

ヒトヘルペスウイルス 6 感染による伝染性単核球症様症候群の 1 例

川崎医科大学付属川崎病院内科呼吸器部門¹⁾, 川崎医療福祉大学²⁾

狩野 孝之¹⁾ 砂川 尚子¹⁾ 浅岡 直子¹⁾ 大場 秀夫¹⁾
米山 浩英¹⁾ 小橋 吉博¹⁾ 沖本 二郎¹⁾ 副島 林造²⁾

(平成 11 年 7 月 6 日受付)

(平成 11 年 12 月 27 日受理)

Key words : infectious mononucleosis-like syndrome, human herpes virus-6

序 文

ヒトヘルペスウイルス 6 (以下 HHV-6) は、乳児の突発性発疹や小児における熱性痙攣などの発熱性疾患の原因ウイルスとして知られている。今回我々は、HHV-6 感染によると考えられた伝染性単核球症様症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：26 歳，女性。

既往歴：18 歳ころから精神分裂病と診断され、通院治療中。

現病歴：平成 10 年 1 月 10 日，母親と口論ののち衝動的にアパートの 3 階から飛び降り，右腫骨・距骨，左脛骨下端・足関節内踝骨折を来とし，当院整形外科入院となった。整復術ののちさらに入院リハビリ中であつたが，2 月 9 日突然 39℃ の発熱が出現。翌日には全身の発疹と頸部リンパ節腫脹が出現したため，12 日内科紹介となった。

現症：体温 38.6℃。眼球結膜黄疸あり。ほぼ全身の皮膚に麻疹様紅斑が瀰漫性に散在しており，一部では融合していた。大腿部の皮疹には出血斑を混じていた。頬粘膜出血斑がみとめられ，頸部リンパ節の腫脹著明であつた。胸部ラ音なく，肝脾腫を認めた。

検査成績：内科転科時の検査成績を Table 1 に

示す。末梢血では著明な白血球増多を認め，Fig. 1 に示すような大型の異型リンパ球が多数出現していた。リンパ球分画では T 細胞系が優位となっており，表面抗原では CD3 と HLA-DR が多く発現していた。生化学検査では GOT，GPT，LDH が著明に上昇しており，ビリルビンも高値を示した。血沈亢進と CRP 上昇も認められた。なお，皮膚の写真撮影と生検については，患者の同意が得られなかった。

以上の所見から伝染性単核球症が強く疑われたが，EB-VCA-IgM 抗体は上昇しておらず，EBNA 抗体と IgG 抗体が陽性であつた。これは EB ウイルスの既往感染を示すパターンであり，急性感染は否定的と考えられた。また，抗単純ヘルペスウイルス抗体，抗 A 型肝炎ウイルス抗体，抗サイトメガロウイルス抗体も変動を示さなかった。そこで抗 HHV-6 抗体価を測定したところ，IgM 抗体価の上昇を認め，HHV-6 の急性感染が疑われた。薬疹・薬剤性肝障害も考慮したが，発症時投与されていたセファゾリン，プロムペリドール，ネモナプリド，ニトラゼバムの DLST はいずれも陰性であつた。

臨床経過：内科転科後，投与されていた薬剤を中止し，ガンマグロブリン製剤と保存的治療で経過を見たところ，3 月下旬からしだいに解熱傾向となり，発疹やリンパ節腫脹も改善してきた。血液検査でも異型リンパ球は 3 月末に消失し，肝障害も回復した。抗 HHV-6 抗体価を追跡したとこ

