

マルホ皮膚科セミナー

2016年4月7日放送

「第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会②

教育講演 1-2 EBウイルス関連皮膚疾患：

皮膚病変から見抜く病態と診断の進め方」

岡山大学大学院 皮膚科
教授 岩月 啓氏

はじめに

Epstein-Barrウイルスは、略してEBウイルスと呼ばれます。ヒトヘルペスウイルス4型で、多くの成人ではB細胞に潜伏感染しています。本日は、EBウイルス感染症が関連する代表的な皮膚、粘膜病

変の臨床症状や臨床検査の進め方と、検査結果の読み方について解説します。EBウイルス関連リンパ増殖症、リンパ腫については別の機会にいたします。

Epstein-Barrウイルス感染症が関連する皮膚・粘膜疾患

- 1. 伝染性単核(球)症 (infectious mononucleosis: IM)**
思春期、成人の初感染(30-50%)
三主徴：発熱(>40C)、咽頭炎、リンパ節腫大
末梢血異形リンパ球 (CD8+DR+)
皮疹 Hoagland sign (両上眼瞼浮腫)
麻疹様発疹: morbilliform eruption
その他: 点状紫斑 (with/without 血小板減少)、結節性紅斑
アンピシリン疹 (maculopapular rash)
鑑別: IM症候群
- 2. Gianotti-Crosti 症候群 (poplar acrodermatitis)**
乳児丘疹性先端皮膚炎
皮疹 乳幼児の上下肢、臀部、顔面に生じるやや大き目の丘疹。B型肝炎ウイルスによりGianotti-Crosti病と、それ以外の原因によって生じるGianotti-Crosti症候群に区別することがある。後者の原因としてはEBウイルスが多い。
- 3. Lipschütz 潰瘍 (non-sexually related acute genital ulcers)**
急性陰門潰瘍
EBウイルスが最も高頻度に検出される。
その他: CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, mumps, group A *Streptococcus* etc.
鑑別: Behcet 病, Crohn 病
- 4. 口腔毛状白板症 (oral hairy leukoplakia)**
ほとんど HIV 感染患者に発症
その他: 潰瘍性大腸炎, Behcet 病, 多発性骨髄腫, 白血病など
- 5. 蚊刺過敏症 (hypersensitivity to mosquito bites)**
アジア、中南米の小児に発症
蚊、ブヨ、インフルエンザワクチン接種後に、皮膚腫脹、水疱、潰瘍形成
高熱、肝障害、リンパ節腫大
末梢血にEBV感染NK細胞増多あり
- 6. 種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme)**
古典的HV と 全身性HVに大別。
古典的HVは幼小児に多く、ほとんどの症例でEBV感染γδT細胞が増加。
全身性HVは、成人、高齢者に多くEBV感染αβT細胞増多例がある。
- 7. 菊地病 (histiocytic necrotizing lymphadenitis) ?**
頸部リンパ節腫大と特徴的な組織球形壊死性リンパ節炎の病理組織像を示す。
検出される病原体: EBVが多く、HHV8, HIV, HTLV-1, Dengue virus, parvovirus B19, *Yersinia enterocolitica*, *Bartonella*, *Brucella*, *Toxoplasma* 等の報告がある。

EB ウイルス感染は、乳幼児期に不顕性感染として生じ、宿主の免疫監視機構によって、潜伏感染状態となります。EB ウイルスの初感染が、思春期、成人期におきると、EB ウイルスを排除するための宿主の爆発的な細胞性免疫応答によって、激しい全身性炎症反応を起こすことがあります。それが、伝染性単核球症（infectious mononucleosis: IM)です。思春期の発症が多いために、kissing disease とも呼ばれます。

伝染性単核球症

伝染性単核球症の三主徴は、1) 発熱、2) 咽頭炎、3) リンパ節腫大です。肝障害も高頻度に合併します。病名にある単核球症が表すように、急性期には末梢血に異形単核球が出現するのが特徴です。その異形単核球は、EB ウイルスが感染した B 細胞ではなく、ウイルス感染 B 細胞を排除するために活性化された T 細胞としてあらわれることが知られています。活性型細胞傷害性 T 細胞である CD8 陽性 DR 陽性細胞の比率が増加するのが特徴です。

