

原著

突発性発疹の減少と高年齢化

鳥越 貞義¹⁾ 渡辺 正博²⁾ 山田 雅夫³⁾

要旨 突発性発疹の発生状況の変化をみるために1992～2011年の20年間で和歌山県新宮市と三重県四日市市の小児科にて3期間に分けて比較検討をした。比較検討項目は突発性発疹の発症月齢分布、年齢別の罹患率およびヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7)の抗体とした。突発性発疹の平均罹患年齢は9.3±4.2カ月、13.0±6.1カ月、14.6±7.6カ月と次第に有意に上昇していた。また発症数の減少も示唆され、年齢別突発性発疹罹患率も次第に減少していた。HHV-6、HHV-7の抗体調査は2期間に分けてのみ実施し、6～11カ月のHHV-6の抗体陽性率が1992～1996年の新宮市の調査では53%であったのが、2007～2011年の三重県では21%と有意に減少していた ($p < 0.05$)。HHV-6の感染時期の遅れが突発性発疹の高年齢化の主な原因と思われた。

はじめに

突発性発疹 (ES) は乳幼児期によくみられるポピュラーな熱性発疹症で、一般的には予後良好な疾患である。1988年にYamanishiら¹⁾がヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、1994年にTanakaら²⁾がヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7)が、それぞれESの原因ウイルスであると報告している。それ以来、それぞれのウイルスが原因のESや関連した中枢神経系などの合併症の報告がある^{3,4)}。最近のES関連脳炎脳症の全国調査では、月齢分布のピークが12カ月にみられていた⁵⁾。これは今まで考えられていたESの発症年齢より高い結果で

あった。また、われわれは日常診療でESの発症年齢の高年齢化、発症数の減少傾向を感じていた。そこで今回の研究では、最近20年間のESの発生状況の推移を検討した。

I. 方法と対象

1. 調査項目

ESの発症年齢 (月齢)、既往歴の有無の聞き取り調査、HHV-6およびHHV-7抗体価の3つを主な調査項目とした。

ESの診断は主に臨床診断で、調査期間中1人の医師によりなされた。すなわち、約3日間の発熱があり、上気道炎の症状があまりなく、解熱後

Key words : 突発性発疹, 高年齢化, ヒトヘルペスウイルス6, HHV-6, ヒトヘルペスウイルス7, HHV-7

1) アクエア・メディカル・ステーション

〔〒510-8034 四日市市大矢知町1067-1〕

2) すずかこどもクリニック

3) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病原ウイルス学

軀幹中心の麻疹様あるいは風疹様の発疹がみられた症例を ES と診断した。一部の症例ではウイルス分離や抗体陽転により診断が確定された。

聞き取り調査では、保護者に今まで医療機関で ES と診断されたことがあるか否かを聴取し、年齢別に罹患率を算出した。

ウイルス抗体は外来を受診した小児のうち、採血の機会があり、承諾を得られた小児から採血された血清を使用した。

2. 調査期間と対象者

ES の発症年齢の調査は以下の 3 回行った。

1) 1992～1996 年にかけて新宮市民病院（現新宮市立医療センター）小児科を受診し、ES と診断された小児 344 人。

2) 2002～2006 年にかけて四日市市のアクエア・メディカル・ステーションにて ES と診断された小児 140 人。

3) 2007～2011 年にかけて四日市市のアクエア・メディカル・ステーションにて ES と診断された小児 262 人。

既往歴の有無の聞き取り調査は以下の 3 回行った。

1) 1996 年の調査期間の約 2 カ月間に新宮市民病院（現 新宮市立医療センター）小児科を受診し、既往歴の聴取が可能だった 0～6 歳までの小児 558 人。

2) 2006 年の調査期間の約 2 カ月間に四日市市のアクエア・メディカル・ステーションを受診し、既往歴の聴取が可能だった 0～6 歳までの小児 473 人。

3) 2011 年の調査期間の約 2 カ月間に四日市市のアクエア・メディカル・ステーションを受診し、既往歴の聴取が可能だった 0～6 歳までの小児 537 人。

ウイルス抗体の測定は 2 群に分けて解析した。

1 回目は 1992～1996 年にかけて新宮市で随時採血されたもの 280 検体、2 回目は 2007～2011 年にかけて四日市市で随時採血されたもの 317 検体を使用した。採血された小児の年齢は 0～6 歳までであった。なお、今回の研究、採血、血液検査などに関しては、岡山大学での倫理委員会承認を得ている。

