

解 説

<第9回>日本の身近な感染症情報と対策

生 田 和 良

[要旨]

ウイルス感染症は、急性感染症と持続感染症とに分けられる。後者の感染症では、感染したウイルスは宿主の寿命が尽きるまで体内に留まる。このようなウイルスの多くは幼少期に感染し、急性期の症状はその後回復するが、ウイルスは体内で潜伏感染し続ける。この潜伏感染状態は、宿主の免疫状態との駆け引きの結果であり、宿主が高齢になり免疫低下を起こせば、ウイルスはやおら目覚めて暴れだす(再活性化)。この免疫抑制状態でウイルスが活動し始めると、宿主側に大きなダメージを与えることがある。ここでは、このような持続(潜伏)感染を経た後に、再活性化を起こして重い症状を引き起こすウイルスには、どのようなものがあるのかについてまとめてみたい。

キーワード: 急性感染、持続感染、潜伏感染、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、ポリオーマウイルス

はじめに

感染症には急性感染で終わるものと、いったん感染するとウイルスがからだの中で、増える／増えないにかかわらず、終生存続し続ける、いわゆる持続感染と呼ばれるものがある。多くのウイルスは小児期に初めて感染し、急性感染期に増えたウイルスが刺激になって、このウイルスを特異的に攻撃反応する免疫細胞を誘導する。急性感染症は、このような免疫細胞を残して、ウイルスは完全にかからだから排除される。一方の持続感染症は、免疫細胞が存在する中で持続感染(多くは潜伏感染;一部の感染細胞が少量のウイルスを産生する慢性感染)する。

免疫細胞と反応しない潜伏感染状態にあるウイルスは、時々顔を出して免疫細胞からたたかれるかどうかを窺いながら、宿主の健康(免疫)状態を確認している。したがって、潜伏状態のウイルスが活動するのを抑えきれないほど免疫細胞の活性が低下していると、再活性化するのを許してもらえる。潜んでいたウイルスが再活性化すると、たちまち急性感染状態に様変わりし、重篤な症状を引き起こすことになる。このように、宿主の状態を窺いながら、活動を開始できるかどうかを判断しているので、「日和見感染症」と表現される。

潜伏感染の再活性化を許すきっかけとなる免疫応答

能の低下の原因は、ひとつは高齢化(老化)である。若く元気な時期では免疫の力で抑えつけて、ウイルスの潜伏状態を維持させていたが、高齢化で免疫力が低下し、抑えつける力に限界がきて、潜伏していたウイルスが活動し始め、やがてからだに悪さをするような活動を許してしまう状態になる。

臓器移植患者は、免疫細胞にとっては異物である臓器の移植を受けているので、この異物である臓器を自らの免疫細胞が攻撃の対象にしないように、免疫抑制剤を服用し続ける必要がある¹⁾。免疫抑制剤の服用によって免疫応答能が低下すると、潜んでいたウイルスが再活性化する可能性がある。

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の場合にも、HIV 感染の標的細胞が免疫細胞であることから、HIV に感染後は徐々に免疫細胞が障害を受け、免疫機能低下が引き起こされる(HIV が感染する細胞が免疫の中核であるヘルパーT 細胞で、この T 細胞数が徐々に減少する)。その結果、潜んでいたさまざまなウイルスが暴れ始め、重篤な(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS(エイズ))症状を示すことになる。

からだの抵抗性、すなわち免疫細胞の応答能の低下は、上記のような加齢、免疫抑制剤の服用、HIV 感染

以外にも、一過性の強いストレス、睡眠不足、生活習慣の乱れ(食生活や運動不足、過剰な飲酒や過剰な喫煙)などでも起こる(肌荒れや口内炎などの症状は、自身の免疫応答能の状態を自覚するマーカーになる)。

ここでは、持続感染するウイルスとして、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、ポリオーマウイルスを取り上げ、それぞれのウイルス感染とヒトにおける病態について解説する。

