

表 3 起炎菌確定後の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌(PISP や PRSP 含む)	カルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム) または 第3世代セフェム系抗生物質+バンコマイシン (セフォタキシムまたはセフトリアキソン)
	B 群溶連菌	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) またはアンピシリン
	ブドウ球菌(MRSA 含む)	バンコマイシン または 第3・4世代セフェム系抗生物質(セフトラジウム, セフォゾプラム) または カルバペネム系抗生物質 ただし, MRSA が想定される状況の場合にはバンコマイシンを選択し, 感受性結果が確定したら, それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン)
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌(BLNAR, BLPAR, BLPACR を含む)	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) または メロペネム または 両者の併用
	緑膿菌*	第3・4世代セフェム系抗生物質(セフトラジウム, セフォゾプラム) または カルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム)
	大腸菌群*	第3・4世代セフェム系抗生物質(セフトラジウム, セフォゾプラム) または カルバペネム系抗生物質

PISP: ペニシリン中間型肺炎球菌, PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, BLNAR: β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPAR: β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌, BLPACR: β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌

*: 耐性菌もあり, かならず抗生物質の感受性結果を確認後, 最適な薬剤に変更することが重要である。

サイド
メモ

細菌性髄膜炎の病態

細菌性髄膜炎の病態を図6に示す。多くは菌血症後、一部は直達性に髄腔内に細菌が侵入し、免疫防御機構が不十分な髄腔内で細菌が増殖し障害する部分と、抗菌薬により壊された細菌壁など菌体成分などによって惹起されるサイトカイン・カスケードによって起こる強い炎症とからなる。

本症の治療は、速やかに細菌に対する適切な抗菌薬で治療するとともに、同時に起こるサイトカイン・ストームに対する、急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用により対処することが転帰のうえから重要である。

う。起炎菌確定後は表3に従い抗菌薬を変更する。なお、BMの病態から抗菌薬を開始する直前、サイトカイン・ストームを抑制する観点から副腎皮質ステロイド薬の併用が有用であることが確立している(「サイドメモ」参照)。2004年のアメリカ感染症学会のガイドライン¹⁹⁾、2005年以後のSanford guide²⁰⁾、2003年に改定されたイギリス感染症学会の診療ガイドライン²¹⁾では、抗菌薬の初回開始の10~20分前からのデキサメタゾン0.15mg/kg/6時間ごと、2~4日間の投与が推奨されている。

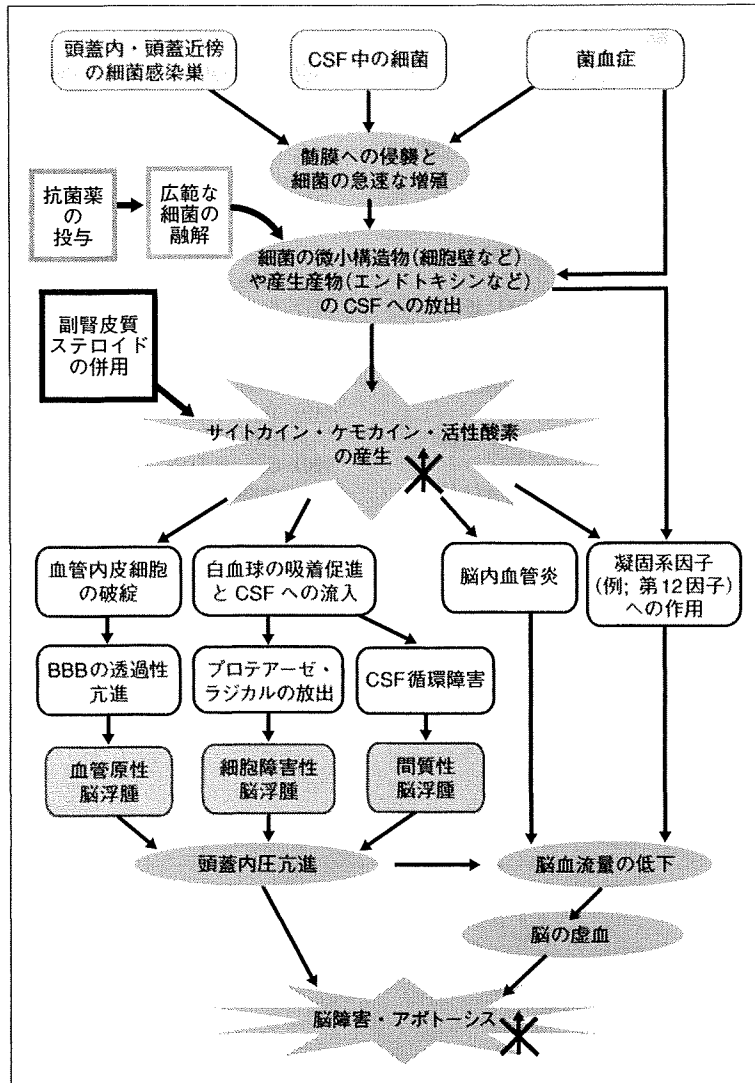


図 6 細菌性髄膜炎の病態

病原菌が髄膜へ播種し急速に増殖すると、細菌の細胞壁や膜関連産物(タイコ酸、ペプチドグリカン、エンドトキシンなど)が髄液内へ遊離する。抗菌薬の投与は細菌壁に作用し急速な菌融解を呈するが、その際に壁産物の放出が増強される。これら産物は腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- α 、インターロイキン(interleukin: IL)- 1β , IL-6, 血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF), 酸化窒素, プロスタグランジンなど炎症性サイトカイン・ケモカイン・活性酸素の産生を惹起する。これらの放出は脳血管内皮細胞の破綻や白血球の吸着促進受容体を活性化させ、血液脳関門の透過性亢進による血管原性脳浮腫やプロテアーゼやラジカルの放出による細胞障害性脳浮腫を惹起する。さらに、蛋白濃度や細胞数の増加により髄液の粘稠度は上昇し、髄液循環障害を起し間質性脳浮腫が出現する。以上より脳浮腫は増強し、頭蓋内圧亢進を呈する。頭蓋内圧亢進は髄液循環障害の増強、脳内の虚血の増悪、脳の代謝および脳血流の変化をきたし、脳障害やアポトーシスが進行する。一方、末梢血管拡張作用のあるメディエーターを介した炎症亢進による血管炎の併発からも脳内の虚血をもたらす。抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬を併用すると、TNF- α やIL- 1β のmRNA転写およびプロスタグランジンやPAFの産生を抑制し、脳浮腫を軽減し酸化窒素の産生がおさえられ、結果として脳障害が軽減される。

CSF: 髄液, BBB: 血液脳関門.

