

2023年3月7日放送

突発性発疹の年長化と臨床像の変化

藤田医科大学 小児科
講師 河村 吉紀

乳幼児でよく見られる熱性発疹症である突発性発疹、以下突発疹と言いますが、本疾患の罹患年齢の年長化が臨床現場から指摘されています。今回は、この突発疹の年長化とそれによる臨床像の変化について、私たちが行っている臨床ウイルス学的解析の結果を中心に概説します。

HHV-6B のウイルス学的特徴と臨床像

はじめに、突発疹の主な原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス 6B、以下 HHV-6B と略しますが、本ウイルスのウイルス学的特徴および臨床像について説明します。HHV-6 は 1986 年に AIDS 患者、リンパ腫患者の末梢血からはじめて分離され、1988 年に突発疹の原因ウイルスであることが明らかとなりました。現在では塩基配列や抗原性、宿主細胞域の違いにより HHV-6A と B に分けられており、B が突発疹の病原体であり A の初感染像は現在も不明です。

初感染後、HHV-6B は宿主に潜伏感染します。宿主の潜伏感染部位としては、

単球/マクロファージ、唾液腺、グリア細胞などがあり、唾液からはウイルス DNA が検出されます。そのため、HHV-6B の主な感染経路は、既感染者の唾液からの水平感染と考えられています。米国で実施されたコホート研究では、年長の同胞がいる場合 HHV-6B 初感染リスクが上昇することが示されています。また、ウガンダで実施された最近のコホート研究でも、母あるいは年長同胞の唾液中のウイルス DNA 量が多いほど児が初感染を受けるリスクが高いと報告されています。

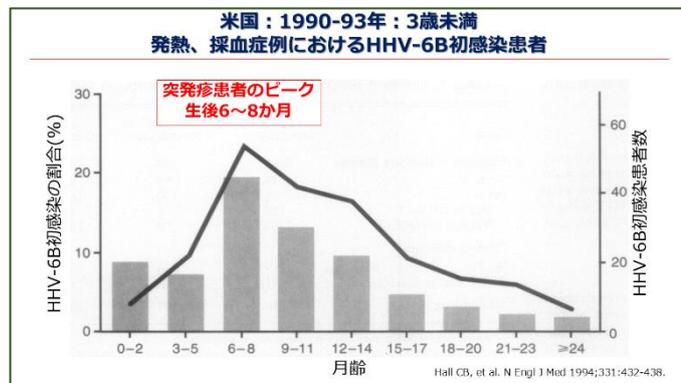
突発性発疹（突発疹）

- 起因病原体：ヒトヘルペスウイルス6B(HHV-6B)
(Yamanishi K. et al. Lancet, 1988)
- 感染経路は既感染者の唾液を介した水平感染と考えられている。
(Suga S. et al. Pediatrics, 1998)
- 過去の調査では生後6か月から1歳の間にほとんどの小児がHHV-6B初感染をすと考えられている。
(Yoshikawa T. et al. Pediatrics, 1989)
- **近年、臨床現場から突発疹患児の高年齢化が指摘されている。**

突発疹の臨床症状ですが、39°C以上の高熱で発症し、通常3日前後で解熱します。掻痒感を伴わない2~3mmの淡い小紅斑が解熱時に体幹を中心に出現します。発疹は通常1~3日続き、顔面や四肢に広がる事もあります。この、解熱後に発疹が出現する事が突発疹の特徴です。本症は基本的に自然軽快し予後良好な経過をたどりますが、一方で、熱性けいれんや脳炎・脳症の合併頻度が他の熱性疾患に比べて高いです。HHV-6B初感染を受けた生体肝移植患児では解熱後の発疹がないことから、発疹の形成には宿主免疫応答が重要と考えられています。また、私たちはHHV-6B初感染児の熱性けいれんが、他の病原体による熱性けいれんに比べ複雑型熱性けいれんを呈する割合が高く、発熱からけいれん発症までの時間が24時間以上の症例が多いことを報告しており、他の熱性疾患とは熱性けいれんの発症メカニズムが異なる可能性を示唆しています。

HHV-6の発見以後、突発疹の臨床ウイルス学的解析が可能となりました。今回、HHV-6が発見された1990年前後と2010年代以後の米国と本邦における臨床ウイルス学的な疫学研究の結果を説明していきます。