3. 血清抗体測定

HHV-6、HHV-7 の抗体測定は、以前報告した間接蛍光抗体法を用いて行った^{2,6)}。簡単に述べると、HHV-6 (Z29 株)、または HHV-7 (SB 株) に感染した臍帯血リンパ球をスライドガラスに固定し、10 倍希釈から開始した二倍段階希釈の検体血清をのせ、洗浄後に二次抗体をのせた後さらに洗浄し、蛍光の有無を蛍光顕微鏡で観察した。基本的に抗体価 10 倍以上を陽性と判定した。新宮市と四日市市の抗体測定は同時には行わなかったが、それぞれは同一の抗原スライドを用いて測定した。

4. 統計学的分析

今回の新宮市と四日市市でのデータの比較を統計学的に検討した。使用した方法は StatView によるノンパラメトリック検定と χ^2 検定である。

II. 結 果

1. 突発性発疹の発症月齢分布 (図 1)

1992～1996 年に行われた新宮市での ES と診断された 344 人の月齢分布は、4 カ月頃から急激に罹患数が増え、6～7 カ月にピークがあり、平均罹患年齢は 9.3 ± 4.2 カ月であった。1 歳未満での発症が全体の 75.9% であった。一方、2002～2006 年にかけて行われた四日市市での 140 人の月齢分布は、発症年齢はゆっくりと立ち上がり、12～13 カ月にピークがあり、平均罹患年齢は 13.0 ± 6.1 カ月で、新宮市のそれと比較すると有意に上昇していた ($p=0.0001$)。1 歳未満での発症が全体の 43.6% であった。また、2007～2011 年の調査では 262 人の発症のピークははっきりしなくなり、平均罹患年齢は 14.6 ± 7.6 カ月で、2002～2006 年の四日市市のそれと比較しても有意な年齢の上昇が認められた ($p=0.03$)。1 歳未満での発症は全体の 40.8% であった。以上の結果より、20 年間で ES の発症年齢が次第に上昇してきていることが示された。特に 1 歳未満の ES の発症率の減少が示され、最近では 2 歳以上での ES の発症の増加傾向も示唆された。また、今回の調査でいわゆる 2 度がかりの頻度は新宮市、四日市市 (2002～2006 年) でそれぞれ 9.6%、4.3% であった。

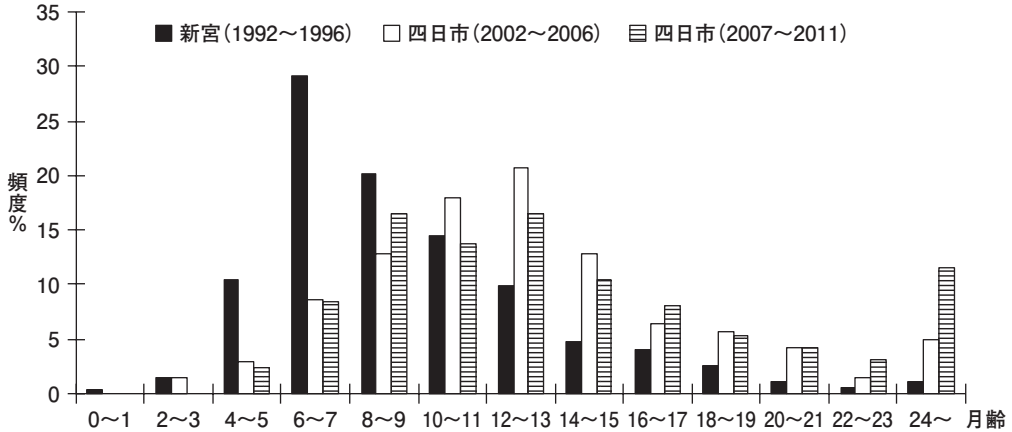


図 1 突発性発疹の月齢分布の比較

罹患平均年齢 新宮市 (1992~1996) n=344, 9.3±4.2; 四日市市 (2002~2006) n=140, 13.0±6.1; 四日市市 (2007~2011) n=262, 14.6±7.6

2. 年齢別の突発性発疹の罹患率 (図 2)

