

— 原 著 —

ヒトパレコウイルス (Human Parechovirus) 感染症 6例の検討

岩 瀬 愛 恵, 楠 本 耕 平, 高 瀬 亮
宮 副 貴 光, 宮 林 拓 矢, 鈴 木 力 生
新 田 恩, 北 村 太 郎, 千 葉 洋 夫
西 尾 利 之, 高 柳 勝, 村 田 祐 二
大 浦 敏 博

はじめに

ヒトパレコウイルス (Human Parechovirus, HPeV) は, エンテロウイルス (Enterovirus, EV) と同様に夏季に流行し, 小児, 特に新生児・乳児早期に sepsis をきたすウイルスとして知られている¹⁾. 2014年夏~秋にかけて全国で HPeV が流行し, 当院においても 2014年6月~10月にかけて生後1か月前後の発熱, sepsis を多く経験した. そのうち重症であった10例中の6例において, 血清または髄液の HPeV が real time PCR 法で陽性であった. また1例で血清中の EV が real time PCR 法で陽性を認めた. 当院で経験した新生児・早期乳児における HPeV 感染症6例のうち, 最も重症であった1例を提示し, さらに若干の文献的考察を踏まえて報告する.

症 例

症例 1: 2か月1日

主訴: 発熱, 嘔吐, 呻吟

家族歴: 特記事項なし

出生歴: 在胎37週5日, 3,296 g, 自然分娩.
母体 GBS 陰性.

sick contact: なし

現病歴: 入院1日前(第1病日)より 38°C 台の発熱, 第2病日より呻吟があり, 前医を受診す

るも哺乳できているため帰宅となった. 改善がないため, 同日前医を再診したが, 採血にて異常がなく帰宅となった. 同日授乳中に嘔吐し, 一点を見つめたまま唸るようになったため救急要請し, 当院へ搬送となった.

来院時身体所見: 体重 6 kg, 体温 37.1°C, 心拍数 193 回/分, 呼吸数 30 回/分, SpO₂ 98%, 血圧 100/60 mmHg. 大泉門膨隆なし. 項部硬直なし. 四肢に網状チアノーゼ, 末梢冷感あり. 呻吟あり. 一点を凝視し, 間欠的な両上肢を強直させる動作あり.

入院時検査所見 (表 1): Na 120 mEq/l と著明な低 Na 血症を認めた. 髄液検査, 頭部 CT にて異常を認めなかった. 後日, 血清中の HPeV が real time PCR で陽性と判明し, HPeV 血症と診断された.

入院後経過 (図 1): 来院時, 間欠的に両上肢を強直させる動作を認め, その後右上下肢の間代性けいれんとなり, midazolam 0.15 mg/kg を静注し頓挫した. その後, 浅呼吸となったため, 人工呼吸器管理とし, ICU 入室とした. 発熱から 20 時間で ICU 入室となった. また, 来院時心拍数 190 回/分と頻脈を認め, sepsis に伴う代償性ショックと判断した. 生理食塩水 80 ml/kg にて輸液負荷を施行し, 心拍数 160-180 回/分と改善を認めた. 輸液負荷後も末梢チアノーゼ・冷感著明であり, 末梢循環不全が持続した. ampicillin 200 mg/kg/day, cefotaxime 200 mg/kg/day, aciclovir

表 1. 入院時検査所見 (症例 1)

WBC	5,600 / μ l	AST	37 IU/l	髄液検査	
RBC	328×10^4 / μ l	ALT	25 IU/l	細胞数	<1 / μ l
Hb	10.2 g/dl	LDH	266 IU/l	蛋白	33 mg/dl
Ht	31.0%	γ -GTP	28 IU/l	糖	84 mg/dl
Plt	31.6×10^4 / μ l	T-Bil	0.4 mg/dl	HPeV-PCR	陰性
CRP	0.24 mg/dl	TP	6.4 g/dl		
PT-PER	77.0%	Alb	3.9 g/dl	血清 HPeV-PCR	1.6×10^6 copies/ml
APTT	39.1 sec	BUN	11 mg/dl		
FDP	5.4 μ g/ml	Creatinine	0.16 mg/dl	血液培養	陰性
D-dimer	3.06 μ g/ml	Na	120 mEq/l	髄液培養	陰性
静脈血液ガス分析		K	4.6 mEq/l		
pH	7.366	Cl	88 mEq/l		
pCO ₂	43.3 mmHg	Ca	9.4 mg/dl		
HCO ₃ ⁻	25.0 mmol/l	IP	4.9 mg/dl		
BE	0.1 mmol/l	CK	195 IU/l		
glucose	129 mg/dl				