別刷請求先：(〒700-8505) 岡山市中山下 2-1-80
川崎医科大学付属川崎病院内科呼吸器部
門 狩野 孝之

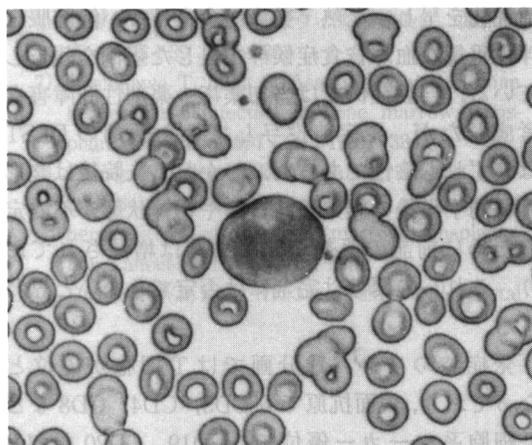
Table 1 Laboratory data

Hematology		Serology		CD20+	4.0% (5~24)
WBC	13,600 / μ l	ESR	52 /h	CD57+	26.2% (6~43)
band	4 %	CRP	3.13 mg/dl	HLA-DR+	57.4% (9~34)
seg	38 %	C3	43 mg/dl	HLA-DR+CD3+	47.6%
lymph	44 %	C4	11 mg/dl	PCR (serum)	
mono	3 %	CH50	23.4	EBV DNA	(-)
eosin	2 %	IgG	639 mg/dl	HHV6 DNA	(-)
atypical lymph	9 %	IgA	35 mg/dl	Bone marrow	
RBC	440×10^4 / μ l	IgM	305 mg/dl	NCC	18.4×10^4 (15~20)
Hb	12.8 mg/dl	IgE	120 IU/l	MgK	250 / μ l (15~150)
Plt	22×10^4 / μ l	ANA	(-)	Myeloblast	0.4
Blood chemistry		anti-EB-VCA-IgM Ab	<10 (<10)	N. promyelocyte	2.4
BS	102 mg/dl	anti-EB-VCA-IgG Ab	<10 (<10)	N. metamyelocyte	4.8
SP	5.1 mg/dl	anti-EBNA Ab $\times 80$	(<10)	N. band	11.8
Alb	3.1 mg/dl	anti-HA-IgM Ab	0.2 (<0.9)	N. seg	22.6
ALP	772 IU/l	anti-HSV-IgM Ab	<10 (<10)	Eosino	5.0
Cho	113 mg/dl	anti-HSV-IgG Ab $\times 10$	(<10)	Baso	0.0
ChE	207 mg/dl	anti-CMV-IgM Ab	<10 (<10)	Lymphocyte	4.0
γ -GTP	183 IU/l	anti-CMV-IgG Ab $\times 10$	(<10)	Atyp. lymph	0.0
T-Bil	4.1 mg/dl	anti-HHV6-IgM Ab $\times 20$	(<10)	Plasmocyte	0.2
D-Bil	3.1 mg/dl	anti-HHV6-IgG Ab $\times 40$	(<10)	Monocyte	0.8
GOT	400 IU/l	Lymphocyte subset		Rubriblast	2.0
GPT	215 IU/l	T-cell	93% (66~89)	Prorubricyte	7.2
LDH	1,475 IU/l	B-cell	6% (6~12)	Rubricyte	22.4
CPK	361 IU/l	CD3+	76.3% (58~84)	Metarubricyte	14.2
BUN	31 mg/dl	CD4+	37.6% (25~56)	M : L : E =	1.07 : 0.11 : 1.0
Cr	1.1 mg/dl	CD8+	48.6% (17~44)		
		CD19+	3.0% (58~84)		

EB-VCA : EB-viral-capsid-antigen EBNA : EB virus nuclear antigen

HA : hepatitis A virus HSV : herpes simplex virus CMV : cytomegalo virus

Fig. 1 Atypical lymphocyte in the peripheral blood



ろ, IgM 抗体は 3 月 5 日に 160 倍まで上昇した後低下した. IgG 抗体は上昇を続け, 4 月 3 日 2,560

平成12年 3 月20日

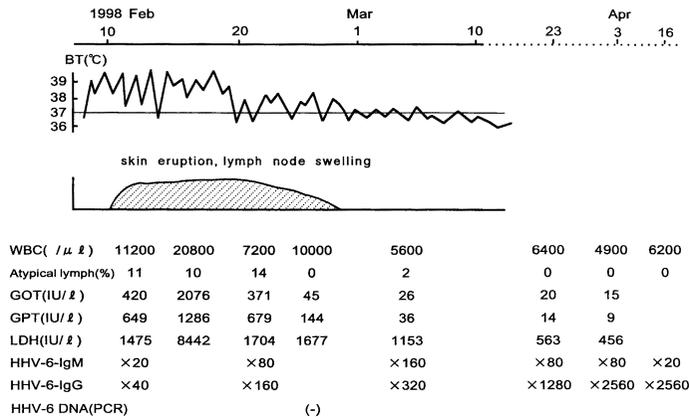
倍となり, その後も高値が持続した (Fig. 2). このことから, 今回の症状が HHV-6 感染に関連したものであったことが強く示唆された.