1990年代に米国で、救急外来を以て発熱で受診した3歳未満の小児を対象とした、PCRあるいは分離培養によるウイルス検出、および血清抗体測定によって、2つの疫学調査が行われました。1989~90年の調査では対象の14%、243例中34例がHHV-6B初感染で、平均罹患年齢は生後9.5か月でした。1990~93年の調査では9.7%、1653例中160例がHHV-6B初感染でした。罹患年齢は中央値が生後8か月、範囲が生後2週間~25か月で、99.4%とほとんどが2歳未満でした。本研究の対象者の血清HHV-6B抗体陽性率は移行抗体が消失する生後3~4か月に最低となりその後、生後16~18か月まで上昇していたため、血清疫学的にも生後3~4か月から生後18か月までに初感染が起きていると考えられました。これら二つの調査において、解熱後発疹をきたした症例は9~17%で、米国では典型的な突発疹の経過を示した症例は少なかったです。



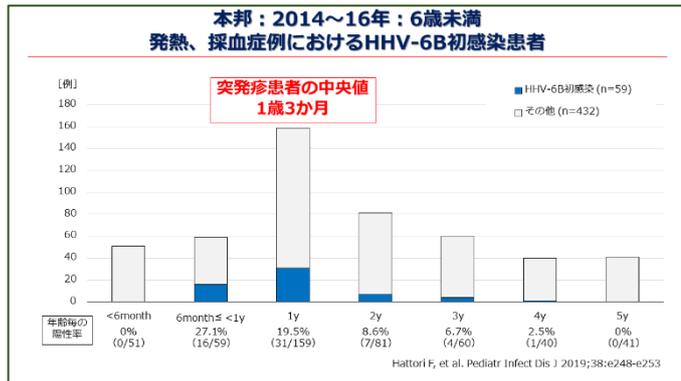
1990年代の本邦における調査ですが、1992~96年に行われた臨床診断による調査では突発疹は生後4か月から罹患者が増え、6~7か月に発症のピークがありました。一方、1994年に実施された、突発疹が疑われた児を対象とし、ウイルス分離と血清学的検査によってHHV-6B感染を調査した報告では、HHV-6B初感染患児の平均年齢は生後7.3か月でした。上記の米国の調査と罹患年齢は同様でしたが、患児の98%で解熱後の発疹がみられ、ほとんどが典型的な突発疹の経過を示していました。このように米国と本邦でHHV-6B初感染者のうちの典型的な突発疹の経過をきたす割合が異なりましたが、それが人種差によるものかどうかはいまだ不明のままです。1989年の本邦における血清疫学調査では、血清抗HHV-6B抗体陽性率は生後4~5か月に陽性率

が 6%と最低となり、その後 1 歳までに 86%まで上昇していたことから、この時期に HHV-6B 初感染が集中していると考えられました。

突発疹の年長化と臨床像の変化

本題の、突発疹の年長化と臨床像の変化についてです。突発疹の年長化は近年、経験的に示唆されていました。実際に臨床診断による突発疹の調査では、2002～6 年の罹患年齢のピークは生後 12～13 か月と 1 歳を越えており、さらに 2007～11 年には 2 歳以上の突発疹症例が増加していました。

そこで、我々は 2014～16 年に、発熱で受診し血液検査を受けた 6 歳未満の小児を対象とし、PCR あるいは分離培養による HHV-6B 検出を行いました。対象の 12%、491 例中 59 例が HHV-6B 初感染で、罹患年齢の中央値は生後 15 か月、範囲は生後 7～52 か月で、約 20%が 2 歳以上でした。解熱後発疹を認めない症例が 2 歳以上で 41.7%と 2 歳未満の 11.1%に比し統計学的に有意に多く、リンパ球数が有意に減少していました。この結果から、HHV-6B 初感染年齢は約 30 年前に比べ年長化しており、さらに年長児では典型的な突発疹の臨床経過を認めず、突発疹として認識されていない症例が 4 割程度を占めていることが明らかとなりました。また、解熱後発疹を認めた典型的な突発疹群と解熱後発疹を認めなかった非典型群で症状や検査結果などの臨床情報を比較したところ、非典型群が突発疹群に比し、年齢、入院率、抗菌薬使用率、白血球数、好中球数、CRP が統計学的に有意に高値でした。有熱期間、けいれん合併率に差はなかったですが、非典型群では白血球数や CRP の上昇により、入院率・抗菌薬使用率が上昇した可能性が考えられました。よって、突発疹の有熱時の簡便な迅速診断法が導入されれば、不要な抗菌薬投与、入院加療が抑制され医療費削減に貢献し得ると思われました。



	2歳未満, n=47, n (%)	2歳以上, n=12, n (%)	P-value
性別 (Male)	27 (57.4)	7 (58.3)	0.9558
同胞	23 (48.9)	6 (50.0)	1.0000
集団保育	16 (37.2)*1	7 (63.6)*5	0.1137
口移し	5 (12.5)*2	1 (10.0)*6	0.8277
母乳/ミルク/混合栄養	20/4/16 *2 (50.0/10.0/40.0)	3/1/6 *6 (30.0/10.0/60.0)	0.4909
有熱期間 (median/IQR)	4 (3-5)	4 (3.8-5)	0.9264
最高体温 (median/IQR)	40.2 (40.0-40.6)	40.3 (40.1-40.7)	0.3785
典型的な突発疹*7の臨床経過	40 (88.9)*3	7 (58.3)	0.0134
肝機能障害 (ALT>50IU/l)	1 (2.2)*4	3 (25.0)	0.3247
熱性痙攣	20 (42.6)	2 (16.7)	0.0979