文献

- 1) 日本神経感染症学会 : *Neuroinfection*, **10** : 78-87, 2005.
- 2) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 : 神経治療学, **24** : 71-132, 2007.
- 3) Kamei, S. and Takasu, T. : *Intern. Med.*, **39** : 894-900, 2000.
- 4) Whitley, R. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **314** : 144-149, 1986.
- 5) Skoldenberg, B. et al. : *Lancet*, **2** : 707-711, 1984.
- 6) Linde, A. et al. : *Clin. Diagn. Virol.*, **8** : 83-104, 1997.
- 7) Kamei, S. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **67** : 596-601, 1999.
- 8) Weil, A. A. et al. : *Clin. Infect. Dis.*, **34** : 1154-1157, 2002.
- 9) Chaudhuri, A. and Kennedy, P. G. : *Postgrad. Med. J.*, **78** : 575-583, 2002.
- 10) Cinque, P. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **61** : 339-345, 1996.
- 11) Kamei, S. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **76** : 1544-1549, 2005.
- 12) Solomon, T. et al. : *Pract. Neurol.*, **7** : 288-305, 2007.
- 13) Tunkel, A. R. et al. : *Clin. Infect. Dis.*, **47** : 303-327, 2008.
- 14) Kamei, S. et al. : *Cytokine*, **46** : 187-193, 2009.
- 15) Durand, M. L. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **328** : 21-28, 1993.
- 16) Saez-Llorens, X. et al. : *Lancet*, **361**(9375) : 2139-2148, 2003.
- 17) Kaplan, S. L. : *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **13** : 579-594, 1999.
- 18) de Gans, J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **347** : 1549-1556, 2002.
- 19) Tunkel, A. R. et al. : *Clin. Infect. Dis.*, **39** : 1267-1284, 2004.
- 20) Gilbert, D. N. et al. : *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009*, 39th ed. Antimicrobial Therapy, Sperryville, 2009.
- 21) Cohen, J. : *Br. Med. J.*, **32** : 996-997, 2003.

* * *

Human herpesvirus-6脳炎*

吉川 哲史**

Key Words : HHV-6, primary infection, reactivation, limbic encephalitis

はじめに

現在、ヒトに感染するヘルペスウイルスは8種類知られており、生物学的な性状（宿主域、増殖サイクルの長さ、感染細胞に認められる病理学的特徴、潜伏感染細胞など）に基づき α 、 β 、 γ の3つの亜科に分類されている（Table 1）。Human herpesvirus 6（以下HHV-6）は、日和見感染の病原体として重要なcytomegalovirus（CMV）や、HHV-6に引き続いて発見されたヒトヘルペスウイルスであるHHV-7と同じ β ヘルペスウイルス亜科に属している。特にHHV-6とHHV-7の類似性は高く、いずれも初感染が乳幼児期の熱性発疹症である突発性発疹（以下突発疹）の原因であることが明らかにされている。一般的に予後良好な疾患ではあるが、合併症としては熱性痙攣が比較的高率に認められ、頻度は低いものの脳炎・脳症といったより重篤な中枢神経系合併症を引き起こすことも知られている。そしてHHV-6も他のヘルペスウイルス同様初感染後宿主体内に潜伏感染し、宿主が免疫抑制状態に陥った際に再活性化し脳炎をはじめとした様々な病態に関与することが示唆されている。本稿では、小児だけでなく成人領域でも中枢神経病原性についての注目が集まっているHHV-6について、初感染ならびに再活性化時の脳炎に分けて概説する。

I. 初感染、再活性化時の病態

1. 初感染時の病態

HHV-6は、乳幼児期のポピュラーな熱性発疹症である突発疹の起因ウイルスである。初感染後、約10日から2週間の潜伏期を経てウイルス血症が出現する。この時期に一致して、臨床的には突然の高熱が認められる。発熱は3~4日間持続し、宿主免疫の誘導によりウイルス血症が消退し解熱とともに発疹が生じる（Fig. 1）³⁾。この図に示したHHV-6初感染時の病態は、ウイルス感染に伴う中枢神経系合併症の発症機序や治療法を考える上で極めて重要な情報である。初感染後ウイルスは宿主体内に潜伏感染し、臓器移植患者などで再活性化し脳炎をはじめとした様々な合併症を起こしうる。

本症は病原体発見前から予後の良い疾患とされ、唯一熱性痙攣がその合併症として比較的高率に認められるとされてきた。ウイルス学的に証明された突発疹の臨床像について解析した結果から、HHV-6初感染臨床像は従来考えられていた通り予後良好な熱性発疹症であることが裏付けられた⁵⁾。罹患年齢は、これまでの血清疫学成績⁴⁾から予想されるように生後4ヵ月から1歳に集中しており、本邦ではほとんどの小児がその時期に

* HHV-6 Encephalitis.

** 藤田保健衛生大学医学部小児科 Tetsushi YOSHIKAWA : Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

Table 1 8 human herpesviruses

Name of the virus	Subfamily
Human herpesvirus 1 (HHV-1) : herpes simplex virus 1	α
Human herpesvirus 2 (HHV-2) : herpes simplex virus 2	α
Human herpesvirus 3 (HHV-3) : varicella-zoster virus	α
Human herpesvirus 4 (HHV-4) : Epstein-Barr virus	γ
Human herpesvirus 5 (HHV-5) : human cytomegalovirus	β
Human herpesvirus 6 (HHV-6) Variant A and variant B	β
Human herpesvirus 7 (HHV-7)	β
Human herpesvirus 8 (HHV-8) : KSHV	γ

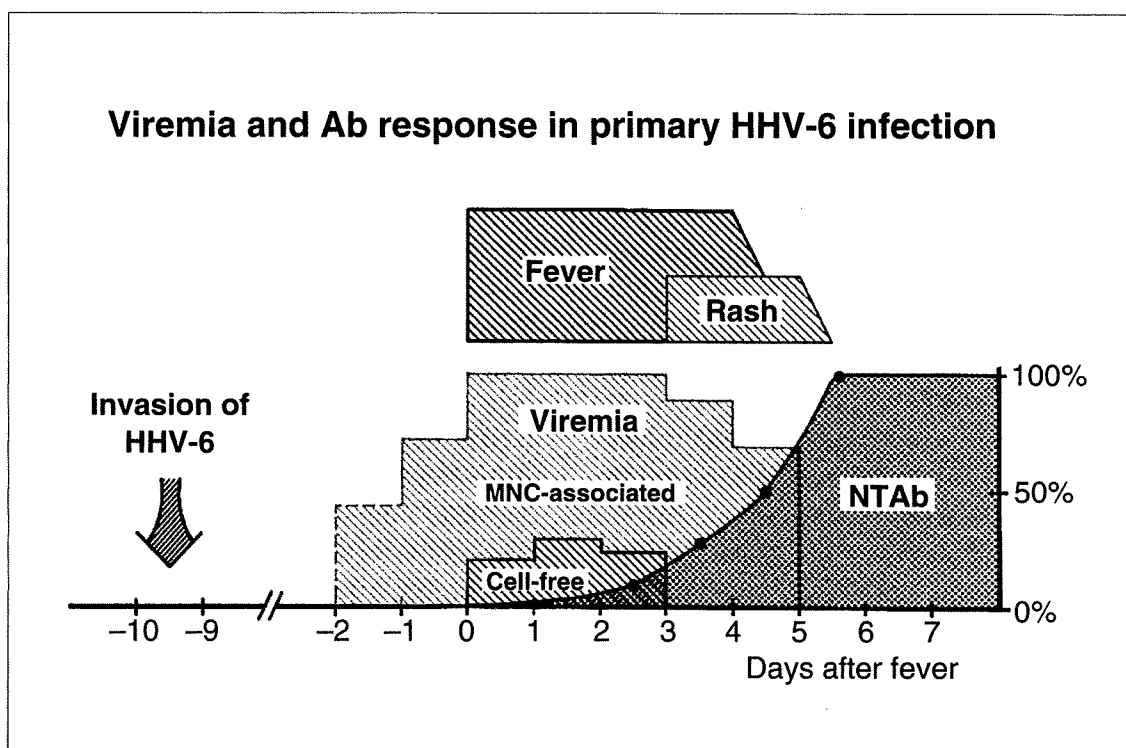


Fig. 1 Kinetics of HHV-6 in patient with primary infection of the virus

初感染を受けるため一般に移植ドナー、レシピエントは既感染の場合が多い。HHV-6初感染時の合併症については、先の熱性痙攣に加え脳炎、肝炎、心筋炎、血球貪食症候群などがあることが明らかになっている。