考 察

伝染性単核球症様の臨床像を示しながらも EB ウイルス感染の証明できない症例があることは以前から知られており, 伝染性単核球症様症候群として報告されることがあった. そのなかにはサイトメガロウイルスや単純ヘルペスウイルスの関与する症例があることも知られている. 自験症例ではこれらのいずれのウイルス抗体価も変動を示さず, HHV-6 に対する抗体のみが急性感染を示唆する有意な変動を示した.

HHV-6 は AIDS にともなうリンパ増殖性病変から初めて分離されたウイルスであり¹⁾, のちに小児の突発性発疹²⁾や熱性痙攣³⁾の原因となること

Fig. 2 Clinical course



が明らかとなった。

Briggsら⁴⁾, Okunoら⁵⁾によれば, 人口のほぼ100%で3歳までにHHV-6の抗体価が陽転するとされており, 多くは生後1年以内にこのウイルスの初感染が成立していると考えられる. 他のヘルペス属ウイルスが初感染の後体内に潜伏感染しており, 何らかの契機に再活性化をきたすことはよく知られた事実であるが, HHV-6についても潜伏感染が認められ, 近年では骨髄移植後の免疫抑制状態においてしばしば再活性化を示すことが注目されてきており⁶⁾, 骨髄移植後に発熱, 発疹⁷⁾, 間質性肺炎⁸⁾, 脳炎⁹⁾などをひきおこした症例が報告されている. また, EBウイルス感染が契機となってHHV-6の再活性化がひきおこされる場合があることも報告されている¹⁰⁾.

一方, 成人において伝染性単核球症様候群を呈したとする報告は, Akashiら¹¹⁾によるものをはじめとして数件が認められる^{12)~14)}. Akashiらの症例ではHHV-6のIgM抗体価が経過中変動を示しておらず, 伝染性単核球症様の症状が本当にHHV-6によるものであったかどうかについての議論となった¹⁵⁾が, 自験症例ではIgM抗体価の変動も観察されており, この点からもHHV-6の関与は明らかと思われた. しかしその発症機序については不明な点が多い. Akashiらの症例では, 発症時血清中のIgG抗体は陰性で, 24日目に初めて陽転したことから, このエピソードをHHV-6の初感染によるものと解釈している. こ

れに対して自験症例では発症後4日目で既にIgG抗体価が低力価ながら陽性を示し, 11日目には160倍に上昇している. 突発性発疹では発症後7日程度でIgG抗体が出現し, 20日前後で80倍に達するといわれており¹⁶⁾, これらのことから自験症例は既感染ウイルスの再活性化の可能性が高いとも考えられる. さらに, 骨折で入院後1カ月で発症しているが, 整形外科病棟であるため周囲に感染源と考えられるような発熱・発疹を伴う入院患者はみあたらず, 初感染を受ける機会には乏しかったと思われる. 自験症例では再活性化の要因を明確に指摘できないが, Descampsら¹⁷⁾は, フェノバルビタール投与が契機となってHHV-6の再活性化を呈し, 発熱・発疹・全身リンパ節腫脹を伴う重篤な血球貪食症候群を呈した症例を報告している. 自験症例では当初薬疹・薬剤性肝障害も考慮したが, 発症前投与していた薬剤のDLSTはいずれも陰性であった. しかし, 入院後は整形外科的手術後の感染予防目的や精神状態が不安定のために前記の薬剤が開始または増減されており, これらの関与は完全には否定できないと思われる.

発症時のリンパ球分画ではT細胞が優位となっており, 表面抗原でもCD3, CD4, CD8などT細胞系マーカー優位で, CD19, CD20などB細胞系は少なく, Akashiらの症例と共通する所見であった. 特にCD3とHLA-DRの両方を発現しているリンパ球の比率が著増していた. 田坂らは,

薬剤熱，伝染性単核症，SLEにおいてこうした所見が特徴的に認められることを報告している¹⁸⁾が，HHV-6感染でも同様の所見を認めたことは興味深いと思われた。発症時IgGの低下が認められたが，25日後には1,124mg/dlに回復しており，B細胞系マーカーの減少などと関連したHHV-6感染に伴う変動であったと考えられた。