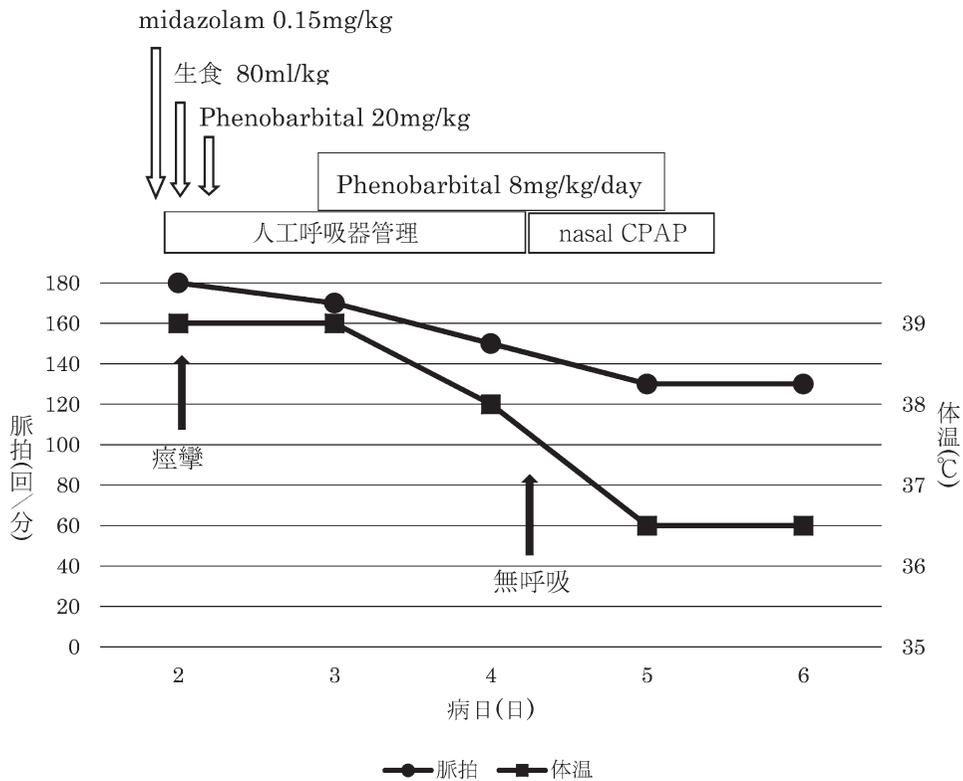


図 1. 臨床経過 (症例 1)

60 mg/kg/day 静注にて加療を開始した。低 Na 血症については、初日の輸液負荷で Na 126 mEq/l まで改善し、3 日かけて Na 137 mEq/l と補正を行った。痙攣に対して phenobarbital 20 mg/kg/dose を静注し、翌日より phenobarbital 座薬 8 mg/kg/day を投与し、以後痙攣を認めなかった。第 3～4 病日にかけて末梢循環の改善を認め、第 4 病日に解熱し、呼吸・循環が安定したため抜管した。抜管後数時間より中枢性無呼吸が出現し、nasal CPAP にて換気補助を行った。第 5 病日に無呼吸を認めず、nasal CPAP を離脱し一般病棟へ転棟した。

血液検査で第 3 病日に尿中 β_2 -マイクログロブリン 8,023 μ g/l、尿中クレアチニン 11.4 mg/dl、第 5 病日フェリチン 7,941 ng/ml と高値を認め、高サイトカイン血症が示唆されたが⁵、経過観察のみで改善を認めた。

