

## 第124回 奈良医学会

### シンポジウム「新しいヒトヘルペスウイルス感染症」

【開催】平成16年5月25日18時-19時30分

【場所】奈良県立医科大学臨床第一講義室

【当番世話人】皮膚科学教室 宮川幸子教授

【プログラム】

講演 座長 宮川幸子教授

- 1) 福田和由, 坂上義次, 中農昌子, 森本広之, 高瀬俊夫, 吉岡 章  
(八尾市立病院小児科, 奈良県立医科大学小児科学教室)  
「ヒトヘルペスウイルス6型感染により急性壊死性脳症を呈した1例」
- 2) 浅田秀夫, 横井祥子, 榎本美生, 斎藤麻実子, 柴亜伊子, 宮川幸子  
(奈良県立医科大学皮膚科学教室)  
「ヒトヘルペスウイルス6型の再活性化が認められた Drug induced hypersensitivity syndrome の3例」

招待講演 座長 吉田 修会長

山西弘一教授 (大阪大学大学院分子病態学医学専攻微生物学)

「新しいヘルペスウイルスの発見とその病態」

抄録

講演1) Human herpesvirus 6 感染により急性壊死性脳症を呈した1例. 福田和由<sup>1,2</sup>, 坂上義次<sup>1,3</sup>, 中農昌子<sup>1,4</sup>, 森本 広之<sup>1</sup>, 高瀬 俊夫<sup>1</sup>, 吉岡 章<sup>2</sup> (1 八尾市立病院小児科, 2 奈良県立医科大学小児科, 3 さかがみ子どもクリニック, 4 済生会奈良病院小児科)

突発性発疹は予後良好な疾患と考えられてきた。しかし、1998年山西らにより Human herpesvirus 6 (以下 HHV-6) が原因ウイルスの1つであることが報告されて以来、本症に関連する脳炎/脳症の患者の髄液中に HHV-6 特異的 DNA が証明されるようになり疾患概念は大きく変化した。今回我々は、突発性発疹に急性壊死性脳症を合併した症例を経験したので報告する。患児は1歳の女児。平成9年7月27日に痙攣と発熱とを主訴に夜間休日診療所を受診し、経過観察目的で紹介され入院した。入院後、痙攣は断続し、意識障害も急速に進行したため脳炎を疑い、酸素投与下にジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタールなどの抗痙攣薬および脳浮腫予防にマンニトールを使用した。さらにヘルペス脳炎も否定しきれずアシクロビル静注も併用したところ、痙攣は第3病日から消失したが意識障害は持続していた。第5病日に解熱し、顔面と頸部に麻疹様発疹が出現した。髄液細胞数の増加は認めなかったが、PCR法により第4病日の髄液中に HHV-6 特異的 DNA が証明され、ペア血清でも HHV-6 抗体価が有意に上昇していた。さらに第6病日の頭部 CT で両側視床と小脳に低吸収域を認め、第12病日の MRI でも両側視床と小脳などに病変が認められたことから HHV-6 初感染による急性壊死性脳症と診断した。意識障害は1週間後には回復したが、運動機能は定額不能まで退行した。近年、重篤な神経学的後遺症を残した HHV-6 脳炎/脳症の報告が相次いでいる。また解熱後に発疹が出現しない非典型例も少なからずあり、乳児期の脳炎/脳症の原因診断として HHV-6 の関与も積極的に検索する必要があると思われる。

**講演 2) ヒトヘルペスウイルス 6 型の再活性化が認められた Drug induced hypersensitivity syndrome の 3 例. 浅田秀夫, 横井祥子, 榎本美生, 斎藤麻実子, 柴亜伊子, 宮川幸子 (奈良県立医科大学皮膚科)**

Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は, 発熱, 臓器障害を伴う重症型薬疹で, 近年その発症にヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の再活性化の関与が指摘されている. 今回, 我々が経験した DIHS の 3 症例を報告する. 症例 1: 53 歳, 男性. カルバマゼピン投与開始約 4 週後に全身に丘疹・紅斑・膿疱が出現し増悪してきたため, 皮疹出現 1 週間後にカルバマゼピンを中止した. その後も皮疹の増悪, 肝機能障害, T リンパ球幼若化反応の低下が見られ, MRSA, Candida による敗血症をきたした. また, 経過中に HHV-6 IgG 抗体価の著明な上昇を認めた. 症例 2: 57 歳, 男性. アルコール性肝障害に対し, シアナマイド開始 9 日後, 39°C 台の発熱とともに, 全身のび慢性紅斑と肝機能障害が出現. シアナマイドを中止し, プレドニン 40mg/ 日の内服にて症状は一時軽快したが, プレドニン中止後, 皮疹, 高熱, 肝機能障害の再燃を認め, 血中に HHV-6 DNA の出現, HHV-6 IgG 抗体価の上昇を伴っていた. 症例 3: 13 歳, 女性. カルバマゼピン投与開始約 5 週後, 38°C 台の熱発, 全身のび慢性紅斑, 肝機能障害が出現. 翌日よりカルバマゼピンを中止し, プレドニン 30mg/ 日の内服を 10 日間続けた後, 漸減を試みた. 治療開始後数日で, 皮疹は一旦軽快したが, 5 日後に軽度の再燃をきたし, 血中に HHV-6 DNA が検出された. しかし, 肝機能障害, 発熱の再燃は見られなかった.

**招待講演) 新しいヘルペスウイルスの発見とその病態**

**山西弘一 (大阪大学大学院医学系研究科微生物学講教授)**

はじめに

ヒトを宿主とするヘルペスウイルスは 8 種類が知られている. 一番古くより知られているヘルペスウイルスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus=HSV) である. その後, 水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus=VZV), ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus=HCMV) が発見され, 1960 年代にはエプシュタイン・バー・ウイルス (Epstein-Barr virus=EBV) がパーキットリンパ腫より発見された. その後長い間, 新ヘルペスウイルスは発見されず, 1986 年にヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6=HHV-6) が久しぶりに発見された. その後, 1990 年にはヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) が, 1994 年にはヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) (発見当初は Kasosi's associated herpesvirus=KSHV と命名された) が発見された. 新しく HHV-6 が発見されるまでの 20 年の間には, 1980 年代のエイズの出現がある. エイズ患者には全身的な免疫低下が起り, 今まで感染はしていたが潜伏していたウイルスが再活性されて, 我々の目に触れるようになった.

**I. ヘルペスウイルスのウイルス学的特徴**

ヘルペスウイルスはその生物学的特徴や遺伝子配列により 3 種類の亜科即ち  $\alpha$  ヘルペスウイルス (HSV, VZV),  $\beta$  ヘルペスウイルス (HCMV, HV-6, HHV-7),  $\gamma$  ヘルペスウイルス (EBV, HHV-8) の 3 群に分類される. ウイルス粒子は直径 180 ~ 200nm の球状ないしは多辺形で中央に DNA のコア (芯) がある. またヌクレオカプシドは直径約 100nm で 162 のカプソメアからなる正 20 面体構造をなしている. その外側は皮膜 (外膜の内側) 及び外膜で被われている. その遺伝子は二本鎖の DNA で大きさは一番短い 125 キロ塩基対の VZV より一番長い 229 キロ塩基対の HCMV まで多様である. DNA もほとんどのヒトヘルペスウイルスはその塩基配列が決定され, 遺伝子の配列も類似性が見られることより, その先祖は同一のものであり, 長い間の動物の進化に伴い変化してきたことが想像される. これらのヘルペスウイルスは多くのウイルス特異蛋白 (例えば単純へ

ルベスウイルスでは80種類以上)をコードしていてその増殖も複雑である。ウイルスはウイルス粒子上の糖タンパクが細胞のレセプターに吸着し感染が始まる。その後、細胞中でDNAが裸になり(uncoating)、核へと移動し、メッセンジャーRNA合成、タンパクの合成と進んでいく。タンパクの合成も一挙におこるのではなく、一定の制御の下に行われている。DNAの複製もその途中に行われ、最後に合成されたDNAが粒子タンパクに取り囲まれ、成熟ウイルス粒子が出来上がる。

