

発熱で来院した1か月男児

東邦大学医療センター大森病院 小児科
澤 友歌 高橋 浩之 佐地 勉

(症例) 1か月26日 男児

(主訴) 発熱

(出生歴) 在胎38週3日, 予定帝王切開, 身長47.4 cm, 体重3022 g, Apgar score 8点(1分) 9点(5分), 新生児マス・スクリーニング検査(タンデムマス含) 正常

(母体) 40歳, 妊娠1回, 分娩1回, 感染症なし GBSなし, 性器ヘルペスなし

(1か月健診) 体重3930 g (体重増加+26 g/day), 発達異常の指摘なし

(周囲の感染) 兄(3歳, 保育園児)に3日前から咳嗽, 鼻汁, 37度台の発熱あり

(現病歴)

2014年7月○日の夕方から38.7°Cの発熱をみとめ, 夜間に当院救急外来を受診した. その際の全身状態は良好で, 血液検査(WBC 5700/μL, CRP 0.2 mg/dL)および尿検査の結果を考慮し, 翌朝の再診を指示され帰宅となった*. その後, 翌朝再診までの10時間で, 哺乳が緩慢になり, 活気が低下した. 感冒症状は認めなかった.

翌朝来院時, 全身状態不良, 活気がなく, 不機嫌で努力性呼吸を認めた. 全身状態不良と判断し, すぐに診察室に移動, 処置が開始された.

*通常3か月未満の児の発熱では血液検査データにかかわらず, 重症感染症の可能性があり, 入院して経過観察すべきである.

(入院時身体所見)

身長54.3 cm (-1.5SD), 体重4416 g (-1.5SD)

全身状態不良, 視線はあう, JCS I-2, GCS E2V3M5

体温38.3°C, 呼吸数40回/分, 脈拍数197回/分,

血圧92/-mmHg, SpO₂ 100% (室内気)

末梢冷感あり, 四肢に網状チアノーゼあり, capillary refill time = 4秒

頭頸部: 大泉門平坦, 咽頭発赤軽度あり, 両側鼓膜発赤なし

胸部: 心雑音なし, 呼吸音清, ラ音なし

腹部: やや膨満, 軟, 臍突出あり, 肝脾腫なし

皮膚: 発疹なし, 手掌・足底発赤なし

神経所見: 特記すべき所見なし

(入院時検査所見)

RBC 35.6万/μL, Hb 10.2 g/dL, Plt 412,000/μL, WBC 6,300/μL (Meta 1%, Band 9%, Seg 42%, Lympho 25%, Mono 19%), CRP 0.2 mg/dL, TP 5.6 g/dL, Alb 3.7 g/dL, AST 78 IU/L, ALT 32 IU/L, LDH 308 IU/L, T-bil 1.7 mg/dL, BUN 8 mg/dL, Cre 0.35 mg/dL, アンモニア 30 μg/dL, 血糖 117 mg/dL

尿検査 pH 6.0, 白血球(-), 尿沈渣 白血球14/HPF

髄液検査 初圧12 cmH₂O, 細胞数1 (mono 100%), 蛋白31 mg/dL, 糖66 mg/dL, 赤血球(-)

胸部レントゲン, 頭部CT, 脳波, 心エコー, 心電図に異常所見なし

(入院後経過1)

診察所見から重症細菌感染症を疑った. 各種検査では, 明らかな異常所見は認められなかった.

患児は, 外来での十分な補液に反応して活気をみとめるようになった. 入院時診断は, 兄が罹患しているウイルス感染症に罹患したと考え, 十分な経過観察を行う方針とした. 治療は, 末梢循環不全と哺乳不良に対して補液, 細菌感染症に対して, Ampicillin 100 mg/kg/day分4の経静脈投与を継続した**.

ところが, 入院翌日に神経症状(視線が合わない, 易刺激性)が出現し徐々に増悪した.