第 3 病日に脳波、第 5 病日に頭部 MRI の評価を行い、明らかな異常を認めなかった。全身状態良好にて 12 病日に退院した。退院後、生後 3 か月半時点で定頸あり、発達に異常を認めていない。

考 察

HPeV はピコルナウイルス科、パレコウイルス属の 1 本鎖 RNA ウイルスである。従来、エンテロウイルス科のエコーウイルス 22・23 と呼ばれていたが、1999 年に HPeV1, 2 として再分類された。現在 16 種類の血清型が報告されている²⁾。HPeV3 は 2004 年に日本で発見され、他の血清型に比べ重症化しやすく、sepsis や中枢神経症状などをひきおこし、特に新生児や早期乳児でより重症化することが知られている³⁾。

HPeV の診断は血清、髄液、咽頭拭い液、便などからの real time PCR 法によるウイルスの検出または培養によるウイルス分離により行われる。ウイルス分離は同定までに時間を要するため、臨床では real time PCR 法による検出が臨床的に有用であり感度も高いが、現在は限られた施設の研究室でのみ行われている。PCR の感度は検体によりそれぞれ、便 95%、脳脊髄液 85%、血清 79%、鼻咽頭ぬぐい液 94%、尿 57% とされてい

る²⁾。

日本国内では 2008 年と 2011 年に HPeV3 の流行を認め、3 年に一度の流行から 2014 年は HPeV3 の流行が予測されていた。2014 年 6 月以降、全国各地で HPeV 感染症の報告が相次ぎ⁴⁾、当院においても HPeV 感染に伴う sepsis の乳児例を 6 例経験した。

早期乳児における HPeV 感染症では、無症候性感染から重篤なものまで症状は様々である。発熱、哺乳量低下、易刺激性が先行し、24 時間以内に痙攣、無呼吸、ショック、腹部膨満、発疹などの様々な症状を来すとされている¹⁾。Khatami らによると、早期乳児の HPeV3 感染症の症状として、頻脈 (97.5%)、発熱 (93.9%)、易刺激性 (93.2%)、多呼吸 (91.5%)、皮疹 (71.8%)、哺乳力低下 (70.3%)、循環不全 (55.1%)、下痢 (44.1%)、傾眠 (41.5%)、上気道症状 (14.4%)、腸管拡張 (12.7%)、嘔吐 (11.9%)、浮腫 (9.3%)、痙攣 (5.9%)、無呼吸 (5.9%)、硬部硬直 (5.1%) を認めた⁵⁾。2011 年に国内で HPeV3 が流行した際には、入院した児の全例に発疹を認め、特に 80% の患児で手掌・足底の紅潮を認めたとの報告がある⁶⁾。

当院で経験した、髄液または血液の real time PCR 法にて HPeV が陽性であった 6 症例の一覧を表に示す (表 2)⁷⁾。血清を用いて検査した 4 例中 4 例、髄液を用いた 6 例中 3 例がそれぞれ陽性となった。HPeV 感染症の全例に発熱、哺乳力低下を認めた他、痙攣 (50%)、循環不全 (50%)、無呼吸を含む呼吸不全 (50%)、浮腫 (16%)、皮疹 (6.6%) を認めた。Sick contact を認めたのは 2 症例のみであり、症例 2 では兄に発熱、症例 6 では父に上気道症状、母に発熱・関節痛を認めた。Skram らによると、一過性の低 Na 血症をきたした例が報告されており⁸⁾、症例 1 においても来院時 Na 120 mEq/l と著明な低 Na 血症を認めた。また HPeV-3 感染から血球貪食症候群に至った報告もある⁹⁾ が、症例 1 を始めとする複数の症例においてフェリチンや尿中の β_2 マイクログロブリンの上昇を認め、高サイトカイン血症が示唆された。新生児・早期乳児の HPeV3 感染において 25% が ICU 管理を要し⁸⁾、重症例では人工呼吸器管理、

