

ヘルペスウイルスの自然史と病態

山田 雅夫

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病原ウイルス学

キーワード：ヘルペスウイルス，自然史，病態，潜伏感染，再活性化

Natural history and pathogenicity of herpesviruses

Masao Yamada

Department of Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

ヘルペスウイルスは，小児期に初感染するが，このウイルスの大きな特徴として，その後体内に潜伏感染し，時々ウイルスが再活性化して，病巣が再発する。免疫力が低下したときに，このような回帰発症が認められることもあり，重篤な状況になる場合もある。関連する診療科も，小児科をはじめとして，皮膚科，眼科，産科婦人科，血液内科，神経内科，耳鼻咽喉科など多岐にわたる。幸いに，ウイルス感染症の中では，早くから抗ウイルス薬が実用化されている。ヘルペスウイルス感染症の自然史と病態の理解は，日常診療にも有益と思われる。

ヒトに感染するヘルペスウイルス

現在ヒトを宿主とするヘルペスウイルスは9種ある^{1,2)}。それらは，単純ヘルペスウイルス1型(略称：HSV-1)，単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)，水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)，サイトメガロウイルス(CMV)，ヒトヘルペスウイルス6A(HHV-6A)，ヒトヘルペ

スウイルス6B(HHV-6B)，ヒトヘルペスウイルス7(HHV-7)，エプスタイン・バールウイルス(EBV)，ヒトヘルペスウイルス8(HHV-8)である。この他に，本来はサルのヘルペスウイルスだが，ヒトに重篤な脳炎をひき起こすBウイルスがある。

9種類のウイルスだが，互いに似た性質のものを集めて3つにグループ化されることが多い³⁾。第1は，アルファヘルペスウイルスの仲間，HSV-1で代表されるように，皮膚や粘膜に病巣を作り，神経に潜伏感染する性質を持つ。第2は，ベータヘルペスウイルスの仲間，CMVで代表されるように，潜伏していたウイルスが，免疫力が低下したときに再活性化し，臓器移植の合併症を引き起こしたりする。第3は，ガンマヘルペスウイルスの仲間，EBVに代表されるように，リンパ球に感染し，これを不死化，つまり腫瘍のように無限増殖させる潜在能力を持つ。

ヘルペスウイルス感染症の特徴

1. 潜伏感染と再活性化

インフルエンザなど通常のウイルス感染症では，回復する過程でウイルスは体内から完全に排除されるが，ヘルペスウイルスの場合は，初感染の後，ウイルスが体内に潜伏感染する性質がある。神経に潜伏するHSV-1を例に説明する。HSV-1は，乳幼児期に家族

令和元年12月10日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7163 FAX：086-235-7169

E-mail：masao@okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



昭和54年3月 岡山大学医学部卒業

昭和58年3月 岡山大学大学院医学研究科(ウイルス学専攻：新居志郎教授)修了

昭和58年4月 岡山大学医学部 ウイルス学 助手

昭和63年3月 米国ウイスター研究所(Postdoctoral Fellow)へ研修渡航(～平成2年2月)

平成元年7月 同 講師

平成5年4月 同 助教授

平成9年4月 岡山大学医学部 ウイルス学 教授

平成18年4月 岡山大学医学部医学科長(副医学部長)(19年3月まで)

平成21年4月 岡山大学評価センター長(29年3月まで)

令和2年3月 岡山大学定年退職

の唾液等を介して口腔粘膜に感染して、歯肉口内炎として発症することが多い。皮膚粘膜の病巣は1週間程度で終息するが、ウイルスの一部は、知覚神経に沿って、神経細胞（ニューロン）がある三叉神経節に運ばれ、そこで、活動を停止した状態で、生涯に渡って潜伏感染する。ただ、神経細胞内で潜伏していたHSV-1が時々再活性化し、知覚神経を通して皮膚粘膜に運ばれ、再発性の病巣（口唇ヘルペス）を形成する。月経、過労、日焼けが誘因になることがある。これを回帰発症と呼ぶ。

