

『ヘルペス・帯状疱疹の病態と治療の最前線 ～抗ウイルス薬アメナメビルへの期待～』

単純疱疹は我々皮膚科医が診る最も患者数の多い皮膚感染症であり、帯状疱疹患者数は水痘ワクチン接種の定期接種化導入によって近年増加傾向にある。単純疱疹および帯状疱疹における宿主免疫機構は非常に複雑であるが、ともに自然免疫 (Innate immunity)、内因性免疫 (Intrinsic immunity)、獲得免疫 (Adaptive immunity) の三つの免疫システムによってウイルスの複製・増殖が制御されるとともにウイルス感染細胞が効率的に排除される。

ヘルペスウイルスが経表皮的あるいは知覚神経を伝って皮膚に侵入すると、Step1 として自然免疫システムが作動して、自然免疫細胞群によるウイルス認識と初期応答がおこる。自然免疫は生まれながらに備わっているパターン認識受容体によってウイルスを感知して初期免疫応答を惹起するシステムで、主に自然免疫細胞群 (innate immune cell) からの I 型 IFN などの innate cytokine の産生を促す。最近の研究で、自然免疫細胞群によるウイルス認識と初期応答のメカニズムがさらに詳細に明らかになってきている。次に Step2 として、真皮樹状細胞やランゲルハンス細胞がウイルス抗原を取り込みリンパ節へ遊走し、Step3 として、これら樹状細胞群の抗原提示によりウイルス特異的な CTL とヘルパー T 細胞の分化・増殖がおこり、ヘルパー T 細胞はさらに CTL の活性化と B 細胞の抗体産生を促す。この獲得免疫では特に皮膚に常在する Skin-resident memory T cells (T<sub>RM</sub>) が重要な役割を果たす。一方、生まれながらに備わっている内因性免疫はこれらすべてのステップにおいて Sp100 や ATRX などの種々の宿主抑制性因子 (restriction factors) によってヘルペスウイルスの複製を抑制する。

単純疱疹の第一選択となる治療は抗ヘルペスウイルス薬の内服であり、バラシクロビル塩酸塩 (ACV) あるいはファムシクロビル (PCV) を通常 5 日間投与する。単純疱疹では治療しなくても前述の 3 つの免疫システムにより病変部ウイルス量が発症 72 時間以降急激に減少することから、抗ウイルス薬の早期投与が治療のポイントとなる。ACV/PCV 両者の特性をひと言で言うならば、PCV は HSV 感染細胞内の 3 リン酸化体濃度が ACV の約 300 倍、半減期も約 33 倍と長いことから:「量」、一方 ACV は DNA pol の働き阻害に必要な濃度が PCV の約 1/200 であることから:「質」といえるが、マウスを用いた *in vivo* 皮膚 HSV 感染抑制実験では PCV の顕著な優位性が示されている。また、最近 PCV を一日間のみ内服する新たな治療 (one-day antiviral treatment) が用法追加となった (ファムビル錠: 1 回 4 錠、1 日 2 回、1 日間)。なぜ PCV だけ one-day treatment で十分なのか、PCV の特性を踏まえて one-day treatment の有用性や問題点についても考えてみたい。

帯状疱疹患者数は水痘ワクチン接種の義務化によって近年増加傾向にあることが最近明らかになった。帯状疱疹における宿主免疫機構は複雑で、やはり前述の 3 つの免疫システムが重要であるが、とりわけ VZV 特異的 CTL が中心的な役割を果たし、液性免疫 (抗体産生) はその発症に直接関与しないことが知られている。また、特に問題となる合併症は帯状疱疹後神経痛であるが、最近アロディニアのメカニズムが解明されつつあり、VZV による末梢神経障害は 脳内アストロサイトからの トロンボスポンジン放出を促し、トロンボスポンジンは触覚/痛覚神経シナプス再編を誘導するため両神経回路の混線が起こることが明らかになった。また、ガバペンチンやプレガバリン (リリカ) が トロンボスポンジン受容体を阻害することも明らかになり、これらの薬剤の新規作用機序として注目されている。

新規帯状疱疹治療薬であるアメナリーフ錠 (アメナメビル) は、日本発のヘリカーゼ・プライマー

ゼ阻害薬であり、その新規作用機序（二本鎖 DNA 開裂と RNA プライマーの合成抑制）やその抗ウイルス活性の高さ（ACV に比べ約 50 倍の抗 VZV 活性）、1 日 1 回投与で 1 日 3 回の類薬との非劣性であること、CLcr に基づく用量調節の必要がない（糞便中排泄なので急性期疼痛に対して NSAIDs が使える）ことなどから、帯状疱疹に対する新たな治療薬として期待されている。世界初の 1 日 1 回内服の抗 VZV 薬が登場したが、その内服は朝、昼、夜のいつがベストなのであるだろうか？一昨年ノーベル生理学・医学賞を受賞した「体内時計を制御する分子メカニズム」と VZV 複製の概日リズムの関連から、最も有効な内服のタイミングについても考えてみたい。