伝染性単核球症の早期の皮膚症状として、「Hoagland sign」が知られています。Hoagland sign は、両上眼瞼の浮腫性の腫脹を特徴とします。その他にも、麻疹様発疹、点状紫斑（血小板減少を伴う場合と、伴わない場合あり）、結節性紅斑がみられることがあります。

咽頭炎、扁桃炎とともに、頸部リンパ節腫大を確認しつつ、Hoagland sign の有無をチェックすることが診断に大事です。全身倦怠、発熱とともに、血液検査で、CRP 上昇、異形リンパ球出現と、肝障害があれば、伝染性単核球症、あるいは伝染性単核球症様症候群を疑わせます。後者の症候群には、サイトメガロウイルス（CMV）や HHV 6、DIHS などの重症型薬疹などが含まれます。

咽頭炎に対する治療として、抗菌薬を用いることになるとは思いますが、気を付けたいのはペニシリン系抗菌薬を用いた場合に生じる薬疹である「アンピシリン疹」です。原因が薬剤であることは明らかですが、伝染性単核球症の回復期に原因薬で誘発しても必ずしも皮疹が誘発されないことが特徴です。伝染性単核球症が疑われる場合には、ペニシリン系は避けておいたほうがよいと思います。感染症自体の発疹や、他の薬剤による発疹が生じることもありますので、注意が必要です。

Gianotti-Crosti 症候群

乳幼児の EB ウイルス初感染では、まれに Gianotti-Crosti 症候群（popular acrodermatitis）（別名：丘疹先端皮膚炎）が発症することがあります。皮疹の特徴は、乳幼児の上下肢、臀部、顔面に生じるやや大き目の丘疹です。

原因が B 型肝炎ウイルスの場合には、Gianotti-Crosti 病、それ以外の原因によって生じる場合には Gianotti-Crosti 症候群と呼ばれて、区別する場合があります。後者の原因としては EB ウイルスの頻度が高いです。

Gianotti-Crosti 症候群では、全身症状は軽度のことが多く、皮疹も自然消退するため、対症的療法でよいと思います。

血清診断の解釈

伝染性単核球症と Gianotti-Crosti 症候群においては、EB ウィルス初感染を証明するための血清診断が必要です。EB ウィルス血清診断の解釈について説明します。

初感染時には、EB ウィルス粒子の構造タン

パクや、ウィルス粒子産生に関わる抗原に対する抗体が、IgM ついで IgG の順に検出されます。Viral capsid antigen (VCA) と Early antigen (EA) がそれに相当します。

乳幼児の初感染と、年長児・成人発症では EB ウィルス抗体価の動きが異なることに注意が必要です。

VCA-IgM 抗体は、年長児・成人では急性期の VCA-IgM 抗体陽性というワンポイントの検査での診断が可能です。通常、数か月かけて陰性化します。一方、乳幼児は、VCA-IgM 抗体の陽性率は低く、それだけでの検査結果では診断的価値が低いです。

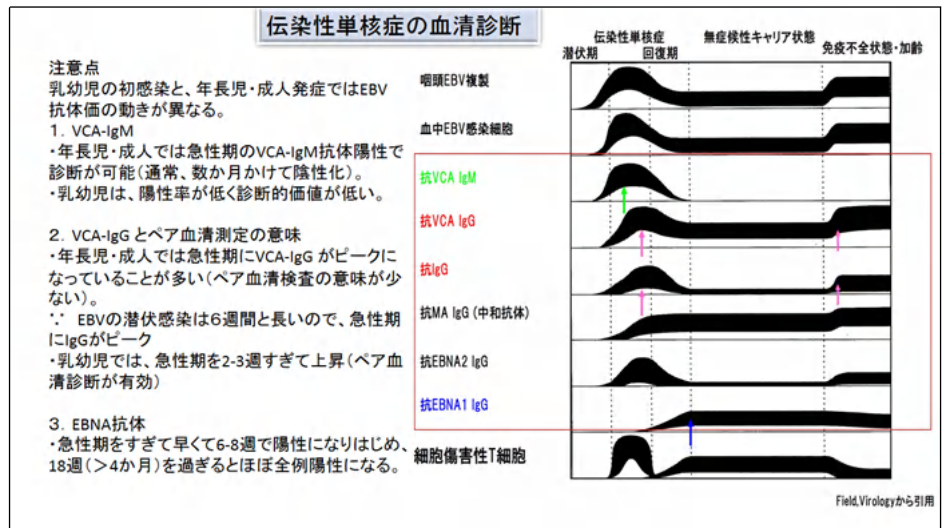
ペア血清を用いることはウィルス感染症診断の常套手段ですが、EB ウィルス感染の場合には、注意が必要です。VCA-IgG 抗体の場合には、年長児・成人では急性期に VCA-IgG がすでにピークになっていることが多く、ペア血清検査の意味が少ないというデータが示されています。その理由は、症状が顕性化するまでの EB ウィルスの潜伏期間が6週間と長いので、急性期に IgG 抗体産生がピークになっていると考えられています。一方、乳幼児では、急性期を2-3週過ぎて IgG が上昇するので、ペア血清診断が有効です。