2. 潜伏感染と再活性化時の病態

他のヘルペスウイルス同様、HHV-6も初感染後宿主体内に潜伏感染し、造血幹細胞移植や他の臓器移植患者などの免疫不全宿主で再活性化する⁹⁾。潜伏感染部位としては、単球・マクロファ

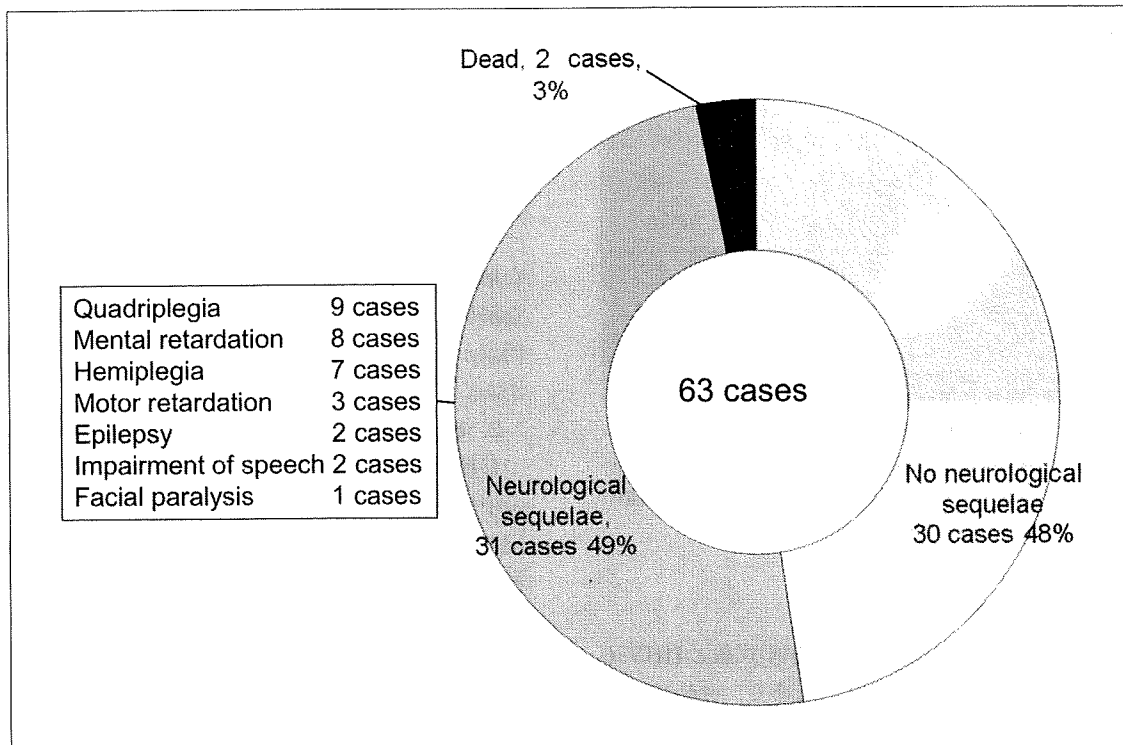


Fig. 2 Prognosis of HHV-6 encephalitis/encephalopathy

ージ、唾液腺上皮、中枢神経系（主にグリア細胞）が主なものとして挙げられており、特に剖検脳組織を使った病理学的解析により、脳のグリア細胞などでウイルス抗原やウイルスDNAが検出されている。移植後の再活性化の時期は同じβヘルペスウイルスであるCMVより早く、移植後2週間から4週間に集中している。これは極めて特徴的で、ウイルス再活性化に伴う合併症の診断をする上で重要な点である。再活性化の頻度は約40～50%と考えられているが、実際にウイルス血症を伴う（血中からウイルスが分離される）のは造血幹細胞移植では40%、肝移植や腎移植ではそれより低く10～20%程度と思われる。この差は、免疫抑制の程度に加え、allogeneicな刺激に伴う単核球活性化の有無が影響している可能性が考えられる。我々は宿主サイトカインがHHV-6再活性化に重要な役割を担っていると考え、重症型薬疹患者や肝移植患者においてウイルス学的解析に加え患者血清中サイトカインの測定を行い、TNF- α 、IL-6が重要な役割を演じていることを

明らかにした^{7,8)}。HHV-6再活性化メカニズムに関してはいまだ不明な点も多く残されているが、移植患者におけるウイルス再活性化に伴う臨床症状については脳炎/脳症をはじめとした中枢神経系合併症に加え、肝炎、骨髄抑制、間質性肺炎などCMV感染症と類似した様々な臨床像との関連性が示唆されている。

II. 中枢神経系合併症

1. 初感染時の中枢神経系合併症

突発疹罹患時に大泉門膨隆を認めることは多く、熱性痙攣の合併率も他の熱性疾患に比べて高い。このため、HHV-6発見前より突発疹起因病原体の中枢神経系直接侵襲の可能性が示唆されていた。HHV-6初感染時の熱性痙攣の合併頻度は、約10%前後と考えられている。我々の検討では、HHV-6初感染に伴う熱性痙攣例では痙攣反復例、長時間痙攣が持続する症例、部分痙攣をきたした症例の頻度が高く、熱性痙攣後のてんかん発症の要注意因子を満たすものが多いことが明らかとな

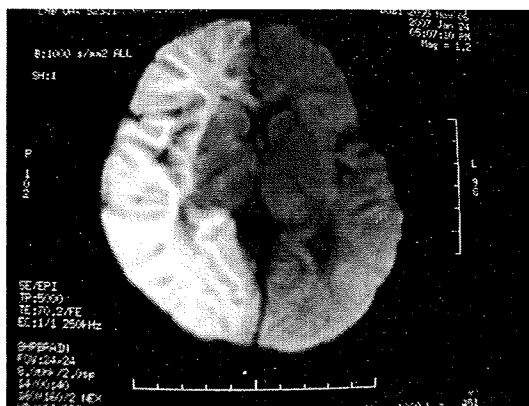


Fig. 3 Typical MRI (DW1) finding in patient with HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. This patient had the right hemiplegia as the neurological sequelae.

