

総 説

突発性発疹症

— 病原体の発見から現在にいたるまで —

浅野 喜造*・須賀 定雄**

吉川 哲史*・中島 俊彦*

はじめに

突発性発疹症(突発疹)は数日の高熱の後、解熱と共に発疹を生じる予後良好な乳幼児期熱性発疹性疾患といわれている。本症は従来より臨床経過、血液所見、人体に対する接種成績より、病原体としてウイルス説が強く支持されてきた。しかしこれまで病原ウイルスの分離、同定に関する報告で広く認められるものはなかった。1988年になり、本症患者の急性期末梢血よりヒトに対する病原性が不明であった新しいヘルペス群ウイルス、human herpesvirus-6 (HHV-6)が分離され、本症の病原体であることが血清ウイルス学的に判明した¹⁾。以後、わが国を中心に本症の臨床ウイルス学はここ数年間で急速な躍進を遂げ、多くの新知見が得られることになった。本稿ではHHV-6発見の経緯を述べると共に、これまで我々が得た初感染及び再活性化時に関する研究成果について概説する。

1. HHV-6発見の経緯(表1)

1986年、米国国立癌研究所のSalahuddinらはエイズや悪性リンパ腫、白血病患者の末梢血より新しいヘルペス群ウイルスを分離した²⁾。このウイルスはBリンパ球に親和性を持ち、既知の5種類のヒトヘルペス群ウイルス(HSV-1型、-2型、VZV、CMV、EBV)とは異なることからhuman B-lymphotropic virus (HBLV)と名付けられた。その後も同様のウイルスは主に免疫不全状態

の患者末梢血より分離されてきた^{3)~6)}。しかし、その後、ウイルスの細胞に対する親和性は最初の報告とは異なることが判明し、Tリンパ球も含め広範囲に渡ることから、HHV-6と呼ぶことが提唱された^{6)~8)}。当初、SalahuddinらはHBLVの分離された患者は高い抗体価を示したのに対して一般健康人における抗体保有率は低く、またリンパ腫を伴わないエイズ患者は抗体陰性であることから、リンパ球増殖性疾患や免疫異常の発症機

表1 HHV-6発見の経緯

1986	Salahuddin et al. (Science 234 : 596)	エイズ、リンパ球増殖性疾患患者血中よりHBLV分離
1987	Downing et al. (Lancet 2 : 390) Tedder et al. (Lancet 2 : 390)	エイズ患者血中よりLHV分離 エイズ患者血中よりLHV分離
	Ablashi et al. (Nature 329 : 207)	HHV-6と改名
	Lusso et al. (Lancet 2 : 743)	HHV-6と改名
1988	Agut et al. (Lancet 1 : 712) Lopez et al. (J Infect Dis 157 : 1271)	ATL患者血中よりHHV-6分離 エイズ患者血中よりHHV-6分離
	Pietroboni et al. (Lancet 1 : 1059)	健康成人唾液よりHHV-6分離
	Yamanishi et al. (Lancet 1 : 1065)	突発疹患児血中よりHHV-6分離

HBLV : human B-lymphotropic virus
LHV : lymphotropic human herpesvirus
HHV-6 : human herpesvirus-6

* 藤田保健衛生大学小児科

** (現 豊川市民病院小児科)

表2 HHV-6抗体の胎盤移行性

対象	抗体陽性数/ 被検体数(%)	平均抗体価±SD (log 10)
妊娠後期母体	17/20(85)	1932±0940
臍帯血	19/20(95)	1948±0940*
生後1カ月児	16/20(80)	1918±0932

*臍帯血/妊娠後期母体(比の平均) = 1.63±0.76
間接蛍光抗体法による。

表3 年齢別HHV-6抗体保有状況

対象	抗体陽性数/ 被検体数(%)	平均抗体価±SD (log 10)
0~1m	27/31(87)	1946±0952
2~3m	5/15(33)	0988±0933
4~5m	1/17(6)	0975±0921
6~7m	14/28(50)	1925±0961
8~9m	10/18(56)	1912±0943
10~11m	14/20(70)	1932±0952
1y	25/29(86)	1943±0946
2y	13/17(76)	1919±0936
3~5y	9/13(69)	1912±0936
6~14y	25/33(76)	1913±0935
15~27y	61/80(76)	1912±0936