**通常, 原因菌不明の細菌性髄膜炎を考慮して Ampicillin 200-300 mg/kg/day分4と Cefotaxime 200-300 mg/kg/day分4での治療を行う.

(入院翌日午後の身体所見)

全身状態不良, 視線があわない, 追視なし, JCS II-10, GCS E2V2M4

体温 38.3℃, 呼吸数 46 回/分, 心拍数 179 回/分, 血圧 96 mmHg, SpO2 100% (R/A)

末梢冷感あり, 四肢の網状チアノーゼあり

頭頸部: 大泉門やや緊満 鼓膜発赤なし

神経症状: 抱き上げると激しく啼泣 (易刺激性), 四肢の動きが乏しい, 腱反射亢進・減弱なし

(入院翌日の検査所見)

RBC 35.1 万/ μ L, Hb 10.0 g/dL, Plt 394,000/ μ L, WBC 7,500/ μ L (my 2%, meta 1%, band 10%, seg 36%, Lympho 38%, mono 13%), CRP 0.0 mg/dL, AST 120 IU/L, ALT 36 IU/L, LDH 437 IU/L, 血糖 148 mg/dL

(鑑別を要する疾患)

全身状態不良の早期乳児で, 発熱・頻脈・多呼吸があり小児の SIRS (systemic inflammatory response syndrome) の基準を満たし¹⁾, 末梢循環不全, 入院後には神経症状を認めた. 一方で血液検査の変化に乏しく, 髄液検査, 頭部 CT, 脳波で異常所見をみとめなかった. 最も考えられる疾患としてウイルス性脳症が考えられ, 早期乳児の神経症状を伴う発熱として以下を鑑別すべき疾患として挙げた.

感染症: 脳炎・脳症, 髄膜炎, 敗血症, 尿路感染症
感染の原因病原体

ウイルス感染症:

エンテロウイルス(エコーウイルス, コクサッキーウイルス)

単純ヘルペスウイルス, パレコウイルス, インフルエンザウイルス, RS ウイルス など

細菌感染症:

B 群連鎖球菌, インフルエンザ菌, 肺炎球菌, 大腸菌, リステリア など

感染症以外の疾患

代謝性疾患 (ミトコンドリア脳症, 先天性代謝異常症), 血球貪食性リンパ球組織球症

(入院後経過 2)

入院翌日に神経症状が出現し, 発熱と意識レベルの変化を伴っていたため, 脳症と診断し, その治療を開始した. 脳浮腫に対しマンニトール, デキサメサゾン投与, 単純ヘルペスウイルス検査結果が判明するまで Acyclovir の投与が行われた. また, 協議の結果免疫グロブリン大量療法も施行された (新生児の重症エンテロウイルス感染症には推奨されるが, 他のウイルス感染症には推奨されない).

治療を開始したところ, 半日で解熱し, その他の症状も速やかに改善した.

経過良好のため, 後遺症なく入院 9 日目に退院となった. その後 1 年半が経過しているが成長発達に異常はみとめていない.

(診断)

入院時に施行した血液・髄液培養および, 便・血清のウイルス分離は陰性であったが, 血液検体の PCR で human parechovirus type 3 が陽性となり, 早期乳児の human parechovirus type 3 感染症と診断した.

(症例のまとめ)

本症例は, 早期乳児のヒトパレコウイルス 3 型感染症であった. 臨床経過が早く入院時に重篤な症状を示した一方で検査所見は軽微で, 臨床症状と検査所見の乖離があった^{2)~4)}. 網状チアノーゼや臍突出などの症状を伴っており, ヒトパレコウイルス感染症が疑われ, 遺伝子検査で確定診断に至った.

振り返ってみると, 2014 年の夏は全国でパレコウイルス感染症の流行があったが⁵⁾, 初期の症例であったため情報が得られず診断に苦慮した.

(症例の疑問点から研究的考察へ)

1. ヒトパレコウイルス 3 型は, 他の型のヒトパレコウイルスよりも, 重篤な症状を呈するか?
2. ヒトパレコウイルスの抗体保有率は? 母体からの移行抗体はないのか?
3. 成人, 年長児の症状は? 周囲の感染として注意すべき特徴があるか?
4. ヒトパレコウイルスの流行はいつみられるのか?