ヘルペスウイルス科 (*herpesviridae*) のウイルスと持続感染

ヘルペスウイルスは、二本鎖 DNA をゲノムとする、大きなウイルスである。ヒトに感染するヘルペスウイルスとして、8種類のウイルスが知られており、これらは3つの亜科に分けられている: A) アルファヘルペスウイルス亜科【単純ヘルペスウイルス1型 (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 (Varicella-Zoster virus, VZV)】; B) ベータヘルペスウイルス亜科【サイトメガロウイルス (CMV); ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6); ヒトヘルペスウイルス7型 (HHV-7)】; C) ガンマヘルペスウイルス亜科【Epstein-Barr (EB)ウイルス(以下、EBV); ヒトヘルペスウイルス8型 (HHV-8)】。

① HSV-1 と HSV-2 は類似のウイルスである。HSV-1 は、疲れた時(ウイルスの活動を抑える力が低下した時)などに口の周りに繰り返してできる“小さな水膨れ=ヘルペス”、すなわち口唇ヘルペスの原因となっている。一方の HSV-2 感染では、同様の症状が性器に現れることから、性器ヘルペスと呼ばれるものの原因となっている。逆に、HSV-2 による口唇ヘルペスや HSV-1 による性器ヘルペスもまた引きこされることがあり、明確に区別されない。いずれも、健康な時はからだの中で神経節(神経細胞体が集合しているところ)に潜伏感染し、おとなしく眠っている。

② VZV は水痘(水ぼうそう; Varicella)と帯状疱疹(Zoster)、両方の原因となっているウイルスである。子どもたちの間で次々と感染が広がっていく水痘の原因ウイルスである。このウイルスは、麻しんウイルスと同様に、空気感染で広がるウイルスなので、容易に感染してしまう。しかし、最近では、ワクチンが開発され、定期接種になっ

て以降、ほとんどの子どもがワクチンで感染予防をしているので、子どもたちの間では、このウイルスの感染例は大幅に減少している。

水痘から回復した後も、からだ(左右どちらかの脊髄神経節)に取り付いてウイルスは潜伏し、終生からだからこのウイルスが排除されることはない²⁾。この潜伏していたウイルスが再活性化すると、ウイルスが脊髄の右に潜んでいた場合にはからだの右側に、左に潜んでいた場合には左側に症状が現れる。これが帯状疱疹である。ウイルスの再活性化の引き金となるのは、加齢(50歳以上に多くなるが、コロナ禍では30~40歳の若い世代にも増えている)、また強いストレスや疲労などである。後者の原因として、デンマークの研究では、強い心理的ストレスによって交感神経が高ぶり、ストレスホルモンが過剰に分泌されることから、細胞性免疫の機能低下をもたらしている可能性がある³⁾。コロナ禍で、学生や社会人が自宅学習、自宅勤務を余儀なくされ、家庭内の環境にゆとりがなくなったり、引きこもりになったりした人が多い。このような人たちの心の SOS の現れとして、帯状疱疹の発症があるとの考え方もある⁴⁾。

このように、自然感染で水痘になった場合には、後年、帯状疱疹を発症する(80歳までに3人に1人が帯状疱疹を経験することが推定されている⁵⁾)。いくつかの調査で検討された帯状疱疹の自然発生率に比べ、水痘の生ワクチンを接種した人がその後帯状疱疹を発症する率ははるかに低いことが推定されている⁶⁾。

③ CMV は通常、幼少期に不顕性感染の形で感染し、終生からだの中で潜伏感染する。このウイルスは、尿や唾液による水平感染、また胎盤や母乳を通しての垂直感染、ほかにも輸血や性行為でも感染することがある。問題となるのは、妊娠時に母子感染することによって、先天性 CMV 感染症患児が生まれることである。また、HIV 感染や臓器移植時の免疫抑制剤投与による免疫抑制状態で、潜伏していた CMV が再活性化し、間質性肺炎や網膜炎など、重篤な状態に陥ることがある⁷⁾。