今までに ES と診断されたことがあるか否かを、外来受診した小児に関して聞き取り調査を行った。年齢は 0~5 カ月, 6~11 カ月, 1 歳, 2 歳, 3 歳, 4~6 歳に分けた。対象数の総数は新宮市では 558 人で, 四日市市 (2006 年) では 473 人, そして 2011 年の四日市市は 537 人だった。その罹患率は新宮市ではそれぞれ 7.7%, 54.7%, 67%, 72.3%, 79.5%, 72.8% であり, 四日市市でのそれは 2006 年では 2.2%, 22.2%, 54%, 57.7%, 59%, 65.1% であり, 2011 年は 0%, 11.8%, 38.4%, 55.4%, 53.3%, 54.6% であった。年齢別にみた ES の罹患率を比較すると, すべての年齢で次第に罹患率が減少してきているが, 特に 6~11 カ月での罹患率が 54.7%, 22.2%, 11.8% とそれぞれの群の間に有意な罹患率の減少がみられた ($p < 0.05$)。また, 1996 年と 2011 年を比較すると, すべての年齢で罹患率は四日市市 (2011 年) のほうが有意に低かった ($p < 0.05$)。

3. 年齢別の HHV-6, HHV-7 の抗体陽性率 (図 3, 4)

ES の原因ウイルスは HHV-6 と HHV-7 なので, それぞれの抗体測定を行い, 年齢別に新宮市 (1992~1996 年) と四日市市 (2007~2011 年) の結果を比較した。年齢は 0~5 カ月, 6~11 カ月, 1 歳, 2 歳, 3 歳, 4~6 歳に分けた。HHV-6 の新

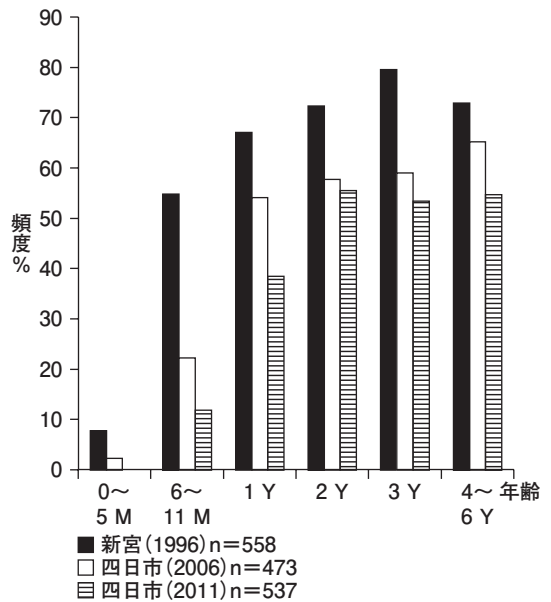


図 2 年齢別既往歴頻度の比較

宮市と四日市市での抗体陽性率はそれぞれ 52, 53, 76, 100, 94, 98% と 30, 21, 74, 97, 86, 91% であった。HHV-7 の新宮市と四日市市での抗体陽性率はそれぞれ 36, 16, 50, 69, 78, 92% と 30, 9.1, 30, 53, 43, 73% であった。HHV-6 の抗体陽性率は, 6~11 カ月で四日市市の値 (21%) は有意に新宮市の値 (53%) より低かった ($p < 0.05$)。他の年齢の比較では HHV-6, HHV-

