンパ系組織で増殖します。その結果、ウサギは40以上の発熱、下痢、食欲の廃絶などの臨床症状を示します。末梢白血球（リンパ球）は、感染前の15～30%程度に激減し、全身のリンパ系組織、胸腺などは壊死を伴う激しい巨細胞病変が出現します。その結果、組織の病変が修復されるまでの間、少なくとも4～5週間は免疫抑制の状態になります。それでは、このウサギに解熱剤を投与して発熱を抑制したら感染像はどのように変化するだろうか。本日お話しする内容は先の黒沢先生により提案された動物実験の結果です。

さて、リンダーペスト・ウイルス（以降RV）と云われてもみなさんには馴染のないウイルスであろうと思います。これは、もともとはウシの「牛痘（ぎゅうえき）」の病因ウイルスです。牛痘は重篤で死亡率の高い感染症で国内で発生すれば地域の交通遮断がなされるほどの獣医学

領域では重要な感染症です。面白いことにこのウイルスはヒトの麻疹（はしか）ウイルス、イヌのデステンパーウイルスと非常に近縁にあり、血清学的に交差反応を示します。形態も電子顕微鏡では見分けられないほど酷似しています。これら3ウイルスはパラミキソウイルスの中でもMorbillivirus（モービル・ウイルス）として一つのグループに分類されています。

さて、今回の実験ではRVに感染したウサギに解熱剤を投与して発熱を抑えた場合、その感染像はどのように変化するか、解熱剤を投与しない場合と比較検討したというものです。解熱剤を投与しないRVのみの感染ウサギでは

- 1). 臨床症状として感染後2日から2～3日間40以上の発熱、下痢を示し、食欲は廃絶する。
- 2). 末梢白血球は感染後3日から急激に減少し感染前の40%程度になる。
- 3). 感染4日に128～256倍のIFNが血清中に産生される。
- 4). 感染14日の血清中に160～320単位の抗体が産生される。
- 5). 感染後4日の腸間膜リンパ節、胸腺で5,000～30,000感染単位のウイルスが増殖します。
- 6). 感染4～6日にリンパ組織に激しい壊死を伴う巨細胞病変が形成されます。病変は感染後14日までに修復される。

以上の6項を指標とするとき、その感染像は解熱剤を投与するとどの様に変化するでしょうか。

実験の条件

**実験用のウサギ：**日本生物科学研究所で生産された体重2.2～2.75KgのSPF白色日本在来種、直腸温 $39.1 \pm 0.6$  のものを使用しました。感染実験は室温 $22.5 \pm 0.5$  に調整されている動物実験室で行いました。

**ウイルスの接種：**耳静脈内に1,000感染単位のウイルスを接種しました。（注：1,000単位のウイルスとはそのウイルス液を1,000倍に希釈しても発病する量です。非常に大量のウイルスの用に思われるかも知れませんが、例えば麻疹（はしか）の患児の咽頭からはそれ以上のウイルスが排泄されています。）

**解熱剤の投与：**メフェナム酸（mefenamic acid：MFA、三共ポントールシロップを使用）、アセチルサルチル酸（acetylsalicylic acid, ASA：興和）、アセトアミノフェン、ソランタールなどを用いました。実験ではウイルス接種後3日間これら解熱剤（45mg/Kg）を朝夕に経口投与しました。ここでは話が複雑になるので、メフェナム酸とアセチルサルチル酸を投与した場合の結果について述べることにします。

**血清抗体：**血清中に産生されるRV特異抗体価を対照群、実験群について比較検討しました。

**血清インターフェロン(IFN)：**ウサギ腎由来のRK13細胞とメンゴウイルスの実験系で細胞変性の出現抑制を指標に血清中に産生されるIFNの量（力価）を指標に対照群、実験群で比較しました。IFNの測定は国立予防衛生研究所（現：国立感染症研究所）のサイトカイン室主任研究官の斉藤早久良博士にお願いしました。