2. ヘルペスウイルスの自然史

ヘルペスウイルスの多くは、乳幼児期に初感染し、生涯にわたって体内に潜伏感染するため、殆どの人に普遍的に感染していて、誰もが持っている。例外は、

HSV-2とHHV-8だろう。通常乳幼児期の初感染では不顕性感染で、気が付かぬうちに感染している場合も多い。つまり、ヘルペスウイルスは、乳幼児期に感染すれば、何事もなく誰もが生涯持っていて、平素は比較的無害なウイルスであるといえる。

最近になって、初感染年齢が上昇し、思春期以降でも抗体保有率が低下している傾向にある。このように初感染の年齢が上昇し、思春期以降に初感染する場合、症状が顕在化あるいは重症化する場合もある。また妊婦が初感染すると、胎児に垂直感染がおこる場合がある。さらに潜伏するヘルペスウイルスが、免疫力が低下したときに再活性化し、日和見感染として重篤な状況になる場合もある（図1）。

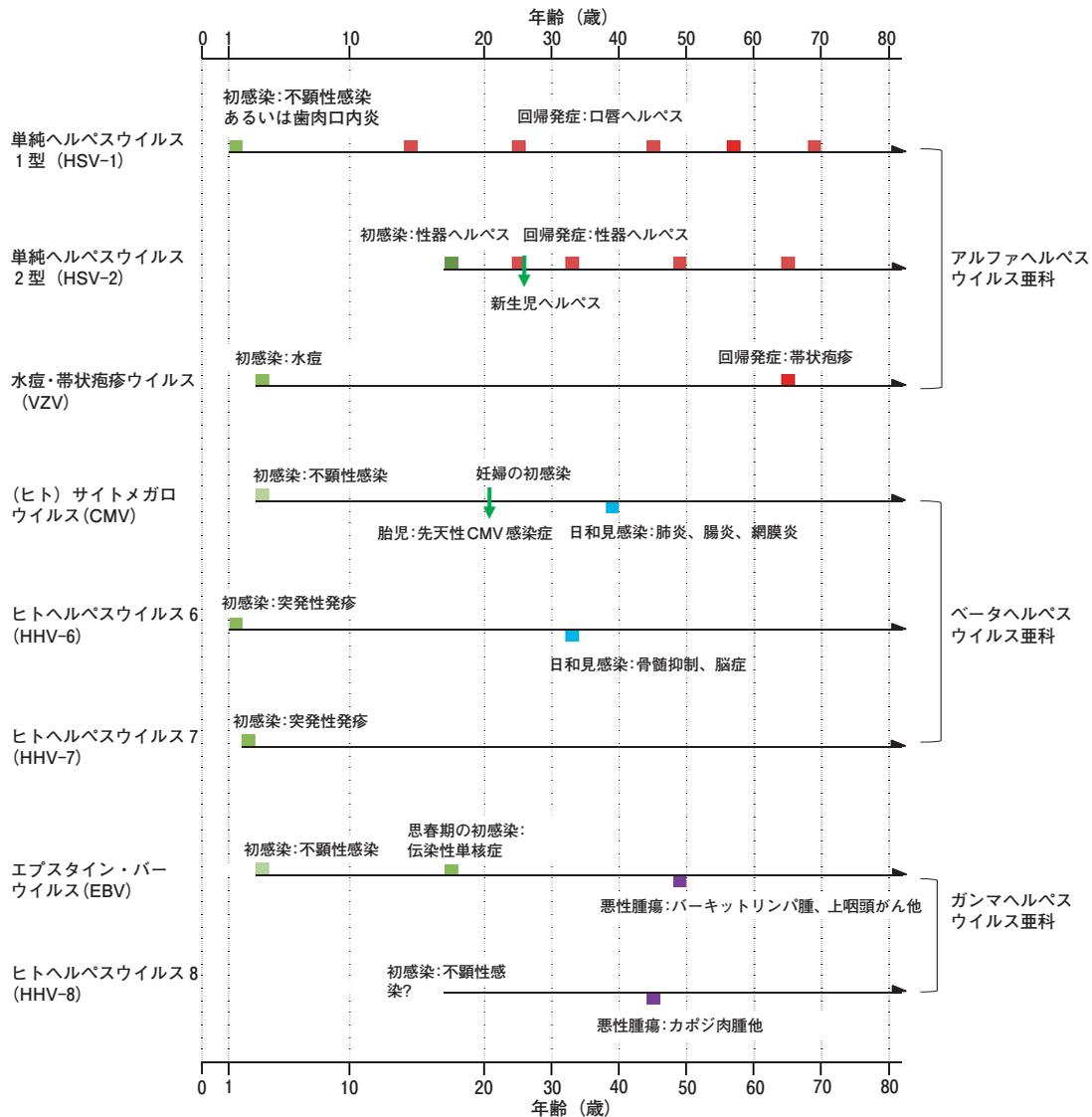


図1 ヘルペスウイルスの自然史と病態（模式図）

各ヘルペスウイルス感染症の概要

1. HSV-1

乳幼児期に、唾液等を介して、家族生活の中で初感染し、その後潜伏感染する。初感染が不顕性感染に終わることも少なくないが、ヘルペス性歯肉口内炎として発症する場合もある。潜伏ウイルスの再活性化による回帰発症では、口唇ヘルペスの形をとることが多い。回帰発症の頻度は人により異なるが、生涯を通じて何度も回帰発症することが多い。アトピー性皮膚炎の児では重症化し、ヘルペス性湿疹（カポジ水痘様発疹症）となる場合がある。