

ウイルス性皮膚疾患

吉田 正己

東邦大学医学部皮膚科学講座（佐倉）教授

要約：1970年代から1980年代にかけて分子生物学は発展期であった。当時、ウイルス学は分子生物学を牽引していた。なぜならば、ウイルスは核酸が基本の生物だからである。また、モノクローナル抗体、酵素抗体法など、病理学の分野で革新的技術も開発された。これらの方法を駆使してウイルス学の研究を行った。

単純ヘルペスではウイルスの遺伝子型を分類し、Kaposi水痘様発疹症での優勢な遺伝子型を見いだした。水痘と帯状疱疹では、野生株とワクチン株間の異同判定を主な仕事とした。麻疹ウイルスは毛包上皮に感染するが、野生株のレセプターである signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) の発現は上皮細胞で観察されず不明であった。伝染性軟属腫は世界中の子どもが罹患する疾患である。子どもが生活する環境中からウイルス DNA が検出された。ヒトパルボウイルス B19 感染症の成人例では非典型型疹が出現する。新たなウイルス DNA 増幅法の開発を行った。

東邦医学会誌 60(3): 154-158, 2013

索引用語：単純ヘルペス、帯状疱疹、麻疹、伝染性軟属腫、ヒトパルボウイルス B19 感染症

私は1975年に東邦大学医学部（本学）を卒業し、同年、東京医科歯科大学皮膚科学教室に入局した。1982年に近畿大学医学部皮膚科学教室に異動し、2001年に本学第1皮膚科学教室に着任した。1970年代から1980年代にかけて、ウイルス学は分子生物学を牽引しており、研究テーマとした皮膚ウイルス感染症では興味が尽きなかった。最終講義では、系統講義のウイルス性皮膚疾患において、今までの研究成果とまれな症例の一部を紹介して述べた。

単純ヘルペス

1. Kaposi 水痘様発疹症

Kaposi 水痘様発疹症は、アトピー性皮膚炎に単純ヘルペスを合併した疾患である。近年、本疾患が増加した理由として、1) 成人のアトピー性皮膚炎の増加、2) ヘルペス未感染者の増加、3) 再発患者の増加が挙げられる。本疾患は増えているが、アトピー性皮膚炎患者に単純ヘルペス罹患率が高いわけではない。アトピー性皮膚炎と他の皮膚疾患患者における抗単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) 中和抗体保有率を比較したところ、両群に有意差は認められなかった。

Kaposi 水痘様発疹症の発症機序としては、皮膚に傷が

存在することが必須条件である。アトピー性皮膚炎患者の病変部皮膚を器官培養して、その表面にウイルスを滴下して感染実験を試みたところ、傷がなければ感染しなかった。次に、HSV1 型の遺伝子型について検討したところ、わが国では F1, F35 の遺伝子型が優位を占め¹⁾、特に Kaposi 水痘様発疹症では F35 が有意に多いことが判明した (Table 1)²⁾。慢性のアトピー性皮膚炎罹患部では interferon-gamma (IFN- γ) を発現している。F35 に属する野生株は、IFN- γ に感受性が低いため増殖しやすいと推定された。

2. 女性の性器ヘルペス

性器ヘルペスの伝播は、ウイルス感染者と未感染者間との濃厚な接触状況に影響される。要因としては、年齢、家族や友人との関係、職業などが挙げられる。特に年齢に関しては、性行動が活発になる10歳代が問題となる。女性の性交渉は低年齢化している。

女性の性器ヘルペスでは、外陰部以外に子宮頸管に7割、膀胱に5割の頻度で同時感染している。子宮内感染、卵管感染もありうる。膣への感染は非常に少ない。また、オーラルセックスは、性器以外の部位にも感染している可能性を示唆する。乳房や咽頭に小水疱、びらん、アフタを生じる場合がある。同様の症例で、咽頭には臨床症状を認めな

Table 1 Prevalence of F1 and F35 strains isolated from Kaposi's varicelliform eruption and herpes simplex of the face

Genotype	Number of strains isolated from patients with Kaposi's varicelliform eruption	Number of strains isolated from patients with herpes simplex of the face (not including patients with Kaposi's varicelliform eruption)
F1	7/21 (31.6%)	6/19 (31.6%)
F35	5/21 (23.8%)	1/19 (5.3%)

Strains belonging to F35 were isolated more frequently from Kaposi's varicelliform eruption than from herpes simplex of the face.

