

## 〔 研究 〕

## ヒトパルボウイルスB19感染により 一過性の汎血球減少症を呈した1症例

京都第一赤十字病院 検査部 \*血液内科  
 河崎 瑞枝 峠岡 健司 本間由香里  
 播磨喜代美 細見 博子 中島百合子  
 向井登司子 梅田 裕子 酒井 美佳  
 細川 洋平 \*藤井 浩

**Key words :** ヒトパルボウイルスB19, 急性赤芽球癆,  
汎血球減少症, リンゴ病, *in situ* hybridization.

### 【 は じ め に 】

ヒトパルボウイルスB19 (以下HPV-B19) は、1975年、Cossartら<sup>1)</sup>により発見され、わが国では俗に“リンゴ病”と呼ばれている小児の伝染性紅斑<sup>2)</sup>の原因ウイルスとしてよく知られている。また遺伝性溶血性貧血患者における急性赤芽球癆 (aplastic crisis)<sup>3) 4)</sup>、免疫不全患者における慢性骨髄不全<sup>5)</sup>、妊婦の感染による胎児水腫<sup>6)</sup>、成人の多発性関節炎など多彩な病態を引き起こすことも明らかにされている。今回、われわれは、HPV-B19感染による一過性の汎血球減少症を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 【 症 例 】

患者：45歳、男性、医師。

主訴：呼吸困難、下痢、高熱。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：10年前左股関節の手術（関節鼠）。

現病歴：平成8年5月10日午前7時頃より全身倦怠感、悪感、食欲不振、呼吸困難を覚えるよ

うになった。同日午後1時頃から腹痛、下痢、嘔吐、高熱が出現し、午後2時頃当院を救急受診。動脈血ガス分析 (pH7.49、pCO<sub>2</sub> 26mmHg、pO<sub>2</sub> 55mmHg) の結果、なんらかの感染症に伴う呼吸不全が疑われ、入院となった。

入院時身体所見：体温39.4℃、脈拍96/分・整、呼吸数42/分、血圧158/66mmHg。貧血、黄疸、皮疹、表在性リンパ節腫脹は認めなかった。呼吸音：清、心雑音聴取せず、腹部は平坦で臍周囲部の圧痛あり、肝脾は触知せず、下腿浮腫なし、神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査所見：

末梢血液像では軽度の白血球減少、正球性正色素性貧血、血小板減少を認めた。白血球分画ではリンパ球の減少を認めたが、CD4/CD8比は正常であった (表1)。凝固検査に著変なく、生化学検査でLDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、CRPに軽度の上昇が認められた。血清免疫グロブリン値はやや増加し、EBV VCA IgGは1,280倍と高値であったが、EBNAは20倍と陽性であった。CMVも既感染パターンであり、可溶性IL-2レセプターは正常であった。

表1 入院時臨床検査成績 (5/10)

