

症 例

先天性溶血性貧血における無形成発作と

ヒトパルボウイルスB19について

鳥谷部 森<sup>1)</sup> 岡田 宏 一<sup>1)</sup>

はじめに

遺伝性球状赤血球症 (HS) や鎌状赤血球症 (SCA) などの先天性溶血性貧血 (CHA) を基礎疾患に持つ患児では、その経過中に、黄疸の増強なく網状赤血球の著明な減少を伴った貧血の急激な増悪をきたす無形成性発作 (Aplastic Crisis; AC) をおこすことが知られており、それらの骨髓像では赤芽球系細胞の一過性無形成性が認められる。またACは、発熱、全身倦怠感、頭痛などの前駆症状を伴うことが多いこと、家族内発生がしばしば認められることなどより、その原因にはウイルスなどの感染が推定されていた。

1981年イギリスのPattisonら<sup>1)</sup> は、ACをおこしたSCAの症例で、Human Parvo virus B19 (HPVB19) についてACの前後でのseroconversionを認め、AC中にこのウイルス粒子を検出して、HPVB19がACの原因と考えられるようになった。

一方1983年イギリスのAndersonら<sup>2)</sup> は、伝染性紅斑流行期にすべての伝染性紅斑患者血清中にHPVB19に対する高いIgM抗体価を証明し、さらにわが国の布上<sup>3)</sup> は、伝染性紅斑の発疹出現第一日目の患者血清中にHPVB19のDNAを検出した。また塚田ら<sup>4)</sup> によれば、伝染性紅斑の流行期に一致してACが多発するとされ、これまで経過の良好な発疹性熱性疾患「りんご病」として扱われてきた伝染性紅斑も、先天性溶血性貧血などを基礎疾患にもつ患児においては、特にその流行期に充分な注意が必要と思われる。

私達は1986年秋の新井・頸南地区での伝染性紅斑流行期にACに陥ったHSの症例を経験し、血清学的にHPVB19の初感染が証明されたので報告する。

症 例

患児は12才女児。主訴は発熱、咳嗽、顔色不良。既往歴では、新生児期に黄疸強度のため10日間当科に入院している。1986年3月、顔色不良を主訴として当科を受診。精査の結果、網状赤血球著増を伴う小球性高色素性貧血とspherocyteの存在 (表1) Price-Jones曲線の左方偏位 (図1)、間接ビリルビンの増加、直接、間接クームス試験陰性、ハプトグロビン低値、脾腫、赤血球浸透圧抵抗試験減弱 (図2)、赤血球自己溶血試験の減弱とグルコース添加によるその改善 (表2)、骨髓の赤芽球系過形成 (表3)、溶血性貧血の家族歴 (図3) などが認められ、HSと診断されている。また母についても同時に検索しHSと診断した。(表1.2、図1.2.3)

表1 S61年3月末梢血検査所見

	患 児	患児の母
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	257	322
Hb (g/dl)	8.2	11.0
Ret (%)	192	26
T-Bil (mg/dl)	2.4	2.2
I-Bil ( " )	1.9	1.5
MCV ( $\mu^3$ )	96	93
MCH ( $\mu\mu\text{g}$ )	33	34
MCHC (%)	34	37
ハプトグロビン (mg/dl)	38	22

表2 自己溶血試験

	37°C 24h		37°C 48h	
	無添加	グルコース添加	無添加	グルコース添加
正 常	0.41%	0.42%	4.0%	1.8%
患 児	0.36%	0.28%	29.6%	4.9%
患児の母	0.55%	0.50%	30.4%	7.2%