った⁹⁾。しかし、一方で熱性痙攣の反復とHHV-6感染の関連性を否定する報告もあり、今後さらに検討しなければならない課題である。

より重症なHHV-6初感染時の中枢神経合併症である脳炎/脳症は、全国調査の結果本邦で年間約70例程度発生しており、そのうち半数に重篤な神経学的後遺症を残すことが明らかにされた(**Fig. 2**)。このような症例の臨床像をまとめると、神経症状は有熱期あるいは解熱後発疹が出現してから認められるものもあり様々である。先に述べた突発疹罹患時のウイルス増殖ならびに宿主免疫反応から考えると、一次性脳炎と免疫関連脳炎の両者が存在するようである¹⁰⁾。

初感染時のHHV-6脳炎に関して注目が集まるにつれ、臨床症状や神経放射線学的所見に基づきいくつかの特徴的な病型があることが明らかになってきた。当初、インフルエンザウイルス感染と並びHHV-6感染が急性壊死性脳症の起因病原体として注目された¹¹⁾。本症は、MRIにより視床や脳幹に特徴的な対称性の浮腫性壊死病変を認め、急激な肝機能障害などを伴う脳炎である。さらに最近になり、有熱期に痙攣重積で発症し一旦意識障害が改善したのち、解熱し発疹が出現した頃になって再び痙攣が群発する痙攣重積型急性脳症の報告が相次いでいる^{12, 13)}。さらにその中には、MRI上前頭部を中心にDW1で高信号域を認める

ような症例と、片側大脳半球の高信号域を認め(**Fig. 3**)、後に反対側の麻痺を残すような症例があることが明らかになってきた。同じ起因ウイルスでありながら、このように異なった脳炎臨床像を示すことが明らかになってきたことから、今後は病型毎の詳細な病態解明や診断、治療ガイドラインが必要になるものと思われる。ウイルス学的な解析に加え、神経学的ならびに神経放射線学的な解析を総合的に進める必要があり、各分野の専門家が共同してこのテーマに取り組んでゆく必要があると考える。

2. HHV-6再活性化時の中枢神経系合併症

移植後のHHV-6感染に伴う中枢神経系合併症の中で特に注目すべき点は、記憶障害を伴いCTやMRIなどにより海馬に異常所見を認める脳炎症例が相次いで報告されている点である。いわゆる辺縁系脳炎といった病態を示す症例が多いことが明らかになりつつあり、移植後急性辺縁系脳炎(post-transplant acute limbic encephalitis: PALE)の原因ウイルスのひとつと考えられている。このような症例の髄液中ウイルスDNA量はかなり多く、突発疹罹患時の脳炎合併症例に比べ明らかに多量のウイルスDNAが存在している(未発表成績)。典型的な造血幹細胞移植後HHV-6脳炎の臨床経過は、痙攣重積、意識障害で発症し、急性期の脳脊髄液からHHV-6 DNAが検出され確定診断される。ガンシクロビル、フォスカルネット投与により脳脊髄液中のウイルスDNAは速やかに低下するが、記憶障害をはじめとした神経症状の回復は遅れることがあり、中枢神経系でのウイルスDNA量減少とは必ずしも相関しない。よって、抗ウイルス薬投与による中枢神経系でのウイルス増殖抑制は重要ではあるが、患者予後の改善には早期診断に基づくなるべく早い時期からの抗ウイルス薬投与を心がけるとともに、脳炎の病態解明を進めより適切な治療法を開発する必要がある。これまでの移植後HHV-6脳炎の特徴を**Table 2**にまとめた。好発時期は移植後2週間から1ヵ月半頃の早い時期に多く、男性に好発するとする報告もある。臨床症状の特徴は前述のように記憶障害を認める例が多いこと、また画像診断ではMRI特にDW1あるいはFLAIR画像が有用で、その場合海馬に異常所見を認める症例が多

Table 2 Summary of post-transplant acute limbic encephalitis

・ Period : between 2 weeks and 1 month of post-transplant
・ Gender : male > female?
・ Clinical symptoms : memory loss, convulsion, coma etc.
・ Radiological examinations : abnormal findings in limbic system (MRI ; DWI, FLAIR)
・ Virological examination : Positive HHV-6 DNA in patient's CSF.
・ Treatment : Ganciclovir, Foscarnet, Transfusion of donor lymphocyte

い¹⁴⁾。過去に同様な臨床経過で死亡した症例の病理組織学的解析がなされており、その症例では海馬にHHV-6抗原が証明されている¹⁵⁾。よって宿主の免疫抑制に加え、HHV-6が潜伏感染している中枢神経系に何らかのシグナルがはいり、ウイルス再活性化に伴い脳炎を引き起こすと考えられる。移植後のHHV-6脳炎がなぜ大脳辺縁系に異常を呈する場合が多いのかは未だ明らかではない。HHV-6が海馬に多く潜伏感染しているのか、海馬で再活性化しやすいのかについては今後の検討課題である。

III. 診断, 治療方法

1. 診断方法

血液からのウイルス分離、血清学的診断は活動性感染の良い指標である。しかし、ウイルス分離までに約7~14日間を要し有熱期の迅速診断には役立たない。また血清学的診断は間接蛍光抗体法などで行われるが、HHV-6、HHV-7両ウイルス間には交差反応性がある上、ペア血清が必要なため結果判定までに時間がかかる。現時点ではPCR法によるウイルスDNA検出が最良と思われるが、HHV-6は単核球に潜伏感染するため、血清や髄液(上清成分)からウイルスDNAを検出することが活動性感染を証明する上で重要である。また、リアルタイムPCR法などを用いてウイルスDNA量をモニタリングすることは、ウイルス増殖程度を評価するうえで有用と思われる。正確な解析は未だ実施していないが、HHV-6初感染時の中枢神経系合併症と比べ、成人の免疫不全宿主でのHHV-6神経感染症では髄液中HHV-6 DNAコピー数は高値を示す。よって私見ではあるが、既存のリアルタイムPCR法でも容易に髄液中ウイルスDNAを検出できるとわれ、

髄液中ウイルスDNA陽性の間は抗ウイルス療法の適応があるのではないかと考えている。

PCR法、リアルタイムPCR法ともに迅速とは言いながら最終結果判定までに数時間を要し、使用機器が高価なこともあり、未だ病院検査室レベルまでは普及しておらずコマーシャルラボラトリーで実施可能な状況である。これでは、検体採取後最終結果を得るまで数日間を要する。少なくとも、突発疹の有熱期に迅速診断し早期に抗ウイルス薬を投与することは不可能である。そこで我々は、loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法という新しい核酸増幅法を用いたHHV-6 DNAの増幅法を確立した¹⁶⁾。この方法は等温で核酸増幅が可能のため、安価な機器で実施可能で且つ迅速な点が最大の特徴である。これは、病院検査室レベルでの遺伝子検査を可能にする画期的な方法と考えられるが、我々はさらに血清からDNAを抽出することなく直接LAMP法でウイルスDNAを検出する方法(全行程約45分)を確立した。現時点では、本方法が迅速診断法としては最適と考えている。

2. 治療

HHV-6による中枢神経系合併症に対する抗ウイルス薬の効果はいまだ明らかにされていない。*In-vitro*の解析結果からは、ganciclovirやfoscarnetの抗ウイルス効果が認められている。臨床的な抗ウイルス薬の有用性を検討した報告は限られており、少なくとも初感染時(突発疹罹患時)の中枢神経系合併症に対する抗ウイルス薬投与の報告はない。骨髄移植患者をはじめとした免疫不全宿主での再活性化時に見られた中枢神経系合併症に対してはganciclovirやfoscarnetを投与した報告があり、一部では有効だったとされている¹⁷⁾。しかし、double blind control studyは実施されて