生化学検査		血液検査		血清学的検査	
TP	6.9 g/dl	RBC	$4.01 \times 10^6 / \mu l$	IgG	1,858 mg/dl
GOT	32 IU/l	Hb	10.7 g/dl	IgA	473 mg/dl
GPT	15 IU/l	Ht	33.3 %	IgM	215 mg/dl
LDH	506 IU/l	MCV	83.0 fl	AFP	5 ng/ml
ALP	516 IU/l	MCH	26.7 pg	CEA	1.6 ng/ml
$\gamma$ -GTP	79 IU/l	MCHC	32.1 g/dl	CA19-9	19 U/ml
Ch-E	130 IU/l	PLT	$92 \times 10^3 / \mu l$	SCC	3.8 ng/ml
T-Bil	2.4 mg/dl	WBC	$3.00 \times 10^3 / \mu l$	sIL-2R	48.6 U/ml
CPK	62 U/l	酵素学的ME分類		CD4	48.9 %
AMY	48 U/l	Neutro.	79.9 %	CD8	17.9 %
BUN	15 mg/dl	Lympho.	8.0 %	CD4/CD8	2.73
Creat.	0.5 mg/dl	Eos.	2.2 %	HCV-Ab	(-)
UA	10.8 mg/dl	Baso.	0.5 %	HBs-Ag	(-)
Ca	8.7 mg/dl	陰性大型細胞	1.4 %	HIV-Ab	(-)
Na	140 mEq/l			STS	(-)
K	3.5 mEq/l	凝固検査		EBV VCA IgG	$\times 1,280$
血糖	118 mg/dl	PT	12.8s ec.	EBV EA-DR IgG	$< \times 10$
CRP	1.1 mg/dl	対照 (10.9)		EBV EBNA	$\times 20$
		APTT	33.2sec.	CMV IgG	$\times 40$
		対照 (31.9)		CMV IgM	$< \times 10$
動脈血ガス分析		フィブリノーゲン	325 mg/dl		
pH	7.49	AT-III	77 %	細菌検査	
pCO <sub>2</sub>	26 mmHg	FDP	5.0 $\mu g / ml$	下痢原因菌検出せず	
pO <sub>2</sub>	55 mmHg				

胸部レントゲン像では肺野や心陰影に異常なかったが、縦隔陰影の軽度の拡大がみられ、腹部レントゲン像では小腸ガス像が増加していた。胸部CT検査で少量の左胸水と多数の縦隔リンパ節腫脹(最大径2cm)を認めた。腹部CT検査や腹部超音波検査では傍大動脈リンパ節腫脹、脾腫、胆嚢壁の肥厚、小腸壁の浮腫などを軽度で認めた。ガリウム全身シンチ

では異常な集積像は認められなかった。便培養では下痢の原因菌を検出できず、血液培養は陰性であった。

骨髄(5月13日施行)は正形成性で、赤芽球系細胞は4.6%と著減し、幼若な巨細胞0.6%認めた(表2)。この巨細胞は、孤立散在性で、赤血球の5~8倍大と大きく、円~類円形を呈し、N/C比は大である。細胞質は強い好塩基

表2 臨床検査成績 (5/13)

血液検査		骨髓像		生化学	
RBC	3.37 × 10 <sup>6</sup> /μℓ	N.C.C	110 × 10 <sup>3</sup> /μℓ	TP	6.9 g/dℓ
Hb	7.2 g/dℓ	巨核球数	125/μℓ	Albumin	2.8 g/dℓ
Ht	27.7 %	M/E比	14.0	GOT	77 IU/ℓ
MCV	82.3 fl	M. Blast	1.4 %	GPT	33 IU/ℓ
MCH	26.0 pg	Promyelo.	4.8 %	LDH	609 IU/ℓ
MCHC	31.5 g/dℓ	Myelo.	12.6 %	ALP	454 IU/ℓ
PLT	49 × 10 <sup>3</sup> /μℓ	Metamyelo.	10.4 %	γ-GTP	119 IU/ℓ
WBC	1.81 × 10 <sup>3</sup> /μℓ	Band	28.0 %	Ch-E	134 IU/ℓ
白血球分画		Seg.	1.8 %	T-Bil	0.9 mg/dℓ
Band	21 %	Eos.	5.4 %	CPK	69 U/ℓ
Seg.	11 %	Bas.	0 %	BUN	12 mg/dℓ
Lympho.	44 %	Lympho.	22.4 %	Creat.	0.6 mg/dℓ
Mono.	18 %	Immat. Lym.	0.2 %	UA	7.6 mg/dℓ
Eos.	0 %	Mono.	4.6 %	血糖	101 mg/dℓ
Baso.	1 %	Plasma cell	1.8 %	CRP	1.0 mg/dℓ
Aty-lym.	5 %	Reticulum cell	0.8 %		
		Atyp. Lym.	0.6 %		
		Erythroblast	4.6 %		
		unclassified cell	0.6 %		
		POD (-)	PAS (-)		
		CD3 (-)	CD20 (-)		