(文献)

- 1) Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Med.* 2005; 6: 2-8.
- 2) Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HG: Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol.* 2014; 60: 84-89.
- 3) Levorson RE, Jantusch BA: Human Parechoviruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 831.
- 4) Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, Tanaka F, Mori M, Kikuchi N, *et al.*: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphoistiocytosis. *J*

Infect Chemother. 2013 ; 19 : 144—148.
5) NIID 国立感染症研究所 : IASR 速報グラフ ウィ
ルスその他. パレコウイル 3. <http://www.nih>.

[go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/
graphs/2293-iasrgv4.html](http://go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/2293-iasrgv4.html).

“本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

齋藤 昭彦

はじめに

ヒトパレコウイルス (Human parechoviruses, HPeVs) は、1 本鎖 RNA ウィルスで、ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される。Parechovirus は“para- (類似の)” “echovirus (エコーウイルス)” の意味で、その最初の同定は、1961 年、米国で夏季の下痢症の集団発生時に分離された。その際は、エコーウイルス 22, 23 と分類され¹⁾、その後、遺伝子診断技術の発達に伴い、ゲノム構造などが異なることから、1999 年に HPeVs に再分類され²⁾、それぞれ HPeV1 と HPeV2 と分類された。その後、現在までに 17 の遺伝子型が知られている。HPeVs は、プロテアーゼ (3C) によって 3 つの構造蛋白 (VP0, VP1, VP3) と 7 つの非構造蛋白 (2A-2C と 3A-3D) からなり (Fig. 1)、ウィルスの遺伝子型は、VP1 領域の遺伝子配列で決定される。その中でも 3 型は、新生児、早期乳児に敗血症、脳髄膜炎などの重症感染症をきたすウィルスとして注目を集めている。

1. ヒトパレコウイルス 3 型は、他の遺伝子型のヒトパレコウイルスよりも、重篤な症状を呈するか？

HPeVs は、多くの場合、軽症の急性胃腸炎や急性呼吸器感染症をきたすことが知られている³⁾。HPeV1 が最も頻度が高く分離され、次いで HPeV3, HPeV6 と続く。

HPeV3 は、1999 年に発熱、下痢、一過性麻痺を呈した 1 歳女児の便から初めて日本で検出され、2004 年に初めて報告された⁴⁾。今までは、軽症のウィルス感染症と考えられた HPeVs の中で、HPeV3 だけは、明らかに他の型と異なる臨床所見をとることが分かってきた⁵⁾。新生児・早期乳児に対して敗血症、脳髄膜炎などの重症感染症をきたすのが最も重要な臨床所見であるが、診断が可能になるにつれて、HPeVs はエンテロウィルスの次に新生児、早期乳児の脳髄膜炎を引き起こすことが報告された⁶⁾。また、HPeV3 は脳炎の原因となることも報告され、白質病変を主体とし、神経学的後遺症を高頻度 (約 40%) で残すことも報告された⁷⁾。更には、突然死の原因となることも報告された⁸⁾。以上より、HPeV3 は、他の遺伝子型の HPeVs よりも、重篤な症状を呈する

ことが知られている。

一方、HPeV3 だけがなぜ重症感染症をきたすかについては、明確な回答が未だない。それを説明する仮説として、ウィルスがもつ RGD (arginyl-glycyl-aspartic acid) motif の関与が言われている。なぜなら、3 型を除く他の HPeVs (HPeV1, 2, 4, 5, 6) は RGD motif をウィルス表面に持つが、HPeV3 は RGD motif を持たない⁹⁾。RGD motif は HPeV1 において、宿主細胞表面のインテグリンと結合し、宿主細胞への侵入を果たす¹⁰⁾。しかしながら、RGD motif をもつ HPeV4 でも新生児・早期乳児において HPeV3 同様の敗血症様症候群をきたすことが報告された¹¹⁾。このウィルスの宿主への侵入機構を明確にすることは、この感染症の治療、予防戦略を考える上で、非常に重要な情報である。

2. ヒトパレコウイルスの抗体保有率は？母体からの移行抗体の影響は？

HPeVs と類縁のエンテロウィルスは、新生児に重症感染症を引き起こすことが知られている。この際、原因となるウィルス血清型に対する特異的の中和抗体が低く、その血清型に特異的な抗体が多く含まれている免疫グロブリン製剤がその治療として用いられている¹²⁾。