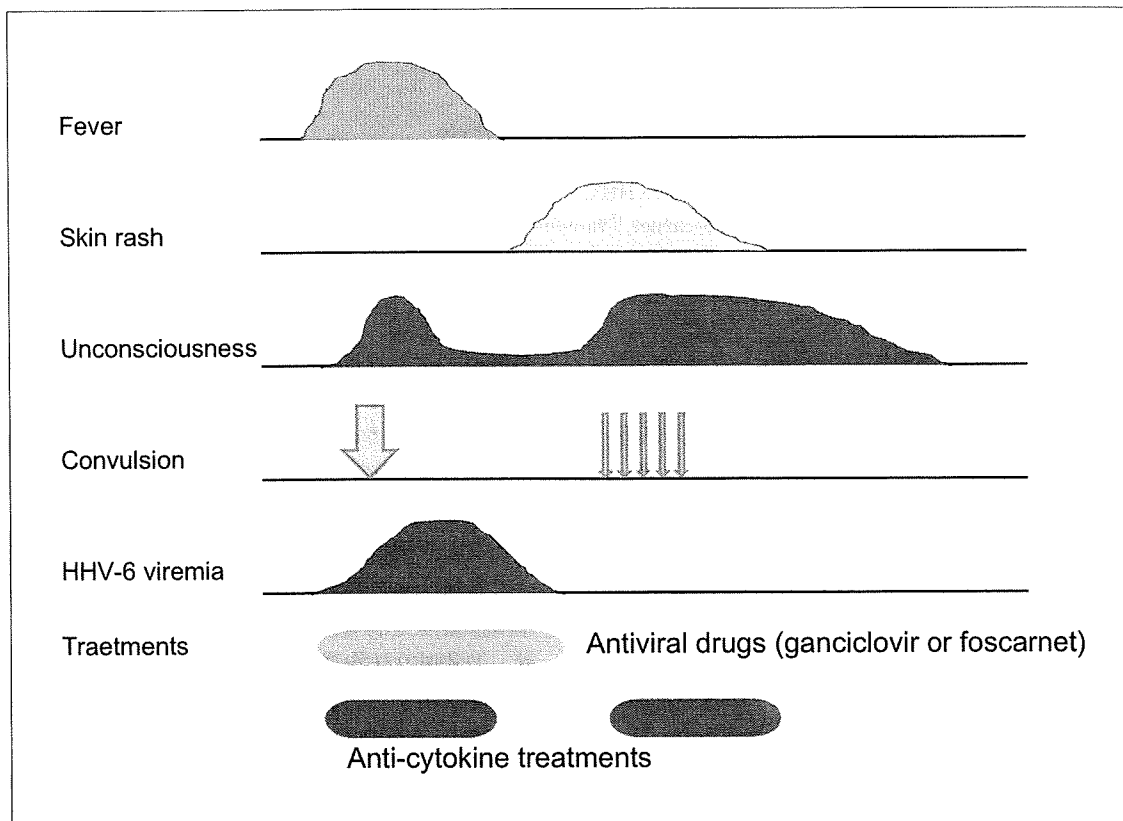


Fig. 4 Typical clinical course and suitable treatments (hypothesis) for HHV-6 encephalitis. Anti-viral drugs should be administered during the febrile period.

おらず、本当に有効かどうかは今後の検討を待つ必要がある。HHV-6感染症の病態から考えると、ウイルス血症の時期に抗ウイルス薬を投与することは有効と思われるが、ウイルス血症が消退した後は抗ウイルス薬の使用意義は少ないと考えられる。Fig. 4に最近注目されている痙攣重積型HHV-6脳症時の病態と、それに基づく治療法の考え方(仮説)を示す。前述のように、HHV-6脳炎には種々の臨床病型があることが明らかにされつつあり、痙攣重積型脳症を含め病型毎のより詳細な病態解析が適切な治療法を確立するためにも不可欠と思われる。また前述のように、成人の免疫不全宿主患者でのHHV-6感染症においては、髄液中のHHV-6 DNAが陽性であれば(中枢神経系でのHHV-6感染がある時期)抗ウイルス薬の適応があると思われる。さらに、最近、Ogataら¹⁸⁾により血清中のHHV-6 DNA検出を

指標としたganciclovirのguided-treatmentも試みられているが、未だ満足すべき成績は得られていない。このような新たな試みが移植後のHHV-6脳炎患者の予後改善につながる可能性があり、今後の更なる進展が期待される。

おわりに

HHV-6感染の初感染、再活性化時の臨床像についてはかなり明確になってきた。しかしこのウイルス感染に伴う中枢神経系合併症の発症機序については未だ完全に解明されていない。HHV-6中枢神経系感染症は、小児だけでなく成人領域においても稀ではあるが重篤な臨床経過をとる場合があるため、今後も基礎、臨床両面から解析を進め、適切な診断、治療法の確立を目指したい。

文 献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD et al : Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234 : 596-601, 1986
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K et al : Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1 : 1065-1067, 1988
- 3) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al : Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 114 : 535-539, 1989
- 4) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y et al : Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 84 : 675-677, 1989
- 5) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al : Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 93 : 104-108, 1994
- 6) Yoshikawa T : Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Brit J Haematol* 124 : 421-432, 2004
- 7) Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A et al : Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokines in patients with drug induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol* 37 : S92-96, 2006
- 8) Ohashi M, Sugata K, Ihira M et al : Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients. *Liver Transplant* 14 : 100-109, 2008
- 9) Suga S, Suzuki K, Ihira M et al : Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 82 : 62-66, 2000
- 10) 大橋正博, 吉川哲史, 三宅 史ほか : 突発疹関連脳炎脳症の全国調査. *小児感染免疫* 18 : 385-392, 2006
- 11) Oki J, Yoshida H, Tokumitsu A et al : Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Dev* 17 : 356-359, 1995
- 12) Nagasawa T, Kimura I, Abe Y et al : HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 36 : 61-63, 2007
- 13) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M et al : Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 36 : 13-16, 2007
- 14) Seeley WW, Marty FM, Holmes TM et al : Post-transplant acute limbic encephalitis : clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 69 : 156-165, 2007
- 15) Drobyski WR, Knox KK, Majewski D et al : Brief report : fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus 6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 330 : 1356-1360, 1994
- 16) Ihira M, Yoshikawa T, Enomoto Y et al : Rapid diagnosis of human herpesvirus 6 infection by a novel DNA amplification method, loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 42 : 140-145, 2004
- 17) Cole PD, Stiles J, Boulad F et al : Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 27 : 653-654, 1998
- 18) Ogata M, Satou T, Kawano R et al : Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation : a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 41 : 279-285, 2008

HHV-6 Encephalitis

Tetsushi YOSHIKAWA

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

Primary human herpesvirus 6 (HHV-6) infection causes exanthem subitum, which is common febrile illness in infants. At the time of primary HHV-6 infection, the virus rarely causes encephalitis. Recently, various types of clinical features have been reported in the patient with HHV-6 encephalitis. Therefore, appropriate patient management procedures should be established on the basis of clinical feature of the patient. In addition to primary infection of the virus, HHV-6 reactivations can be associated with encephalitis occurred in immunocompromised patients. High copies of viral DNA were detected in cerebrospinal fluid collected from the patients. This finding suggests that active viral replica-

tion could occur in the brain tissues. Typical clinical features of HHV-6 encephalitis in transplant recipients were amnesia and abnormal MRI findings in the hippocampal regions. Thus, HHV-6 is considered to be one of the etiological agents for limbic encephalitis in the immunocompromised patients. According to in-vitro analysis, it has been suggested that either ganciclovir or foscarnet has anti-viral effect against HHV-6. Although no double blind controlled study has been carried out to elucidate effectiveness of these two drugs in-vivo, either of the two anti-viral drugs should be used for treatment of HHV-6 encephalitis.