性で、核は円～類円形で、核クロマチンは網状～細顆粒状で均等に分布し、核小体は暗く輪郭やや不明瞭で赤血球大～核内封入体を窺わせる巨大なもの、1～数個を認めた (図1a)。ペルオキシダーゼ染色、PAS染色はいずれも陰性で、CD3、CD20の免疫染色も陰性であった。骨髓クロット標本では、核クロマチンは繊細で増量は認められなかった (図1b)。顆粒球系、巨核球系の細胞には特に異常所見を認めなかった。

右前斜角筋リンパ節生検 (5月14日施行) の病理組織像では、組織球の軽度増加による洞の拡大と、小リンパ球に混在して芽球化したリンパ球が傍皮質領域と洞領域に出現していた。悪性所見は認められず反応性リンパ節炎に矛盾ない像であり、骨髓にみられた巨細胞は認められなかった。

HPV-B19 *in situ* hybridization

骨髓の赤芽球の著減、大きさは異なるが核クロマチンに増量無く細胞形態学的に前赤芽

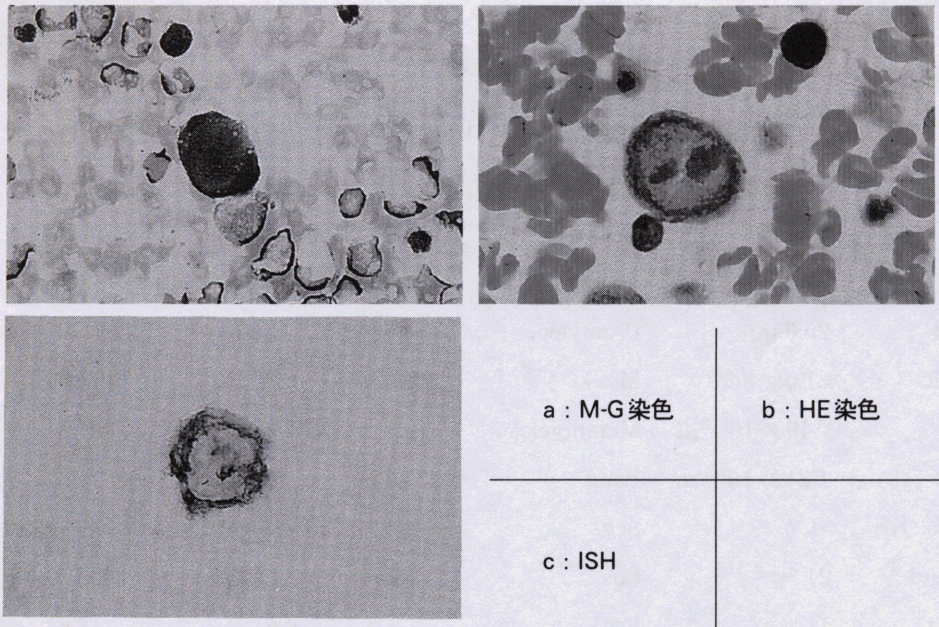


図1 骨髄中にみられた巨細胞の各染色像 (×1000)