ヘルペスウイルスに共通する生物学的特徴は、1) 感染細胞中で、核酸の代謝、DNA合成、タンパクの成熟に関する酵素を合成する。2) DNA合成、キャプシッドの合成は核の中で行われる。3) 感染性のウイルス粒子の生成の後感染細胞の破壊がおこる。4) 潜伏感染をして、DNAは環状の状態、少数の遺伝子が発現されていることもある。その他、多くのヘルペスウイルスは細胞特異性、種特異性が強く、動物感染系を得ることが困難である。例えばVZVは自然感染系はヒトのみで、細胞にもヒトの細胞の他はサル、モルモットの細胞に感染するのみである。潜伏感染の部位はウイルスによって異なり、HSV,VZVは神経節に潜伏感染をする。

## II. 新たなヘルペスウイルスの発見

近年新たに発見されたウイルスも少なくないが多くは初感染の後、持続感染や潜伏感染をするという特徴を持つウイルスである。極度の免疫低下を招くエイズの出現で今までその存在が知られていなかった、言い換えると感染はしていたが潜伏状態にあったウイルスが新たに発見されるに至った。HHV-6、HHV-7、HHV-8もある。前2者は発見当時その感染症は不明であったが、その後我々はいずれもその初感染像は小児のポピュラーな急性感染症である突発性発疹であることが明らかになり、殆どが小児期に感染することが判った。1986年米国のSalahuddin(NIH,USA)らはリンパ球系疾患患者の末梢血単核球の培養により新たなヘルペスウイルスが分離された。彼らの記載によるとこのウイルスは新たなウイルスでヒトのB細胞に感染し破壊する。そこで彼らはヒトBリンパ球向性ウイルス(HBLV)と命名した。このウイルスが現在のHHV-6である。そのため特にエイズの患者ではT細胞がHIVにB細胞がHBLVに破壊される恐れがあり、実験も注意を要するウイルスであった。しかし、我々を含みその後の研究でHHV-6はT細胞に主として感染し、我々にはポピュラーなウイルスであることが判明してきた。NIHのグループは初歩的なミスをおかしたことになる。現在ではHBLVは用いられていない。一方我々は血清疫学の検索よりHHV-6が生後6-24ヶ月の乳児に効率的に感染していることを見出した。そこで思いついたのがこの時期にほとんどの乳児に見られ未だにその原因が分からない疾患に突発性発疹(ES)があった。ESは主として6-24ヶ月の幼児を中心に見いだされる疾患で数日の高熱が続き解熱の後に発疹が全身に現われる。ESは1950年代に行われたES患者の血液を乳児への実験的接種によりその原因はウイルスであることが疑われていたが明らかにはされていなかった。そこで我々はES患者の末梢血よりウイルス分離を試みた。ESを疑われる発熱性疾患患者の末梢血よりリンパ球を分離しIL-2,PHA入の培地で細胞を培養した。培養を始めて7-10日目より巨細胞状の細胞変性(CPE)が観察された。更に感染細胞を電子顕微鏡で観察すると核内には直径約100nmのヌクレオキャプシッド様粒子が観察され又直径約200nmのエンベロープを有する典型的なヘルペスウイルス粒子が細胞中及び細胞外に見出された。CPEの観察されたリンパ球細胞をアセトンで固定し、患者の急性期及び回復期血清と反応させ、蛍光抗体法で観察すると急性期血清には全く反応しなかったが回復期血清には強く反応する抗原を観察できた。又米国CDCより分与されたHHV-6(Z29株)とも同様に反応した。その結果1988年に我々はHHV-6がウイルスは突発性発疹の原因ウイルスであることを発表した。その後ESは通常軽症で後遺症も残さず治癒するが、希には熱性痙攣が見られることもあり、HHV-6初感染時に肝炎や脳炎をひきおこす可能性も報告された。又HHV-6は初感染の後単球にウイルスが潜んでいることを示した。更にHHV-6の伝播は主として母親の唾液を介することが考えられた。