角膜に樹枝状の潰瘍性病巣をおこす角膜ヘルペスも同様に回帰発症によるものと考えられていて、再発を繰り返すうち角膜実質にも病変が及び視力低下を招く。また頻度は少ないが、重篤で抗ヘルペス薬による治療が適切に行われなければ致死的なヘルペス性脳炎がある。

2. HSV-2

性行為感染症として思春期以降にみとめられる性器ヘルペスの病巣から、米国では主に HSV-2 が分離されている。そのため HSV-1 は上半身の病巣から、HSV-2 は性器を中心に下半身の病巣から分離されることが多いとされている。ところが、わが国では、必ずしもこの「棲み分け」は明確ではなく、性器ヘルペスの病巣から HSV-2 ではなく、HSV-1 が分離されることがあり、分離頻度はほぼ同程度といえる。ただし、仙骨部神経節に潜伏感染し回帰発症を繰り返すのは、HSV-2 であるといわれている。回帰発症を繰り返す再発性の性器ヘルペスの患者に対して、抗ヘルペス薬による（再発）抑制療法が有効であり、わが国でも最近実施されるようになった。

また妊婦が出産時に性器ヘルペスを発症している場合、無症候性にウイルスを排泄している場合には、産道感染により新生児に感染がおこり、全身性で重篤な新生児ヘルペスを引き起こすこととなる。

3. VZV

小児期に初感染して、水痘（通称：水ぼうそう）をおこす。このウイルスの場合、飛沫あるいは飛沫核（空気）感染によって、呼吸気道からウイルスが侵入し、ウイルス血症によって全身の皮膚に運ばれて、全身性の水疱性皮疹を呈する。通常合併症など無く回復するが、その後脊髄後根神経節に生涯にわたって潜伏感染し、なんらかの要因により再活性化し、带状疱疹をお

