

原著

エコーウイルス4型が原因と考えられた
新生児重症全身型感染症の一例*本間 英和^{1,2)} 中山 哲夫³⁾ 番場 正博¹⁾

要旨 エコーウイルス4型が原因と思われた新生児重症全身型感染症の一例を経験した。症例は、低体温、無呼吸、播種性血管内凝固(DIC)、難治性けいれん、その後の水頭症を認め、ウイルス性脳炎が考えられた。ウイルス分離は陰性で、原因の特定に難渋したが、髄液のエンテロウイルスPCR検査よりエコーウイルス4型のウイルスRNA同定が可能であった。

はじめに

エンテロウイルスは、不顕性感染から髄膜炎や全身感染症、脳炎・脳症、麻痺性疾患、心筋炎などの重篤な感染まで多彩な病態を呈することが知られている¹⁾。一般的な感染経路は糞口あるいは飛沫であり、周産期には母子感染もある¹⁾。新生児期のウイルス感染症の原因として最も頻度が高く症状のほとんどみられない不顕性感染も多いが、重症となり敗血症との鑑別が必要になることがある。本症例では原因の同定に難渋したが、エンテロウイルスRT-PCR法が有用であった。

I. 症 例

〔症 例〕 日齢2, 女児

主訴: 低体温。

妊娠歴: 母体0妊0経, 中毒症なし, 分娩前後で発熱なし, 感染症(HBV, HCV, 梅毒, HIV,

GBS, カンジダ) なし。

現病歴: 2004年12月23日, 在胎37週4日, 出生体重3,020g, 経腔頭位分娩, Apgarスコア10/10点で出生した。出生直前に胎児心拍低下があったが母体酸素投与で回復した。羊水混濁はなかった。出生後より哺乳不良で, 元気がなかったが, 日齢2に低体温を認めて当院NICUへ入院した。

家族歴: 感冒症状なし。

入院時現症: 体重2,758g, 体温34.5°C, 脈拍130回/分 整, 呼吸数2~3回/分, 血圧70/51mmHg, 大泉門平坦, 膨隆なし, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜発赤なし, 黄染なし, 咽頭発赤なし, リンパ節両側頸部腫脹なし, 心音I, II音亢進なし, 収縮期雑音あり, 肺野清, 腹部腸雑音低下あり, 肝1横指触知, 四肢浮腫なし, 紫斑なし, 網状チアノーゼ・冷感あり, 皮膚皮疹なし, 項部硬直なし, Kernig徴候なし, 神経学的所見筋緊張低下あり, 深部腱反射低下あり。