間接蛍光抗体法による。

序に關与するウイルスではないかと推定した。健康成人唾液からも本ウイルスが分離されるという報告例もあったが⁹⁾、当初ヒトに対する病原性は不明であった。1988年になり、Yamanishiらは有熱期の突発疾患児4例の末梢血よりHHV-6の分離に成功、更に血清反応より疾患との因果関係を示唆した¹⁾。これにより本症患者より分離されたHHV-6は過去に行われた人体の接種成績と合わせることにほぼコッホの条件を満たし、突発疹の原因ウイルスと認められるようになった。

2. 血清疫学

一般に本症を乳児期前半に認めることは極めて稀であり、生後6カ月以降急速に増加する。このため母体由来の受動免疫が疾患発病の阻止に重要

表4 HHV-6初感染像

- 1) 定型的突発疹(60~70%)
Yamanishi et al., Lancet 1 : 106501988
Asano et al., J Pediatr 114 : 53501989
- 2) 無疹性突発疹(?%)
Suga et al., Pediatrics 83 : 100301989
- 3) 無熱性突発疹(?%)
Asano et al., J Pediatr 115 : 26401989
- 4) 不顕性感染(30~40%)
Takahashi et al., Lancet 1 : 146301988
Yoshikawa et al., unpublished

な役割を果たすものと思われる。我々が行なった血清疫学調査¹⁰⁾によると多くの妊娠後期の母体はHHV-6抗体を保有しており、胎盤の能動輸送機序により母体より胎児に有意に高い抗体が移行していることが判明した(表2)。また出生後高値を示したHHV-6抗体は月齢と共に徐々に低下し、生後4~5カ月で最低値を示す。以後、乳児期後半から1歳にかけて再び急速に抗体を獲得し、移行抗体が消失する時期と本疾患の好発時期とが一致した(表3)。

3. HHV-6初感染

本病原体は感受性者に初感染することにより定型的突発疹を生じる¹⁾¹¹⁾。しかし特異的な血清診断法により不顕性感染もかなり高率に存在することが示唆されている(表4)。生後4カ月から3歳までの乳幼児を収容する某病院附属保育園で、1歳以降の幼児36名を対象とした血清疫学調査によるとHHV-6抗体保有率は97%と高く、このうち顕性感染は77%、不顕性感染率は23%であった。Takahashiらは顕性感染率64%、不顕性、不全感染率36%とほぼ類似した成績を示している¹²⁾。また正確な頻度は不明であるが、不全感染の中には発熱だけで発疹を伴わない症例¹³⁾や逆に発熱がなく発疹だけで発病する症例¹⁴⁾もあることがウイルス学的に証明された。

更にHHV-6初感染は種々多彩な合併症を伴うことも明らかになった(表5)。従来より熱性けい

表5 HHV-6初感染時の多彩な合併症、病型

1) 熱性けいれん(脳炎の軽症型?)
髄液中には70%にHHV-6 DNAが存在する (Yamanishi et al., Acta Paediatr Jpn, in press)
2) 脳炎、脳症
治癒例 (Ishiguro et al., Acta Paediatr Scand 79: 98701990)
(Irving et al., Arch Dis Child 65: 129701990) (Yoshikawa et al., Pediatrics, in press)
死亡例 (Asano et al., manuscript in preparation)
3) 肝機能障害
治癒例 (Dubedat et al., Lancet 2: 146301989) (Tajiri et al., Lancet 335: 86301990) (Irving et al., Br Med J 300: 15601990)
死亡例 (Asano et al., Lancet 335: 86201990)
4) Hemophagocytic syndrome
死亡例 (Huang et al., Lancet 336: 6001990)
5) 腸重積との同時発症 (Asano et al., Pediatr Infect Dis J 10: 33501991)