ウイルス疾患の再感染・再活性化 —水痘・ 帯状疱疹ウイルスを中心に

吉川哲史*

Tetsushi Yoshikawa

はじめに

ワクチンによるウイルス感染症の制御段階において、*heard immunity* の上昇に伴いターゲットとなるウイルス感染症の発生頻度が著しく低下する。それにより野生株ウイルスによる曝露機会が減少し、いわゆるブースター効果がなくなりワクチンレシピエントの免疫能が低下、さらには再感染 (*secondary vaccine failure*) が起きる。現在わが国では、麻疹ワクチンの接種率が上昇しこの問題に直面している。また、最近の分子疫学的研究の進歩により、ムンプスウイルスの再感染も明らかになりつつある。医学の進歩に伴い、これまで想定外だったこれらウイルスの再感染が問題となっているが、この点については後の各論で詳しく述べられているので参照にされたい。本稿では潜伏感染・再活性化というきわめてユニークな生物学的特徴をもつヘルペスウイルス、なかでも水痘・帯状疱疹ウイルス (*varicella-zoster virus*: VZV) の初感染、潜伏感染、再活性化に関する最新の知見に的を絞って述べたい。米国では、わが国で開発された Oka 株水痘ワクチンの *universal immunization* により、水痘も麻疹と並びもはや過去の感染症となりつつある。しかしながら一方で、VZV の全塩基配列をコスミドベクターに組み込んで容易に変異ウイルスを作成する技術を確立し、後に述べる SCID-hu マウスを用いた基礎的研究を精力的にすすめ、VZV に関する基礎ウイルス学的研究がここ数年飛躍的

に進んでいる。本稿では、その一端に触れたいと思う。

1. 水痘の発症メカニズム

1. マウスボックスモデル

VZV は、*herpes simplex virus* (HSV) 同様ヒトヘルペスウイルス α 亜科に属する 2 本鎖 DNA ウイルスである。初感染で水痘を発症、その後脊髄後根神経節に潜伏感染し、宿主免疫能の低下に伴い再活性化し帯状疱疹を惹起する。VZV はヒト以外にはゴリラなど類人猿にのみ発病しうるが、適当な小動物モデルがない。よって、水痘の感染発症病理はマウスのボックスウイルス感染モデルの解析結果をもとに推測されていた (図 1 A)。水痘患者の気道分泌物、あるいは水疱内容が感受性者の気道粘膜、眼結膜から侵入し、局所のリンパ節で増殖したのち血中に入り一次性ウイルス血症を起こす。その後、肝臓、脾臓などの網内系でさらに増殖し、再び血中に入り二次性ウイルス血症を形成する。二次性ウイルス血症により皮膚に到達したウイルスが局所で増殖し水疱を形成する¹⁾。よって水疱内には、多数の感染性ウイルス粒子が存在する。その後、ウイルスは水疱部の知覚神経終末から求心性に上行、あるいは血中から直接脊髄後根神経節へ到達し潜伏感染する。このような仮説を裏づけるべく、水痘二次感染例の潜伏期に採取した血液からのウイルス分離を試み、潜伏期後半のウイルス血症の存在が明らかにされている²⁾。

* 藤田保健衛生大学小児科
〔〒470-1192 豊明市杻掛町田楽ヶ窪 1-98〕
TEL 0562-93-9251 FAX 0562-95-2216
E-mail: tetsushi@fujita-hu.ac.jp

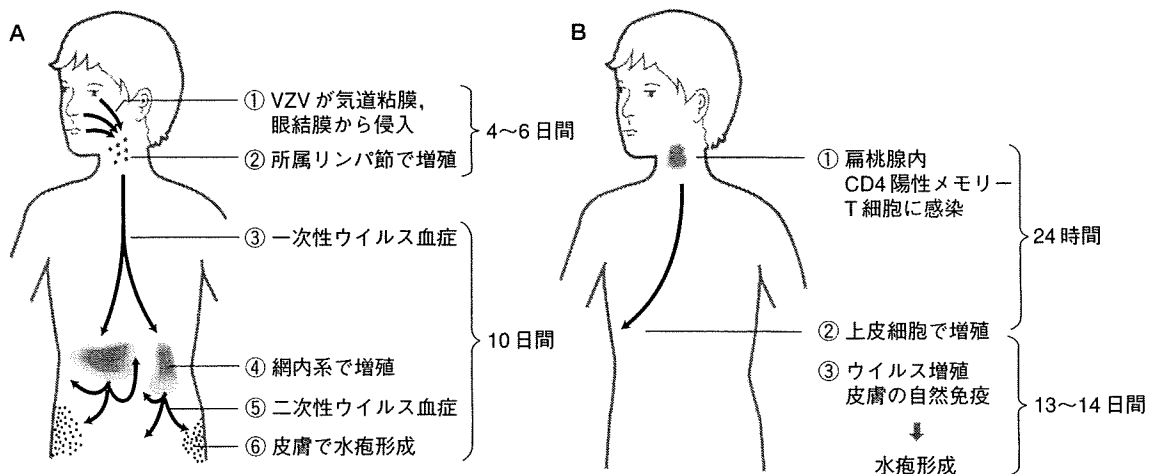


図 1 水痘の発症病理仮説：マウスボックスウイルスモデル (A) と SCID-hu マウスを使った実験結果を基にした新仮説 (B) の比較

2. 新しい水痘発症モデル

前述のようなこれまでの仮説に対し、最近 Arvin らのグループは SCID-hu マウスモデル（免疫不全マウスにヒトの臓器や細胞を移植）を使って、皮膚やリンパ球、脊髄後根神経節などにおける VZV の増殖動態を解析し、まったく新しい仮説を唱えている（図 1 B）³⁾。それによると、VZV は気道上皮に隣接した扁桃腺内に多くみられる活性化 CD4 陽性メモリー T 細胞に効率よく感染する。VZV 感染を受けた CD4 陽性メモリー T 細胞は速やかに皮膚へ運ばれるため、上気道での感染後ウイルスはただちに皮膚へ到達、上皮細胞へ感染し増殖を始めるものと推測されている。CD4 陽性メモリー T 細胞はナイーブ T 細胞に比べ VZV 感染効率がよいだけでなく、末梢血管から皮膚への migration 効率も優れており、VZV を上気道から皮膚へ運搬するのにきわめて重要な働きをしていると考えられている。さらに、小児は成人に比べこのメモリー T 細胞の数が少なく、それが小児の水痘が軽症化する理由の一つと推察している。皮膚に到達した VZV が上皮細胞で増殖するのを防ぐため、宿主の自然免疫反応が重要となる。SCID-hu マウスの移植皮膚を用いた解析では、VZV が皮膚に到達すると自然免疫反応として局所でのインターフェロン産生が亢進するが、それに打ち勝って VZV が増殖し皮膚に水疱を形成するまでに約 2 週

