

## シンポジウム

# ヘルペスウイルスの関与する耳鼻科疾患

吉川 哲史

藤田保健衛生大学医学部 小児科

## Otolaryngeal diseases caused by herpesvirus infection

Tetsushi YOSHIKAWA

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

It has been reported that eight herpesviruses can infect humans. Among them, herpes simplex viruses (HSV) and cytomegalovirus (CMV) are considered to be clinically important viruses in otolaryngology. Latency and reactivation are the most characteristic biological finding of these viruses. It has been suggested that HSV reactivation could be involved in Bell's palsy because of the viral DNA was detected in the clinical samples obtained from the patients. Additionally, Ramsay-Hunt syndrome is caused by VZV reactivation. Meanwhile, it has been shown that congenital CMV infection can cause late onset hearing loss. Screening method for identification of asymptomatic congenital CMV infection case has been tested for determining whether the method is useful or not. Our experience was presented in this article.

### 1. はじめに

ヘルペスウイルスは各々の動物の進化に伴い、動物固有のウイルスが存在する。人には現在8種類のヘルペスウイルスが感染することが判明しており、多くが普遍的に殆どの人に感染している。このウイルスの最大の特徴は、初感染後宿主体内に潜伏感染し、宿主免疫能の低下に伴い再活性化し回帰発症することである。ウイルスの遺伝子構造、細胞親和性、潜伏感染部位などを基盤として、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の三種類の亜科に分類されており、耳鼻咽喉科領域で問題になるのは主に神経系に潜伏感染する $\alpha$ ヘルペスウイルス亜科に属する単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、さらにはリンパ球系への親和性がある $\beta$ ヘルペスウ

イルス亜科に属するサイトメガロウイルス (CMV) である。本講演では、耳鼻咽喉科領域におけるこれら三種類のウイルス感染症の臨床像を中心に概説する。

### 2. $\alpha$ ヘルペスウイルス

HSVは乳幼児期の初感染で歯肉口内炎を発症し、その後三叉神経節に潜伏感染し、様々な刺激(過労、生理、紫外線照射など)により再活性化し再発性口唇ヘルペスを発症する。このウイルスは中枢神経系感染症としてヘルペス脳炎の原因となるほか、性行為感染症としての性器ヘルペス(主にHSV-1)、眼感染症として角膜ヘルペスの原因となるなど、臨床各科にわたり関連性のあるウイルス

Table 1 Clinical information of infants with congenital CMV infection discovered by the screening method.

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
母親年齢 (31.7歳)	26歳	29歳	30歳	33歳	32歳	40歳
在胎週数 (38週1日)	38週1日	40週3日	40週3日	37週1日	37週0日	35週5日
出生体重 (2490g)	2646g	2794g	3015g	2678g	2210g	1598g
出生時症状	なし	なし	なし	紫斑	黄疸	多呼吸
血液検査所見	正常	正常	正常	血小板減少	正常	正常
頭部CT・MRI	正常	正常	未実施	正常	正常	正常
神経症状 / ABR	なし/正常	なし/正常	なし/未実施	なし/正常	なし/正常	なし/正常
兄弟関係	第2子	第2子	第2子	第2子	第1子	第1子
CMV遺伝子配列	兄と一致	姉 CMV 陰性	兄と一致	兄と一致	未実施	未実施
現在の月齢	19か月	9か月	7か月	7か月	6か月	4か月
その他	流産歴あり	兄弟は CMV 陰性	流産歴あり非協力的	TTN	母 SLE で PSL 内服	5 番短脳部分欠失症候群

である。耳鼻咽喉科領域としてはベル麻痺の起因ウイルスとして注目されている。ベル麻痺は多くのウイルス感染症が先行感染として報告されており、HSV 以外にも VZV や EB ウイルス等のヘルペスウイルスもその起因ウイルスと考えられている。HSV については、ベル麻痺患者に対する神経の除圧術の際に採取したサンプルから PCR 法により HSV DNA が検出されており、ウイルス再活性化と疾患との因果関係が強く示唆されている。よって治療の際に、ステロイドホルモン剤に加えアシクロビルやバラシクロビルといった抗ヘルペスウイルス剤の投与が推奨されている。

一方、Ramsay-Hunt 症候群は VZV の再活性化により発症する。顔面神経膝神経節に潜伏感染したウイルスが再活性化し、Ⅶ、Ⅷ脳神経に病変を形成する。耳介、外耳道及びその周辺、もしくは軟口蓋の疼痛と水疱性病変と難聴、耳鳴、めまい、そして顔面神経麻痺を呈する。この場合皮膚水疱性病変部からは VZV DNA が検出される。

剖検例の病理学的解析で、VZV DNA は脊髄後

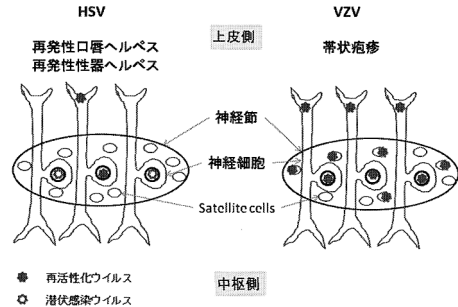


Fig. 1 Models of HSV and VZV reactivation.

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一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“帯状疱疹”の臨床像をとるとされている (Fig.1).

a ヘルペスウイルスの神経系での潜伏感染、再活性化分子メカニズムについては、HSV で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の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、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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

Table 2 Summary of clinical characteristics and results of virological examinations.