**体内で増殖したウイルス量：**予備実験で感染後4日に最も多量のウイルスが増殖（特に腸間膜リンパ節）することを確認してありますので、実験においても同時期のウイルス量を対照群と比較検討しました。

**組織病変：**感染後7,10,14日に麻酔薬でウサギを安楽死させた。脳、胸腺、肺、肝、脾、腎、

パイエル板、虫垂、腸管膜リンパ節を採取し、これらの病理組織標本を作製しました。実験中に死亡したものは死亡時に解剖しました。

ウイルス (感染対照群)	ウサギ番号	末梢白血球数 (x10 <sup>2</sup> . 0)		発熱 (日間)	予後	死亡率 %
		接種前	感染後3日 (増減率)			
ウイルス	1	100	68 (-32. 0)	2. 0	回復	0. 0
	2	84	60 (-28. 6)	2. 0	回復	
	3	51	16 (-68. 6)	2. 5	回復	
	4	83	20 (-76. 2)	2. 0	回復	
ウイルス+ MFA	5	61	65 (+ 6. 6)	0. 5	死亡	75. 0
	6	73	45 (-38. 4)	1. 0	回復	

表

末尾の文献に記載した実験の他にも同様の実験がシリーズで行われ、毎回同様の結果が得られた。表の実験結果は文献中の実験とは異なるが、この一連の実験の一つである。

末尾の文献中の実験の結果を図（P.139）に示す。

**発熱：**ウイルスのみを接種した感染対照では感染後2日から40以上に2～2.5日間発熱した。発熱中、食欲は廃絶、軽度の下痢が観察された。しかし、感染後5日には体温は平温にもどり7日には食欲も回復、全例が生残した。一方、ウイルス感染後に解熱剤を投与した実験群での発熱は0.5～1.0日間に抑制され、解熱効果は明瞭でした。しかし、感染後4日以降、体温は急激に低下（平温以下）し、血液の混入した激しい水様下痢、衰弱、消瘦し、感染後7日までに75%が死亡しました。死亡したウサギを解剖しますと胃、腸管など消化器系に潰瘍が観察され、それに近接するリンパ組織にウイルスの増殖が観察されました。このような潰瘍はウイルス感染のみでは観察できない所見です。

**IFNの産生：**重要な防御機構の一つとして生体はウイルス等の病原体が侵入（感染）すると、抗体に先駆けてIFNがいち早く血中に産生します。ウイルス感染後3日に比較、検討した結果、対照群では $1,500 \pm 1,200$ （最高値2,700）単位が、

実験群では8,000 ± 6,300 (最高値 14,000) 単位の IFN が検出されました。

抗体産生：病原体が侵入すると生体は防御機構が作用して抗体を作ります。今回の実験ではどうであったでしょうか。感染対照では64 ~ 128 単位の抗体が検出され、実験群では1280単位でした。感染対照群よりも多量の抗体がつけられていました。

IFNも抗体も病気の回復に重要な役割を果たすことは事実ですが今回の実験では解熱剤を投与されたウサギは大量のIFNや抗体を産生したのに生命を維持することは叶わなかったのです。

ウイルス増殖：ウイルス感染後4日の腸間膜リンパ節で増殖したウイルス量を対照群と実験群を比較した結果、対照群で検出されたウイルス量は500 ~ 3,500単位であったのに反し、実験群では3,500 ~ 3,000,000単位のウイルスが検出されたのです。これは驚きでした。解熱剤でウイルスが大量に増殖することが判明したからです。先の臨床症状の増悪、死亡率の上昇はこのウイルスの大量増殖と密接に関連するものと考えられました。