1) 頸南病院 小児科

図1 Price-Jones 曲線

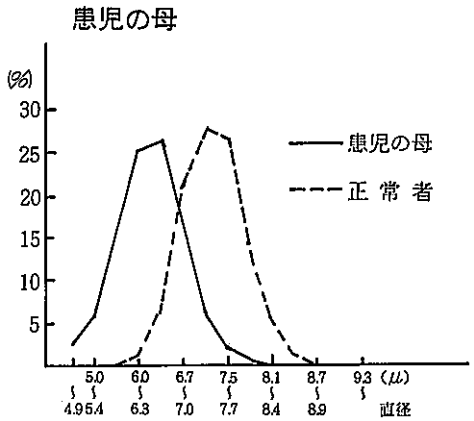
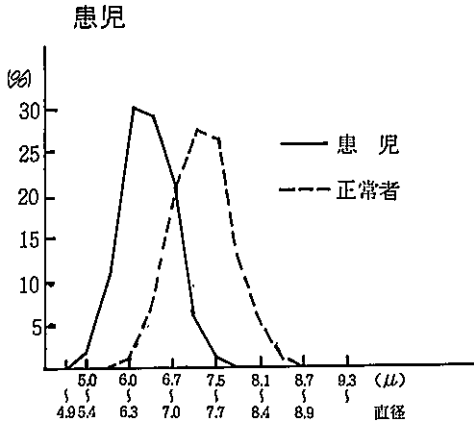


図2 赤血球浸透圧抵抗試験 (Parpart法)

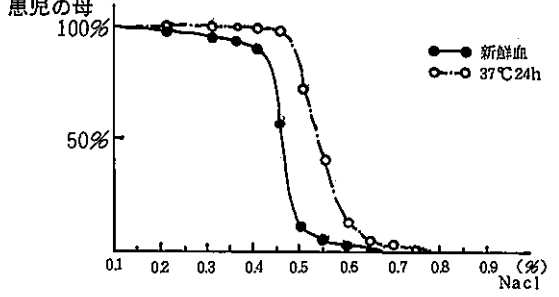
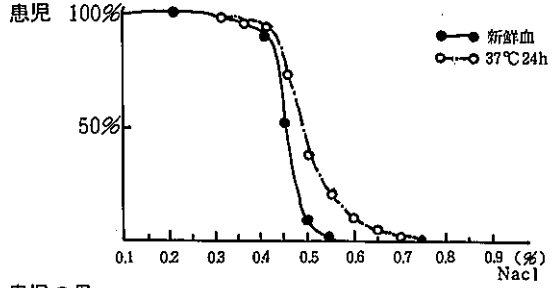
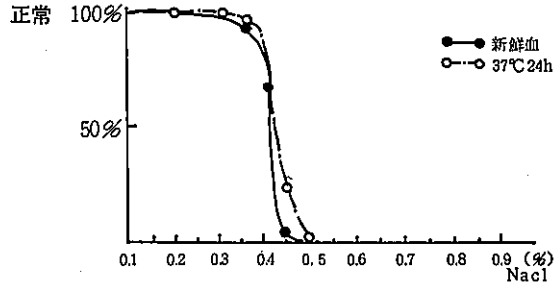


図3

患児の家系図

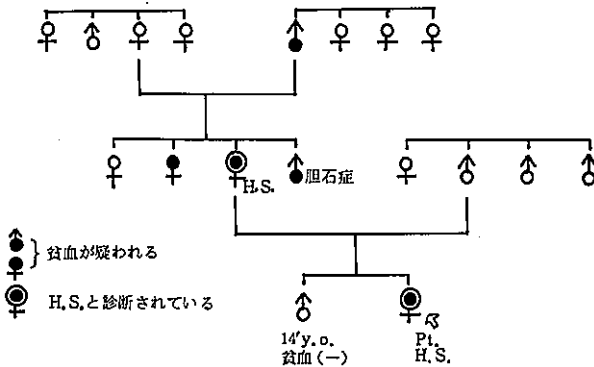


表5 入院時経過表 (S61.11.25~S61.12.21)