こす。病巣は、通常片側の限られた知覚神経支配領域に局限して、水疱性の病巣が神経の走行に一致して帯状に分布する。若年者にも認められるが中・高齢者に多く、胸部から腹部に認められることが多い。HSV とは異なり、带状疱疹が2回以上出る場合は、むしろ稀である。伝染力が強く、免疫力の低下した児に容易に感染し重篤化することから、院内感染対策の必要なウイルス疾患である。予防には、わが国で開発された弱毒生ワクチンが利用できる。また、抗ウイルス薬のアシクロビル、そのプロドラッグであるバラシクロビルが利用できる。

4. CMV

通常、唾液等を介して、小児期に家族生活の中で、それとは気が付かれることなく不顕性感染し、体内で潜伏感染状態にある。近年この状況がやや変化し、成人してからサイトメガロウイルスに初感染する場合が増加している。妊婦がこのような状況になると、胎児に経胎盤感染し、出生時低体重、小頭症、脳内石灰化、肝脾腫、精神発育遅滞などの症候を示す先天性 CMV 感染症（巨細胞性封入体症）をおこすことがある。また臓器移植等による免疫抑制療法、抗ガン薬治療、エイズなど免疫力の低下した患者では、CMV の再活性化により重篤な感染症を引き起こす。間質性肺炎、胃腸炎、肝炎、網膜炎が知られている。従って移植医療では、CMV 再活性化を、症候とウイルス学的検査により定期的に監視し、再活性化が認められた場合には、ガンシクロビル等による抗ウイルス薬治療を開始する。

5. EBV

アフリカのバーキットリンパ腫の組織から発見されたヘルペスウイルスではあるが、わが国を含めて全世界に普遍的に存在する。わが国では小児期に、家族生活の中で、唾液を介して不顕性感染する機会が多いが、初感染時に伝染性単核症を起こす場合も認められる。伝染性単核症では、発熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹、異形リンパ球などが認められる。欧米では、初感染年齢が思春期以降となる場合が多く（通称：キス病と呼ばれる）、伝染性単核症として発症する機会が多い。EBV は、Bリンパ球に感染して、この細胞を無限増殖（不死化）させる能力を持つ。このことから、上記アフリカのバーキットリンパ腫、中国南部に認められる上咽頭癌、胃癌、免疫不全で認められる日和見B細胞リンパ腫などの悪性腫瘍との関連が指摘されている。また慢性活動性 EBV 感染症では、重症難治性の伝染

性単核症の症候が継続し、NK細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫を併発する。

6. HHV-6Aと-6B, HHV-7, HHV-8

比較的最近相次いで発見されたこれらのウイルスについては、ヒトヘルペスウイルスを番号順に命名する方式が採られた。HHV-6BとHHV-7は、ともに乳幼児期に認められる突発性発疹の原因ウイルスである⁴⁾。一生にわたって潜伏感染し、大多数の人が、これらのウイルスを体内に持っている。HHV-6Bでは、造血幹細胞移植後に骨髄造血抑制、脳症などをおこすことがある。HHV-6Aは、最近HHV-6Bとは別の種に分類されたが、疾患との関連は明確でない。そのため以後の記載では、HHV-6BをHHV-6と記載する。

HHV-8は、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスとも呼ばれ、エイズ患者などに認められるカポジ肉腫の組織から最近発見された。カポジ肉腫、ある種のB細胞リンパ腫などとの関連が指摘されている。わが国では、感染者は極めて少数と考えられている。

HHV-6とHHV-7の自然史と病原性

さて、通常のヘルペスウイルスの総説であればここまででおしまいが、本稿では退職記念ということで、以下に著者らの研究を紹介させていただく。

1. HHV-7の伝播様式

HHV-7は、HHV-6とならんで突発性発疹の原因だが、その後生涯にわたって唾液から口腔内に持続的に排泄される。唾液からHHV-7を分離するには、ヒト臍帯血単核リンパ球を用いる。このようにして3世代を含む6家族からHHV-7を分離して制限酵素切断パターンを解析したところ、児のパターンが母親と一致したものが48%、父親と一致したものが28%あり、逆に家族内の誰とも一致しないものは8%であったことから、HHV-7は乳児期に濃厚に接触する、家族からの水平感染が基本的な伝播様式であると考えられた⁵⁾。