今回、我々は、HPeV3 感染症の重症化が新生児と早期乳児に限定されていることから、HPeV3 感染症においても母親からの移行抗体の欠如、ないしは、その低値が重症化の原因ではないかという仮説をたてた。

対象は、① 2013 年-2014 年に新潟市内の医療機関で出生した正期産児の臍帯血 175 検体 (母体年齢：中央値 32 歳、範囲 16 歳-44 歳)、② 2013 年-2014 年に新潟県内の医療機関に入院し、血清、髄液を用いた PCR 法によって重症 HPeV3 感染症と診断された新生児、早期乳児 45 症例 (年齢：中央値 1 か月、範囲：4 生後日-3 か月 21 日) である。まず最初に①の検体において HPeVs (HPeV1, HPeV3, HPeV6) に対する中和抗体価を測定した¹³⁾。その結果、臍帯血における HPeV1, 3, 6 に対する中和抗体の抗体価の値には 3 群において差はなかった (P=0.15, Fig. 2)。一方で、②の検体における HPeV3 に対する中

和抗体価をみると、発症時は93% (42/45) で中和抗体がなく、残りの7% (3/45) も1:16以下と低値であった (Fig. 3). そして、生後3, 6か月の時点では全例で1:512以上に中和抗体価が上昇しており、母親からの移行抗体が、新生児・早期乳児の重症 HPeV3 感染症において重要な役割を果たすことが示唆された。発症した児の中和抗体価の最大値が1:16であったため、1:32をカットオフに設定すると、臍帯血における中和抗体保有率は HPeV1 65%, HPeV3 61%, HPeV6 71%であり、有意差を認めなかった (P=0.12, Table 1). しかしながら、HPeV3 に対しては、約40%が十分な移行抗体を保有しておらず、重症 HPeV3 感染症に感受性がある一定の対象があることが明確となった。

また、臍帯血のデータを母親の年齢別に抗体陽性率を比べてみると、HPeV3のみ、母親の年齢が上昇

するにつれて、抗体陽性率が低下した (Table 1). これは推測であるが、約20年前にこのウイルスが出現したと推定される時期に、保育園、幼稚園など (感染の伝播が多い環境) で過ごした若い母親 (20歳代) はほぼ100%抗体を保有しているが、その頃に高校生、大学生 (感染の伝播が少ない環境) であった年齢の高い母親 (30歳代後半から40歳代) は、抗体陽性率が約50%であることが分かった。このデータは、HPeV3が新興感染症であることを裏付けているかもしれない。

以上より、今回の検討では、HPeV3に対する抗体保有率は約60%であり、母親からの移行抗体がその発症に重要な役割を果たすことが示唆された。

Fig. 1 ヒトパレコウイルスのゲノム模式図

UTR (untranslated region): 非翻訳領域

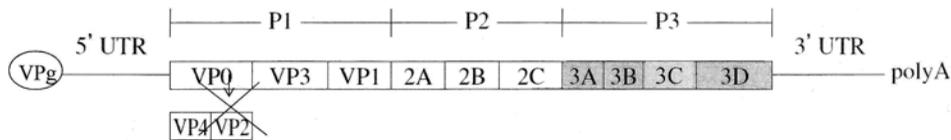
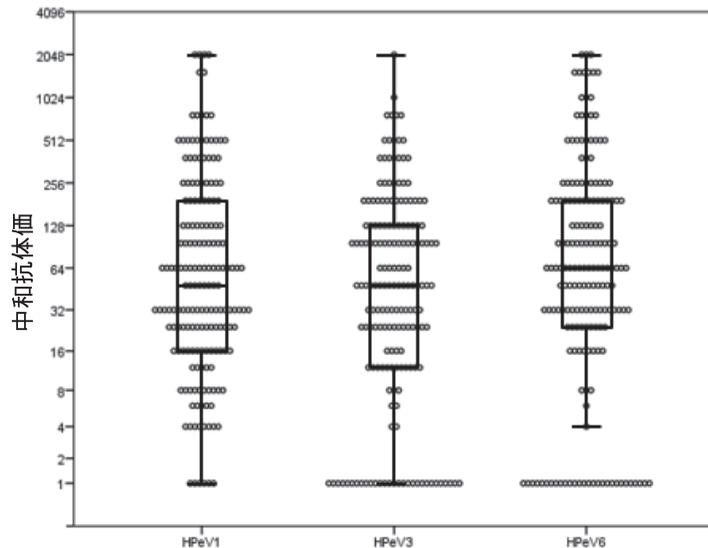