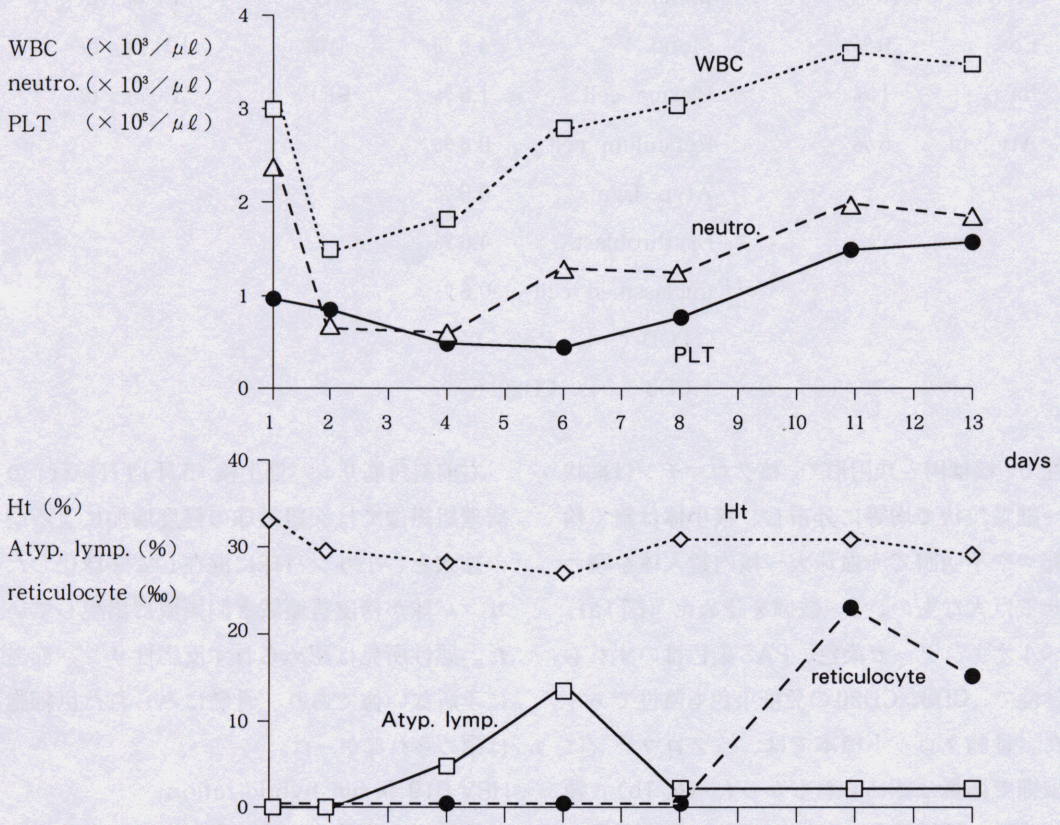


図2 末梢血液データの推移

球に似た巨細胞の出現などより、HPV-B19感染が強く示唆された。骨髓塗抹標本を用いたHPV-B19 *in situ* hybridization (ISH) を施行したところ、核の一部および細胞質がHPV-B19陽性に染色され、巨細胞はHPV-B19感染により巨大化した前赤芽球であると考えられた(図1c)。

#### 入院後経過

第2病日にはHt29.4%、白血球1,460/ $\mu$ l、血小板8.0万/ $\mu$ lと汎血球減少は顕著となった。第4病日には異型リンパ球が5%出現し、第6病日には13%となり以後漸減した。白血球数と好中球数は第4病日以降漸増した。網状赤血球は入院以来0%であったが、第11病日には23%と増加した。血小板数は第6病日には4.0万/ $\mu$ lまで減少したが、以降漸増した(図2)。

### 【 考 察 】

本例は急性感冒様症状で発症し、汎血球減少、リンパ節腫脹、骨髓標本にて急性赤芽球癆の像を呈した。また、骨髓中にみられた少数の巨細胞が前赤芽球に類似していたことなどより、HPV-B19による感染症が疑われた。骨髓塗抹標本を用いたB19 *in situ* hybridizationを行い、核の一部および細胞質がHPV-B19陽性に染色され、巨細胞はHPV-B19感染により巨大化した前赤芽球であると考えられた。発症してから短期間で臨床症状および検査データは急速に悪化したが、対症療法のみで第13病日には著しく改善し退院となった。本例にみられた発熱、急性胃腸炎、呼吸不全、汎血球減少、反応性リンパ節炎などは、HPV-B19感染にて惹起された多彩な病態と考えられた。