EB ウィルス初感染に引き続き、潜伏感染状態に入ると、新たな EB ウィルス潜伏感染関連遺伝子の発現が始まります。その代表が、EB ウィルス核抗原、EBNA です。

EBNA 抗体は、急性期を過ぎて早く6-8週で陽性になりはじめ、18週 (>4か月) を経てからほぼ全例陽性になるとされています。したがって、EB ウィルス潜伏感染の成立を血清学的に調べるためには、急性期から3、4か月後にしたほうがよいと思います。

Lipschütz 潰瘍

次に紹介する EB ウィルス関連皮膚・粘膜疾患は、Lipschütz 潰瘍、別名、急性陰門潰瘍と呼ばれる病気です。最近では、non-sexually related acute genital ulcers (NRAGU) とも呼ばれます。女性の外陰部に生じる深掘れの潰瘍で、発熱、疼痛を伴います。臨床的には Behcet 病や Crohn 病に見られるような外陰部潰瘍に類似していますが、Behcet 病のように



再発性ではなく、大抵、一度だけのエピソードです。

EBウイルス感染症の証拠としては、病変からEBウイルスが分離できること、血清学的診断でEBウイルス初感染を思わせる異常がみられること、EBウイルス遺伝子産物を有する細胞、例えばEBER陽性細胞や再活性化遺伝子産物をもつ細胞が病変部に存在することが示されています。EBウイルス関連疾患と思われる証拠はたくさん出ていますが、果たして初感染なのか、局所におけるEBウイルスの再活性化なのか、いまだに疑問が残る点があります。

このnon-sexually related acute genital ulcers (NRAGU)の原因としては、EBウイルスが最も高頻度とされていますが、その他にCMV, Mycoplasma pneumoniae, mumps, group A Streptococcusなどが検出されています。また、Behcet病やCrohn病の皮膚・粘膜症状である可能性があります。本症は様々な病因によって、共通の皮膚・粘膜表現型をとるものと思います。

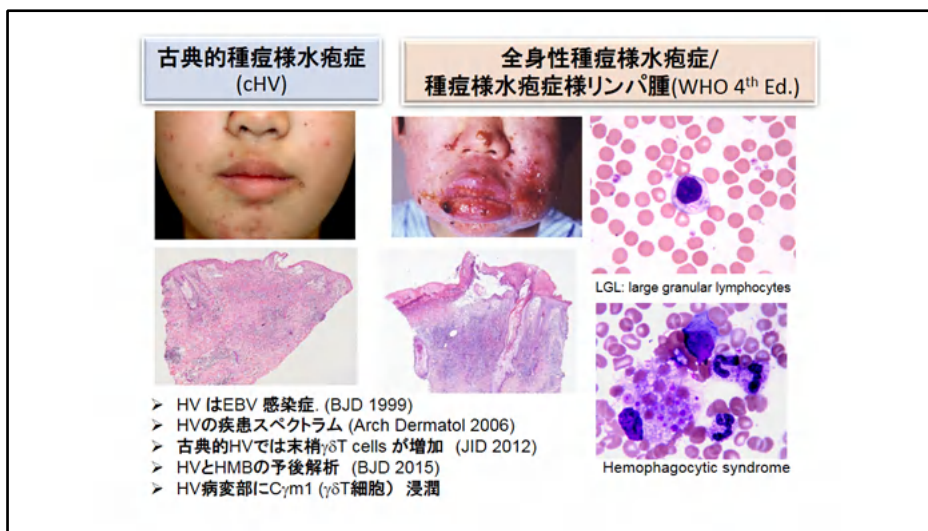
口腔毛状白板症

EBウイルス感染に関連した舌病変として、口腔毛状白板症 (oral hairy leukoplakia) があります。ほとんどHIV感染患者に発症しますが、他には、潰瘍性大腸炎、Behcet病、多発性骨髄腫、白血病などの患者にみられるとされています。

