

## ヒトサイトメガロウイルスとその感染症

山田理恵\*, 定成秀貴\*, 松原京子\*,  
村山次哉\*

### Human Cytomegalovirus infection

Rie Yamada \*, Hidetaka Sadanari \*, Keiko Matsubara \*,  
Tsugiyu Murayama \*

*Received November 9, 2006*

#### Abstract

The present review describes the human cytomegalovirus (HCMV) infection and HCMV-infectious diseases. HCMV is one of the eight herpesviruses known to infect human. It is a widespread human pathogen that has a minor clinical impact on healthy individuals, but causes various organ diseases in immunosuppressed patients and neural damage in fetuses infected *in utero* and HCMV remains present as a lifelong infection. However, HCMV is frequently activated in immunocompromised individuals such as AIDS patients or organ transplants, thereby causing severe morbidity and eventual mortality. Symptomatic HCMV infection has been treated successfully with ganciclovir (GCV), but the appearance of GCV-resistant viruses is a current problem in the treatment of immunocompromised patients with HCMV infection. Therefore, new or alternative efficacious anti-HCMV agents need to be developed.

In this review, we described the features of HCMV virology, symptomatic HCMV infection, and anti-HCMV agents.

#### 1. はじめに

我々の研究室では、ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus ; HCMV) 感染症発症機構の解析および新規の治療薬の検索・開発を主な研究テーマとしている。HCMVは、広くヒトの間に存在するウイルスであるが、場合によっては重篤な感染症を起こす典型的な日和見病原体であり、特に臓器移植患者では最も警戒すべきウイルスの一つである。このような易感染性宿主のHCMV感染症には長期にわたる抗HCMV薬の投与が必要であるが、現在、薬

---

\*薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

物耐性株の出現が問題になっている。HCMV の性状およびHCMV 感染症について概説する。

## 2. サイトメガロウイルスとは

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) は、ヘルペスウイルス科の中で  $\beta$ -ヘルペスウイルス亜科に属する。ヘルペスウイルス科に属するウイルスは物理学的性状、遺伝学的性状、さらに宿主域や潜伏感染する細胞などの生物学的性状により、アルファ ( $\alpha$ )、ベータ ( $\beta$ )、ガンマ ( $\gamma$ ) の3つの亜科に分類される (Table 1)。

$\alpha$ -ヘルペスウイルス亜科は、皮膚粘膜の上皮細胞に感染し、神経節に潜伏感染する事が知られ、歯肉口内炎、口唇ヘルペス、角膜ヘルペスやヘルペス脳炎の原因ウイルスである単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、精器ヘルペスを起こす単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)、初感染で水痘を起こし、潜伏感染後神経節から再活性化して帯状疱疹を起こす水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) よりなる<sup>1)</sup>。

$\beta$ -ヘルペスウイルス亜科は、Tリンパ球や単球、マクロファージ系の細胞あるいは唾液腺に潜伏感染するウイルス<sup>2,3,4)</sup> で、サイトメガロウイルスのほか、乳児の突発性発疹の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6型、7型 (HHV-6, HHV-7) よりなる。

$\gamma$ -ヘルペスウイルス亜科は、Bリンパ球に感染し、それぞれの感染細胞を不死化し、リンパ組織に潜伏するウイルスで、伝染性単核症を起こしパーキットリンパ腫や上咽頭癌などのヒトの腫瘍との関連が深いEpstein-Barr Virus (EBV) や、エイズ患者に見られるカポジ肉腫などを起こすヒトヘルペスウイルス8型 (HHV-8) よりなる<sup>5)</sup>。

Table 1 ヒトのヘルペスウイルス科とその疾患

亜科	ウイルス	健康な宿主		易感染性宿主
		初感染	再発	
$\alpha$ -ヘルペスウイルス	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)	歯肉口内炎	口唇ヘルペス 角膜ヘルペス ヘルペス脳炎	全身性感染 ヘルペス脳炎
	単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2)	精器ヘルペス	精器ヘルペス	全身性感染
	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)	水痘	帯状疱疹	汎発性帯状疱疹 肺炎
$\beta$ -ヘルペスウイルス	ヒトサイトメガロウイルス (HCMV)	不顕性感染 サイトメガロウイルス 単核症		巨細胞封入体症
	ヒトサイトメガロウイルス6型 (HHV-6) ヒトサイトメガロウイルス7型 (HHV-7)	突発性発疹 突発性発疹		リンパ球に感染 リンパ球に感染
$\gamma$ -ヘルペスウイルス	Epstein-Barr Virus (EBV)	不顕性感染 伝染性単核症		パーキットリンパ種 上咽頭癌
	ヒトサイトメガロウイルス8型 (HHV-8)	不明		カポジ肉腫