間の潜伏期間が必要とされている。この新しい水痘発症病理仮説では、網内系でのウイルス増殖はあるかもしれないが、あっても二次性ウイルス血症をひき起こすための主要な臓器ではないと結論付けられており、二次性ウイルス血症は上皮で増殖した VZV が再度血中に入り形成されると推測している。

II. 水痘・带状疱疹ウイルスの潜伏感染

1. 神経節でのウイルス存在形態

剖検例の病理学的解析で、VZV DNA は脊髄後根神経節、三叉神経節をはじめとした脳神経から検出されている。さらに、詳細な脊髄後根神経節内の解析により、VZV は神経細胞やその周囲の外套細胞 (satellite cells) に潜伏感染しており、HSV と異なり再活性化時に 1 つの神経細胞にとどまらず周囲の神経細胞や satellite cells にも及ぶため、病変がより広範囲に拡大し“带状疱疹”の臨床像をとるとされている（図 2）。しかしながら、免疫学的に正常なヒトにおいて、水痘、带状疱疹ともに予後の良い self limited な疾患のため、その発症機序や潜伏感染のメカニズムをヒトで詳細に解析するのは不可能である。剖検検体を用いた脊髄後根神経節の病理学的解析結果から、前述のような VZV の潜伏感染に関する知見は蓄積されているが、

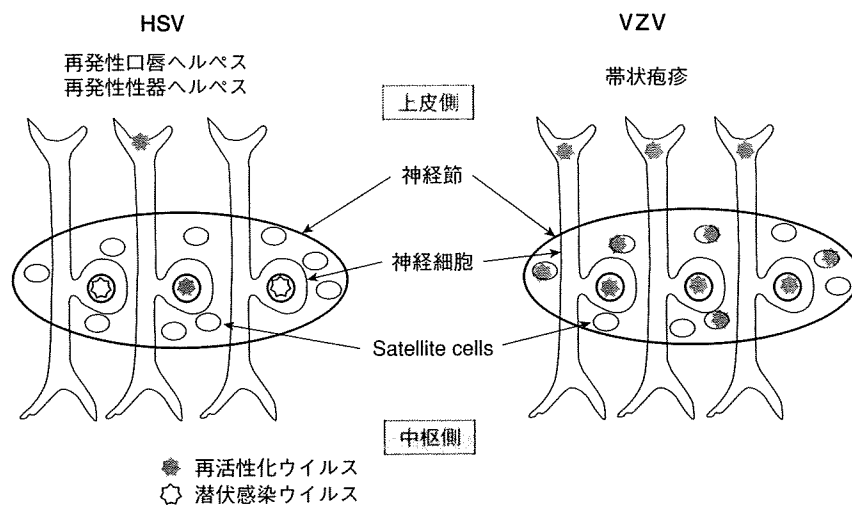


図 2 単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化の相違

被験検体のバックグラウンド、たとえば基礎疾患や死亡後解析までの経過時間が VZV の再活性化に影響している可能性が否定できず、剖検組織の解析結果が本来健康なヒトでの VZV 潜伏感染形態を正確に反映しているか明らかではない。

SCID-hu マウスを用いた解析では⁴⁾、神経細胞に感染した VZV は宿主免疫反応の移入がなくとも急性期のウイルス増殖が自然に消退し、VZV 感染上皮細胞で認められるような細胞変性効果を示すことなく潜伏感染が成立する。よって、ウイルス再活性化の制御に重要な役割を演じている宿主の VZV 特異的細胞性免疫は、ウイルス再活性化の成立、維持には必ずしも必要ないと考えられている。さらに、電子顕微鏡による解析の結果、VZV 粒子は主に神経細胞の核や細胞質に認められ、satellite cells には認められていない。よって、VZV 感染に対し神経細胞は感受性があるが、周囲の satellite cells では abortive infection を起こすのみでウイルス粒子の完全な複製は起きない可能性が示唆されている。

2. 水痘・帯状疱疹ウイルス潜伏感染の分子機構

ヘルペスウイルスの潜伏感染の分子メカニズムについては、HSV での数多くの知見がある。潜伏

感染とは、宿主細胞内にウイルスゲノムは存在するものの感染性ウイルス粒子産生を欠く状態と定義される。VZV, HSV ともに皮膚、粘膜上皮細胞で増殖したウイルスが、知覚神経末端から神経軸索流に沿って上行し脊髄後根神経節の神経細胞に潜伏感染する。HSV においては、1987 年に Stevens らにより発見された latency associated transcripts (LATs) が潜伏感染、再活性化に重要な役割を果たしている⁵⁾。彼ら、ならびにその後の数多くの研究者らの研究成果から、LAT の欠損株では再活性化率が低下することが明らかとなり、この遺伝子転写産物がウイルスの潜伏感染、再活性化、さらには HSV-1 と HSV-2 間の site-specificity にも重要な働きをしていることが明らかとなった⁶⁾。当初 LATs はウイルス増殖に重要な ICP-0 という遺伝子発現をアンチセンスメカニズムにより抑制する可能性が注目されていたが、その後神経細胞のアポトーシスを抑制する働きや、LATs 内の microRNAs が遺伝子発現制御に関与していることも明らかになってきている。

一方、VZV に関しては、潜伏感染した脊髄後根神経節内で少なくとも 6 つの遺伝子 (*ORF4, 21, 29, 62, 63, 66*) が転写されており、さらには HSV と異なりこれらの遺伝子がコードする蛋白質が検出されることが明らかとなっている。なかでも