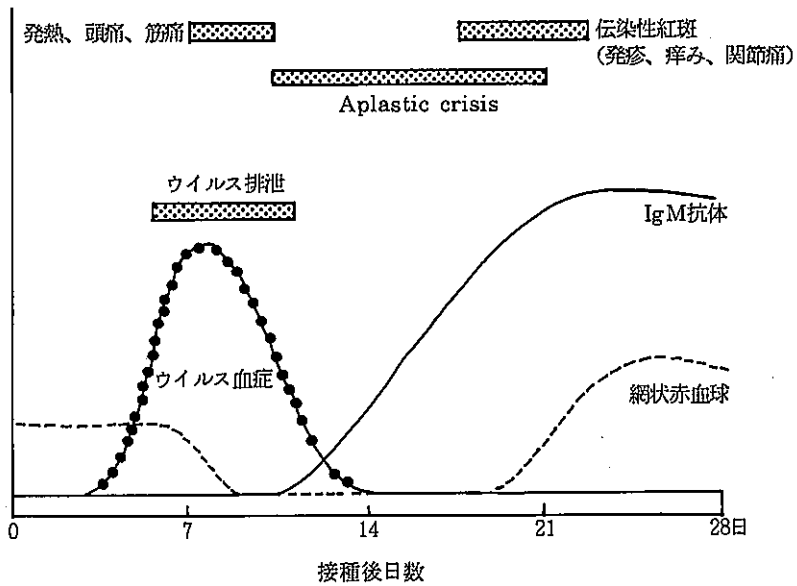


表3 骨髄像

	S 61年 3 月 検査入院時	S61年11月25日 AC入院時
NCC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	10.1	12.6
Megak ( $/\text{mm}^3$ )	50	31
Blast (%)	0.6	1.2
Pro (‰)	1.8	3.6
Myelo (‰)	2.4	10.0
Meta (‰)	6.6	13.4
Stab (‰)	3.0	8.6
Seg (‰)	3.0	2.8
Eo (‰)	0.8	0.8
Lym (‰)	15.2	16.8
Proerythroblast(‰)	1.6	
Erythroblast		42.8
early (‰)	2.2	
inter (‰)	7.8	
late (‰)	55.6	
M/E比	0.26	0.94

表4 AC入院時検査所見

ESR (1h/2h)	40mm/200mm
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	138 Spherocyte(+)
	MCV72.5 $\mu^3$ MCHC35%
Hb (g/dl)	3.5
Ret (%)	8
WBC ( $/\text{mm}^3$ )	2900
	(St4% Seg23% Lym73%)
Plat ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	5.2
T-Bil (mg/dl)	1.7
I-Bil ( ‰ )	1.0

図4 HPVB19 感染の模式図 (文献15より)