④ HHV-6 は、HIV 感染症の出現で免疫抑制状態に陥った患者から見つかったウイルスである。その後の研

究から、HHV-6はHHV-6AとHHV-6Bの存在が明らかとなった。最初に見つかったHHV-6Aについてはヒトの感染症との関連性が明らかになっていない。HHV-6Bと類似のHHV-7は小児の突発性発疹との関連性が明らかにされた⁸⁾。これらのウイルスは、幼少期に初感染し、それ以降は潜伏感染する。HHV-6はマクロファージやアストログリア細胞に潜伏感染し、HHV-7はCD4陽性T細胞に潜伏感染している⁸⁾。これらのウイルスもストレスや過労で、時に再活性化する。

⑤ EBVは、唾液中に存在するため、親から子への食べ物の口移しで、またキスなどで感染が広がっていく(kissing diseaseとも呼ばれる)。しかし、乳幼児期に感染しても症状は出ない、もしくはごく軽症に経過することが一般的である。しかし、成人してから初めて感染すると重い症状(発熱やリンパ節の腫れなどの症状を起こす伝染性単核球症)が現れる。

乳幼児期に、症状のない状態で不顕性にこのEBVに感染しても、感染したウイルスは体内で主にBリンパ球に潜伏感染する。この潜伏感染ウイルスは、時に再活性化し、咽頭上皮細胞においてウイルスを産生する。産生されたウイルスは、唾液を介して感染・伝播する⁹⁾。健康成人のほとんどがこのウイルスに感染しており、終生共生し続けるとされている。日本では2~3歳までに70%が陽性で、20歳代では90%以上が陽性とされている。一方欧米では、生活習慣の違いから乳幼児期の感染は20%前後と低く、そのために若年青年層の陽性率が低い。したがって、この世代でEBVに初感染することで、伝染性単核球症を発症するケースが多い¹⁰⁾。最近では、わが国においても生活習慣や生活環境に変化が起こり、EBV感染陽性率が欧米並みに低下している¹¹⁾。

EBVは、健康成人のほとんどが感染しているが、ごく低い頻度で発がんとの関連性が認められる「がんウイルス」でもある。すなわち、アフリカに多いバーキットリンパ腫と中国や東南アジア諸国に多い上咽頭がんである。これらの発がんは、EBVの存在だけでは説明できずに、発がんに関連した危険因子の存在も必須と考えられている⁹⁾(EBVの感染は必須の条件である)。

⑥ HHV-8も同様に、HIV感染者でしばしばAIDS症状の1つとして認められる皮膚がんの一種、カポジ肉腫の原因として同定されたウイルスである。B細胞や血管内皮細胞に感染可能であるが、体内で潜伏感染している細胞はB細胞と言われている¹²⁾。そもそも欧米人のAIDS症状にカポジ肉腫が多く、アジア人ではAIDSが進行してもカポジ肉腫症例が少なかった原因として、健康な時からアジア人はHHV-8に対する抗体陽性率が低い、すなわちこのウイルスに潜伏感染している人の割合が低いことによっていと考えられる。カポジ肉腫以外にも、特殊なリンパ腫である原発性体腔液性リンパ腫との関連性も指摘されている¹²⁾。

レトロウイルス科(*retroviridae*)のウイルスと持続感染

レトロウイルス科に属するウイルスは、逆転写酵素を持っている。この酵素によって、ウイルス内の1本鎖RNAを2本鎖DNAに変換し、宿主細胞のゲノムDNA内に挿入(細胞内に挿入された全長ウイルスDNAはプロウイルスと呼ぶ)することで、細胞の遺伝子になりきって子孫ウイルスを永久に作らせたり、潜伏させたりする。このレトロウイルス科に属するウイルスのうち、ヒトの感染症に関係しているのはオルトレトロウイルス亜科に属するデルタレトロウイルス属のヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)とレンチウイルス属のHIVである。