かったが、咽頭から HSV DNA が検出された患者を経験した³⁾。性器ヘルペスでは、詳しい問診と診察が必要である。

性器ヘルペスに対する再発抑制療法は、再発の頻度を7~8割に減少させる。なお、わが国では1年間で6回以上の再発患者にのみ保険適応となる。

患者に対して心のケアは重要である。診察の最後に、「病気にに関して一番気がかりなのはどんなことですか？」などと尋ねるとよい。これらの質問によって、患者が事実をセクシャルパートナーに告げるかどうか悩んでいるなどの情報が得られる。また、子宮頸癌と関連がないことを説明する。

带状疱疹

1. 疫学

带状疱疹患者から他者へのウイルス伝播が知られている。主な感染経路は、病変部を軟膏処置する際に空气中に放出されるウイルスである。自然治癒の経過では痂皮化するまで感染力があるとされている。しかし、ウイルス培養法で検討したところ、抗ヘルペス薬投与1~2日後からウイルスは分離できなくなった⁴⁾。ウイルス DNA 検出と生きたウイルス分離の相違を示唆している。

2. 皮膚の症状と病理

带状疱疹の臨床像は、身体片側のデルマトームに一致して疼痛、違和感が数日間続き、やがて同部に浮腫性紅斑、水疱が出現する。病期別に病理所見を検討したところ、紅斑期の毛包上皮に水痘・带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) 特異抗原が検出された。表皮細胞には毛包上皮から感染が波及して、水疱が形成されると推察された。水疱は中央が陥凹しており、臍窩と呼ばれる。病理組織を観察すると、水疱の中央に毛包をみる事が多く、臍窩は毛包に引ばられた結果として陥凹すると推察された。他方、一部の症例では、エクリン汗管が水疱の中央に存在し、臍窩の形成には毛包以外にエクリン汗管も関与すると考えられた⁵⁾。

带状疱疹の病理像では、表皮以外に真皮の小血管内皮細胞、線維芽細胞に VZV 感染が認められた⁶⁾。ところで単純ヘルペスの場合は、基底膜に存在するヘパラン硫酸に HSV が吸着され、真皮にウイルス感染が波及しない。一

方、带状疱疹では、このバリアー機能が存在しないため、表皮で増殖した VZV が真皮に波及して、真皮の細胞に感染すると推察された。言い換えると、単純ヘルペスはびらんの深さまでの病変で、带状疱疹は潰瘍を形成する病変と言える。

3. 分子疫学

VZV の分子疫学は、主に水痘ワクチン株と野生株の異同判定を目的にしている。手法としては、VZV 感染細胞から VZV DNA を抽出し、制限酵素で切断したあと電気泳動し、ポリモルフィズムを比較することで株間の異同判定を行う⁷⁾。わが国に存在する VZV 株間での塩基配列の違いは 0.043% と推定されている。6 塩基あるいは 4 塩基を認識する制限酵素を 10 種類以上組み合わせても、VZV 株間では切断点変異が非常に少ない。実際には、VZV ゲノム上に存在する PstIN-K 断片間切断点変異や反復配列の R1, R2, R5 における反復回数の違いを指標にして株間の異同判定を行っている。しかし、R1 と R5 領域はわが国における優勢株とワクチン株のパターンが同じで、本方法では鑑別しにくい結果であった (Fig. 1)^{8,9)}。最近では、水痘ワクチン株で変異の集中する IE62 遺伝子領域を増幅したあとシーケンスして、株間の異同を判定する。

4. 抗ヘルペス薬

アシクロビルは VZV に対して殺菌的ではなく静菌的に作用する。VZV の IC₅₀ 1~2 µg/ml に対して、5 mg/kg 点滴 1 時間後の血中濃度 6~9 µg/ml である。両者を比較すると、アシクロビル濃度に 2 桁以上の違いがない。すなわち、正常な免疫能をもつ VZV 感染患者では、宿主の免疫が抗ヘルペス薬の作用を補いウイルスを排除していることになる。逆に、免疫能が低下した VZV 患者では、前述のごとく、真皮の細胞に残存したウイルスが再増殖する可能性がある。抗ヘルペス薬を投与しても痂皮周囲に水疱の再燃がみられる場合は免疫機能の低下を考える¹⁰⁾。

麻疹

麻疹の致死率は、先進国では 0.1% と低いと重視されていない。しかし、現在でも発展途上国では 25% であり、世界中の 5 歳未満の死亡者の 4% が麻疹である。

Pattern	Number of units		Number of strains	
	18-bp units	15-bp units		
Group 1				
A B B A B B A B B B A B A B A B	J1	6	10	12
A B B A B B A B B A B B A B A B A B	J2	7	12	2
A B B A B B A B B B A B A B A B A B	J3	7	11	2
A B B A B B A B B B A B A B	J4	5	9	6
A B B A B B A B B A B B A B A B	J5	6	11	2
Group 2				
A B B A B B A B B A B A B A B A B	J6	6	9	4
A B B A B B A B B A B B A B A B A B	J7	7	11	1
A B B A B B A B B A B B A B A B	J8	6	10	1
A B B A B B A B A B A B A B A B	J9	6	8	1

Fig. 1 Comparison of R1 structures in varicella-zoster virus strains.