Fig. 2 臍帯血のヒトパレコウイルス1, 3, 6型に対する中和抗体価



幾何平均抗体価	52.0	33.9	48.9
95%信頼区間	40.5-66.8	25.4-45.3	35.7-66.9

中和抗体価は逆数で示した。箱ひげ図の下端は第一四分位数、上端は第三四分位数、横棒は中央値を意味する。中和抗体価<1:4は1、>1:2048は2048として計算し、表示した。(文献13より和訳)

Fig. 3 重症ヒトパレコウイルス3型感染症の新生児，早期乳児の中和抗体価の経時的推移（文献13より和訳）

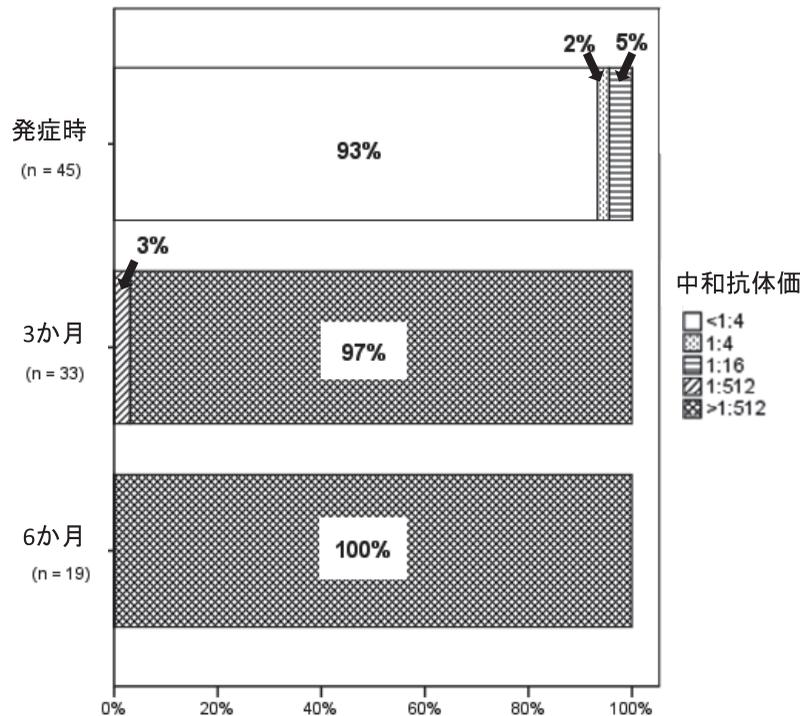


Table 1 母親の年齢別に見た臍帯血ヒトパレコウイルス1, 3, 6型抗体陽性率

	母親の年齢 症例数 (%)			
	全年齢 (n=175)	16-24 歳 (n=11)	25-34 歳 (n=107)	35-44 歳 (n=57)
HPEV1	113 (65)	6 (55)	75 (70)	32 (56)
HPEV3	107 (61)	11 (100)	68 (64)	28 (49)
HPEV6	125 (71)	8 (73)	69 (64)	48 (84)

1 : 32 以上を陽性とした

3 群間での抗体陽性率は，有意差なし (p=0.12)
(文献13より和訳)

3. 成人，年長児の症状は？周囲の感染として注意すべき特徴があるか？

前述したとおり，HPEV3が成人，年長児に感染した場合は，急性の上気道炎，胃腸炎の症状を呈する。特記すべきこととして，HPEV3は，成人において流行性筋痛症を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾。