① 白血病を引き起こす腫瘍原性ウイルスで、ヒトに感染する唯一のウイルスとしHTLV-1が知られている¹¹⁾。動物に存在する類似のウイルスとして、トリ白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、藤波肉腫ウイルス、ネズミ白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ウシ白血病ウイルス、マウス乳がんウイルスなどが知られている。

② HIVはヒトに感染し、免疫不全を引き起こすレトロウイルス科の中の、レンチウイルス属と呼ばれるグループに属するウイルスである。類似の免疫不全ウイルスは、サル免疫不全ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ウマ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルスがある。

HTLV-1はリンパ球に潜伏感染する。母乳を介する母子感染や性交渉でうつっていく。潜伏しているウイルスは、

終生からだに取り付いており、一部の人(ほとんどの人は病気を引き起こさない)は、数十年後に白血病(成人 T 細胞白血病)や HTLV-1 関連脊髄症(HAM:HTLV-1 感染リンパ球は脊髄で慢性的な炎症を起こし、脊髄が損傷することで歩行や排尿が困難になる難病のひとつ)を引き起こす¹³⁾。

このウイルスの特徴は、感染した細胞の形で、次の細胞にうつっていく(感染していく)性質がある点である。すなわち、細胞から飛び出したウイルスや壊れた細胞から出たウイルスは、もはや感染する能力はなくなる。そこで、搾った母乳を凍結融解すると、母乳中の感染細胞が壊れる。それを新生児に与えることで、最近では感染者が減ってきている。

AIDS の原因として知られる HIV が感染する標的細胞は免疫細胞であることから、感染後は徐々に免疫細胞数が減少し、免疫不全を引き起こす。それまでいろいろな感染症を抑えていた、免疫の力が効かなくなる。ただ、最初の感染で増えてきたウイルスが抗原となって、HIV に対する免疫が誘導され、その結果、HIV のウイルス量は低下する。しかし、完全な排除には至らずに、一部はからだのなかで持続感染(慢性感染や潜伏感染)する。症状もなく、長い間健康状態を維持するが、免疫抑制の程度がある閾値以上になってくると、HIV に限らず、さまざまな病原体が暴れだし AIDS 発症となる。ただ、HIV 感染者は抗ウイルス剤を服用している間は潜伏状態が維持され、ウイルス産生は遮断されるので、薬剤を服用しながら健康を維持できるようになっている。

HTLV-1 と HIV の持続感染機構として、アンチセンス遺伝子の RNA の働きによっていることが、最近報告された¹⁴⁾。

ポリオーマウイルス科 (*polyomaviridae*) のウイルスと持続感染

ポリオーマウイルスは、ポリオワクチン製造にサルの腎臓細胞の初代培養細胞が用いられたため、サルの持っていたポリオーマウイルスである SV40 が混入していることが見つかри、これが大きな社会問題となった¹⁵⁾。

ポリオーマウイルスは、2本鎖 DNA ゲノムを持つ小さなウイルスである。VP1、VP2、VP3 の構造タンパク質を合成する。ウイルス粒子を構成するタンパク質の大部分は VP1 である。ウイルス粒子が作られない非許容細胞への感染では、新たなウイルス粒子を作らずに、large T と small T タンパク質を作り、これらのタンパク質の働きで、感染した細胞をがん細胞へと変える。このように、感染する細胞の種類によって、ウイルスを産生する細胞とウイルスを作らずに、がん細胞に変わる細胞が存在する。SV40 は、ウイルスによるがん化のモデル系として基礎研究の発展に貢献した¹⁶⁾。

ヒトの感染症との関係が明らかにされた重要なポリオーマウイルスは、BK ウイルスと JC ウイルスである。これらのウイルスは、分離された時の患者のイニシアルを用いて命名された。どちらも小児期に不顕性感染する。感染しても、特に症状を引き起こすこともなく、BK ウイルスは腎臓や尿管に、JC ウイルスは腎臓、脾臓、骨髄などに潜伏感染する。しかし、免疫抑制状態に陥ったときに、潜伏していたウイルスの再活性化が引き起こされ、問題となる。