蚊刺過敏症と種痘様水疱症

最後に、蚊刺過敏症 (hypersensitivity to mosquito bites) と種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme) を簡単に説明します。

蚊刺過敏症は、蚊、ブヨ、インフルエンザワクチン接種後に、皮膚腫脹、水疱、潰瘍形成、高熱、肝障害、リンパ節腫大が生じる疾



患で、アジア、中南米の小児、青壮年者に見られます。末梢血にはEBウイルス感染のNK細胞増多症があることが特徴です。

種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme)は、原因不明の小児の光線過敏症です。1999年に我々がEBウイルス感染T細胞によって本症が起きることを証明しました。その後の研究で、種痘様水疱症は、臨床症状、検査所見と予後から、古典的HVと全身性HVに大別されることがわかりました。古典的HVは幼小児に多く、ほとんどの症例でEBウイルス感染 $\gamma\delta$ T細胞

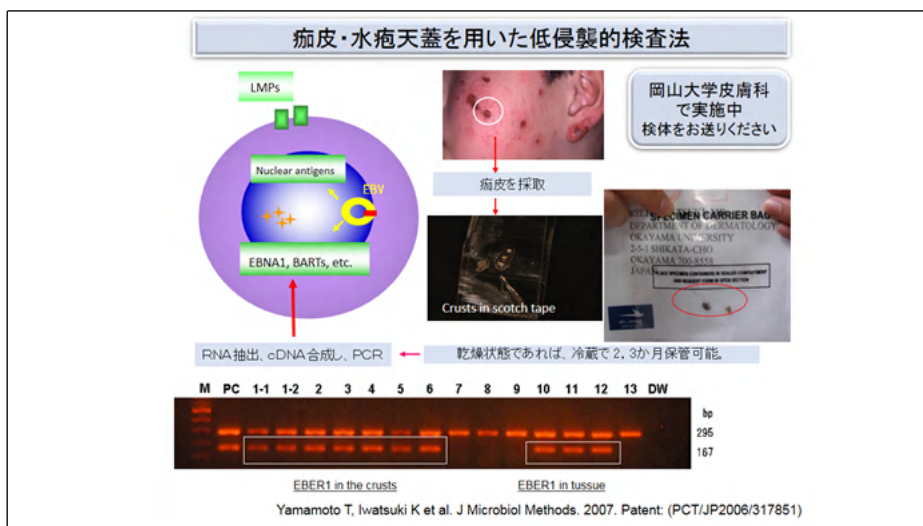
が増加します。全身性HVは、成人、高齢者に多くEBウイルス感染の $\alpha\beta$ T細胞が増加する例があり、予後はよくないことが分かってきました。

蚊刺過敏症と種痘様水疱症は、それぞれEBウイルス関連のNKリンパ球増多症、およびT細胞増多症であり、リンパ腫とは言えませんが、EBウイルスが潜伏感染するリンパ球増殖症ととらえるのが適当と思います。

末梢血では、潜伏感染状態にあり、宿主の免疫応答を回避し、炎症反応を起こすことはありませんが、皮膚や粘膜でこれらのウイルス感染細胞が刺激を受けると、EBウイルス自体あるいは感染細胞が活性化された状態で、新たなウイルス抗原が発現し、それに対して激しい宿主の免疫応答が生じるものと思われます。

おわりに

皮膚・粘膜病変は、EBウイルス感染細胞と、宿主免疫応答の結果として生じています。皮膚病変試料を、分子レベルで解析する方法を用いると、EBウイルス遺伝子発現に加えて、宿主免疫応答の解析が可能です。私たちは痂皮や水疱天蓋を非観血



的に採取して、それを材料に診断的および病態解明する方法を確立しました。この方法はEBウイルスだけでなく、他のヘルペスウイルス感染症の網羅的診断法として利用できます。

もし、蚊刺過敏症や種痘様水疱症の患者さんを診察される機会があり、診断にお困りの場合には、痂皮や水疱天蓋を採取して、セロハンテープにその材料をはさんで、乾燥状態のまま保存していただき、我々の施設へ郵送していただければ検査が可能です。よろしければ、ご利用ください。