以上，HHV-6感染に関連した伝染性単核症様症候群の1例を報告した。本症例では既感染ウイルスの再活性化と考えられ，その発症には薬剤の関与も否定できないと思われた。

文 献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD *et al.* : Isolation of new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986 ; 234 : 596-601.
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K *et al.* : Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988 ; 1 : 1065-1067.
- 3) Purksananonda P, Hall CB, Insel RA *et al.* : Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Eng J Med* 1991 ; 326 : 1445-1450.
- 4) Briggs M, Fox J, Tedder RS : Age prevalence of antibody to human herpesvirus 6. *Lancet* 1988 ; 1 : 1058-1059.
- 5) Okuno T, Takahashi K, Balachandra K *et al.* : Seroprevalence of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 651-653.
- 6) 権藤久司 : 骨髄移植後のウイルス感染症. *臨床検査* 1995 ; 39 : 315-320.
- 7) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y *et al.* : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 1991 ; 78 : 1381-1384.
- 8) Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK *et al.* : Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 1991 ; 338 : 147-149.
- 9) Drobyski WR, Knox KK, Majewski D *et al.* : Fetal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 in a bone marrow transplant recipient. *N Eng J Med* 1994 ; 330 : 1356-1360.
- 10) Bertram G, Dreiner N, Krueger GRF *et al.* : Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 in patients with acute infectious mononucleosis. *In Vivo* 1991 ; 5 : 271-280.
- 11) Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y *et al.* : Severe infectious mononucleosis like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection. *N Eng J Med* 1993 ; 329 : 168-171.
- 12) Niederman JC, Liu C-R, Kaplan NH, Brown NA : Clinical and serological features of human herpesvirus-6 infection in three adults. *Lancet* 1988 ; 2 : 817-819.
- 13) Sumiyoshi Y, Akashi K, Kikuchi M : Detection of human herpes virus 6 (HHV6) in the skin of a patient with primary HHV 6 infection and erythroderma. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 762-763.
- 14) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, Yakeshita M, Eizuru Y, Minamishima Y : A case of human herpesvirus-6 lymphadenitis with infectious mononucleosis like syndrome. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 947-951.
- 15) Morris DJ : Primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Eng J Med* 1993 ; 329 : 1817-1818.
- 16) Kondo K, Hayakawa Y, Mori H *et al.* : Detection by polymerase chain reaction amplification of human herpesvirus-6 DNA in peripheral blood of patients with exanthem subitum. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 970-974.
- 17) Desscamps V, Bouscarat F, Laglenne S *et al.* : Human Herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 605-608.
- 18) 田坂佳千 : 抗生物質による薬熱患者の末梢血リンパ球表面マーカーの検討—とくにHLA-DR陽性T細胞に関する検討—. *日本臨床免疫学会誌* 1989 ; 12 : 599-607.

A Case with Infectious Mononucleosis-like Syndrome Caused
by Human Herpes Virus-6 Infection

Takayuki KARINO¹⁾, Naoko ASAOKA¹⁾, Takako SUNAGAWA¹⁾, Hideo OHBA¹⁾,
Hirohide YONEYAMA¹⁾, Yoshihiro KOBASHI¹⁾,
Jiro OKIMOTO¹⁾ & Rinzo SOEJIMA²⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

²⁾Kawasaki University of Medical Welfare

A 26-year-old female was admitted because of multiple fractures in lower extremities. While in the hospital, she developed a high fever and generalized skin eruption. Physical examination revealed bilateral cervical lymphadenopathy and mild hepatosplenomegaly. The white cell count was 11,200 with 11% atypical lymphocytes. Serum GOT, GPT, LDH were markedly elevated. Infectious mononucleosis was suspected, but the serological test for EB virus did not show evidence of acute EB virus infection. Anti-HSV, CMV, hepatitis A virus antibody titers also did not show significant change during the course. The serological test for HHV-6 only showed increased titer of IgM and IgG antibodies. Rapidly elevated IgG antibody titer was indicative of reactivation of HHV-6. So, she was diagnosed as mononucleosis-like syndrome caused by HHV-6, probably reactivated infection. Her symptoms gradually disappeared during a month.

[J.J.A. Inf. D. 74 : 264~268, 2000]