実験を終了して：考察と秘話と私見

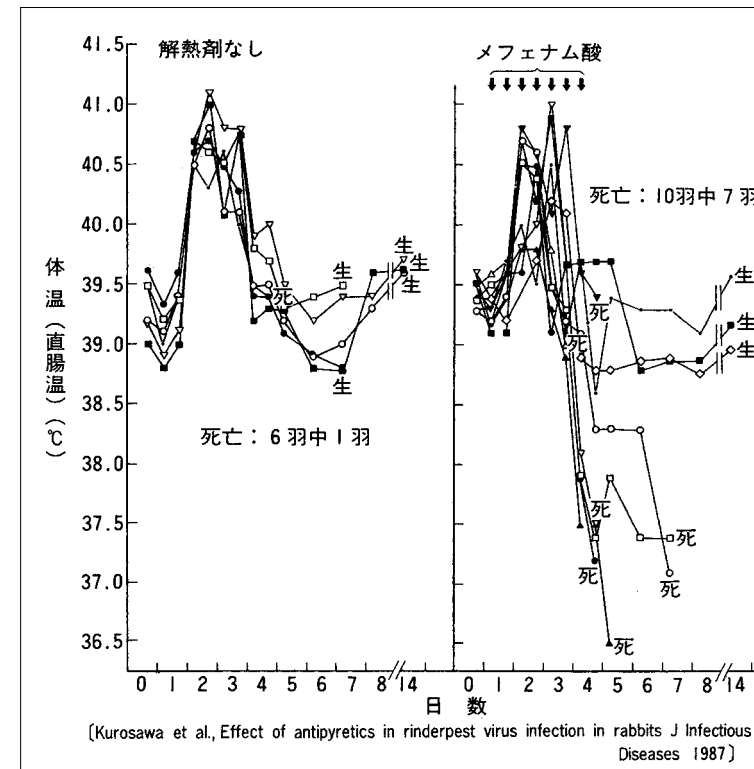
ウイルスの大量増殖、これが死亡の要因であったことは容易に推測出来ます。しかし、何故ウイルスは大量に増殖するのか？ その理由として 1). ウイルスは一般的に熱に弱いので解熱剤の投与で発熱が抑制された結果、ウイルスの増殖環境が好転した。2). 解熱剤の副作用(毒性)として免疫担当細胞(リンパ球など)が傷害された。等が考えられますが明確な答えはありません。注目すべき成績はMFAのみの群(非感染対照群)です。少々、詳しくお話しするとMFA(ポンタールシロップ)を健康なウサギに経口投与して一定時間毎に採血し、白血球数の変動を調べました。その結果、白血球はMFA投与前の50%近く減少しました。つまり強い毒性が示されたわけです。当初、これは私どもの実験エラーであろうと考え、再試験しました。結果は同じでした。

そこで製薬会社の担当者に「自分たちの実験では末梢白血球が50%ちかく減少してしまう」ことを相談しました。担当者の答えは「はい、そんな程度です。」であった。いかにも「当然」という応答であった。これには本当に仰天しました。こんなに毒性が強いものが常用の医薬品であることが信じられなかったからです。

ここで皆さんに考えてほしいのです。医薬品の製造、販売が許可されるまでには多くの動物実験が行われます。動物はクリーンで健康なものが使用されています。健康な動物は抵抗力もある。したがってMFAの投与で、たとえば白血球が50%近くに減少しても死亡するものはない(表参照)。しかし、ウイルス感染群にMFAを使用すると様相は一変して75%死亡した事実です。発熱性の感染症への解熱剤を使用には、副作用の増幅を考慮してより慎重に使用されるべきであると言えます。とくに、インフルエンザ、水痘、麻疹などの発熱性のウイルス感染症では如何に強力な解熱剤を投与しても病因であるウイルスの増殖を抑制する効果は皆無であるばかりか、解熱剤の使用はむしろウイルスの増殖に都合のよい環境を与えるのです。

今回はMFAでの結果を中心に述べました。その理由は使用した数種類の解熱剤のなかで副作用が最も強力であったからです。アセチルサルチル酸(アスピリン)がこれに次ぎました。アセトアミノフェンはこれらに比較してマイルドでした。今回の結果を要約すると「解熱効果の強いものは副作用も強い。ウイルスを多量に増殖させる。」という結果でした。個人的にはMFAはこの世から消滅してほしいと思っています。

数億年の進化をたどり現在のわれわれがあります。その間には熾烈な自然淘汰があったであろう。免疫機能が具備されたのも淘汰から逃れる手段の一つであったに違いない。発熱機能も同様でありましょう。われわれはカゼなどの発熱でも安易に解熱剤をつかう。テレビのコマーシャルにも日常茶飯に登場する。しかし、ウイルスが感染して発熱している時、生体は総力をあげて病原体に立ち向かっているのです。あく



図

まで一般論ですが解熱剤はこれを邪魔し、生体に過大な負担をかけるものでしかないので。

この実験成績は下記の論文で報告されています。

S. Kurosawa, F. Kobune, K. Okuyama and A. Sugiura : Effects of antipyretics in Rinderpest virus infection in rabbits. J. Inf. Dis.155, 991-997, 1987

【図】の説明

末尾の文献中の実験では、ウイルス感染対照群は6羽のウサギ中1羽死亡し、感染+メフェナム酸投与群では10羽中7羽が死亡した。症状や解剖所見、インタ-フェロンや抗体の産生、リンパ節でのウイルス量などもこの実験と同様の傾向を示している。図に、感染ウサギの体温の経過(左)と、感染+メフェナム酸投与ウサギの体温の経過(右)、およびそれぞれの生死の別を示した。