HCMVは、日本人成人では、約90%のヒトが感染しているが、正常な(健康な)宿主が発症することはまれであり、通常は不顕性感染として経過し、生涯体の中に潜伏感染(ウイルスゲノムは存在するが、感染性ウイルスは産生されない状態)している。しかし、臓器移植患者、後天性免疫不全症候群患者などの易感染性宿主では、肺炎・消化管潰瘍・網膜炎・脳炎などの、

場合によっては死に至る重篤なHCMV感染症を引き起こす、典型的な日和見病原体として注目されているウイルスである。

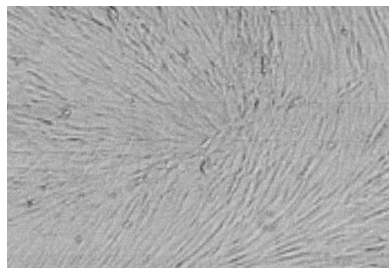
### 3. ウイルス構造

HCMVの完全なウイルス粒子は、直径180nmのエンベロープ（外膜）とテグメントをもつ、235kbpの長さの2本鎖直鎖状DNAを含むヌcleoカプシドである。エンベロープは脂質や糖たんぱく質からなり、主要な糖たんぱく質であるgB（UL55）は、HCMVの細胞への侵入、細胞間の伝播、細胞の融合に重要な役割を果たしている。このgBに対する抗体は、ウイルスを失活させる中和抗体であり、ヒト血清中の中和活性を示す抗体の大半はgBに対する抗体であることがわかっている<sup>6)</sup>。

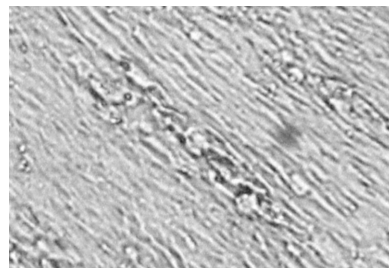
### 4. ウイルスの感染，病理発症

HCMV感染は、胎盤、産道および母乳を介する垂直伝播、あるいは唾液、尿、精液、血液、移植臓器を介する水平伝播によって起こり、その大部分は不顕性に終わる。

体内では、広い臓器親和性を示し、各種の臓器、組織、細胞を標的として感染・増殖するが、培養細胞における増殖はヒト繊維芽細胞でのみ増殖する。増殖したウイルスは細胞外へ遊離し難く、細胞間で広がる傾向があり巣状の特徴的な細胞変性（Cytopathic Effect；CPE）を起こす（Fig.1）。



正常ヒト胎児肺繊維芽細胞（HEL）



HCMV感染ヒト胎児肺繊維芽細胞の  
巣状CPE

Fig.1 HCMV感染による細胞変性効果

未感染の妊婦に初感染が起こると、ウイルス血症を起こし、経胎盤的に胎児に感染し先天性巨細胞封入体症を起こす場合がある。患児には低出生体重、肝脾腫、黄疸、出血斑、貧血などがみられるほか、中枢神経が侵され、小頭症、脳内石灰化、網膜炎などを認め、後に知能発育障害をきたす。このような患児は、出生直後から尿中にウイルスを排泄し、また、子宮内感染であるので、臍帯血中にHCMV特異的なIgM抗体が検出される。

既感染の妊婦でもまれに再活性化したHCMVにより経胎盤感染を起こすが、移行抗体のため新生児はほとんど発症しない。また、産道や母乳を介する垂直感染が起こるが、同様に母親

からの移行抗体があるので新生児は発症することなく、臍帯血中にもHCMV特異的なIgM抗体は検出されず、尿中へのウイルスの排泄も生後1ヶ月後より始まる。

初感染後、ウイルスは体内に潜伏し、エイズ、臓器移植、腫瘍、自己免疫疾患などの易感染性宿主では再活性化して内因性感染を起こす。

HCMVの再活性化による発症病理には二つの機序が関与していると考えられている。一つはHCMV感染による直接的な細胞破壊に基づくもので、網膜炎、脳炎、消化性潰瘍などがあり、エイズ患者などにおけるHCMV感染症はこの機序による。もう一つは、HCMV感染細胞に対する免疫病理学的機序で組織の障害をきたすもので、HCMV単核症や骨髄移植患者での間質性肺炎がこれによるものと考えられる。エイズ患者では、その約30～40%にHCMV網膜炎や脳炎が起こり、無治療だと失明または死亡に至る事もある。

## 5. 臓器移植とHCMV感染症

移植患者にHCMV感染症が起こると（レシピエントの40～80%にHCMV感染症がおこるとの報告もある）移植臓器の生存自体も悪く、拒絶反応以外の腎臓の糸球体腎炎、肝臓の胆管硬化症、および心臓のアテローム性動脈硬化症などにより臓器がダメージを受けることが報告されている。これら臓器移植患者でのHCMV感染症の危険因子として、