2. なぜHHV-6が先でHHV-7が後から感染するのか？

2つの突発性発疹の原因ウイルスのHHV-6とHHV-7だが、多くの乳幼児では、HHV-6は生後1年くらいまでに感染し、HHV-7はHHV-6の後から感染するのはなぜだろうか？健常成人のHHV-6とHHV-7の中和抗体価を比較すると、HHV-7の中和抗体価が有意に高値を示した^{6,7)}。これはHHV-7の常時口腔内排泄によるブースター効果によると考えられ

た。この結果母親から児に移行し初感染を防御する中和抗体価の減衰は、HHV-6で、より早期に認められ、これにより、HHV-6感染がHHV-7感染に先行することを説明できるのではないかと考えている。

3. 造血幹細胞移植とHHV-6：HHV-6による造血抑制

血液内科との共同研究で造血幹細胞移植後の4種ヘルペスウイルスの動態を調べた。CMVとEBVは移植後2～3か月で再活性化するが、HHV-6ではより早期、移植後2～3週間で再活性化すること、骨髄移植と末梢血幹細胞移植を比較すると、後者では前者より再活性化の頻度が低いことが示された。また、HHV-6の再活性化が認められた症例では、再活性化が認められない症例に比べて血小板造血の回復遅延が起こっていた⁸⁾。

これらの成績をin vitroで実証するため、各種造血系サイトカインを加えたメチルセルロースの半流動培地の中で造血コロニーを形成させる系を用いた。HHV-6を感染させると、赤芽球系コロニー、顆粒球/マクロファージ系コロニーとも、形成が抑制された⁹⁾。さらに、栓球系(血小板系)のコロニー形成も抑制され、臨床の成績を裏付ける結果となった¹⁰⁾。

4. 突発性発疹の高月齢化

長年共同研究をしている三重県四日市の小児科の先生が、自験例について、1992～1996年、2002～2006年、2007～2011年の突発性発疹の月齢分布を比べたところ、高月齢にシフトしていることを見つけた。これを裏付けるため、1992～1998年と2007～2011年のHHV-6とHHV-7の抗体保有率を調べた¹¹⁾。HHV-6については、1歳半までの抗体保有率(既感染率)が2007～2011年では大きく減少し、HHV-6初感染が高月齢化していることが示された。同様にHHV-7の初感染も遅れていた。

5. 突発性発疹後の唾液へのHHV-6排泄動態

小児科の先生との共同研究の中で、突発性発疹発症後の唾液へのHHV-6排泄動態を詳細に検討する機会を得た。

他のウイルスからの類推で、HHV-6も急性期に多量に唾液に排泄されていると一般に考えられているが、本当なのか。HHV-7からの類推で、HHV-6も親から子へウイルスが伝達していると一般には考えられているが、兄弟がいるとHHV-6の抗体陽転率が高くなるのは、兄弟からの感染が少なからず関与してい

るのではないかと、といった疑問に答えたいと考えた。

共著者の小児科クリニックで、臨床的に突発性発疹と診断された17例について、急性期の血液からウイルス分離・検出を試みたところ、17例中16例がHHV-6による突発性発疹、残り1例がHHV-7による突発性発疹であった。このウイルス学的検査で確定したHHV-6による突発性発疹16例について、急性期から2年までの唾液中へのHHV-6の排泄の動態をこまめにモニターした。その結果、HHV-6のDNAは、突発性発疹発症後の急性期の唾液ではなく、回復期の唾液から、長期に渡って高率かつ高コピー数で検出されることが分かった。また、突発性発疹患者の兄弟を含む幼児（3～9歳）のHHV-6検出率は両親を含む成人の検出率より高かったことから、HHV-6の主な感染経路は両親よりも、突発性発疹の既往があり、HHV-6を唾液中に持続的に排泄している兄弟あるいは年長の幼児からではないかと考えられるにいたった。その場合、感染の場は家庭だけでなく、託児所、保育園等も考える必要があると考えた。

