◆総説◆

アレルギー性紫斑病とヒトパルボウイルス B19 感染

渡辺 徹

要 旨

ヒトパルボウイルス B19 (B19) は、伝染性紅斑、溶血性貧血患者における無形性発作の原因ウイルスとして知られていたが、近年、多様な臨床像を示すことが明らかとなった。一方、以前より B19 によるアレルギー性紫斑病 (HSP) の報告が散見されていたが、HSP における B19 の陽性頻度の検討は少なく、その臨床像は不明であった。そこで当科入院の HSP における B19 の陽性頻度および臨床・検査所見について検討した。HSP における B19 陽性率は 20% で、陽性例は陰性例に比し臨床症状が軽度で、血清 LDH が高値であった。B19 は HSP 発症の重要な一因と思われた。

序 言

アレルギー性紫斑病 (Henoch-Shönlein purpura, 以下 HSP) は、紫斑、腹部症状、関節炎、腎障害などを示す全身性の血管炎であり、本症に起因する紫斑病性腎炎 (以下 HSPN) は小児科領域において重要な疾患の一つである¹⁾。HSPN はメサングウム領域を主体とした IgA および補体の沈着を認め、組織学的に IgA 腎症と類似していることから、両者は同一の免疫学的異常を背景としながらその表現型が異なる疾患であるとの見解もある²⁾。当科において、組織学的に IgA 腎症と診断した数カ月から数年後に紫斑が出現し、アレルギー性紫斑病

と診断した 3 例を経験している³⁾。この 3 症例はいずれも急性上気道感染時に血清 IgA 値の一過性上昇と共に紫斑が出現しており、HSP の発症には急性感染症が重要な役割を果たしているものと思われる。

HSP の原因となる急性感染症としては A 群溶血性連鎖球菌、マイコプラズマ感染や各種ウイルス感染が報告されている⁴⁾。一方、1985 年に Lefrère らがヒトパルボウイルス B19 (以下 B19) 感染による HSP を報告して以来⁵⁾、同様の症例報告や HSP における B19 の陽性頻度についての研究が散見されるが、その臨床的特徴については明らかでなかった。

本稿においては B19 のウイルス学的特徴、その臨床像、B19 感染と HSP との関係について当科における検討を含めて概説する。

B19 のウイルス学的特徴

B19 は 1975 年に Cossart らにより発見された⁶⁾、単鎖で分子量 $1.5-2.2 \times 10^6$ の DNA ウイルスである⁷⁾。このウイルス遺伝子は DNA の複製に作用する非構造蛋白 (NS 蛋白) と構造蛋白 (カプシド蛋白) をコードしている。構造蛋白は VP-1 と VP-2 の 2 種類があり、それぞれ全体の 5%, 95% の割合となっている⁷⁾。B19 は赤血球の P 式血液型の P 抗原を受容体としてヒトに感染する⁸⁾。この受容体は赤芽球系細胞、巨核球、内皮細胞、胎児の心筋・肝細胞などに存在する⁹⁾。

B19 は通常気道より感染し、その後赤芽球系細胞に感染・増殖することにより約 1 週間後にウイルス血症のピークを迎える。感染後 10 日目頃より IgM 抗体が出現する。その 1 週間後から IgG 抗体が出現し始め、その抗

新潟市民病院 小児科

(〒950 新潟市紫竹山 2-6-1)

Henoch-Shönlein purpura and human parvovirus B19 infection.

Toru Watanabe

Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital

Key Words : ヒトパルボウイルス B19
アレルギー性紫斑病

表1 B19感染による臨床像¹⁰⁾

頻度の多いもの	稀なもの
不顕性感染	血管炎
伝染性紅斑	末梢神経障害
関節炎	腎炎
胎児水腫	心筋炎
無形性発作	紫斑病
免疫抑制患者の	脳症
慢性貧血	

体価の上昇と共にウイルス血症は消失する⁷⁾。

B19感染の臨床病像 (表1)