No. of Cases	Age (yrs)	Sex	Deafness Etiology	CMV IgG	HSV IgG	HHV6 IgG	DNA Copy Numbers (copies)*					
							CMV		HSV		HHV6	
							Perilymph	PBMCs	Perilymph	PBMCs	Perilymph	PBMCs
1	3	M	Congenital CMV infection	+	-	+	3	-	-	-	-	-
2	3	F	Unknown	+	+	+	-	-	-	66	-	-
3	4	M	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	-
4	2	M	Congenital CMV infection	+	-	+	-	36	-	-	-	-
5	19	F	Unknown	+	+	+	-	48	-	-	-	-
6	3	F	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	38
7	2	F	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	10
8	2	M	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	6
9	3	M	Bacterial meningitis	+	-	+	-	-	-	-	-	11
10	2	M	Unknown	+	+	+	-	-	-	-	-	4
11	59	M	Bacterial meningitis	+	+	+	-	3	-	250	-	-
12	2	M	Congenital CMV infection	+	-	+	49	-	-	-	-	35
13	1	M	Bacterial meningitis	-	-	+	-	-	-	-	-	-
14	3	F	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	-
15	5	F	Unknown	-	-	+	-	-	-	-	-	-

\*DNA copy numbers are demonstrated as follows: per  $\mu\text{L}$  in perilymph, per  $\mu\text{g}$  of DNA in PBMCs. M = male; F = female; CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes simplex virus; HHV6 = human herpesvirus 6; PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; + = positive; - = negative; Ig = immunoglobulin.

根神経節内で少なくとも六つの遺伝子 (ORF 4, 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. 中でも 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<sup>3)</sup>.

### 3. $\beta$ ヘルペスウイルス

先天性 CMV 感染は, 新生児 100 ~ 500 人に 1 人と高頻度で起こり, 一部の出生時重篤例に加え, 難聴や精神発達遅滞等の障害を遅延性に引き起す. 言語・認識能力形成等の早期介入により, これら障害の改善は可能であるが, 現行検査体制では対応できない. 最近我々は, 先天性 CMV 感染時の早期診断・早期療育の介入のための簡便なスクリーニング体制の確立を目指し, 厚生労働省研究班 (古谷野班) の分担研究者として本学ならびに関連病院でのスクリーニングを実施した. 対象は藤田保健衛生大学病院およびその関連施設において 2008 年 9 月以降に出生した新生児. 特殊濾紙にて新生児尿を採取し, 濾紙片を直接用いたリアルタイム PCR 法を実施 (国立感染症研究所ウイルス第 1 部にて実施). 結果を迅速に等施設へフィードバック

してもらい, 陽性児については血液検査・頭部 CT・Auditory Brain-stem Response (ABR) などを実施するとともに, 尿・血液・臍帯などの CMV DNA 量を本学にてリアルタイム PCR 法で測定した. CMV 株の比較は, 多型のある遺伝子部位の塩基配列決定によりなされた.

合計 1287 例中陽性例は 6 例 (陽性率 0.47%) であった. 出生時, 軽度の血小板減少・紫斑を認めた例が 1 例存在したが, 残り 5 例は無症候性であった. 全例, 1 ヶ月検診時の血液検査に異常はなく, 頭部画像所見・ABR も正常. また 6 例中 4 例に同胞があり, 尿中 CMV DNA 陽性の 3 例すべてが患児 CMV 株と同一株の感染であった. 現在最も長期間フォローしている児は生後 19 か月, 染色体異常を合併した児を除けば全例発達・各種検査に異常は認めていない. これらの結果をまとめると, 本集団での発生頻度は過去の報告と同等で, ほとんどが無症候性の先天性 CMV 感染であり, 今後の発達・聴力に注意しフォローする必要があると考えられた. また, 同胞例を認める例が多く, 分子疫学的解析結果を合わせると同胞から母への感染ルートが示唆され, 妊娠初期の妊婦の CMV 抗体スクリーニングとその結果に基づいた妊婦への啓蒙が感染予防上重要と思われた.

我々は以前, 人工内耳手術時に採取した外リン

バ中の CMV DNA 検出を試みたことがあるが、その際先天性 CMV 感染児については長期間微量ではあるがウイルス DNA が検出されることを報告した<sup>4)</sup>。また、最近の聾哑施設入所児の臍の緒を用いた先天性 CMV スクリーニングの結果、15%がウイルス DNA 陽性だったことが明らかにされている<sup>5)</sup>。感染児への早期ガンシクロビル投与の有効性が示唆されており<sup>6)</sup>、妊婦への $\gamma$ グロブリン投与の効果についても現在評価がされつつある。また、前記のようなスクリーニングにより無症候性先天性 CMV 感染児を見つけ出し、ABR のモニタリング、早期療育を開始することが患児の予後改善に重要と思われる。

#### 4. おわりに

耳鼻咽喉科領域におけるヘルペスウイルス感染症の概略を述べた。このウイルスは非常にユニークな生物学的特徴を持っており、耳鼻咽喉科をはじめとして臨床各科に関わる重要なウイルス感染症である。しかしながら、未だ不明な点は多く、臨床的な観点からのウイルス学的解析は重要な課題である。

#### 参 考 文 献

- 1) 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 : 1056-9, 1987.
- 2) Yoshikawa T, Hill JM, Stanberry LR, et al. The characteristic site-specific reactivation phenotypes of HSV-2 and HSV-2 depend upon the latency-associated transcript region. *J Exp Med*. 184 : 659-64, 1996.
- 3) Cohrs RJ, Gilden DH. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia. *J Virol*. 81 : 2950-6, 2007.
- 4) Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *J Med Virol* 69 : 72-75, 2003.
- 5) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis*. 2007 195 (6) : 782-8.
- 6) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 ; 143(1) : 16-25.

連絡先：吉川哲史

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

藤田保健衛生大学医学部 小児科