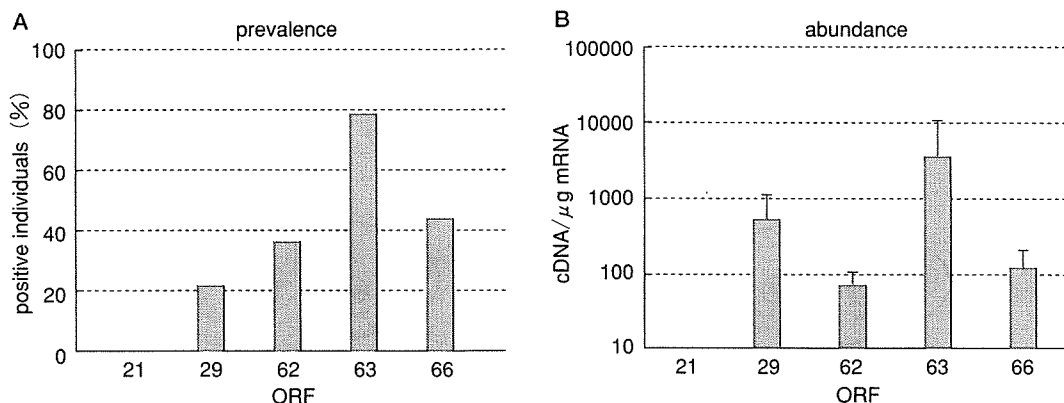


図 3 ヒト三叉神経節での水痘・帯状疱疹ウイルス遺伝子転写 (Cohrs ら⁷⁾, 2007)
 A: 各遺伝子転写産物検出率 B: 各遺伝子転写産物の発現量

ORF63 遺伝子の転写は、VZV が潜伏感染しているヒトの脊髄後根神経節で発現頻度、発現量ともに最多で、VZV の潜伏感染制御に重要な役割を果たしている遺伝子として注目を集めている (図 3)⁷⁾。この遺伝子は前初期遺伝子に属し、278 アミノ酸で構成されるテグメント蛋白質をコードしている。HSV における LATs 同様、ORF63 蛋白質は VZV 増殖に重要な役割を果たすと考えられている ORF62 遺伝子をはじめとした、種々の VZV 遺伝子転写抑制作用があることが報告されている。さらに、ヒトの神経細胞培養系を用いた実験では、ORF63 蛋白質が神経細胞の生存を助長する (潜伏感染しやすくする) 作用も見出されている。また最近の報告では、この蛋白質がインターフェロン α の作用をブロックすることも明らかになり⁸⁾、宿主自然感染免疫系を制御することにより潜伏感染を維持するような機構もあるのかもしれない。いずれにせよ、VZV 潜伏感染の分子機構解析は現在きわめてホットな分野であり、今後数年間にさ

まざまな新知見が示されることが予想される。

III. 水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化

1. 単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルス再活性化の比較 (表)

HSV が主に三叉神経節の神経細胞内で再活性化し再発性の口唇ヘルペスを起こすのに対し、VZV 再活性化は脊髄後根神経節内の神経細胞で再活性化し、その後周囲の神経細胞や satellite cells に広がり帯状疱疹を起こす。このような再活性化機序の違いにより、HSV の再活性化は宿主免疫機構の監視から逃れられるのに対し、VZV 再活性化は宿主免疫機構に認識され VZV 特異的細胞性免疫能と液性免疫の誘導を促す。よって、再発性口唇ヘルペス (主に HSV-1) あるいは性器ヘルペス (主に HSV-2) は生涯に何度もくり返すが、帯状疱疹は一般的に VZV 特異的細胞性免疫能の低下した高齢者に好発し、ウイルス再活性化に伴い免疫反応

表 単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルス再活性化の臨床的相違

	HSV	VZV
生涯に再活性化する回数	複数回	1 回
加齢に伴う再活性化リスクの変化	減少	増加
皮膚病変の範囲	局在する水疱性病変	デルマトームに一致した水疱形成
知覚障害	なし or 軽度	あり (疱疹後神経痛)
免疫抑制と再活性化の関連性	関連なし	関連あり
潜伏感染ウイルスゲノムの局在	主に神経細胞	神経細胞, satellite cells

のブースターが起きるため、帯状疱疹を何度もくり返すことはまれである。VZV 再活性化時には神経細胞から周囲の神経細胞や satellite cells への cell to cell 感染が重要だが、宿主の VZV 特異的免疫能がこのステップを抑制する。

2. 水痘ウイルス再活性化と宿主免疫機構

最近、オランダで剖検時に採取された三叉神経節を用い、局所での HSV と VZV に対する特異的免疫能を解析した研究結果が明らかにされた⁹⁾。それによると、HSV に関しては過去の動物モデル同様、感染神経細胞周囲に HSV 特異的 CD8⁺ T 細胞 (CTL) が浸潤しているが、VZV 特異的な CTL は検出されなかった。この成績は2つの大きな問題提起を含んでいる。HSV 潜伏感染時には、これまで LATs が発現しているのみで蛋白質は検出されないとされてきたが、現在の検査システムにおける検出限界以下のウイルス抗原が産生されているか、あるいは一部の限局した神経細胞で軽度の再活性化が常に起きて抗原提示されている可能性が考えられる。また、HSV と異なり VZV 特異的 CTL が検出されなかったことは、VZV が潜伏感染している神経細胞では前記のように複数のウイルス蛋白質が検出されること、VZV 特異的細胞性免疫能が低下するとウイルス再活性化が起き帯状疱疹発症につながるというこれまでの成績と合致しない。この成績について、筆者らは VZV による immune evasion の可能性を示唆している。潜伏感染遺伝子である ORF66 は HLA class I の発現を低下させることが明らかになっている。あるいは、VZV 抗原は神経細胞の細胞質内 vesicle に取り込まれ、抗原提示を受けないのではないかと推測している。いずれにせよ、このデータは SCID-hu マウスの実験で明らかにされたように、VZV 増殖抑制と潜伏感染維持には特異的細胞性免疫は必須ではない⁴⁾ことを示唆する成績である。一方で、これまでの数多くの臨床ウイルス研究で明らかになっているように、VZV 特異的細胞性免疫能が VZV 再活性化、帯状疱疹発症予防に重要な役割を果たしていることは疑いのない事実である。よって、VZV 潜伏感染神経細胞における VZV 特異的 CTL

からの回避機構の解明が、今後の重要課題である。

おわりに

Oka 株水痘ワクチンにより、近い将来わが国でも水痘がまれな感染症になっていくものと予想される。しかしながら、VZV を含めヘルペスウイルスのもつ潜伏感染、再活性化という生物学的特性の完全解明にはまだ時間を要すると思われる。ここ数年、基礎ウイルス学的研究が困難であった VZV についても飛躍的に詳細な研究が進められ新知見が生み出されている。今後の進展に期待するとともに、このような知見を基盤として臨床ウイルス学的な問題解決につなげるのがわれわれの責務であろう。

文 献

- 1) Gershon AA, LaRussa P : Infectious Diseases of Children, 11th ed, Mosby, 2004
- 2) Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al : Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. J Infect Dis 152 : 863-868, 1985
- 3) Arvin AM : Investigation of the pathogenesis of varicella zoster virus infection in the SCIDhu mouse model. HERPES 13 : 75-80, 2006
- 4) Zerboni L, Ku CC, Jones CD, et al : Varicella-zoster virus infection of human dorsal root ganglia *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA 102 : 6490-6495, 2005
- 5) Stevens JG, Wagner EK, Devi-Rao GB, et al : RNA complementary to a herpesvirus alpha gene mRNA is prominent in latently infected neurons. Science 235 : 1056-1059, 1987
- 6) Yoshikawa T, Hill JM, Stanberry LR, et al : The characteristic site-specific reactivation phenotypes of HSV-1 and HSV-2 depend upon the latency-associated transcript region. J Exp Med 184 : 659-664, 1996
- 7) Cohrs RJ, Gilden DH : Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia. J Virol 81 : 2950-2956, 2007
- 8) Ambagala AP, Cohen JI : Varicella-zoster virus IE63, a major viral latency protein, is required to inhibit the alpha interferon-induced antiviral response. J Virol 81 : 7844-7851, 2007
- 9) Verjans GM, Hintzen RQ, van Dun JM, et al : Selective retention of herpes simplex virus-specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. Proc Natl Acad Sci USA 104 : 3496-3501, 2007

