

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20293

研究課題名(和文) CIHHV-6感染者におけるぶどう膜炎発生の割合とその特徴について

研究課題名(英文) Characteristics and prevalence of uveitis in CIHHV-6 patients

研究代表者

吉川 匡宣 (Yoshikawa, Tadanobu)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20632764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 800,000円

研究成果の概要(和文)：ヘルペス性眼疾患が疑われる患者に対して前房水採取し、ヘルペスマルチプレックスPCRを行った。症例は27例27眼、平均年齢は63.1歳であった。原疾患は虹彩炎12眼、ぶどう膜炎6眼、眼内炎1眼、サイトメガロウイルス網膜症1眼、急性網膜壊死4眼、続発緑内障2眼、ヘルペス性角膜炎1眼であった。PCRの結果はCytomegalovirus 陽性4眼、Herpes simplex virus-1 陽性2眼、Varicella Zoster virus 陽性2眼、Epstein-Barr Virus 陽性1眼、陰性18眼であった。HHV 6型は検出されずCIHHV-6によるぶどう膜炎の頻度は不明であった。

研究成果の概要(英文)：Multiplex PCR for herpes virus was performed in 27 eyes of 27 patients suspected herpes virus associated disease. The mean \pm standard deviation age of the patients was 63.1 ± 14.5 years. Of the 27 eyes, 12 eyes had iritis, 6 eyes had uveitis, 1 eye had endophthalmitis, 1 eye had cytomegalovirus retinopathy, 4 eyes had acute retinal necrosis, 2 eyes had secondary glaucoma, and 1 eye had herpetic keratitis. Multiplex PCR for herpes virus demonstrated that 4 eyes were cytomegalovirus positive, 2 eyes were herpes simplex virus-1 positive, 2 eyes were varicella zoster virus positive, 1 eye was Epstein-Barr virus positive, and 18 eyes were negative. None of the eyes had human herpes virus-6. Thus prevalence of uveitis with CIHHV-6 and characteristics of CIHHV-6 was unclear.

研究分野：眼科

キーワード：ぶどう膜炎

1. 研究開始当初の背景

ヘルペスウイルスは現在 8 種類が知られており、生物学的性状に基づき、
の 3 種類の亜科に分類されている。ヘルペスウイルス 6 型 (human herpesvirus 6; HHV-6) は ヘルペスウイルス亜科に属し、塩基配列の違いから HHV-6A と HHV-6B の 2 つのバリエーションに分類される。HHV-6B は突発性発疹の原因ウイルスで、乳幼児期にほとんどの小児に初感染し、その後単球・マクロファージ系細胞、唾液腺上皮、中枢神経系に潜伏感染する。臓器移植などの宿主の免疫不全状態で再活性化し、脳炎・肝炎などの疾患を引き起こすことが知られている。HHV-6 は免疫系細胞に潜伏感染することから不顕性に感染することもあり、検出が困難なこともあって HHV-6 に関連する眼疾患の報告は少ない¹⁻⁵⁾。HHV-6 の先天感染様式として母体での再活性化をとまなう経胎盤感染と HHV-6 ゲノムがヒト染色体へインテグレートされ、胚細胞を通じて子へと垂直感染する Chromosomally integrated HHV-6 (CIHHV-6) が挙げられる。CIHHV-6 は、HHV-6 ゲノムがヒト染色体へインテグレートされる先天感染経路を持つ。1993 年に Luppi ら⁶⁾が CIHHV-6 について初めて記述し、3 名の患者の末梢血単核球のゲノム中に HHV-6 ゲノムが取り込まれていることを報告した。CIHHV-6 は染色体 (テロメア領域) にインテグレートされるだけで通常、複製能はないと考えられてきたが、2010 年 Arbuckle ら⁷⁾は、in vitro の実験でインテグレートされた HHV-6A にウイルス複製能があることを示した。しかし現在のところ、ヒトの体内で HHV-6 が再活性化し複製が行われたとする報告はない。本疾患の診断は定量的 real time polymerase chain reaction (PCR) を使用する。CIHHV-6 の患者は、後天的感染とは異なり、すべての体細胞に HHV-6 DNA が取り込まれているため、血中から 10⁶copies/ml 以上の HHV-6 DNA が検出されること、HHV-6 は毛包に潜伏感染しないことから、毛包細胞から HHV-6 DNA が検出されること、FISH 法で HHV-6 DNA がテロメア領域に存在することの条件がそろえば可能である⁸⁾。現在までに、眼科領域で HHV-6 に関連したぶどう膜炎の報告は少数だが、各症例で HHV-6 DNA が高コピー数で検出されている。しかし、CIHHV-6 と眼疾患についての関連は未知であるため、あくまで、活動性 HHV-6 感染に関連して発生したぶどう膜炎と結論されている。同じヘルペスウイルス族の Herpes simplex virus (HSV), Varicella Zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) はぶどう膜炎を惹起し、特に急性網膜壊死と言われる破壊的なぶどう膜炎を生ずるため、HHV-6 も何らかのぶどう膜炎症状

を起こすことは想像に難くない。それゆえ本研究では HHV-6、CIHHV-6 感染者におけるぶどう膜炎発生の割合と機序を検索する。

2. 研究の目的

本研究では眼炎症性疾患患者において、HHV-6 陽性頻度がどの程度なのか、また未だに明らかになっていない CIHHV-6 と眼疾患との関係を分子生物学的手法で明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