B19感染による疾患としては伝染性紅斑、溶血性貧血患者の無形性発作、胎児感染による胎児水腫などが以前より知られていたが、抗B19-IgG、IgM 抗体の測定や、PCR を用いた DNA の検出が可能となったことより、表1のように関節炎、免疫抑制状態の患者の慢性貧血、血管炎、末梢神経障害、心筋炎などが報告されており、極めて多彩な臨床スペクトラムを持つことが明らかとなってきた¹⁰⁾。さらに後述する HSP の報告や、急性脳症 (当科経験例)¹¹⁾なども認められ、今後更にB19関連疾患は増えてくるものと思われる。

B19感染と HSP

1985年に Lefrère らが⁵⁾B19による血管性紫斑病4例のうち1例で HSP の診断基準を満たしたとの報告以来、B19による HSP は、Lefrère¹²⁾ら、大日方¹³⁾、Verladi ら¹⁴⁾の報告がある。いずれの症例も血小板非減少性の紫斑、腹痛、関節痛を伴った典型例であり、さらに Verladi らの症例は血尿・蛋白尿を伴っていた¹⁴⁾。

以上の報告から、B19感染が HSP の原因となりうることが示唆されていたが、実際に HSP 症例におけるB19感染の頻度およびその臨床像については最近まで明らかでなかった。

1995年に箕原が HSP の16例に対してB19感染の有無を後方視的に検索し、5例(31%)にB19感染があり、うち1例には組織学的に確定した紫斑病性腎炎を認めたと報告した¹⁵⁾。その後、Ferguson らは HSP27例中3例(11%)にB19感染を認めるのみで、コントロールと差はないと報告した¹⁶⁾。しかし彼らの症例の検体は症状発

表2 B19陽性例と陰性例における臨床所見

	B19陽性群 (n=4)	B19陰性群 (n=16)
先行感染有り	3	6
腹部スコア*	2.5 (2-3)	4.0 (1-6)
関節スコア	2.0 (1-2)	2.0 (0-4)
紫斑スコア	1.0 (1-2)	2.0 (1-3)
腎スコア	0.0 (0-0)	3.0 (0-6)
総スコア*	5.5 (5-6)	9.0 (5-16)

腹部スコア (腹痛・血便)、関節スコア (関節痛・腫脹)、腎スコア (蛋白尿・血尿) は () 内の2つの所見をそれぞれ0から3点で表したスコアの和で、最高6点となる。紫斑スコアは紫斑のみの評価で、最高は3点。総スコアは前記4スコアの総和。

* $P < 0.05$

現後1から62日 (平均10日) に採取されており、IgM 抗体が既に消失した例も含まれていた可能性がある。

著者は、遺伝性球状赤血球症患者で無形性発作を生じた1カ月後に HSP を呈した例を経験し、その後 HSP におけるB19感染の有無についての前方視的検討を開始した¹⁷⁾。3年6カ月間に当科入院となった HSP 患者20例を対象として、全例入院時 (紫斑出現後1から6日、平均3.1日) の血清で抗B19IgG、IgM 抗体およびB19-DNA を検索し、IgM 抗体陽性あるいはDNA 陽性の場合をB19感染症と診断し、B19陽性例と陰性例間で各種臨床・検査所見について検討した。臨床所見としては白幡等の HSP の重症度スコア¹⁸⁾を用いた。その結果、20例中4例(20%)がB19陽性で、いずれも尿所見は正常であった。このB19陽性例は陰性例に比し腹部スコア、総スコアが有意に低値で (表2)、血清 LDH 値が有意に高値であった (表3)。B19陽性例で腹部スコア、総スコアが低値であったのは、B19による血管炎がそのほかの原因による HSP の血管炎に比し軽度の可能性があるが、その確定には組織学的検索が必要である。また血清 LDH 値が高値であるのは、肝由来の可能性があるが、LDH アイソザイムの検索等、更に詳細な検討が必要と思われた。

B19による HSP の発症機序に関しては、現在までのところ紫斑の組織学的検討がなされていないため明らかではない。しかし自験例のB19陽性の4例はいずれも抗B19IgG 抗体が既に陽性化しており、時期的にはウイルスの直接作用よりも、感染により生じた二次的な免疫異