れんは本症合併症として最もよく知られているが、このような症例、また嘔吐、大泉門膨隆など中枢神経症状を持つ本症患児の髄液中にはHHV-6 DNAが高頻度に存在することが最近になり判明した¹⁵⁾。このため本病態を脳炎の軽症型ではないかと示唆する研究者も多い。実際に本症経過中に脳炎、脳症を発病した症例も各地から報告され^{16)~18)}、臨床像の詳細な解析と共に病態発生機構に関する研究も進められている。その他、文献的に肝機能障害例^{19)~22)}、Hemophagocytic syndrome²³⁾、腸重積との同時発症例²⁴⁾などが発表されている。これらの中には腸重積、死亡例もあり、本症は必ずしも予後良好といえず、注意が必要であろう。

4. 免疫抑制時HHV-6再活性化

一般にヘルペス群ウイルスは初感染により宿主の体内に侵入し、疾患の治癒後潜伏感染の状態になる。その後免疫抑制時に再活性化し、その際、

表6 免疫抑制状態におけるHHV-6分離例

1) エイズ、リンパ球増殖性疾患患者
2) 臓器移植患者
腎移植 (Wrzos et al., Lancet 335: 48601990) (Okuno et al., Transplantation 49: 51901990) (Yoshikawa et al., Transplantation, in press)
肝移植 (Ward et al., J Med Virol 28: 6901989)
骨髄移植 (Asano et al., N Engl J Med 324: 63401991) (Yoshikawa et al., Blood 78: 138101991)
3) 麻疹罹患患者 (Suga et al., J Med Virol, submitted)

一部は発病に至ることもある。当初、HHV-6はエイズやリンパ球増殖性疾患^{2)~6)}、後に腎移植²⁵⁾²⁶⁾、肝移植²⁷⁾、骨髄移植²⁸⁾²⁹⁾などの臓器移植、更に麻疹罹患時など免疫抑制状態の患者血中より分離されている(表6)。このため本ウイルスも他のヘルペス群ウイルスと同様の病態を示すものと思われる。現在のところ、HHV-6は頸部リンパ節³⁰⁾、肝臓²⁷⁾、腎臓³¹⁾、唾液腺³²⁾³³⁾、末梢血単核球³⁴⁾などに潜伏することが示唆されている。我々は腎移植、骨髄移植など臓器移植患者や麻疹罹患患者などを対象にし、免疫抑制状態におけるHHV-6感染症を解明するため prospective studyを行なっている。本研究によると約半数の症例で移植後もしくは麻疹の発病2週から1カ月の間に、HHV-6が宿主体内で再活性化していることが判明した。その多くは無症状であるが、一部ウイルス分離時期に一致して発熱、発疹などを認める症例もあることから、HHV-6再活性化の臨床像の可能性を現在検討している。

おわりに

本稿ではHHV-6発見以降、現在に至るまでの重要と思われる知見について概説した。妊娠後期の母体はほぼ全例HHV-6抗体を保有し、母児間には受動免疫が存在する。本ウイルスは健康人唾液中に常在し、移行抗体が消失する乳児期後半以降、急激に唾液を介した水平感染により感受性者

を侵襲、初感染として突発疹を生じる。これらのことが本症の罹患年齢、年間を通じた流行状況など疫学的特徴を意味するものと思われる。また本ウイルスは初感染後、各種生体臓器に潜伏し、宿主の免疫抑制時、頻繁に再活性化する。このような感染病理、病態は他のヘルパス群ウイルスとはほぼ同様である。最近、ウイルス核酸の分析により HHV-6 は Z29 株型と U1102 株型の 2 群に分類されることが示唆されている³⁵⁾。前者は初感染により突発疹を発病する。しかし後者は現在ヒトに対する病原性が不明であり、human herpes virus-7³⁶⁾と共に疾患との関係についての研究が今後の課題といえよう。

[文 献]