ヘルペス感染が疑われる眼炎症性疾患患者に対して前房水採取への同意を取得。その後、前房水を約 0.1ml 採取しヘルペスマルチプレックス PCR を行う。前房水採取方法はイソジンで眼瞼皮膚を消毒後、局所麻酔下で 26 ゲージ針を用いて前房水を採取した。ヘルペスマルチプレックス PCR で HHV-6 陽性が確認された対象者に対して血液サンプルもしくは毛包を採取し fluorescence in situ hybridization (FISH) 法もしくは HHV-6 DNA の検出で CIHHV-6 の確定診断を行う。CIHHV-6 の確定診断ができた対象者の前眼部所見・眼底所見・蛍光眼底造影検査所見・血液検査所見の特徴を分析し、分子生物学的検討で得られた各所見と臨床的所見の同一性を検討して、所見別にグループ分けし、CIHHV-6 の遺伝子検出コピー数と各検査データとの相関を統計学的に検討する。

4. 研究成果

対象症例は 27 例 27 眼 (男性 12 例、女性 15 例)、年齢は平均 63.1 ± 14.5 歳 (34 歳から 85 歳)、全例片眼のみであった。原疾患は虹彩炎 12 眼、ぶどう膜炎 6 眼、眼内炎 1 眼、サイトメガロウイルス網膜炎 1 眼、急性網膜壊死 4 眼、続発緑内障 2 眼、ヘルペス性角膜炎 1 眼であった (表 1)。

症例	27 例 27 眼
性別	男性 12 例 女性 15 例
年齢	平均 63.1 ± 14.5 歳 34 歳から 85 歳
原疾患	虹彩炎 12 眼 ぶどう膜炎 6 眼 眼内炎 1 眼 急性網膜壊死 4 眼 続発緑内障 2 眼

表 1 対象症例の特徴

ヘルペスマルチプレックス PCR の結果は

Cytomegalovirus (CMV)陽性4眼(サイトメガロウイルス網膜炎1眼、サイトメガロウイルス虹彩炎3眼)、Herpes simplex virus-1(HSV-1)陽性2眼(ヘルペス性虹彩炎1眼、急性網膜壊死1眼)、Varicella Zoster virus(VZV)陽性2眼(急性網膜壊死2眼)、Epstein-Barr Virus (EBV)陽性1眼(ぶどう膜炎1眼)陰性18眼であった(図1)。本研究の目的であったヘルペスウイルス6型は検出されなかった。したがって1例も CIHHV-6 の確定診断をつけるに至らず研究目的である CIHHV-6 感染者におけるぶどう膜炎の割合は不明であった。

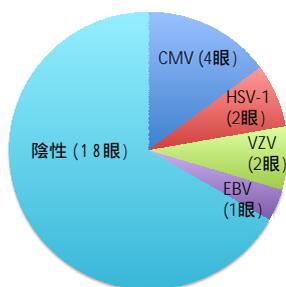


図1

通常、健常人では HHV-6 陽性率は低く、健常人の眼内炎症性疾患患者のうち HHV-6 陽性は 0.7%から 2%と報告されている。また Sugita らは HHV-6 陽性の眼炎症性疾患のウイルス学的な検討を行っている⁹⁾。眼炎症性疾患の硝子体液・前房水を採取したところ、ぶどう膜炎もしくは眼内炎患者 350 例のうち 7 例(2%)、角膜炎性疾患 65 例のうち 1 例(1.5%)で HHV-6 DNA が陽性(HHV-6A 2 例、HHV-6B 6 例)であったとしている⁹⁾。以上からヘルペス感染が疑われる眼炎症性疾患の患者を対象にした今回の研究結果からも HHV-6 陽性患者の頻度は低いことが予測され、今後は症例数をさらに増やして検討する必要があると考えられた。

ヘルペスウイルス属による眼疾患はヘルペス性虹彩毛様体炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎・角膜内皮炎としてよく知られている。しかしながら HHV-6 に関連した眼疾患の報告は少なく¹⁻⁵⁾、その臨床像の詳細はいまだ未解明である。また CIHHV-6 は認知度が低いため、血中の HHV-6DNA が高コピー数であった場合に不要なウイルス治療がなされる事がある。HHV-6・CIHHV-6 と眼疾患についての知見は発展途上であり今後のさらなる研究が期待される。

参考文献

1) Ogata N, et al. Human herpesvirus 6-associated uveitis with optic neuritis

diagnosed by multiplex PCR. Jpn J Ophthalmol 2010;55:502-5.

2) Oberacher-Velten IM, et al. Bilateral optic neuropathy and unilateral tonic pupil associated with acute human herpesvirus 6 infection: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:175-7.

3) Sugita S, et al. Identification of human herpesvirus 6 in a patient with severe unilateral panuveitis. Arch Ophthalmol. 2007;125:1426-7.

4) Maslin J, et al. Acute bilateral uveitis associated with an active human herpesvirus-6 infection. J Infect. 2007;54:237-40.

5) Malamos P, et al. Human herpes virus-6 as a cause of recurrent posterior uveitis in a HIV-positive patient. Retin Cases Brief Rep. 2013;7:131-3.

6) Luppi M, et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. J Med Virol. 1993;40 : 44- 52.

7) Arbuckle JH, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:5563-8.

8) Pellett PE, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev Med Virol. 2012;22:144-55.

9) Sugita S, et al. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:4692-8.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

1 吉川 匡宣. ヘルペスウイルス 6 型と眼疾患 アレルギーの臨床、査読なし、36 巻 8 号 776-779

2. Miyata K, Yoshikawa T, et al. Cataract Surgery and Visual Acuity in Elderly Japanese: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. Biores Open Access. 2017 in press

3. Yoshikawa T, Takahashi K. Long-term outcomes of intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma. Clin Ophthalmol. 2015; 9:429-437.

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉川 匡宣 (Yoshikawa Tadanobu)

奈良県立医科大学 眼科学講座・助教
研究者番号：20632764

(2)研究分担者
該当なし ()

研究者番号：

(3)連携研究者
該当なし ()

研究者番号：

(4)研究協力者
該当なし ()