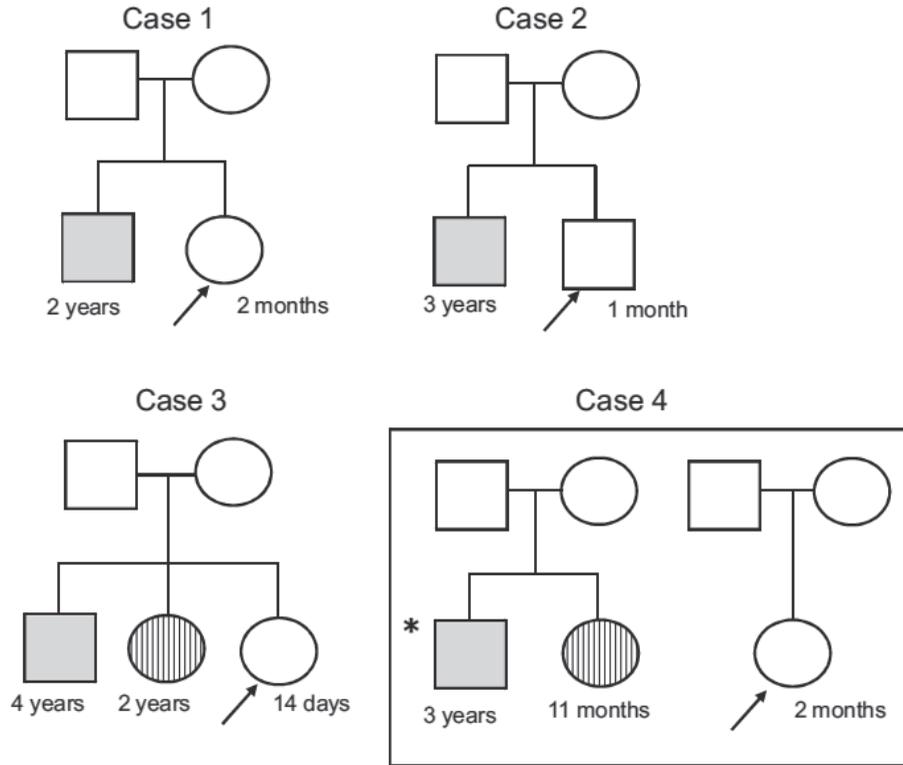
2008年の国内の流行において，HPEV3に感染した児の家族内の Sick Contact を調べると，家族内にウイルス感染の症状を呈するものがあることが約半分の家族で見つかった¹⁵⁾。同様に，2014年の新潟県での流行においても，約半数の症例で Sick Contact

が認められた¹⁶⁾。しかしながら，残りの半分では，どのように感染が成立したのかが明確でない。新生児，早期乳児は，外出することは少なく，ほとんどの接触は家族内での接触である。我々は，感染した児の家族内の症状のない同胞に注目し，彼らの便検体を採取し，PCRでウイルスの有無を診断し，ウイルスが存在していた場合，VP1領域の遺伝子のシーケンスを行い，そのウイルスの相同性をみた¹⁷⁾。その結果，調査のできた4家族において，無症状の同胞からすべてHPEV3が同定され，VP1領域の遺伝子型も患児のそれと100%一致した (Fig. 4)。したがって，無症状の同胞が，何らかの形で感染源となっていることが示唆された。したがって，流行期には，同胞が保育園，幼稚園などでHPEV3に暴露され，症状なくウイルスを便中に排出し，同胞または，両親などを介して，新生児，早期乳児に感染させる可能性が考えられた。これを予防するための確実な方法はないが，できることとすれば，標準予防策，特に手指衛生の徹底がその伝播の減少に寄与するかもしれない。

4. ヒトパレコウイルスの流行時期は？

海外では，偶数年に，日本ではこの数年，2006年，2008年，2011年，2014年と，2，3年おきの流

Fig. 4 HPeV3 感染児 4 家族の家系図 (文献 17 より和訳)



矢印が HPeV3 感染症を発症した児
 □が無症状の同胞・従弟で、便から同一のウイルスが同定された。
 ●は、有症状の同胞・従弟で、便から同一のウイルスが同定された。
 *は PCR で便からの陽性のみ