A: 18 bp; B: 15 bp

The varicella vaccine strain has the J1 pattern.

麻疹ウイルス (measles virus: MV) はエンベロープをもつ1本の鎖RNAウイルスである。エンベロープに存在するH蛋白が細胞側のレセプターと結合する。MVレセプターに関しては、ワクチン株のレセプターがCD46で、野生株のレセプターがsignaling lymphocyte activation molecule (SLAM)であり、ワクチン株と野生株とで異なる。

麻疹の初期臨床像では、毛包一致性に小紅斑が出現する¹¹⁾。麻疹における紅斑は真皮の小血管と浸潤リンパ球へのウイルス感染によると考えられるが、毛包上皮と表皮にもMV感染が認められる。

正常皮膚を免疫染色した組織所見を検討したところ、毛包と表皮ではCD46の発現が認められたが、SLAMの発現は認められなかった¹¹⁾。上皮細胞にどのように感染するか疑問が残る結果であった。一方、H蛋白のアミノ酸置換(481番目)によりCD46の利用が可能になるとの報告もあるが、自然界で点変異が頻繁に生じるとは考えにくい。その後、nectin-4がMVの気道上皮細胞へのレセプターであると報告された。

伝染性軟属腫

伝染性軟属腫ウイルス (molluscum contagiosum virus: MCV) は約190 Kbpの2本鎖DNAを持つ大型ウイルスである。伝染性軟属腫の問題は、今でも*in vitro*でのウイルス培養に成功していないため、ウイルスの伝播などをウイルス学的に検証できない点である。

ウイルスは毛包漏斗上皮細胞の基底細胞に感染する。上皮上層に移行すると、細胞質内に好酸性の封入体が形成され、この中にウイルス粒子が存在する。また、上層部では細胞間の接着が消失して、ウイルス感染細胞が体外に排出される。

伝染性軟属腫患者の非病変部からMCVDNAの検出を

試み、同一個体内でのウイルスの伝播を検討した。また、伝染性軟属腫患者周囲の環境中にある器物やスイミングスクールでのビート板を媒介する伝播の可能性を検討した。すなわち、患児の通う保育園や診察室などの環境中にある生活用品やビート板からのウイルスDNAの検出を試みた。

結果は、1) スイミングスクールでのビート板を媒介する感染経路が証明された、2) 診察室での院内感染の可能性が示唆された、3) 幼児患者ではMCVが付着した生活用品に触れた手を媒介する伝播経路が推察された、4) 幼児患者では顔面に軟属腫がなくても高率にMCVが付着しており、前述の手を媒介する散布経路が推察された、5) 非病変部に付着したMCVは、患者自身の手以外に、下着の着衣脱衣などで全身に散布される可能性が考えられた¹²⁾。

ヒトパルボウイルス B19 感染症

ヒトパルボウイルス B19 (human parvovirus B19: B19) は、線状一本鎖DNAのエンベロープを欠く直径23nmの小型ウイルスである。

B19感染症では、カルジオリピン、rheumatoid factor (RF)、anti-nuclear antibody (ANA)、double-stranded DNA (ds-DNA)、SS-A、SS-Bなどの自己抗体を検出しやすい。また、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、補体の低下、糸球体腎炎、顔面の紅斑、関節痛を生じやすく、一見するとsystemic lupus erythematosus (SLE)に類似する。逆に、SLEの場合でB19抗体が偽陽性になる場合があり、診断に苦慮する時がある。

B19の典型疹は伝染性紅斑であるが、成人では発疹を認めずに眼瞼結膜充血のみの症例や¹³⁾、水銀皮膚炎様発疹¹⁴⁾など非典型例を認める場合が多い。

B19の診断は、血清中のB19 immunoglobulin M (IgM) 抗体の検出、またはB19DNAの検出である。Polymerase

chain reaction (PCR) 法による B19DNA 増幅には 1 日を要した。しかし、われわれが設計した 4 種類のプライマーを用いた loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法では、1 時間で B19DNA を増幅できた¹⁵⁾。外来で患者を待たせている間に、ウイルス学的診断ができる利便性を持つ。