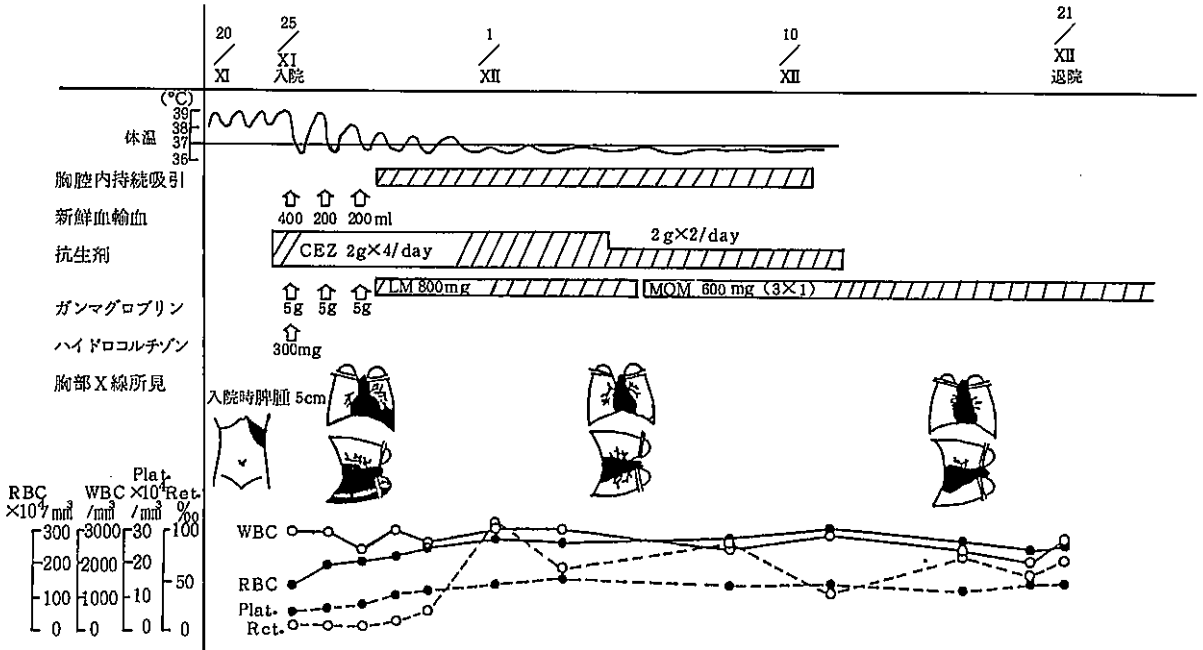
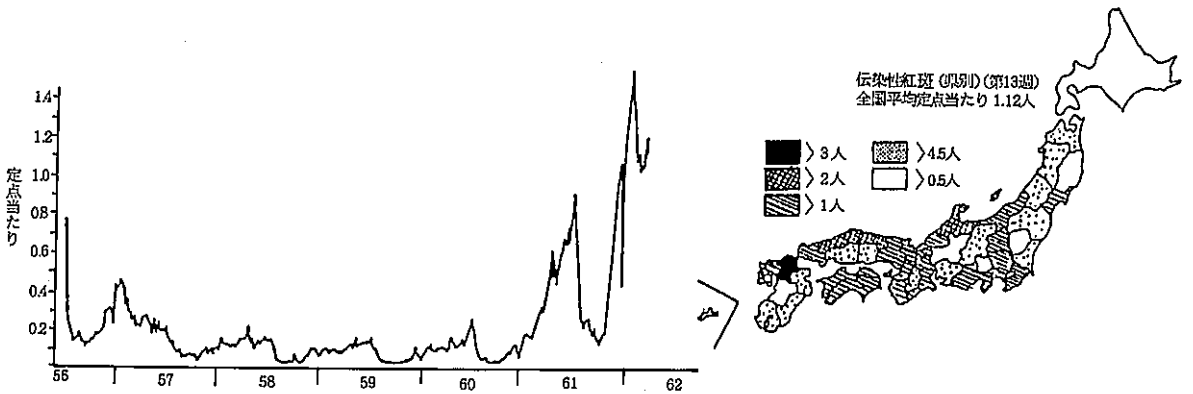


図5 伝染性紅斑の流行  
(日経メディカル 感染症予測より)



1987年11月20日より39℃に及ぶ発熱、咳嗽、顔色不良、易疲労感、心悸亢進が出現し当科外来受診。黄疸の増強なく、網状赤血球増加を伴わない汎血球減少を認め、胸部X線にて胸水貯留像あり、HSのACとそれによる胸膜炎の併発と診断し25日入院した。第7病日の骨髓像はhypocellular—normocellularであり、赤芽球系は特に幼若なものが多く、HSのACの回復期初期の所見と思われた。(表3)

入院後、新鮮血輸血、抗生剤、ガンマグロブリン投与などで加療し、第10病日に下熱、第11病日の末梢血液所見では、Ret.106%、RBC $274 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb8.2g/dlとかなり回復し、第12病日には胸部X線像も正常化した。全経過を通じ発疹は全く認められなかった。(経過 表5)

なお、このころは全国的に伝染性紅斑の流行期であり(図5)、新井・頸南地区でも多発していた。CIE(Countercurrent Immnoelectrophoresis)によるHPVB19の検索では、第29病日、第31病日、第37病日とも抗原(-)、抗体(+)であった。Immunocapture RIA法による同ウイルスの検索では、第29病日の検体でHPVB19IgM 29.5RIAunits、HPVB19IgG 51RIAunitsであり、その1~2か月前に新たなHPVB19の感染が起こったことを示していた。

患児は退院後経過良好で、1987年2月新潟大学小児外科で脾摘を施行し末梢血での溶血性貧血の所見は認められなくなり、現在外来で経過観察中である。

## 考 察

先天性溶血性貧血(CHA)におけるAplastic Crisis(AC)の原因については、その家族内発生が認められること、発症前に感冒様前駆症状が認められることなどより、ウイルスなどの感染が考えられていたが、長らくその同定は困難であった。1981年イギリスのPattisonら<sup>1)</sup>は、ACをおこしたSCAの症例の血清で、AC時にはHPVB19抗原を、AC後にはHPVB19に対する抗体の出現を認め(seroconversion)、さらにAC時の血清中にウイルス粒子を証明してACの原因がHPVB19であることを証明した。また同氏ら<sup>2)</sup>はジャマイカでもSCAのACの前後でのseroconversion、ウイルス抗原の証明、抗HPVB19 IgM抗体高値など同様の結果を得ている。