BK ウイルスの場合は、腎臓移植を受けた患者が免疫抑制剤を服用し続けることができると問題ないのであるが、このBKウイルスの再活性化を招くと免疫抑制剤の服用を抑える必要がある。その結果、腎症を引き起こす場合があり、予後が悪い結果となる¹⁷⁾。一方の JC ウイルスも、潜伏感染部位が脳内にも広がっている HIV 感染者で、免疫不全状態が進むと、脳内JCウイルスの再活性化が起こり、進行性多巣性白質脳症(PML)を引き起こすことになる¹⁸⁾。

その他のウイルスによる潜伏感染

B 型肝炎ウイルス(HBV)の感染では、急性肝炎を発症する顕性感染と、症状の現れない不顕性感染とに分かれる。急性肝炎を発症した人の 1~2%は、HBV がからだから排除されずに生涯にわたって持続感染することがあり、劇症肝炎を発症する場合がある¹⁹⁾。

また、C 型肝炎ウイルスに感染すると、約 70%の人は生涯にわたって持続感染状態となり、慢性肝炎→肝硬変

→肝がんへと進行する場合がある²⁰⁾。

新型コロナウイルスに感染した人の中には、なかなか完治しない人が存在する。その原因を、ウイルスの持続感染で説明しようとするグループの成果が、最近紹介されている²¹⁾。

また、ピコルナウイルス科に属するウイルスは、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパトウイルス、パレコウイルスなど、ヒトに多種多様な疾患を引き起こす。これらのウイルスと同じピコルナウイルス科に属し、げっ歯類を自然宿主とするカルジオウイルスが知られており、このウイルスも持続感染する性質がある。マウスの脳心筋炎ウイルスと、マウスやラットに脳脊髄炎や脱髄を引き起こすタイラー脳脊髄炎ウイルス(ラットではタイラー様脊髄炎ウイルス)が、このカルジオウイルスに属する。これらのウイルスは糖尿病モデルや原因不明の自己免疫疾患である多発性硬化症のマウスモデルとして盛んに基礎研究が進められている。1981年に採取されていた不明熱の生後8か月の女児の便から分離されていたウイルスが、2007年になり、ヒトに感染するカルジオウイルスとして初めて同定され、Saffoldウイルスと呼ばれている²²⁾。その後も、主に上気道炎の咽頭ぬぐい液や胃腸炎の便から検出されている。日本国内の8歳以上の小児の75%以上がこのウイルスに対する抗体陽性であることから、幼少期に初感染を受け、不顕性に経過し、時にウイルスの再活性化で上気道炎や胃腸炎を引き起こすと考えられている。ただ、無菌性髄膜炎の髄液や、死亡例を含む脳炎の髄液、さらに急性膵炎の便からもこのウイルスが検出されていることから、ヒトにおける明確な病原性は不明であるが、神経病原性や膵臓病原性との関連性が疑われている²³⁾。