表 2. 当院で経験した HPeV 感染症

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	中央値
月齢 (m, d)	2m1d	1m18d	1m21d	1m7d	1m7d	1m4d	
HPeV-PCR 血清 髄液	陽性 陰性	陽性 陰性	陽性 陰性	未検 陽性	陽性 陽性	未検 陽性	
来院時体温 (°C)	37.1	38.2	38.4	38.7	38.8	38.8	38.5
有熱期間 (日)	4	2	4	4	4	4	4
痙攣	+	+	-	+	-	-	
循環不全 ¹⁾	+	+	+	-	-	-	
無呼吸	+	+	-	-	+	-	
呼吸不全 ²⁾	+	+	+	-	-	-	
発疹	-	-	+	-	-	+	
浮腫	-	-	-	+	-	-	
在院日数 (日)	10	11	7	8	7	5	7.5
在 ICU 日数 (日)	4	3	4	0	3	0	3.5
呼吸管理	挿管, CPAP	CPAP	-	-	-	-	
発症から入院までの時間 (時間)	42	7	4	48	18	10	14
<血液検査>							
WBC (μl)	5,600	4,800	3,100	4,200	2,800	3,800	4,050
CRP (mg/dl)	0.24	2.6	0.43	0.09	0.14	2.37	0.33
Na (mEq/l)	120	134	137	132	138	134	134
Ferritin (ng/ml)	2,759	264	367	未検	309	未検	338
<尿検査>							
U-β ₂ MG (μg/l)	8,023	10,938	12,781	6,739	27,047	3,236	9,480
U-Cre (mg/dl)	11.4	8.2	22.8	4.8	4.7	4.7	6.5
<髄液検査>							
細胞数 (μl)	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1
頭部 MRI, EEG	正常	正常	正常	未検	未検	未検	

小児全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)⁹⁾ に準じ、ここでは 1) 循環不全: 心拍数 >180 回/分以上が 30 分以上持続するもの; 2) 呼吸不全: 呼吸数 >40 回/分以上, また人工呼吸適応とする。

+, あり; -, なし; U-β₂MG, 尿中 β₂ マイクログロブリン; U-Cre, 尿中クレアチニン

輸血, カテコラミン投与を要した報告もある¹²⁾. 当院においても症例 1~3 は循環・呼吸不全のため ICU 管理を要し, 症例 1 は気管内挿管下の人工呼吸器管理, 症例 1・2 は nasal CPAP による呼吸管理を要した. 全体として, 当院で経験した HPeV 感染症においてこれまでの文献報告と大きな乖離を認めなかった.

生後 3 か月未満の児の発熱において, 特に重症細菌感染症 (severe bacterial infection, SBI) を除外することが重要であり, その手がかりとしてこれまでいくつかの指標が提唱されてきた. Bachur によると尿中の白血球陽性, 血液検査で

WBC >20,000/mm³, または <4,100/mm³, 体温 >39.6°C, 日齢 <13 日で SBI のリスクが高い¹¹⁾. また, 血液検査で CRP <5 mg/dl では SBI のリスクは低く, CRP >7 mg/dl の場合に SBI の感度 79%, 特異度 91% との報告もある¹²⁾. 今回, HPeV 感染症の流行を経験し, 生後 3 か月未満児の発熱において, 急速に進行し重症化するものとして, SBI だけでなく HPeV や EV などの sepsis をひきおこすウイルス感染症を鑑別する必要性を強く認識した.

当院で経験した HPeV 感染症において, 表 2 より中央値は WBC 4,050/mm³, CRP 0.33 mg/dl, 体

温 38.5°C である。当院の HPeV 感染症例は細菌感染症ではないが、前述の criteria を重症感染症の基準として照らし合わせると、WBC 低値で該当するのみである。乳児早期の発熱において SBI を鑑別する従来の criteria では、HPeV 感染症を重症感染症として把握しきれない可能性が高い。このように HPeV 感染症には特異的な臨床症状や検査所見が乏しく、来院時の検査所見からその後の重症度を評価することは困難である。その中で HPeV 感染による重症例を適切に診療するために必要なことは、HPeV 感染症の特徴とその流行状況を把握し予測することであると考える。今回経験した HPeV 感染症の特徴は、循環不全が急激に進行する点である。来院時は軽度の末梢循環不全を認めるのみであっても、症例 1~3 では sepsis に伴う代償性ショックを呈し、輸液負荷を要した。そのため、来院時より重症化する可能性を念頭に入れ、経時的な注意深い観察と呼吸・循環管理を行う必要がある。従って、今後は一次から三次医療機関の間で HPeV 感染症の流行情報を共有し、連携して診療にあたることが望まれる。