最後に、今日までご支援を賜ったすべての皆様に感謝を申し上げますとともに、これから医師になる学生の方のご発展を祈念して、最終講義といたします。

文 献

- 1) Umene K, Yoshida M: Genomic characterization of two predominant genotypes of herpes simplex virus type 1. *Arch Virol* **131**: 29-46, 1993
- 2) Yoshida M, Umene K: Close association of predominant genotype of herpes simplex virus type 1 with eczema herpeticum analyzed using restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction. *J Virol Methods* **109**: 11-16, 2003
- 3) Yoshida M: Herpetic pharyngitis with mammary and genital herpes due to sexual contact. *Acta Derm Venereol* **79**: 250, 1999
- 4) 吉田正己, 手塚 正: 水痘・帯状疱疹におけるウイルス特異抗原の検出とウイルス分離の比較. *皮膚* **31**: 177-181, 1989
- 5) 吉田正己: 水痘・帯状疱疹ウイルス感染症. *こどもの発疹のみかた: 急性発疹症へのアプローチ* (2 版) (日野治子編) p81-92. 中外医学社, 東京, 2006
- 6) 吉田正己, 手塚 正: 水痘・帯状疱疹における真皮の細胞に形成される Cowdry A 型封入体の発生病理. *西日皮* **49**: 74-78, 1987
- 7) 吉田正己: 疫学— α ヘルペスウイルス感染症の分子疫学. *日臨* **58**: 838-843, 2000
- 8) Yoshida M, Tamura T, Hiruma M: Analysis of strain variation of R1 repeated structure in varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction. *J Med Virol* **58**: 76-78, 1999
- 9) Yoshida M, Tamura T: An analytical method for R5 repeated structure in varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction. *J Virol Methods* **80**: 213-215, 1999
- 10) 吉田正己, 寺内小枝子, 手塚 正, ほか: 免疫不全を伴う高齢者に発症した水痘. *皮膚臨床* **29**: 945-949, 1987
- 11) Yoshida M, Yamada Y, Kawahara K, et al: Development of follicular rash in measles. *Br J Dermatol* **153**: 1226-1228, 2005
- 12) 河原亜紀子: 伝染性軟属腫の疫学的研究—自家接種と日常生活用品を媒介する伝播経路に関する検討. *東邦医会誌* **51**: 222-230, 2004
- 13) Yoshida M, Tezuka T: Conjunctivitis caused by human parvovirus B19 infection. *Ophthalmologica* **208**: 161-162, 1994
- 14) Yamada Y, Iwasa A, Kuroki M, et al: Human parvovirus B19 infection showing follicular purpuric papules with a baboon syndrome-like distribution. *Br J Dermatol* **150**: 788-789, 2004
- 15) Yamada Y, Itoh M, Yoshida M: Sensitive and rapid diagnosis of human parvovirus B19 infection by loop-mediated isothermal amplification. *Br J Dermatol* **155**: 50-55, 2006

Viral Infection of the Skin

Masami Yoshida

Professor, Department of Dermatology (Sakura), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: The remarkable development of molecular biology occurred between 1970 and 1980. At that time, the driving force for molecular biology was virology, as viruses basically consist of nucleic acids. Innovative pathologic techniques were developed, such as the use of monoclonal antibodies and the enzyme-labeled antibody method. Using these techniques, we have studied a variety of viral skin diseases. We utilized a restriction fragment length polymorphism (RFLP) method to classify the genotype of the herpes simplex virus and found the predominant genotype in Kaposi's varicelliform eruption. RFLP-PCR was used to differentiate the wild strain from the vaccine strain of varicella-zoster virus. Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) is a receptor of the wild measles virus strain. Although the site of infection of the measles virus is the follicular epithelium and epidermis, SLAM has not been observed there. Molluscum contagiosum is a globally recognized childhood disease, and the DNA of this virus was detected in the immediate environment of children. Erythema infectiosum is a typical clinical feature of parvovirus B19 infection; however, many adults show the atypical patterns. Therefore, we developed a new viral DNA amplification method called loop-mediated isothermal amplification (LAMP).

J Med Soc Toho 60 (3): 154-158, 2013

KEYWORDS: herpes simplex, herpes zoster, measles, molluscum contagiosum, human parvovirus B19 infection