- ① ドナー、及びレシピエントがHCMVに対する抗体を持つか否か、
- ② 使用する免疫抑制剤の種類は何か、
- ③ 移植した臓器の由来（生体なのか、または死体か）、
- ④ HLA（組織適合抗原）適合性はどの程度か、
- ⑤ 輸血の種類と頻度、

などがあげられている。

①については、ドナーがHCMVに対する抗体を所有しているか否かで感染発症率が異なることが報告されている。ドナーおよびレシピエントが共に抗体陰性の場合、HCMV感染症の発症頻度は最も低く0～20%であり、この場合の感染源は手術に伴う輸血によることが多い。ドナーが抗体陽性でレシピエントが抗体陰性の場合に、HCMV感染症が起こる危険性が最も高く、90～100%の高率で発症し、肺炎などの重篤な病態を示す割合が高い。ドナーが抗体陰性でレシピエントが抗体陽性の場合、両者ともに陽性の場合に比較してHCMV感染症の頻度は低く、重篤な病態を示すこともあまりない。レシピエントのHCMV感染症の感染源には、移植臓器もしくは輸血由来のHCMVによる外因感染と、レシピエント自身に潜伏感染していたHCMVの再活性化による内因感染とがある。レシピエントのHCMV感染がそのどちらに由来するのか（ドナー由来の外因感染か、レシピエント由来の内因感染か）を調べるために、一人のドナーから腎移植を受けた二人のレシピエントよりHCMVを分離し、そのDNAの制限酵素切断パターン解析を行った報告がある<sup>7)</sup>。その結果、レシピエントの抗体の有無にかかわらず、ドナー由来の外因感染によるHCMV株の排出がほとんどであった。移植患者におけるHCMV感染症は、移植臓器を感染源とする外因感染によるものが多いと考えられる。

②については、免疫抑制剤を使用している場合において、免疫細胞、特にTリンパ球の細胞障害を引き起こすような抗CD3抗体や、高濃度のステロイド剤の使用がHCMV感染症発症の

危険因子と考えられている。

さらに、移植臓器が死体由来の場合、生体由来の場合よりHCMV感染症の頻度が高い、またHLA（組織適合抗原）適合性の程度も（HCMVの再活性化が免疫低下と同種免疫反応を伴う場合が多いことから）HCMV感染症の頻度に大きな影響がある。

輸血の頻度およびどのような血液を輸血に使用するのも、大きく感染症の頻度に影響する。このため、HCMVの感染源と考えられる白血球をフィルターで除去して輸血を行うことでHCMV感染症の頻度を軽減できる<sup>8)</sup>。

## 6. HCMVの潜伏感染

前項に示したように、HCMV抗体陰性のレシピエントに抗体陽性のドナーから臓器移植、あるいは輸血を行うとレシピエントが抗体陽性となり、HCMV感染症が多発する。また白血球を除去して輸血を行うことによりHCMV感染症の頻度が下がること、末梢血単球でHCMV DNAが検出される、などから血液系組織・細胞で潜伏感染もしくは持続感染することが以前から示唆されていた。現在HCMVは、骨髄あるいは胎生肝由来の顆粒球・単球前駆体細胞に潜伏感染を起こしうることがわかっている<sup>9)</sup>。その細胞は、CD14、CD15、CD33陽性であり、HCMVゲノムの発現はウイルスDNAの前初期遺伝子（Immediate-early；IE）の転写段階で抑制されているため転写産物は検出できるが、ウイルス蛋白質や感染性ウイルス粒子は検出できない。

## 7. HCMV感染者における免疫

健康な宿主では、通常HCMVは生涯からだの中に存在し発症しないが、これはHCMV感染者において細胞性免疫が主体となる感染防御免疫機構が働いているためであることが次の臨床的観察から報告されている。

- ① 臓器移植患者にHCMV特異的CD8Tリンパ球を輸注することにより、移植後のHCMV感染症の頻度が低下する<sup>10)</sup>。
- ② 子宮内感染児は、HCMVに対するTリンパ球の増殖反応が生後数年間低下し、その期間は尿中にHCMVを排出し続けるが、Tリンパ球の増殖反応の回復に従い、尿中ウイルスの排出が止まる<sup>11)</sup>。
- ③ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者は、CD4Tリンパ球数が50個/mm<sup>3</sup>以下に減少すると、きわめて重篤なHCMV感染症を合併するようになる<sup>12)</sup>。

一方、中和抗体を主体とする液性免疫は、既感染の妊婦からの移行抗体により再活性化したHCMVによる経胎盤感染や経産道・経母乳感染において新生児がほとんど発症しないことから、少なくとも発症を阻止する働きがあると考えられる。