一方、1983年イギリスのAndersonら<sup>3)</sup>は、北ロンドンの小学校での伝染性紅斑流行時、ほとんどの患児の血清中に高力価の抗HPVB19 IgM抗体を証明し、HPVB19は伝染性紅斑の原因でもであると推測された。

また、わが国の布上ら<sup>3)</sup>は、伝染性紅斑の患児の発疹出現当日の血清中にHPVB19のDNAを検出している。

そもそも古典的ウイルス性発疹症の概念によれば、一つの臨床疾患には一つの病原体が対応するとされる。しかし、ことHPVB19に関しては、前述の伝染性紅斑とCHAにおけるACのほか、胎児水腫、関節炎などきわめて多彩な臨床像が対応する。この点を明らかにすべくイギリスのAnderson<sup>6)</sup>らは、HPVB19の健康成人に対する経鼻的感染実験を行った。結果は図4に示すとおりであった。<sup>15)</sup>

まず第一に、ACについてであるが、接種後一週間前後のウイルス血症の時期に一致して発熱、頭痛などの感冒様症状がみられ、その頃より、網状赤血球の減少、軽度のヘモグロビンの低下、白血球、血小板の低下など血液所見上の変化が認められるようになり、この時宿主がHS、SCAなどの基礎疾患を持つとACに陥り重篤となる。

Youngら<sup>7)</sup>によれば、HPVB19の標的細胞は、ヒト赤芽球系前駆細胞のBFU-E、CFU-Eのみとされ、同ウイルスはこれらの細胞に感染増殖しその成熟を抑制する。CHAの患児では、これらの細胞の比率が高くさかんに増殖した状態にあるためHPVB19が感染しやすいこと、さらに、CHA患児の赤血球は寿命が短く、その前駆細胞の成熟抑制により貧血が著明に出現しやすいことがCHA患児でのAC発生の原因である。HPVB19標的細胞に関して、小磯ら<sup>8)</sup>は次のような実験を行っている。すなわち、第4~7病日の強度の貧血と網状赤血球の著減を示している時期の血清と、網状赤血球の増加を認め始めた第11病日の血清をBFU-E、CFU-E、CFU-GMに加えたところ、第4~7病日の前二者では血清濃度に比例してコロニー数の減少をみたがCFU-GMではほとんど減少がみられず、第11病日ではすべてコロニー数の減少がみられなかった。すなわちHPVB19はBFU-E、CFU-Eのみを標的細胞とし、感染から10~14病日間赤芽球系を抑制するが、HPVB19に対する抗体の産生によりその作用は消失すると考えられる。さらに赤芽球系の障害に少し遅れて、生体の反応としてリンパ球、好中球、血小板も一時減少し臨床検査上は汎血球減少を示すことが多い。私達の症例でも、初診時網状赤血球の増加を伴わない著しい貧血と、白血球、血小板の著減を認め汎血球減少の状態にあったが、第10病日頃より網状赤血球の増加をみ、第22病日には他の検査所見もほぼ改善した。

第二に、伝染性紅斑についてであるが、図4に示されるように、HPVB19に対する抗体の出現とともに発

疹が出現する。発疹の形態もいわゆる“りんご病”特有の頬部の膨隆性蝶形様紅斑や四肢伸側の斑状～網状発疹だけでなく、風疹様のもやその他さまざまな形態をとることが明かとなってきた。また、HPVB19の感染した個体すべてが発疹を呈するわけではなく、塚田らは、ACに陥った症例のうち発疹の記載があるのはごく一部であったと報告している。実際、私達の症例では全経過を通じ発疹は全くみられなかった。