HHV-7は1990年、健康人のCD4陽性Tリンパ球細胞の培養からHHV-7は分離された。発見者のFrenkel博士は当時HHV-6の分子生物学的解析を行っていた。HHV-6の培養にはTリンパ球が必須であり、正常人の末梢血よりT細胞を分離し、HHV-6培養のために用いていた。一番良い方法は更にCD4+T細胞を分離し用いる方法であった。そこで彼女らは非感染対照として用いていたCD4+細胞に細胞変性を見出し偶然にもHHV-7を発見した。このことは彼女の洞察力の鋭さと忍耐の賜である。1991年にWyattらによって感染の時期は、HHV-6よりもHHV-7の方が少し遅いということが示唆された。両ウイルスは共に全世界で大半のヒトが幼時期に初感染を起す普遍的なウイルスである。更に我々はHHV-7ESの一部の原因となることを見出した。

一方1994年にMoore, Changらはエイズ患者でカポジ肉腫を併発している患者(AIDS-KS)の病変部位から未知のヘルペスウイルス様DNA断片を発見し、KSHV(Kaposi's sarcoma associated herpesvirus)と命名した。具体的に述べると、Chang等はAIDS-KS病変部位から抽出した全DNAを正常皮膚から抽出した過剰DNAで差し引いて、AIDS-KSに特異的に存在するDNA断片のみをPCR法によって増幅したところ、2種類のDNA断片を得た。それらの塩基配列を解析したところKSHVは、そのDNA断片の塩基配列から、EBウイルス(EBV)やherpesvirus saimiri(HVS)といった $\gamma$ -ヘルペスウイルス亜群に属するウイルスと遺伝学的相同性を有する。現在ではDNA断片のみならず、感染性の完全ウイルスの存在も示されたことから、新しい8番目のヒトヘルペスウイルス(human herpesvirus 8: HHV-8)と称されている。発見者のMoore, Chang博士はエイズ患者にはカポジ肉腫が多く見られることより、肉腫には何か新たな遺伝子が存在する可能異性があるというアイデアに至った。これまで発見されたヘルペスウイルスは、まず検体からの感染性ウイルスの分離によって、その存在が明らかにされ、次いで遺伝学的、ウイルス学的解析が行われてきた。しかしHHV-8の場合はそれとは異なり、PCR法を応用したRDA(representational difference analysis)法という遺伝子工学的手法によって、はじめにウイルスDNA断片が発見され、その存在が明らかにされた。

### III. HHV-6, HHV-7, HHV-8のウイルス学

HHV-6は、T細胞やマクロファージにおいて感染増殖することができる。細胞向性、塩基配列の違いにより、二つのvariant(HHV-6A, HHV-6B)に分けられている。HHV-6の宿主レセプターは、ヒトCD46であると報告されている。我々は、CD46は、ウイルスの細胞への侵入過程におけるビリオン細胞間の融合およびウイルスが引き起こす細胞間の膜融合に関与している細胞側のレセプターであることを明らかにし、そのウイルス側リガンドは、ウイルスエンベロープ糖タンパクであるglycoprotein H(gH), glycoprotein Q(gQ), glycoprotein L(gL)の複合体(gH-gQ-gL)であることを同定した。また、糖鎖の修飾を受けたgH-gQ-gL複合体のみがCD46に結合できることを明らかにした。さらに、CD46のウイルス側リガンドを構成するgQ糖タンパクは、合成過程においてgQ1およびgQ2というふたつのタンパクとして合成され、gQ1およびgQ2は小胞体で二量体を形成し、ゴルジ装置においてgH-gL複合体と結合し、成熟ウイルス粒子構成成分となることを見いだした。