- 1) Yamanishi, K., et al. : Identification of human herpes virus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*, 1 : 1065-1067, 1988.
- 2) Salahuddin, S. Z., et al. : Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*, 123 : 596-601, 1986.
- 3) Downing, R. G., et al. : Isolation of human lymphotropic herpesviruses from Uganda. *Lancet*, 1 : 390, 1987.
- 4) Tedder, R. S., et al. : A novel lymphotropic herpesvirus. *Lancet*, 1 : 390-392, 1987.
- 5) Agut, H., et al. : Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV-I, and HIV-2. *Lancet*, 1 : 712, 1988.
- 6) Lopez, C., et al. : Characteristics of human herpesvirus-6. *J. Infect. Dis.*, 157 : 1271-1273, 1988.
- 7) Ablashi, D. V., et al. : HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*, 329 : 207, 1987.
- 8) Lusso, P., et al. : Diverse tropism of human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6). *Lancet*, 2 : 743-744, 1987.
- 9) Pietroboni, G. R., et al. : Antibody to human herpesvirus 6 in saliva. *Lancet*, 1 : 1059, 1988.
- 10) Yoshikawa, T., et al. : Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics*, 84 : 675-677, 1989.
- 11) Asano, Y., et al. : Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J. Pediatr.*, 114 : 535-539, 1989.
- 12) Takahashi, K., et al. : Human herpesvirus-6 and exanthem subitum. *Lancet*, 1 : 1463, 1988.
- 13) Suga, S., et al. : Human herpesvirus-6 infection (exanthem subitum) without rash. *Pediatrics*, 83 : 1003-1006, 1989.
- 14) Asano, Y., et al. : Human herpesvirus type 6 infection (exanthem subitum) without fever. *J. Pediatr.*, 115 : 264-265, 1989.
- 15) Yamanishi, K., et al. : Infection of human herpesvirus 6 (HHV-6) to central nervous system. *Acta Paediatr. Jpn.*, (in press)
- 16) Ishiguro, N., et al. : Meningoencephalitis associated with HHV-6 related exanthem subitum. *Acta Paediatr. Scand.*, 79 : 987-989, 1990.
- 17) Irving, W. L., et al. : Roseola infantum and other syndromes associated with acute HHV 6 infection. *Arch. Dis. Child.*, 65 : 1297-1300, 1990.
- 18) Yoshikawa, T., et al. : Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics*, (in press)
- 19) Dubedat, S., et al. : Hepatitis due to human herpesvirus-6. *Lancet*, 2 : 1463-1464, 1989.
- 20) Tajiri, H., et al. : Human herpesvirus-6 infection with liver injury in neonatal hepatitis. *Lancet*, 335 : 863, 1990.
- 21) Irving, W. L., et al. : Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *Br. Med. J.*, 300 : 156-159, 1990.
- 22) Asano, Y., et al. : Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet*, 1 : 862-863, 1990.
- 23) Huang, L. M., et al. : Human herpesvirus-6 associated with fatal haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 336 : 60-61, 1990.
- 24) Asano, Y., et al. : Simultaneous occurrence of human herpesvirus 6 infection and intussusception in three infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 10 : 335-337, 1991.
- 25) Wrzos, H., et al. : Human herpesvirus 6 in monocytes of transplant patients. *Lancet*, 335 : 486-487, 1990.
- 26) Okuno, T., et al. : Human herpesvirus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation*, 49 : 519-522, 1990.
- 27) Ward, K. N., et al. : Brief report : Primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J. Med. Virol.*, 28 : 69-72, 1989.
- 28) Asano, Y., et al. : Reactivation of herpesvirus type 6 in children receiving bone marrow transplants for leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 634-635, 1991.
- 29) Yoshikawa, T., et al. : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood*, 78 : 1381-1384, 1991.
- 30) Eizuru, Y., et al. : Human herpesvirus 6 in lymph nodes. *Lancet*, 1 : 40, 1989.

- 31) Asano, Y., et al. : Human herpesvirus 6 harbouring in kidney. *Lancet*, 2 : 1391, 1989.
- 32) Fox, J. D., et al. : Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet*, 336 : 590-593, 1990.
- 33) Krueger, G. R. F., et al. : Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands. *Lancet*, 336 : 1255-1256, 1990.
- 34) Kondo, K., et al. : Detection by polymerase chain reaction amplification of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood of patients with exanthem subitum. *J. Clin. Microbiol.*, 28 : 970-974, 1990.
- 35) Schirmer, E. C., et al. : Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 : 5922-5926, 1991.
- 36) Frenkel, N., et al. : Isolation of a new herpesvirus from human CD 4⁺ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87 : 748-752, 1990.