様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：３３９１６
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１６２８３

研究課題名（和文）突発疹の高年齢化は本当か：5歳以下発熱児コホートにおけるHHV-6B初感染の解析

研究課題名（英文）Analysis of HHV-6B primary infection in a cohort of febrile children under 5 years old

研究代表者
服部　文彦（Hattori, Fumihiko）

藤田医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：５０７７４３３７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：日本における突発性発疹症の罹患年齢が以前と比較して年長化（中央値1歳3ヶ月）しており、また、2歳以下と2歳以上の2群で比較すると、2歳以上の年長児では典型的な突発審の経過をたどることが少ないことが示唆された。また、5歳以下の発熱児における他のヘルペス族感染症（HHV-7、EBウイルス、サイトメガロウイルス）の頻度、初感染の臨床像などについても明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
日本における突発性発疹症の罹患年齢が以前と比較して年長化（中央値1歳3ヶ月）しており、また、2歳以下と2歳以上の2群で比較すると、2歳以上の年長児では典型的な突発審の経過をたどることが少ないことが示唆された。また、5歳以下の発熱児における他のヘルペス族感染症（HHV-7、EBウイルス、サイトメガロウイルス）の頻度、初感染の臨床像などについても明らかになった。これらの結果は本邦における初の報告である。

研究成果の概要（英文）：In Japan, the median age of exanthema subitum become older (1 year and 3 months old) compared to the previous study. When comparing 2 groups under 2 years and over 2 years, it was suggested that older children are less likely to follow the course of a typical synptom of exanthema subitum. In addition, the frequency of other herpes infections (HHV-7, EB virus, cytomegalovirus) and the clinical features of primary infection in febrile children under 5 years old were also clarified.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HHV-6　HHV-7　EBウイルス　サイトメガロウイルス　突発性発疹症

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

## １．研究開始当初の背景

約 25 年前に実施した本邦の血清疫学データでは、ほぼすべての新生児が母親からの移行抗体を持ち、生後 6 か月に移行抗体が消失した後 1 歳までにほとんどの乳児が HHV-6B 初感染を受けていた（Pediatrics 84:675-677, 1989）。実際に当時は、突発疹は乳児期の初めての発熱で、且つ数日間の発熱後解熱とともに発疹が出現するという特徴的な臨床経過で容易に診断されていた。また、米国ロチェスター大学 ER を受診した 3 歳以下の発熱患児のコホート研究では、1653 名中 160 名(9.7%)が HHV-6B 初感染（突発疹）で、そのうち 21 名(13%)が入院していた。また、初感染年齢の中央値は 8 ヶ月であり、1 名のみ 24 ヶ月以上（25 ヶ月）の発症だった(N Engl J Med. 1994 ;331:432-8.)。一方、そのようなかつての本邦あるいは北米での成績に基づく常識と異なり、最近小児科外来の現場から突発疹の高年齢化が進んでいるという声をよく耳にする。また、国立感染症研究所、感染症疫学センターから報告されている小児科定点からの突発疹の症例報告数は、2000 年頃の 40 症例前後から 2014 年には 28 症例まで徐々に減少してきている。他疾患では年度ごとの流行の波はあるもののベースラインに大きな変化がないことを考慮すると、突発疹は高年齢化に伴い診断が困難になってきている可能性が考えられる。そこで、突発疹の高年齢化が果たして本当か、そして年長児の HHV-6B 初感染はこれまでの典型的な突発疹臨床像と異なるのか、この二つの重要なクリニカルクエスチョンに答えるために、本学 ER ならびに小児科外来を発熱を主訴に受診した 5 歳以下小児を対象としたコホート研究を着想した。

## ２．研究の目的

Human herpesvirus 6B (HHV-6B)は乳児期後半から 1 歳までのほとんどの小児に初感染し、突発性発疹(突発疹)の原因となると考えられてきた。一方、近年 HHV-6B 初感染年齢が年長に移行している可能性が指摘されており、実際臨床現場で 2 歳程度の HHV-6B 初感染例を経験することがある。しかしながら、「突発疹の高年齢化」を示す科学的エビデンスはない。また、ウイルス感染症は一般的に年長に移行すると重症化するが、年長児の突発疹臨床像が乳児例と異なるかどうかも不明である。そこで、HHV-6B の初感染時期と臨床像の変化を明らかにすることを目的として、発熱を主訴に大学病院 ER・小児科外来を受診した 5 歳以下の乳幼児を対象としたコホート研究を計画した。

## ３．研究の方法

本研究では、突発疹の高年齢化を科学的に証明すること、現在の HHV-6B 初感染の臨床像を明らかにすることを目指し、以下の 3 つの実験を計画した。

1. HHV-6B 初感染のウイルス学的診断：発熱にて ER と小児科外来を受診し採血を施行した 5 歳以下小児の血液から、下記の①～③により HHV-6B 初感染を確定した。

① 末梢血単核球からのウイルス分離

患児末梢血から比重遠心法にて単核球を分離し、臍帯血単核球との混合培養する。細胞変性効果(cytopathic effect: CPE)が出現した後、抗 HHV-6 B 単クローン抗体を用いて染色し HHV-6B 分離を確認する。