6. まとめにかえて：集団保育におけるHHV-6、HHV-7の感染実態

ここ2～3年は、HHV-6とHHV-7の乳幼児期の感染の広がり、保育園就園児と非就園児で異なるかを調べるため、両群の唾液を入園直後とその半年後の2回採取して、前方視的に比較検討している。その結果、HHV-6では、1歳以上での感染には集団生活での水平感染による寄与が大きいことが示された。また、保育園就園前の集団では、以前から指摘されているとおり、兄弟からの水平感染の寄与も考えられた。特に、近年突発性発疹の高月齢化で、益々集団生活での水平感染による寄与は高くなってきている。

謝 辞

本企画にご招待いただいた岡山医学会雑誌編集長加藤宣之先生、長年にわたりご指導いただいた恩師新居志郎先生に深甚なる感謝を申し述べたい。また、本総説で紹介した共著者の方々にもお礼を述べたい。

文 献

- 1) Pellett PE, Roizman B : *Herpesviridae* ; in Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (eds), Wolters Kluwer, Philadelphia (2013) pp1802-1822.
- 2) 山田雅夫：ウイルスの分類：病原細菌・ウイルス図鑑，新居志郎編，北海道大学出版，札幌（2017）pp541-548.
- 3) 山田雅夫：ヘルペスウイルス科 一般性状 分類：病原細菌・ウイルス図鑑，新居志郎編，北海道大学出版，札幌（2017）pp566-568.
- 4) 吉田まり子，山田雅夫：ヘルペスウイルス科 ヒトのヘルペスウイルス ヒトヘルペスウイルス7：病原細菌・ウイルス図鑑，新居志郎編，北海道大学出版，札幌（2017）pp618-619.
- 5) Takahashi Y, Yamada M, Nakamura J, Tsukazaki T, Padilla J, et al. : Transmission of human herpesvirus 7 through multi-generational families in the same household. *Pediatr Infect Dis J* (1997) 16, 975-978.
- 6) Tsukazaki T, Yoshida M, Namba H, Yamada M, Shimizu N, et al. : Development of a dot-blot neutralizing assay for HHV-6 and -7 using specific monoclonal antibodies. *J Virol Methods* (1998) 73, 141-149.
- 7) Yoshida M, Torigoe S, Ikeue K, Yamada M : Neutralizing antibody responses to human herpesviruses 6 and 7 do not cross-react with each other, and maternal neutralizing antibodies contribute to sequential infection with these viruses in childhood. *Clin Diagn Lab Immunol* (2002) 9, 388-393.
- 8) Maeda Y, Teshima T, Yamada M, Sinagawa K, Nakao S, et al. : Monitoring of human herpesviruses after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation. *Brit J Haematol* (1999) 105, 295-302.
- 9) Isomura H, Yamada M, Yoshida M, Tanaka H, Kitamura T, et al. : Suppressive effects of human herpesvirus 6 on in vitro colony formation of hematopoietic progenitor cells. *J Med Virol* (1997) 52, 406-412.
- 10) Isomura H, Yoshida M, Namba H, Fujiwara N, Ohuchi R, et al. : Suppressive effects of human herpesvirus 6 on thrombopoietin-inducible megakaryocytic colony formation in vitro. *J Gen Virol* (2000) 81, 663-673.
- 11) 鳥越貞義，渡辺正博，山田雅夫：突発性発疹の減少と高齢化。小児感染免疫（2013）25，3-8.
- 12) Miyazaki Y, Namba H, Torigoe S, Watanabe M, Yamashita N, et al. : Monitoring of human herpesviruses-6 and -7 DNA in saliva samples during the acute and convalescent phases of exanthem subitum. *J Med Virol* (2017) 89, 696-702.