

特別講演

耳鼻咽喉科学領域における
ウイルス感染症の治療

栗村 敬

大阪大学微生物病研究所

ウイルス感染症の領域は化学療法剤の実用化と診断技術（核酸診断）の開発によって臨床面で注目を惹くことが多くなった。耳鼻咽喉科領域もその例外ではない、感染症のあり方は時々刻々と変化してきている。(1)交通手段の発達にはウイルス感染症が世界中に広がることを容易にした。急性出血性結膜炎(AHC)やAIDSがその好例である。(2)環境の変化も大きな影響を感染症に与える。下水道の完備は糞口感染を少なくするのがその一例である。(3)ライフ・スタイルの変化も大きな要因である。静注薬物の常用はHTLV-I, HIV, HBV, HCVなどの広がりを速めているし、男性同性愛者の増加はAIDS流行の一つのリスクファクターとなっている。(4)医療の充実・発展も感染症に大きな影響を与える。ワクチンの開発は麻疹の流行を大きく抑えるであろう。しかし、接種もれ人口が増加すると成人の中での流行をみることになる。これは珍しい麻疹ウイルスの母子感染という問題を起すかも知れない。臓器移植は日和見感染の増加をもたらした。輸血は輸血後肝炎をひきおこした。また、抗ウイルス剤の開発は耐性ウイルスの出現という難題をわれわれに与えるであろう。

近年病因ウイルスの判明したウイルス性疾患も少なくない。成人T細胞白血病とHTLV-I, 伝染性紅斑のヒトパルボウイルス, 突発性発疹のヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6), C型肝炎のHCVなどである。病因が判

明すると一つのウイルスで2つの臨床病型の存在することも判明しよう。また、これからウイルスの見つかる疾患も少なくないと思われる。

耳鼻咽喉科領域ではEBウイルスは上咽頭癌の原因ウイルスとして以前より注目されているし、風疹ウイルスは先天性風疹症候群における難聴の原因である。また、中耳よりヒトサイトメガロウイルスが分離されたという報告もある。上気道のウイルス感染は時に難聴の原因となるともいわれている。上気道の感染はかぜとして扱われるものが多い。しかし、冬のかぜと夏のかぜはその原因ウイルスの性状が大きく異なるものよりなっている。インフルエンザを代表とする冬のかぜは原因ウイルスの種類も少ないが、エンテロウイルスを中心とする夏のかぜは多彩な症状を示すため、同じく耳鼻咽喉科領域に関連するといっても臨床症状は原因ウイルスによって異なることがあって当然であろう。耳鼻咽喉科領域の器官はウイルスの侵入門戸として、また、ウイルスの増殖の場として、さらに、ウイルス排出の場として極めて重要な位置を占めている。耳鼻咽喉科領域の細胞にトロピズムをもつウイルスは非常に多い。従ってウイルスが原因となる疾患の種類も多いと考えるのが自然であろう。

一度感染が成立すると知覚神経節に潜伏感染をするといわれる単純ヘルペスウイルス

(HSV) や水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に有効な薬剤が出現した。ノーベル賞受賞の対象となったElion, Hitchingsらによるアシクロビル (ACV) の発見は画期的なものであった。ACVは現在では注射薬 (静注), 内服薬, 点眼薬が存在しており治療に威力を発揮している。ACVはウイルスの指令するチミジンキナーゼにより燐酸化され三燐酸の形になるとウイルスの指令するウイルス増殖に必須のDNAポリメラーゼの作用を阻害するという作用機作で抗ウイルス活性を発揮する。従ってウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子欠損株, DNAポリメラーゼの基質特異性変異株などの耐性株が生じることも知られている。しかし, 現在までのところ, これら耐性株が臨床的に重要であるか否かについては今後の検討が必要であろう。同じくヘルペスウイルスに用いられる薬剤としてアラビノフラノシル・アデニン (Ara-A) がある。この薬剤は細胞の指令するチミジンキナーゼにより燐酸化されるものでACVとは大きく異なる特徴である。3燐酸化された後はウイルスのDNAポリメラーゼを抑制することは同じである。水痘・帯状疱疹ウイルスによる回帰発症であるherpes zoster oticusは時にRamsay Hunt症候群という病型を示し難聴を来すとされている。これらの薬剤の活用される所以である。ACVは, 点滴静注は250-750mgを1日3回にわけて行ない, 経口投与は200mgを1日5回投与する。何れも5-9日間用いられている。Ara-Aは300mg静注を5-7日間行っている。

デオキシグアノシンのアナログであるガンシクロビル (GAN) はサイトメガロウイルスに対する化学療法で注目を集めている。このウイルスは多くの人がすでに体内に保有しており (キャリアーの状態), AIDSの流行, 臓器移植に伴う免疫抑制剤の使用のための日和見感染, さらに悪性腫瘍の治療による免

疫不全状態におけるウイルスの活性化の時に用いられるもので勿論, 耳鼻咽喉科においても例外ではない。5 mg/kgを1日2回点滴静注にて投与されている。

これらの化学療法剤の使用に際しては病原診断が的確に行われなければならない。従って診断を正確に早く行う方法の開発が平行して試みられる必要がある。蛍光抗体法, 核酸診断が望まれている。すでに持続性感染をしているウイルスによる回帰発症であるので抗体測定による診断は困難である。抗ウイルス療法としては化学療法他にガンマグロブリン製剤 (水痘・帯状疱疹ウイルスに対するZIG), インターフェロンの使用なども考えられる。最近インターフェロンに関してはCumminsらの面白い考え方がある。彼は動物の世界で鼻汁中に含まれるインターフェロンはせいぜい数単位より10単位/mlにすぎないことに着目し, このインターフェロンが口腔ないし咽頭を経てBRMの効果を発揮しているのではないかと考え, 体重1kg当り2単位のインターフェロン α を経口投与する (口腔内に2-数分含んでおく) 方法がウイルス感染症に有効であると主張している。何れ一年以内にはその真否が判明するが, 実際に生体内には, 一般に投与されている数百万単位というようなインターフェロンは見付からないし, ウイルス感染症の初期 (免疫応答の起る前) には発熱やインターフェロンが生体防御反応として重要であるといわれていることより考えて彼等の考えは正しいかも知れない。となると耳鼻咽喉科領域は生体全体をコントロールする部位として, BRMの働く場所として新しい研究を必要としていることになる。

化学療法とは異なるがdisinfectantを含有している液によるうがいも注目せねばならない。インフルエンザ流行時に食塩水による1日数回のうがいが有効であるとの証拠をわれわれはもっているが, さらに, これにポビド

ンヨードを加えると著効を発揮する。実際に市販品を100倍に稀釈しても10秒位で完全にHSV, インフルエンザウイルス, HIV, エンテロウイルスを殺すことを確認している。上記のような方法を組合せることにより現時点においてもかなりのウイルス感染症が耳鼻咽喉科領域でコントロールできよう。

ウイルス感染症には、感染したウイルスが急性発症後速かに消滅する急性感染症と、一旦感染すると長期にわたって、時には一生持続する持続性感染とがある。この中でHSVやVZVは神経節に潜伏感染することが知られている。発症時に化学療法剤を用いて治療しても症状が消えることはあっても潜伏感染状態を解消することにはならない。再び回帰発症する可能性は残ることになる。さらに耐性ウイルスの出現も問題になろう。耐性ウイルスの出現はウイルス検出を目的とするPCR法を工夫すると（プライマーペアとプローブの選択）チェックできる可能性がHIVのAZT耐性株に関する研究により判明している。ごく短期間にこのような問題の解決のための手法が耳鼻咽喉科の診療に活用されることと思われる。