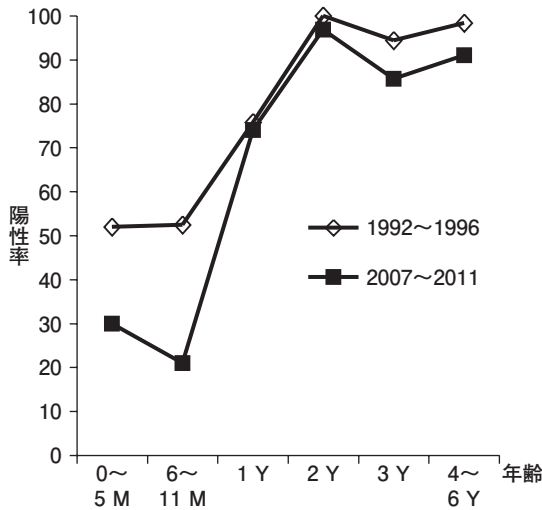


図 3 HHV-6 抗体保有状況の比較

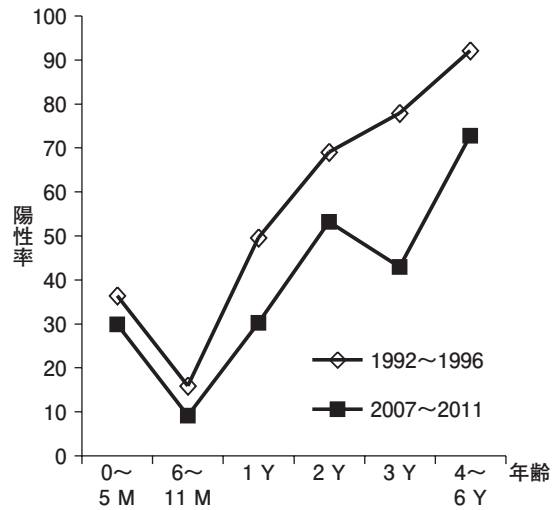


図 4 HHV-7 抗体保有状況の比較

7とも有意差は認められなかった。

III. 考 察

今回、最近の20年間の和歌山県新宮市と三重県四日市市での調査で、ESの発生状況に差があることが明らかにされた。それは発症年齢の高年齢化であった。それに伴い、罹患率が減少してきている傾向も示された。今回の調査は和歌山県新宮市と三重県北部という異なる地域での調査なので、地域差によるESの発生状況の差という可能性もある。しかし、2002~2011年にかけては三重県北部の同一地域で調査を行ったので、地域差は考える必要はない。ESの発生状況をさらに調査するために、三重県の感染症サーベイランスのデータから三重県のESの報告状況などの変化を検討してみた。その結果、5歳未満の小児人口に対する割合をみると、2000年は水痘が5.5%、ESは3.0%で、2006年は水痘5.5%、ES2.4%であり、三重県全体ではESの報告数、あるいは発症数が減少してきていることを示唆している。また、年齢別の報告数を比較すると、5カ月以下、6~11カ月の報告数は244人から37人および887人から463人と著しく減少している一方、1歳、2歳の報告数は278人から349人および5人から30人へと増加していた。この結果は今回のわれわれが示した、いわゆる高年齢化と同じ変化を示して

いた。以上より三重県ではESの発症数は減少傾向にあり、発症年齢は高年齢化していることが判明した。さらに全国定点調査の報告数からみると、定点当たりの報告数は2000年の42.57から2010年は29.82まで減少し、水痘に対するESの割合は2000年が0.46、2010年は0.38で、相対的な水痘に対するESの報告数の減少がみられた。また、高年齢化に関して、1999年第31回日本小児感染症学会で松林が、25年間でESの平均発症年齢が7.3カ月から10.1カ月に上昇したことを報告している。

ESの発症状況の変化の原因を探るためのHHV-6とHHV-7の抗体の保有状況の調査から、20年間で1歳未満児のHHV-6への感染頻度が低下していることが判明した。Okunoらが、1989年に報告したHHV-6の抗体価の低年齢層での調査がある⁶⁾。それによると、1歳までにほぼ全員のHHV-6抗体が陽性になっていた。一方今回のわれわれの2007~2011年のデータでは、ほぼ全員のHHV-6抗体が陽性になる年齢は20カ月であり、HHV-6の感染時期が遅くなってきていることを示唆した。さらに、奥野ら(1989年)、新宮市(1992~1996年)、三重県(2007~2011年)の3つのデータを1歳までの年齢で細かく解析した(図5)。今回の蛍光抗体測定は、2群の間に約15年の隔りがあるため同時に測定されていない。

しかし、初感染後の血清のほとんどは明らかな陽性を示し、抗体の有無の判定には測定時期による差異はみられなかった。一方、奥野らとわれわれの抗体測定法は少し異なるので単純には比較できない点もあるが、1989年は抗体陽性率が3~5カ月で最低となり、その後急速に抗体陽性率が上昇し、1歳で95%になっている。1992~1996年では陽性率の最低値はやはり3~5カ月であったが、その後の陽性率の上昇がゆっくりで、1歳でもまだ76%であった。また、2007~2011年は6~8カ月で抗体陽性率が最低になり、9~11カ月でもまだ33%で1歳では74%であった。これは調査が行われた地域の違いもあり、新宮市（1992~1996年）での感染の開始が最も早かったと思われるが、時代とともに感染の開始時期が3~5カ月頃から6~8カ月以降に遅くなり、その後の1歳までの感染率も低下してきていると考えることができる。