参考資料

- 1) 免疫抑制薬. 臓器移植 Q&A. 日本移植学会.
<http://www.asas.or.jp/jst/general/qa/>
- 2) 水痘帯状疱疹ウイルス疾患の病理. IASR. 34: 2013; 302-303.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2256-related-articles/related-articles-404/4017-dj404b.html>
- 3) Schmidt SAJ, Sorensen HT, Langen SM, Vestergaard M. Perceived psychological stress and risk of herpes zoster: a nationwide population-based cohort study. Br. J. Dermatol. 2021; 185, 130-138.
- 4) 久住英二. 激痛! コロナ禍で「帯状疱疹が急増」3つの理由「水疱瘡との知られざる関係」と唯一の対抗手段. 東洋経済. 2022年5月25日.
<https://toyokeizai.net/articles/-/591445?page=3>
- 5) 帯状疱疹ワクチン ファクトシート. 2017年2月10日. 国立感染症研究所.
- 6) 水痘(水ぼうそう)、帯状疱疹 Q&A. Q8. 水痘に自然感染したあと、帯状疱疹になることがあります。ワクチンの接種で帯状疱疹が出るのが有るでしょうか。感染症予防接種ナビ.
<https://kansensho.jp/sp/article.html?id=QA14101708>
- 7) 多屋馨子. サイトメガロウイルス感染症とは. 国立感染症研究所. IDWR, 2003年 第15号.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html>
- 8) 湯華民、定岡知彦、森康子. ヒトヘルペスウイルス6とヒトヘルペスウイルス7 (HHV-6, HHV-7). ウイルス. 2010; 60(2): 221-236
- 9) 「発見の興奮から半世紀—EBウイルス研究で起きていること」を聴講して. 第14回みちのくウイルス塾. 独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 臨床研究部 ウイルスセンターホームページ.
https://nsmc.hosp.go.jp/Subject/26/juku/juku014_cyoukou_kanda.html
- 10) 多屋馨子. 伝染性単核球症とは. IDWR. 2003年 第23号. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/444%EF%BD%9Eim%EF%BD%9Eintro.html>
- 11) 吉井勝彦. 感染症. Epstein-Barr ウイルス(EB ウイルス). 一般社団法人 大阪小児科医会.
<https://www.osk-pa.or.jp/child-care/cc8/01-infection/20060901431.html>

- 12) 片野晴隆. ヒトヘルペスウイルス 8(HHV-8)の感染病理学的研究. ウイルス. 2003; 53(1), 95-102.
- 13) 山口一成. HTLV-1 感染症とは. IDWR, 2011 年第 7 号. 国立感染症研究所.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/325-htlv-1-gintro.html>
- 14) Ma G, Yasunaga JI, Shimura K, Takemoto K, Watanabe M, Amano M, et al: Human retroviral antisense mRNAs are retained in the nuclei of infected cells for viral persistence. Proc Natl Acad Sci USA. 2021; 118, e2014783118.
- 15) 山内一也. SV40 と人の癌の関連が再燃. 霊長類フォーラム: 人獣共通感染症 第 50 回. 1997 年 2 月 15 日.
- 16) ガンウイルス研究の進歩. 小野寺一清 著. 化学と生物. 1981; 19(9), 550-557.
- 17) 武田朝美, 両角國男, 打田和治. 腎移植とウイルス感染. 総説 腎移植シリーズ. 日腎会誌, 2004; 46:661-666.
- 18) 進行性多巣性白質脳症 (PM). 日和見疾患の診断・治療. HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック. 岡慎一 監修.
- 19) B 型肝炎ウイルスに感染すると. B 型肝炎の疾患情報. もっと知ろう! B 型肝炎情報. <https://www.kanen-net.info/kanennet/bkanennet/info-08>
- 20) C 型肝炎. 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 肝炎情報センター.
https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/c_gata.html
- 21) 【解説】長期間体内にウイルスが残り続ける『持続感染』の脅威. 一方で「ミルナイン」見れば事前にわかる「重症化予測」と「入院日数」. MBS News. 2022 年 8 月 2 日.
<https://www.mbs.jp/news/feature/kansai/article/2022/08/090268.shtml>
- 22) Jones MS, Lukashov VV, Ganac RD, Schnurr DP. Discovery of a novel human picornavirus in a stool sample from a pediatric patient presenting with fever of unknown origin. J Clin Microbiol. 2007; 45: 2144-2150.
- 23) 大原義朗, 姫田敏樹. 新しいピコルナウイルス感染症 -ヒトカルジオウイルスを中心に-. 第 44 回日本小児感染症学会教育講演. 小児感染免疫. 2013; 25(4): 446-451.

(大阪大学 名誉教授)

Information on infectious diseases familiar to Japan and their countermeasures

Kazuyoshi Ikuta

Professor Emeritus, Osaka University

Keywords: acute infection, persistent infection, latent infection, herpesvirus, retrovirus, polyomavirus