② Real-time PCR 法による血清中 HHV-6B DNA 検出

血清から DNA 抽出後、real-time PCR 法にて HHV-6 DNA を検出する（＝活動性感染）。

③ 血清中 HHV-6 IgG 抗体測定

血清中 HHV-6 IgG 抗体価を間接蛍光抗体(IFA)法により測定する。

2. HHV-6B 初感染例の臨床像解析：HHV-6B 初感染症例について後方視的にデータ収集する。

3. 2 歳未満と 2 歳以上 5 歳以下の二群間で臨床像比較解析：乳幼児と年長児の HHV-6B 初感染における臨床像の違いを比較検する。

4. 当該コホート内に占める cytomegalovirus（CMV）、Epstein-Barr virus（EBV）、HHV-7 の頻度と臨床像の解析；全ての血清検体を real-time PCR 法で CMV、EBV、HHV-7 DNA 量を測定する。これらのウイルス DNA が血清中から検出されれば活動性感染を意味するため、5 歳以下発熱児のコホート内でこれら 3 つのヘルペスウイルス感染が占める割合、臨床像を明らかにする。

## ４．研究成果

発熱を主訴に大学病院救急外来または小児科外来を受診した 5 歳以下小児の中で血液検査を受けた症例を対象とし、ウイルス学的に Human herpesvirus-6B(HHV-6B)初感染を診断した。491 例の発熱患者のうち、59 例(12.0%)がウイルス学的に HHV-6B 初感染と診断された。HHV-6B 初感染例について、患児背景、臨床経過、検査データ等を調査したところ、59 例中 47 例が 2 歳未満で、12 例が 2 歳以上であり、HHV-6B 初感染年齢の中央値は 1 歳 3 ヶ月と既存の報告と比較して高年齢化が示唆された。しかしながら、初感染高年齢化の明らかな原因は同定できなかった。2 歳以上の症例では突発性発疹小児おける典型的な突発疹様の皮疹がみられる頻度が低く、また、検査所見として、リンパ球数の減少を伴う白血球数の低下がみられた。本結果は英文誌に掲載された(Pediatr Infect Dis J. 2019 Oct;38(10):e248-53.)。

さらに、同対象について Cytomegalovirus（CMV）、Epstein-Barr virus（EBV）、Human herpesvirus-7（HHV-7）の real-time PCR による DNA 測定を施行した。これらのウイルス DNA が検出された症

例の臨床情報について収集し、HHV-6B の結果とともに 5 歳以下発熱患児のコホート内における 4 種類のヘルペス属の活動感染の頻度と臨床像について解析した。活動感染の頻度は HHV-6B 感染が 11.5%、HHV-7 感染が 2.5%、EBV 感染が 2%、CMV 感染が 1.3%だった。EBV 初感染の 63%が伝染性単核球症(IM)の臨床像を呈したが、CMV 感染では IM の臨床像を呈した症例はなかった。本結果についても同様の研究報告はなく、英文誌へ投稿予定である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Hattori Fumihiko、Kawamura Yoshiki、Kozawa Kei、Miura Hiroki、Miyake Misa、Yoshikawa Akiko、Ihira Masaru、Yoshikawa Tetsushi | ４．巻<br>38 |
| ２．論文標題<br>Clinical Characteristics of Primary HHV-6B Infection in Children Visiting the Emergency Room | ５．発行年<br>2019年 |
| ３．雑誌名<br>The Pediatric Infectious Disease Journal | ６．最初と最後の頁<br>e248～e253 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1097/INF.0000000000002379 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

| |
|---|
| １．発表者名<br>服部　文彦 |
| ２．発表標題<br>5歳以下の発熱児におけるEBV、CMV、HHV-6、HHV-7感染症の頻度と臨床像解析 |
| ３．学会等名<br>第32回　ヘルペスウイルス研究会 |
| ４．発表年<br>2018年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>服部　文彦 |
| ２．発表標題<br>Frequency and clinical characteristics of EBV, CMV, HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7 infections in children visiting emergency room |
| ３．学会等名<br>21th European Society for Clinical Virology (ESCV)（国際学会） |
| ４．発表年<br>2018年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>服部　文彦 |
| ２．発表標題<br>5歳以下の発熱児におけるEBV、CMV、HHV-6A、HHV-6B、HHV-7感染の頻度と臨床像解析 |
| ３．学会等名<br>第50回 藤田学園医学会 |
| ４．発表年<br>2018年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>服部　文彦 |
| ２．発表標題<br>5歳以下の発熱児におけるEBV、CMV、HHV-6、HHV-7感染症の頻度と臨床像解析 |
| ３．学会等名<br>第59回 日本臨床ウイルス学会 |
| ４．発表年<br>2018年 |

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

| | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---|---|---|---|