HHV-8ゲノムの構造はHVSのそれと相同性を有し、複数の801 bpのterminal repeat(TR)(GC含量84.5%)と140.5 kbのlong unique coding region(LUR)(GC含量53.5%)から形成されている。HVSと相同性を有する61個のopen reading frame(ORF)を含む81個のORFと5個のinternal repeat regionがLURに存在する。更に興味のあることにHHV-8が有するORFの一部はHVSと同じく数種の細胞性遺伝子に対する相同性を有している。即ち、HHV-8は細胞性因子である補体結合蛋白、マクロファージ炎症性蛋白質(MIP-1a)、インターロイキン6(IL-6)、dihydrofolate reductase(DHFR), Bcl-2, インターフェロン調節因子(IRF), インターロイキン8受容体(IL-8R),

neural cell adhesion molecule (NCAM)-like protein, およびサイクリン D に対する遺伝子の相同性を有している。

#### IV. HHV-6, HHV-7, HHV-8 感染とその疾患

通常、突発性発疹は重篤になることは少ないが、急性期に肝機能障害、肝腫大を認めることがあり、稀に劇症肝炎を来すこともある。又急性期には熱性痙攣を認める場合もある。我々は神経症状を伴う突発性発疹患児の髄液から HHV-6 DNA を高率に検出しており、これらは HHV-6 が中枢神経系へ侵入し、神経障害を引き起こす可能性があることを示した。更に HHV-6 急性感染時には脳炎、髄膜脳炎の報告もあり、HHV-6 が脳内細胞に直接感染し、脳炎を惹起する可能性も示唆される。急性期末梢血中の血小板減少も、時折、認められる現象であり、血小板減少性紫斑病を合併した症例も報告されている。成人において伝染性単核球症様症候群で発症した HHV-6B による初感染例が報告されている。HHV-6 の潜伏感染部位は単球/マクロファージである可能性が示唆されている。免疫不全を伴う AIDS 患者や臓器移植患者において高率に HHV-6 の再活性化が認められており、AIDS 患者での脳炎や間質性肺炎、腎移植患者における拒絶反応、骨髄移植患者での骨髄抑制、発熱等との関連性が報告されている。in vitro において、HHV-6 は各種造血幹細胞の増殖抑制効果があることが示唆されており、さらに、HHV-6 感染により IFN- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  等が誘導されることから、ウイルスによる上記疾患の発症機序を考慮する上でこれらの事象は興味深い。但し、HHV-6 はリンパ球、組織球などで潜伏あるいは持続感染しており、ウイルスが検出されても即、病因であるとは断定できない。

HHV-7 の初感染時におこる合併症として非常に稀ではあるが慢性持続性肝炎や片麻痺を呈した症例が報告されている。HHV-6 感染と HHV-7 感染の臨床像は非常によく似ており臨床所見のみで両者を鑑別することが難しい。筆者らはウイルス特異的プライマーを用いた PCR 法や抗体の推移によって診断を施行している。HHV-7 も初感染後体内に潜伏して、感染力を持ったウイルス粒子が健常人の唾液中に排泄され分離が可能である。潜伏感染部位は T リンパ球や単球が考えられる。最近ジベル薔薇色枇糠疹 (pityriasis rosea) と HHV-7 との関連が報告されたが否定的な報告もある。おわりに

エイズ等のウイルス感染によるものや人工的な免疫低下を来す治療法が行われる現在、潜伏感染するウイルスによる再活性化の際の病態は今後益々重要になってくる。近年の移植やがんに対する療法、自己免疫疾患の開発は免疫低下を招き、ヘルペスウイルスの再活性化を惹起する。更に高齢者の割合が上昇しつつある、我が国では帯状疱疹の発生頻度は高くなり、その際の神経痛は大変な苦痛を患者に与える。今後これらの予防や治療法の開発が待たれる。

#### ご略歴

昭和 42 年大阪大学医学部卒業

昭和 47 年大阪大学医学系研究科博士課程終了 (医学博士)

昭和 51 ~ 53 年米国ペンシルベニア州立大学医学部微生物学教室留学

平成 3 年大阪大学微生物病研究所 教授

平成 5 年大阪大学医学部 教授 併任

平成 9 年 大阪大学大学院医学系研究科 教授

平成 13 年大阪大学医学部長及び医学系研究科長 併任

昭和 63 年小島三郎記念文化賞 受賞

平成 2 年大阪科学賞 受賞