第三に、胎児水腫についてであるが、HPVB19が分裂のさかんな細胞に好んで感染することから胎児のBFU-E、CFU-Eは当然、格好の標的細胞になると考えられる。妊婦の初感染では、カゼ様症状、関節痛、発疹など一過性の症状を呈するのみで、発疹が風疹でないと思われるとあまり気にもとめられない。しかし、胎児のBFU-E、CFU-Eはその増殖が停止し、さらに胎児の赤血球寿命が短いことも手伝って、ACに相当する状態に陥る。そして回復期には反跳的に赤芽球症がおこり、流産や胎児水腫を経て死産に至る。これは胎児造血が始まる胎生4週を過ぎればいずれの時期にもおこりうるとされ、初感染妊婦の胎児障害の頻度は25%とも50%ともいわれている。1983年から1984年にかけてのスコットランドでの伝染性紅斑流行期に血清学的に証明された6例のHPVB19感染妊婦のうち2例に重症の胎児水腫が認められ、病理学的には肝細胞の変性、壊死、鉄色素の沈着が著明で、増殖変性した造血系細胞が全身に認められ、胎盤、肝、心、胸腺、副腎、腎などにウイルスDNAの存在が示された<sup>12)13)</sup>。胎児水腫は超音波検査で発見されるが、これより早くに母体血の $\alpha$ -fetoproteinの上昇をみる<sup>14)</sup>。

このように、多彩な病態を呈しうるHPVB19感染症であるが、感染個体のうち特徴的な発疹は一部のみに認められ、しかもその出現はACにおいては回復期に入ってからであり、妊婦についても同様のことがいえるので、伝染性紅斑流行期にはCHAを基礎に持つ患児や妊婦では充分注意して観察する必要がある。今後はこれらの重篤な病態の予防のためにワクチンの開発なども望まれている。

## ま と め

新井・頸南地区での伝染性紅斑流行期にHSを基礎に持つ12才女兒がACに陥り、血清学的にHPVB19の初感染が証明された症例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

## 参 考 文 献

- 1) Pattison, J.R., Jones, S.E., et al.: Parvovirus infection and hypoplastic crisis in sickle-cell anemia. *Lancet*, 1:664-665, 1981.
- 2) Anderson, M.J., Lewis, E., et al.: An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *Hyg.*, 93:85-93, 1984.
- 3) 布上 董: 伝染性紅斑の病原ウイルスparvovirus, 第32回日本ウイルス学会抄録集, 281, 1984.
- 4) 塚田恒安、小池 正、真田雅好: わが国における遺伝性球状赤血球症のaplastic crisisの流行的集中発生, *医学のあゆみ*, 133(2):123-125.
- 5) Serjeant, G.R., Mason, K., et al.: Outbreak of aplastic crisis in sickle-cell anemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet*, 2:595-597, 1981.
- 6) Anderson, M.J., Higgins, P.G., et al.: Experimental parvovirus infection in humans. *J. Infect. Dis.*, 152:257-265, 1985.
- 7) Young NS., et al.: Characterization of a virus that causes transient aplastic crisis. *J. Clin. Invest.*, 73:224-230, 1984.
- 8) 小磯良孝、生田孝一郎ほか: ヒトパルボウイルスB19による遺伝性球状赤血球症のaplastic crisisについて, *臨床血液*, 28(12):2182-2186, 1987.
- 9) Anderson, M.J., Cherry, J.D. (eds.): *Textbook of pediatric infection diseases*, 2nd Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1987 p1646-1653.
- 10) Shirley, J.A., Revil, S., et al.: Serological study of rubella like illness. *J. Med. Virol.*, 21:369-379, 1987.
- 11) Ueda, K., Akeda, H., et al.: Human parvovirus infection. *N. Engl. J. Med.*, 314:645-646, 1986.
- 12) Anad, A., Grey, E.S. et al.: Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetaridis. *N. Engl. J. Med.*, 316:183-186, 1987.
- 13) Brown, T., Ritchie, L.D., et al.: Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetaridis. *Lancet*, 2:1033-1034, 1984.
- 14) Carrington, D., et al.: *Lancet*. 1:433, 1987.
- 15) 宮崎千明、上田浩司: 最近の感染症—その変貌: C) パルボウイルス, *小児科*, 28(10):1257-1260, 1987.