



ウイルス感染の化学療法 1

- 天然痘とヘルペス -

<https://l-hospitalier.github.io>

2021.1

感染対策の基礎知識

#274

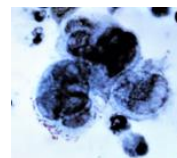
【ウイルス感染】の対策はワクチンが主でウイルスは宿主細胞蛋白合成系を乗っ取るため標的となる差異が少なく、抗ウイルス薬は十分な成果を上げていない(#92 参照)。ウイルス感染の細胞レベルでの観察は水疱内容を擦過採取、染色検鏡する**ツアंक試験**。ウイルスが宿主細胞に起こす**細胞変性効果 cytoplasmic effect, CPE**を見るので簡便だが情報量は多くなく特異性もない。人類最大の脅威であった痘瘡(天然痘 small pox, variola)は1798年 E Jenner (英)の種痘¹で制御可能となり200年後の1980年 WHO は天然痘撲滅宣言。種痘は牛痘(cowpox)とされたが、現在では牛痘ウイルスではなく研究室に長期維持された起源不明のワクシニアウイルス(DNA 解析ではワクシニアウイルスの DNA 配列は馬痘ウイルスと99.7%一致)の生ワクチン。種痘は副作用が多く全世界的に中止。この結果天然痘ウイルスは強力な生物テロ手段で廃棄が提案されたが米とロシアが保管。2015年カナダで馬痘ウイルスの合成に成功。2018年 FDA は天然痘治療薬**テコビリマツト(TPOXX[®])**を承認。適応は痘瘡や針刺し事故によるワクシニアウイルス感染症。効果は猿痘の実験で確認。【抗ウイルス薬の開発】人には8種の**ヒト・ヘルペスウイルス**、HHV-1 ~ HHV-8 (#8 参照) 持続感染が多く免疫不全では致命的となる。ヘルペスに対する初めての実用的な抗ウイルス薬は**ガートルード・B・エリオン Gertrude Bella Erion**が開発した**アシクロビル**(ゾビラックス[®])。Acyclovir (ACV) はヌクレオシド・アナログの機能を代表する薬物で医療界に**抗ウイルス薬の安全性と有効性を確信させた薬**。G エリオンは ACV の他 **6メルカプトプリン(6-MP)**、**アザチオプリン**(イムラン[®])、**アロプリノール**(痛風薬)、**ピリメタミン**(抗マラリア薬)、**トリメトプリム**(サルファ剤)、**ネララビン**(成人 T 細胞白血病薬)、**ジドブジン**(ZVD、別名アジドチミジン AZT、HIV 用逆転写酵素阻害剤レトロビル[®])を開発。引退後レトロビル[®]開発のため復帰、ZVD は1987年初の抗 AIDS 薬として承認。G エリオンは新薬の開発に生化学的に正常ヒト細胞と病原体の違いを利用して治療指数(TI)の高い医薬品を組織的に開発する方法を探索した功績で1988年ノーベル賞。傑出した薬理学者でも一生に開発する薬品は1~2種。8種類の実用的医薬品を開発した G エリオンの臨床医学(というより人類)への貢献は突出している。【**アシクロビル(ACV)**】(ゾビラックス[®])は HSV(ヒト単純ヘルペス、HHV-1, 2)と VZV(水痘帯状疱疹ヘルペス、HHV-3)に適応。ACV は HSV 増殖を阻止する物質から発見され HSV に選択性があり高い治療指数(TI)を持つ。ACV は HSV と VZV の持つチミジン・キナーゼ TK で効率的にリン酸化されて活性型となる。HSV や VZV が感染していない哺乳類細胞では(副作用の原因となる)ACV リン酸化の効率が悪い。TK でリン酸化された ACV-1 リン酸は宿主細胞の酵素で ACV-2 リン酸、ACV-3 リン酸となる。ACV-3 リン酸は宿主細胞よりもウイルスの DNA ポリメラーゼを強力に阻害。耐性発生はウイルスの TK 遺伝子/DNA ポリメラーゼ遺伝子の変異による。Acyclovir は化学構造がグアニン(6員環+5員環)に非環状(acyclic)の糖様分子(右図)があることから命名。**バラシクロビル**(バルトレックス[®])はバリンにアシクロビルの構造が共有結合したプロドラッグで吸収が良く経口でアシクロビル静注に匹敵する血中濃度が得られる(Katzung 薬理書 9 版 894p)。アシクロビルには神経症状の副作用と致命的急性腎不全(アシクロビル腎症)があり、原因は尿細管でのアシクロビル結晶生成で血中濃度が上昇しやすいよう事前の水分投与や輸液速度調節が重要。血中濃度が上昇するバラシクロビルでも起きる。ペンシクロビルとそのプロドラッグ、ファムシクロビルはより効率的で ACV 類似。HHV-5 の【**サイトメガロウイルス(CMV)**】は TK をコードする遺伝子を欠き² CMV 感染細胞は HSV/VZV よりリン酸化 ACV の蓄積が少ない。CMV は網膜炎や肺炎を起こし、**ガンシクロビル**(プロドラッグはバルガンシクロビル)は高毒性だが CMV 感染症に認可された最初の医薬品となった。(続く→)

¹ 種痘は湿疹などであると副作用が強く米で1972年、日本で1976年から定期接種から除外。

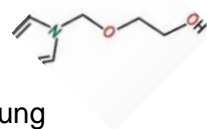
² CMV には HSV/VZV ウイルスの TK 相同の UL97 プロテインキナーゼがあり CMV 感染細胞では30倍のリン酸化ガンシクロビルが蓄積。高毒性なので重症感染症のみ。



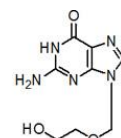
ガートルード B. エリオン。パロース・ウェルカム社(現 GSK、グラクソ・スミスクライン)で勤務。1988年 J Black, G Hitchings とノーベル賞。



ツアंक標本。水疱から擦過採取した標本をライトまたはギムザ染色。多核巨細胞(ツアंक細胞、中央の3個)があれば陽性



酵素



アシクロビル