行をみている。症例は、夏に多く報告される。全国の衛生研究所からの検出数は年々増加傾向にあるが、これは検体を提出する医師と検査を実施する研究所において HPeVs の認知度が高まっていることを反映していると考えられる。最近では、2014 年夏に HPeV3 の流行が全国で報告されたが、新潟県でも、流行があり¹⁶⁾、流行が収束するまでに県内で 43 名の患者の診断に至った。

なぜ HPeV3 感染症が 2-3 年おきに流行するのか、これに対する明確な答えは現在のところ存在しない。おそらく、HPeV3 感染症に感受性のある対象に感染が広がり、感染が収束し、再度、感受性のある対象に数年をおいて感染が広がることを繰り返していると考えられる。一方で、なぜ、毎年流行しないのか、他のウイルス（エンテロウイルスなど）の流行との関連など、不明な点が多い。

これからの課題

HPeV3 は、まだ発見されてから歴史の浅い、新興感染症であり、不明な点が多い。特に前述した、ウ

イルスが侵入する際に必要なウイルス、宿主側の因子は、今後の治療、予防戦略を考えるうえで、非常に重要である。また、HPeV3 に特異的な新規薬剤の開発も期待される。

文献

- 1) Wigand R, Sabin AB: Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. Arch Gesamte Virusforsch. 1961; 11: 224-47.
- 2) Hyypia T, Horsnell C, Maaronen M, Khan M, Kalkkinen N, Auvinen P, et al.: A distinct picornavirus group identified by sequence analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89: 8847-51.
- 3) Wildenbeest JG, Harvala H, Pajkrt D, Wolthers KC: The need for treatment against human parechoviruses: how, why and when? Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8: 1417-29.
- 4) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, Takeda N, Sakae K: Isolation and identification of a novel human parechovirus. J Gen Virol. 2004; 85: 391-8.
- 5) Schuffenecker I, Javouhey E, Gillet Y, Kugener B, Billaud G, Floret D, et al.: Human parechovirus

- infections, Lyon, France, 2008-10 : evidence for severe cases. *J Clin Virol.* 2012 ; 54 : 337—41.
- 6) Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, Molenkamp R, Bergevoet RM, Spijkerman IJ, *et al.* : Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 47 : 358—63.
 - 7) Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, van Loon AM, Boivin G, *et al.* : Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol.* 2008 ; 64 : 266—73.
 - 8) Sedmak G, Nix WA, Jentzen J, Haupt TE, Davis JP, Bhattacharyya S, *et al.* : Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin. *Clin Infect Dis.* 2010 ; 50 : 357—61.
 - 9) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, Takeda N, Sakae K : Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol.* 2004 ; 85 : 391—8.
 - 10) Boonyakiat Y, Hughes PJ, Ghazi F, Stanway G : Arginine-glycine-aspartic acid motif is critical for human parechovirus 1 entry. *J Virol.* 2001 ; 75 : 10000—4.
 - 11) Jaaskelainen AJ, Kolehmainen P, Kallio-Kokko H, Nieminen T, Koskiniemi M, Tauriainen S, *et al.* : First two cases of neonatal human parechovirus 4 infection with manifestation of suspected sepsis, Finland. *J Clin Virol.* 2013 ; 58 : 328—30.
 - 12) Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA : Neonatal enterovirus infection : virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis.* 1995 ; 20 : 1201—6.
 - 13) Aizawa Y, Watanabe K, Suzuki Y, Oishi T, Hirano H, Hasegawa I, *et al.* : Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Young Infants. *Emerg Infect Dis.* 2015 ; 21 : 1966—72.
 - 14) Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, *et al.* : Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2012 ; 18 : 1787—93.
 - 15) Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A : Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ; 32 : 233—6.
 - 16) Aizawa Y, Suzuki Y, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A : Clinical Utility of Serum Samples for Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants : The 2014 Epidemic in Japan. *J Infect.* 2016 ; 72 : 223—32.
 - 17) Aizawa Y, Yamanaka T, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A : Asymptomatic Children Might Transmit Human Parechovirus Type 3 to Neonates and Young Infants. *J Clin Virol.* 2015 ; 70 : 105—8.