表3 B19陽性例と陰性例の検査所見

	B19陽性例 (n=4)	B19陰性例 (n=16)
赤血球数 (μ l)	423.0万 (362-475)	466.5万 (369-510)
Hb (g/dl)	11.8 (11.2-12.7)	12.4 (9.7-13.8)
白血球数 (μ l)	8050 (4700-19000)	10500 (4700-14300)
血小板数 (μ l)	22.7万 (18.7-44.1)	38.0万 (22.9-52.6)
GOT (IU/l)	22.5 (21-28)	16.0 (11-37)
GPT (IU/l)	13.0 (9-16)	9.5 (5-23)
LDH* (IU/l)	635.0 (595-973)	335.5 (243-547)
IgA (mg/dl)	202.5 (104-295)	245.5 (149-597)

* p < 0.05

常による可能性が示唆された。

おわりに

B19のウイルス学的特徴、臨床像およびB19感染とHSPとの関係について自験例を含めて概説した。B19感染は前述の如くHSPの主要な原因ではないが、一部の症例では確かに原因となっているものと思われる。また今回の自験例のB19陽性例には腎炎合併を認めなかったが、B19感染による紫斑病性腎炎例の報告もあり¹⁴⁾¹⁵⁾、今後も更に多数例で検討してゆく予定である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、貴重な御助言を頂きました、たかだ小児科医院、高田恒郎先生、御校閲いただきました当院副院長、小田良彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Robson, WLM., Leung, AKC.: Henoch-Shönlein purpura. Adv Pediatr. 41: 163-194, 1994.

- 2) Emancipator, SN.: Primary and secondary forms of IgA nephritis, Henoch-Shönlein syndrome. in Pathology of the kidney, edited by Heptinstall, RH., Little Brown. p389-476, 1992.
- 3) Watanabe, T., Takada, T., Kihara, I., Oda, Y.: Three cases of Henoch-Shönlein purpura preceded by IgA nephropathy. Pediatr Nephrol. 9: 674, 1995.
- 4) Szer, IS.: Henoch-Shönlein purpura. Curr Opin Rheumatol. 6: 25-31, 1994.
- 5) Lefrère, JJ., Couroucé, AM., Muller, JY., Clark, M., Soulier, JP.: Human parvovirus and purpura. Lancet. 2: 730, 1985.
- 6) Cossart, YE., Field, AM., Cant, B., Widdows, D.: Parvovirus-like particles in human sera. Lancet. 2: 72-73, 1975.
- 7) Heegaard, ED., Hornsleth, A.: Parvovirus: the expanding spectrum of disease. Acta Paediatr. 84: 109-117, 1995.
- 8) Brown, KE., Anderson, SM., Young, NS.: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 Parvovirus. Science. 262: 114-117, 1993.
- 9) 布上 董: ヒトパルボウイルスB19感染症. 小児科診療. 17: 1185-1190, 1995.
- 10) Cohen, B.: Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. BMJ. 311: 1549-1552, 1995.
- 11) Watanabe, T., Satoh, M., Oda, Y.: Human parvovirus B19 encephalopathy. Arch Dis Child. 70: 71, 1994.
- 12) Lefrère, JJ., Couroucé, AM., Soulier, JP.: Henoch-Shönlein purpura and human parvovirus infection. Pediatrics. 78: 183-184, 1986.
- 13) 大日方薫, 大友義之, 大塚宣一, 稀代雅彦, 塩谷武洋: ヒトパルボウイルスB19感染に伴って発症した血管性紫斑病の1例. 小児科臨床. 47: 103-106, 1994.
- 14) Veraldi, S., Rizzitelli, G.: Henoch-Shönlein purpura and human parvovirus B19. Dermatol. 189: 213-214, 1994.
- 15) 箕原 豊: アレルギー性紫斑病と Human parvovirus B19感染との関連についての研究. 感染症学雑誌. 69: 928-933, 1995.
- 16) Ferguson, PJ., Saulsbury, FT., Dowell, SF., Török, TJ., Erdman, DD., Anderson, LJ.: Prevalence of human parvovirus B19 infection in children with Henoch-Shönlein purpura. Arthritis Rheum. 39: 880-881, 1996.
- 17) 渡辺 徹, 佐藤雅久, 阿部時也, 小田良彦, 高田恒郎: Henoch-Shönlein 紫斑病とヒトパルボウイルスB19感染. 小児科診療. 60: 1511-1514, 1997.
- 18) 白幡 聡: アレルギー性紫斑病. 血液・腫瘍科. 31: 242-252, 1995.