HPeV 感染症の予後については、調べ得る範囲で長期的な予後を追跡した報告はまだない。HPeV 感染症の頭部 MRI 所見として大脳白質障害が特徴的とされ¹³⁾、HPeV 感染症で中枢神経症状をきたした全例で頭部 MRI に異常所見を認めたとされる報告もある¹⁴⁾。中枢神経症状をきたした HPeV 感染症において、多くは後遺症なく経過しているか⁵⁾、運動発達の遅れ、精神発達遅滞、脳性麻痺、てんかんをきたした例も報告されている^{13,14)}。HPeV 感染による急性脳症の死亡例の報告もある¹⁵⁾。当院において中枢神経症状をきたした症例 1~3 において頭部 MRI・脳波を施行したが、明らかな異常を認めず、全例において退院時点で発達に異常を認めなかった。2014 年の国内における HPeV の流行を踏まえ、HPeV 感染症の予後も含めて今後さらなる検討が望まれる。

結 語

1) 新生児、乳児早期の HPeV 感染症を 6 例経験した。

2) HPeV 感染症において症状は比較的急速に進行し、重症化するため、早期より循環不全の評価・管理を行うことが重要である。

3) 夏季の新生児・早期の乳児の発熱において、HPeV 感染症を鑑別する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、血清・髄液中 HPeV を real time PCR 法で検査して頂いた、東京都立小児総合医療センター感染症科の堀越裕歩先生、磯貝美穂子先生に深謝致します。

尚、本論文の要旨は第 218 回日本小児科学会宮城地方会（2014 年 11 月 9 日、仙台）において報告した。

文 献

- 1) Cherry JD et al: Enterovirus and Parechovirus Infections. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant seventh edition (Remington JS ed.), ELSEVIER, United State of America, pp 756-779, 2011
- 2) Shah G: The particulars on parechovirus. Can J Infect Dis Med Microbiol **25**: 186-188, 2014
- 3) Benschop KS et al: Human Parechovirus Infections in Dutch Children and the Association between Serotype and Disease Severity. Clin Infect Dis **42**: 204-210, 2006
- 4) 齋藤昭彦 他: 新潟県におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症の患者報告の急増. IASR **35**: 220, 2014 国立感染症研究所のホームページより閲覧可能 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>)
- 5) Khatami A et al: Sepsis-like Disease in Infants Due to Human Parechovirus Type 3 During an Outbreak in Australia. Clin Infect Dis **60**: 228-236, 2015
- 6) 手塚宣行 他: 敗血症、腹部膨満をきたした 1 か月男児. 小児科診療 **77**: 547-551, 2014
- 7) Goldstein B et al: International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med **6**: 2-8, 2005
- 8) Skram M et al: Severe Parechovirus Infection in Norwegian Infant. Pediatr Infect Dis J **33**: 1222-1225, 2014
- 9) Yuzurihara SS et al: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of

- hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother* **19** : 144-148, 2013
- 10) Schuffenecker I et al : Human parechovirus infections, Lyon, France, 2008-2010 : Evidence for severe cases. *J Clin Virol* **54** : 337-341, 2012
 - 11) Bachur RG et al : Predictive Model for Serious Bacterial Infections Among Infant Younger Than 3 Months of Age. *Pediatrics* **108** : 311-316, 2001
 - 12) Pulliam PN et al : C-Reactive Protein in Febrile Children 1 to 36 Months of Age With Clinically Undetectable Serious Bacterial Infection. *Pediatrics* **108** : 1275-1279, 2001
 - 13) Verboon-Macielek MA et al : Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* **64** : 266-273, 2008
 - 14) Verboon-Macielek MA et al : Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* **27** : 241-245, 2008
 - 15) 和合正邦, 他 : 多発性脳浮腫を呈したパレコウイルス1型による急性脳症の1死亡例. *小児臨床* **64** : 275-280, 2011