## 8. 予防、治療

予防に関しては、ワクチンが開発中であるが現在のところ安全で有効なワクチンはない。

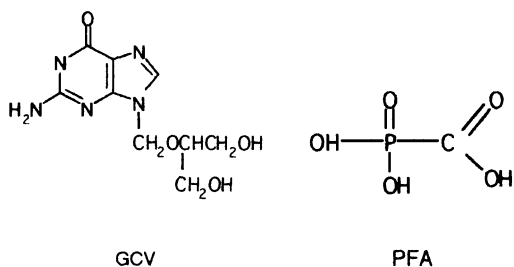


Fig.2 現在使用されている抗HCMV薬と構造

従って、有効な予防法はない。

治療法としては、現在、抗サイトメガロウイルス剤ガンシクロビル (Ganciclovir; GCV)、ホスカルネット (foscarnet; PFA)、シドフォビル (cidofovir; CDV) があるが、日本ではGCVとPFAの使用が認められている。

GCVは、ウイルス遺伝子UL97にコードされるリン酸基転移酵素によりリン酸化を受け、一リン酸化体となる。その後、宿主細胞のリン酸化酵素により三リン酸となり、ウイルスのDNAポリメラーゼの働きを抑制することによりウイルスDNAの合成を阻害する。PFAはピロリン酸の類似体で直接ウイルスDNAポリメラーゼに作用してその活性を抑制する。CDVは一リン酸体であるので、宿主細胞のリン酸化酵素により三リン酸となり、GCV同様にウイルスDNAポリメラーゼの働きを抑制するが、日本ではまだ使用が許可されていない。

いずれの薬物も、易感染性宿主では長期にわたる投与を必要とする場合が多く、耐性ウイルスが出現しやすいことが問題になっている。HCMV感染症を併発したエイズ患者にGCVを3ヶ月投与すると、約7～8%に耐性ウイルスが出現しているとの報告もある<sup>13)</sup>。耐性ウイルスは、UL97のリン酸基転移酵素遺伝子（これがいちばん多い）、DNAポリメラーゼ、あるいは両方の遺伝子に変異を持つことがわかっている。

## 9. 最後に

今後、移植患者やエイズ患者の増加に伴いHCMV感染症患者の増加が予想される。このような易感染性宿主におけるHCMV感染症は長期にわたりガンシクロビルの投与を必要とするため、耐性株が出現しやすい。このため、このような耐性株の迅速な検出方法の開発が必要であり、作用機序の異なる新規の抗HCMV剤の早急な開発が求められている。

### 参考文献

- 1) Whitley R. J., Roizman B., *Lancet*, **357**, 1513-1518 (2001)
- 2) Frenkel N., Wyatt L.S., *Developmental Biology Standards*, **76**, 259-265 (1992)
- 3) Zhuravskaya T., Maciejewski J. P., Netski D.M., Bruening E., Mackintosh F. R., St Jeor S., *Blood*, **90**, 2482-2491 (1997)
- 4) Black L., W. Pellet P. E., *Review of Medical Virology*, **9**, 245-262 (1999)
- 5) Ensoli B., Sturzl M., Monini P., *Advances in Cancer Review*, **81**, 161-299 (2001)



- 6) Britt W.J., Alford C.A., Cytomegalovirus Field's Virology (3rd ed.). (eds. Field B.N., Knipe D.M., Howley P.M. et al), Lippincott-Raven, Philadelphia, 2493-2523 (1996)
- 7) Grundy J.E., Lui S.F., Super M., Berry N.J., Sweny P., Fernando O.N., Moorhead J., Griffiths P.D., Lancet, **16** (8603), 132-135 (1998)
- 8) Bowden R.A., Slichter S.J., Sayers M.H., Mori M., Cays M.J., Meyers J.D., Blood, **78**, 246-250 (1991)
- 9) Kondo K., Kaneshima H., Mocarski E.S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**, 11879-11883 (1994)
- 10) Riddell S.R., Gilbert M.J., Li C.R., Walter B.A., Greenberg P.D., Multidisciplinary Approach to Understanding Cytomegalovirus Disease (eds. Michelson S., Plotkin S.A.), Elsevier Science, Amsterdam, 155-164 (1993)
- 11) Pass R.F., Stagno S., Britt W.J., Alford C.A., J. Infect. Dis., **148**, 953-961 (1983)
- 12) Munoz A., Schragger L.K., Bacellar H., Speizer I., Vermund S.H., Detels R., Saah A.J., Kingsley L.A., Semnara D., Phair J.P., Amer. J. Epidemiol., **137**, 423-438 (1993)
- 13) Drew W.L., Miner R.C., Busch D.F., Follansbee S.E., Gullett J., Mehalko S.G., Gordon S.M., Owen W.F. Jr, Matthews T.R., Buhles W.C., J. Infect. Dis., **163**, 716-719 (1991)