HPV-B19は、Parvovirus科Erythrovirus属に分類され、直径約20nmで最小の部類に入

る球状ウイルスで、耐熱性の約5.6kbの一本鎖DNAを持ち、標的細胞として赤血球回転が亢進しているBFU-E、CFU-Eに感染増殖すると同時に分化成熟を障害する。感染にはP式血液型P抗原(グロボシド:糖脂質)をレセプターとしているが、本抗原は赤血球系細胞だけでなく、巨核球、内皮細胞、胎盤、胎児肝などに存在し<sup>7) 8)</sup>、十分な解明はなされていないがHPV-B19によって引き起こされる貧血、血小板減少などの検査データおよび諸症状とその組織分布が一致し興味深い。

通常、感染経路は上気道からの飛沫感染であるが、例外的に輸血、血液製剤による報告もある<sup>9)</sup>。最近、生理的組織接着剤であるフィブリンのりによる感染例が報告され、耐熱性のHPV-B19が加熱処理で不活化困難なこと、術中の止血に多用されていることから本症の多発が危惧されている<sup>10)</sup>。通常、健常成人の感染ではインフルエンザ様の上気道症状や軽度の貧血が一時的に出現することがあるが、ほとんどが軽症で推移している。これは成人の半数以上が抗体陽性といわれ不顕性感染が多いことによると考えられる。Andersonら<sup>11)</sup>によると、健常成人のボランティアに行った経鼻的接種実験では、1週間後(ウイルス血症期)に発熱、倦怠感、筋肉痛、搔痒など感冒様症状が出現し、2週間後から網状赤血球減少とともに軽度のHb減少および好中球、リンパ球、血小板減少が一過性に現われ、また17、8日後に免疫学的機序と考えられる紅斑や関節痛が認められている。抗体の産生により速かに造血抑制が解除され白血球数、血小板数の回復に続き、著明な赤芽球過形成となり貧血も改善されている。本症例では感冒様症状、ウイルス血症が観察されたが、紅斑や関節痛は認めていない。また貧血よりもむしろ、血

小板減少、白血球数減少、前縦隔や傍大動脈リンパ節の腫脹が注目された。これら HPV-B19 によると考えられる臨床検査所見、諸症状も特に加療の必要性もなく入院後約10日で著しい改善がみられた。

しかし、基礎疾患として溶血性貧血や免疫不全を有する患者の場合には重篤な造血障害が生ずることが知られている。慢性溶血性貧血症（本邦ではほとんどが遺伝性球状赤血球症である）では赤血球寿命が短縮しているため、一過性の赤血球造血障害でも急激な貧血が進行することがある。また背景にある赤血球回転の亢進から増殖ウイルス量が多くなり、急性赤芽球癆を発症することがあり、今日では種々の慢性溶血性貧血患者にみられる急性赤芽球癆の原因ウイルスのほとんどが HPV-B19 であると考えられている<sup>9)</sup>。また鉄欠乏性貧血<sup>12)</sup>、大量出血後<sup>13)</sup> など赤血球回転の亢進時に感染した急性赤芽球癆の報告もある。逆に急性赤芽球癆の発症から遺伝性球状赤血球症<sup>14)</sup>、不安定ヘモグロビン症<sup>15)</sup>、発作性夜間血色素尿症（PNH）など溶血性貧血の発見の契機となっている報告もある。一方、免疫不全患者（遺伝性、骨髄移植後<sup>16)</sup>、血液悪性腫瘍化学療法中<sup>17)</sup> あるいは AIDS 患者など）では、感染が持続する結果、長期間赤血球造血停止により強度の貧血に陥り死亡原因に係わることがある<sup>5)</sup> といわれている。

確定診断は、骨髄塗抹標本の ISH で HPV-B19 を証明するか、あるいは抗 HPV-B19 IgM 抗体（平成10年7月、検査実施料が新設されたが紅斑の出現している妊婦に限定）を検出すれば確定できるが、一般病院では実施困難なことが多い。このため、本症に遭遇した時、診断の手掛かりとして骨髄における赤芽球の著減と特徴的な巨大赤芽球の出現は極めて重