IQR, interquartile range. *1n=43, *2n=40, *3n=45, *4n=46, *5n=11, *6n=10
*7典型的=解熱後発疹あり

	典型*** (n=145)	非典型**** (n=28)	P-value
年齢 (歳) *	1.2 (1.0-1.6)	1.8 (1.2-3.1)	<0.001
性別 (男/女)	71/74	16/12	0.428
入院例 (%)	95 (66%)	24 (86%)	0.035
入院期間 (日) *	4 (3-5)	4.5 (4-5)	0.119
発熱持続期間 (日) *	4 (4-5)	4 (3.75-4.25)	0.188
けいれん合併例 (%)	53 (37%)	13 (46%)	0.325
抗菌薬使用例 (%)	32 (22%)	13 (46%)	0.007
検体採取日 (病日)**	3 (2-4)	3 (2-4)	0.167
白血球 (μL) *	6,100 (4,400-8,700)	7,750 (6,325-11,150)	0.005
好中球 (μL) *	2,992 (1,568-4,674)	5,500 (4,175-8,543)	<0.001
リンパ球 (μL) *	2,205 (1,314-3,420)	1,849 (1,060-2,537)	0.122
CRP (mg/dL) *	0.60 (0.19-1.48)	0.94 (0.38-3.86)	0.024
HHV-6B DNA量 (copies/mL) *	3.5 (1.3-8.0) ×10 ⁴	3.9 (1.2-9.1) ×10 ⁴	0.757

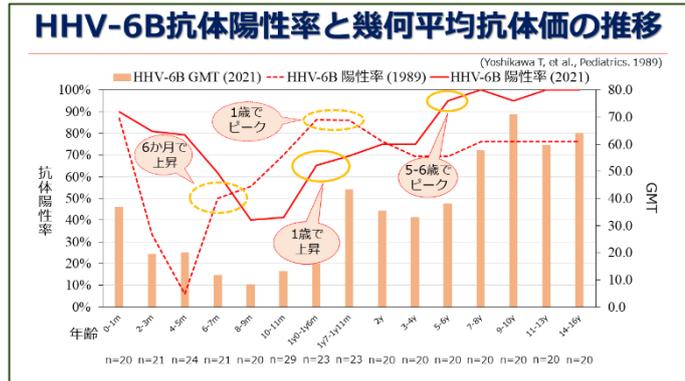
* 中央値 (IQR), **発熱出現日を第1病日とする, ***解熱後発疹あり, ****解熱後発疹なし, Kozawa K, et al. Manuscript in preparation.

さらに私たちは 2018～21 年に 16 歳までの血清を用いて HHV-6B IgG を測定しました。その結果、生後 10～11 か月で HHV-6B 抗体陽性率が最低となり、その後徐々に上昇しましたが 1 歳時の抗体陽性率は 55%にとどまっており、約 30 年前の 1 歳時の抗体陽性率 80%に比し明らかに

低下していました。抗体陽性率のピークは5～6歳であり、この年齢までHHV-6Bの初感染が年長化していることが明らかとなりました。

まとめ

今回、示しましたように、突発疹の年長化は臨床ウイルス学的にも証明され、これによる臨床像の変化も明らかになってきました。年長化の原因としては、授乳方法の変化、口移しによる食物摂取習慣の減少、核家族化、少子化、集団保育の増加などが考えられましたが、まだ証明はできておりません。今後、養育環境なども含めての年長化の原因の検証が必要と思われます。新型コロナウイルス感染症予防策により小児の感染症が減少していますが、突発疹については減少していないことが小児定点報告の結果から明らかにされています。また、少ないながらも急性脳症など重症合併症を起こすことから、予防ワクチン・有効な抗ウイルス薬のない現状、突発疹の疾病負担は重要と思われます。そのため、今後も突発疹の病態解明や迅速診断法の開発が必要と思われます。



まとめ

- 分子・血清疫学的解析により突発疹罹患が高年齢化していることが明らかになった。
- 2歳以上のHHV-6B初感染症例が増加し、2歳以上では解熱後発疹をきたさない(非典型)症例が多かった。
- 非典型群は典型群に比、白血球数やCRPが上昇しており、入院率、抗菌薬使用率も有意に高かった。
- 不要な抗菌薬、入院加療の削減のために、HHV-6B迅速診断法の開発が必要と考えられる。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>