それでは、なぜHHV-6の感染時期の遅れが起こり、ESの発症年齢は高年齢化し、さらに発症数は減少傾向にあるのだろうか。HHV-6は主に既感染者の唾液から感染すると考えられているので、食住環境や衛生環境の変化、改善、核家族化、少子化などが原因として考えられる。生活環境の変化の一つとして集団生活の開始時期が早まり、種々の感染症に罹患する機会も早期化してきている。その結果、生まれて初めての発熱がESであるという頻度が低下してきていると思われる。2003年のRED BOOKにはHHV-6の初感染では約20%がESの症状を呈し、4歳までにほとんど抗体陽性になる。HHV-6では成人の抗体陽性率は85%であると記載されている⁷⁾。また、Hallらによる1990~1993年の米国NY州での調査によると、HHV-6の感染時期は生後2週~25カ月で平均9.4カ月であった。またESと診断されたのはHHV-6感染者の17%であった⁸⁾。われわれの結果と比較すると、1992~1996年の新宮市での結果と感染時期は同じである。一方で、HHV-6感染者でESと診断された頻度は新宮市が42/57(73.7%：未発表の追跡調査)でNY州ロチェスターでは17%という違いがあった。この原因は不明だが、調査方法の違い、ESの診断基準、人種による罹患率の違い、さらには医療制度の異なる

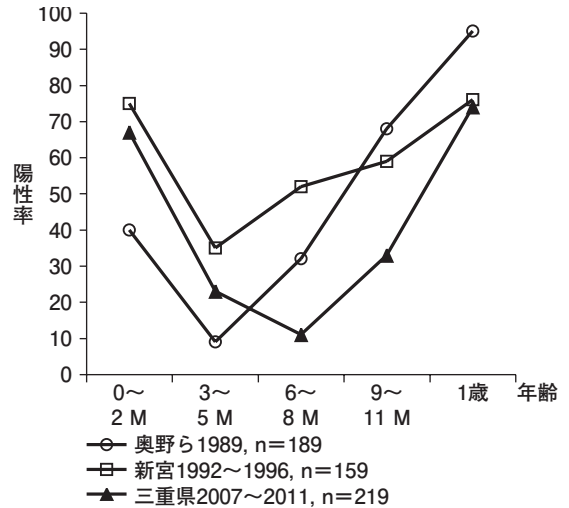


図5 年齢別HHV-6抗体陽性率の変遷(1歳以下)

どが考えられる。また、同じ日本のなかでも、20年間という時間によりHHV-6やHHV-7の感染状況、ESの疫学に変化がみられるということは大変に興味深い現象である。HHV-6の感染時期が遅くなるとESの出現率あるいは診断率が低下するのかもしれないというような疑問もあり、以前より臨床診断が困難になりつつあると感じられた。

本論文の要旨は、第43回日本小児感染症学会(2011年10月、岡山市)において発表した。また、本研究に長年携わってきた故吉田まり子氏に感謝し、冥福をお祈りいたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Yamanishi K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* i: 1065-1067, 1988
- 2) Tanaka K, et al: Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 125: 1-5, 1994
- 3) Kondo K, et al: Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with

- recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 167 : 1197-1200, 1993
- 4) Torigoe S, et al : Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 129 : 301-305, 1996
- 5) 大橋正博, 他 : 突発疹関連脳炎脳症の全国調査. *小児感染免疫* 18 (4) : 385-392, 2006
- 6) Okuno T, et al : Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 27 : 651-653, 1989
- 7) 岡部信彦監修 : R-book 2003 日本版 小児感染症の手引き, 日本小児医事出版社, 東京, 2004, 357-358
- 8) Hall CB, et al : Human herpesvirus-6 infection in children. *N Engl J Med* 18 : 432-438, 1994

Delayed onset of exanthem subitum and a decrease in its morbidity in infants in Japan : Epidemiological changes from 1992 to 2011

Sadayoshi TORIGOE¹⁾, Masahiro WATANABE²⁾, Masao YAMADA³⁾

1) *Aquair Medical Station*

2) *Suzuka Kodomo Clinic*

3) *Department of Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences*

Epidemiological changes in exanthem subitum (ES) were examined during the 20-year period from 1992 to 2011 in Japan. The onset age, prevalence of infection, and antibodies against human herpesvirus 6 (HHV-6) and -7 (HHV-7) were examined. The mean ages of onset were elevated from 9.3 ± 4.2 months in 1992-1996 to 13.0 ± 6.1 months in 2002-2006, and then to 14.6 ± 7.6 months in 2007-2011 ; both elevations were statistically significant compared to the prior period ($p=0.0001$ and 0.03). A decrease in ES morbidity was also suggested. HHV-6 and HHV-7 antibodies were analyzed over two of the periods. The HHV-6 antibody-positive rates in individuals 6 to 11 months of age were 53% in 1992-1996 and 21% in 2007-2011. This decrease was significant ($p<0.05$). The delay of HHV-6 infection to children was thought to be the cause of the shift to an older age of onset of ES.

(受付 : 2012 年 9 月 26 日, 受理 : 2012 年 12 月 11 日)

* * *