要な所見となる。典型例ではそれだけで診断可能といわれているが、骨髄に出現する大型細胞として Hodgkin 細胞、巨核球、悪性貧血の際の巨赤芽球などとの鑑別が必要である。この巨細胞（巨大赤芽球）は、N/C 比大で、細胞質は強い好塩基性で、核クロマチンが網状～細顆粒状で均等に分布して増量は認めず、核小体を有する、などの特徴がみられるので、Hodgkin 細胞、巨核球との鑑別は困難でない。悪性貧血では、各段階の赤芽球が出現し赤芽球癆を示さないこと、巨大後骨髄球、過分葉好中球が出現する点で鑑別できる。本症例では汎血球減少を呈したので、再生不良性貧血などとの鑑別にも骨髄穿刺は必須である。

### 【ま と め】

1. 本症例は、骨髄検査において特異な巨細胞を伴った急性赤芽球癆を呈した。この巨細胞は HPV-B19 感染により大型化した赤芽球であることが ISH にて証明された。
2. 骨髄像は病期により大きく異なるが、急性期における赤芽球癆と巨赤芽球の出現は HPV-B19 感染を示唆しうるものと考えられた。
3. HPV-B19 感染時の末梢血において、一過性の貧血のみならず、白血球減少、血小板減少を伴うことがあるため、再生不良性貧血などとの鑑別が必要である。

なお、本稿の要旨は、平成10年11月、第34回日本赤十字社医学会総会（松山市）において発表した。

### 【参 考 文 献】

- 1) Cossart YE, et al.: Parvovirus-like particle in human sera. *Lancet* 1:72~73, 1975

- 2) Anderson MJ, et al.: Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1: 1378, 1983
- 3) 佐原直日、ほか: Aplastic crisis の回復期に著明な低リン血症を伴った遺伝性球状赤血球症. *臨床血液* 39: 386~391、1998
- 4) 斎藤寛治、ほか: パルボウイルス感染により Aplastic Crisis をきたした遺伝性球状赤血球症の1例. *臨床血液* 30: 366~370、1989
- 5) Kurtzman GJ, et al.: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 317: 287~294, 1987
- 6) 川名 尚、ほか: パルボウイルス. *産科と婦人科* 57: 1527~1532、1990
- 7) Brown KE, et al.: Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262: 114~117, 1993
- 8) Brown KE, et al.: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 330: 1192~1196, 1994
- 9) 尾澤敬也: パルボウイルスと造血障害. *検査と技術* 19: 387~388, 1991
- 10) 日野雅之、ほか: 術中使用したフィブリンのりにより、ヒトパルボウイルス B19 に感染し、一過性に急性赤芽球癆をきたした症例. *臨床血液* 40: 145~149、1999
- 11) Anderson MJ, et al.: Experimental Parvoviral Infection in Humans. *J Infect Dis* 152: 257~265, 1985
- 12) 根上利宏、ほか: 鉄欠乏性貧血患者に発症した parvovirus B19 感染症による急性赤芽球癆の1例. *臨床血液* 35: 670~675、1994
- 13) Frickhofen A, et al.: Human parvovirus infection (letter). *N Engl J Med* 314: 645~647, 1986
- 14) 熊沢鈴子、ほか: パルボウイルス感染による急性赤芽球癆の一症例. *医学検査* 42: 1495~1498、1993
- 15) 平竹晋也、ほか: Parvovirus B19 感染を契機に発見された不安定ヘモグロビン、Hb Buenos Aires [ $\beta$  85 (F1) Phe  $\rightarrow$  Ser] の1女児例 (本邦初例). *臨床血液* 36: 1342~1346、1995
- 16) 新津秀孝、ほか: 同種骨髄移植後ヒトパルボウイルスによる PRCA を発症した APL の1例. *臨床血液* 31: 1566~1571、1990
- 17) 藤田宏夫、ほか: 血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法中に生じたヒトパルボウイルス B19 感染症. *臨床血液* 34: 28~33、1993