* Full-term infant with severe generalized infection caused by echo virus type 4

Key words: エンテロウイルス, PCR法, 脳炎, 播種性血管内凝固, 新生児感染症

1) 横須賀共済病院小児科 Hidekazu Homma, Masahiro Bamba

〔〒238-8558 横須賀市米が浜通1-16〕

2) 慶應義塾大学病院小児科

3) 北里生命科学研究所周ウイルス感染制御学研究室 Tetsuo Nakayama

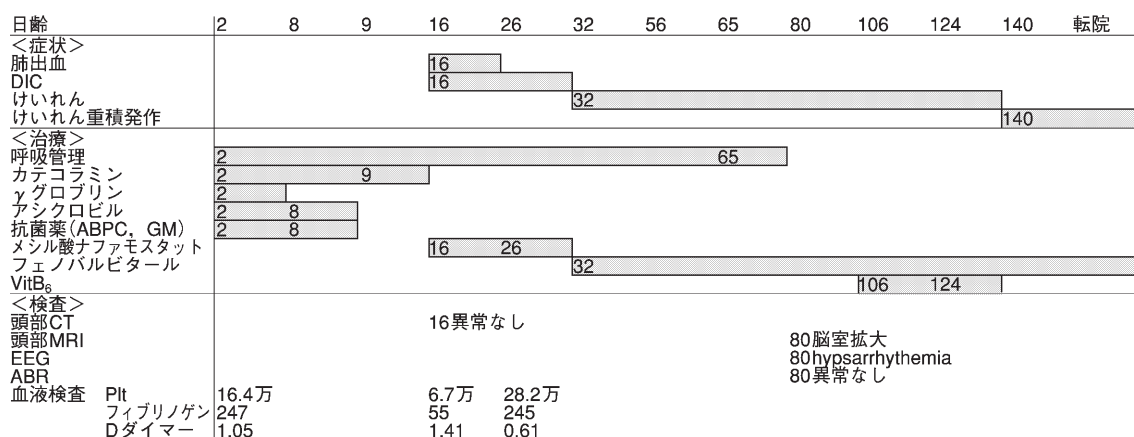


図 1 臨床経過

表 入院時検査所見

WBC	6,100/ μ l	LDH	656 U/l ↑	PT	14.6 秒	— 髄液 —	
RBC	535 万/ μ l	GOT	51 U/l ↑	PT-ACT	82%	細胞数	16/3
Hb	19.0 g/dl	GPT	13 U/l	PT-INR	1.13	多核球数	2/3
Hct	60.6%	T-Bil	17.0 mg/dl ↑	APTT	41.2 秒	単球数	14/3
Plt	16.4 万/ μ l	D-Bil	0.6 mg/dl	フィブリノゲン	285 mg/dl	Cl	126 mEq/l
		CK	596 U/l ↑	Dダイマー	1.31 μ g/ml ↑	糖	51 mg/dl
— 血液像 —		BUN	10 mg/dl			TP	225 mg/dl ↑
St	1%	Cr	0.59 mg/dl	トキソプラズマ IgM	陰性		
Seg	65%	Ca	8.2 mg/dl	梅毒 (TPLA) 定性	陰性	— 検尿 —	
Eo	1%	Na	150 mEq/l ↑	風疹 IgM	陰性	S. G.	>1.030
Ba	1%	K	5.3 mEq/l	サイトメガロウイルス IgM	陰性	pH	6.5
Mo	5%	Cl	110 mEq/l	単純ヘルペス IgM	陰性	蛋白	(2+) ↑
Ly	27%	TP	6.1 g/dl			糖	(-) ↑
		Alb	3.7 g/dl	— 静脈血液ガス —		ケトン体	(1+) ↑
		IgM	<10 mg/dl	(静脈血液, Room Air)		潜血	(±)
		CRP	0.11 mg/dl	pH	7.223 ↓	ウロビリノーゲン	(±)
		血糖	86 mg/dl	Pco ₂	64.1 mmHg ↑	ビリルビン	(-) ↑
		アンモニア	59 μ mol/l	Hco ₃	25.5 mmol/l	白血球反応	(-) ↑
		乳酸	2.0 mmol/l	B. E.	-3.4 mmol/l	尿アミノ酸分析	異常なし
		ピルビン酸	0.59 mg/dl				
		ケトン体	1,610 μ mol/l ↑				

血液培養：陰性，髄液培養：陰性，ウイルス分離：(咽頭) 陰性，(便) 陰性，(髄液) 陰性，髄液：エンテロウイルス 5' UTR 領域の RT-PCR 陽性，シークエンスによりエコーウイルス 4 型と一致，頭部超音波検査：明らかな出血，腫瘍，浮腫，脳室拡大なし

入院後経過 (図 1)：入院後，保育器収容し体温は回復したが，無呼吸が頻発したため人工呼吸管理を行った。網状チアノーゼ，末梢循環不全を認め，カテコラミン投与を開始した。血液検査で，白血球数，CRP は正常，髄液検査で，蛋白量の増

加を認め，細胞数の増加を認めず，頭蓋内出血も認めなかった (表)。臨床症状，検査所見よりウイルス性重症感染症を考え γ グロブリン投与，アシクロビル投与を行った。その後，循環不全は軽快したが，無呼吸は継続した。日齢 16 より肺出血を

認め、血液検査より DIC と診断 (DIC スコア 5 点) しメシル酸ナファモスタットを開始した。また、入院時より易刺激性は続いていたが、日齢 32 より四肢の間代性けいれん、舌、口唇のけいれんを認め、フェノバルビタールを開始した。その後、けいれんは減少したが完全に消失することはなかった。脳波検査では modified hypsarrhythmia を認め、フェノバルビタールの血中濃度を $20 \mu\text{g/ml}$ まで増量、また、ビタミン B₆ を追加したが、脳波の改善を認めなかった。無呼吸に対して人工呼吸管理を行い、日齢 56 に抜管、日齢 60 まで N-CPAP 管理し、日齢 65 に酸素投与を中止した。日齢 140 より、再度けいれんの頻度が増加した。頭部 MRI で脳室拡大を認め他院で VP シャント術が行われた。日齢 2 の髄液のエンテロウイルス PCR 検査よりエコーウイルス 4 型が同定され (咽頭拭い液、血清検体では陰性)、同ウイルスによる脳炎と診断した。

II. 考 察

エンテロウイルス属は、ピコルナウイルス科に属する主として腸管で増殖する小型 RNA ウィルスである。ウィルスは体内に侵入後、主に腸管で増殖し、血流を介して種々の臓器に運ばれ、再び増殖して組織傷害を引き起こし、臨床症状を呈するとされている。症状と血清型との間にある程度の関連性がみられ、エコーウイルス 4 型は脳炎・脳症・無菌性髄膜炎の原因ウィルスとして一般的である²⁾。

新生児期のエンテロウイルス感染による髄膜炎や全身感染症、脳炎・脳症、麻痺性疾患、心筋炎などは重篤であることが知られている。Wilfertらはエンテロウイルス髄膜炎に罹患した 9 例 (9 生日～3 カ月齢) について長期追跡を行い、言語機能に明らかな低下を認めると報告した²⁾。また、鳥居らは新生児期無菌性髄膜炎 44 例 (エンテロウイルス 22 例、病因不明 22 例) につき、発達テスト、脳波、臨床所見を検討し、乳幼児を主とした 6 カ月～8 歳にわたる病児群 24 例の平均総発達指数は、対照群 18 例に比し有意の低下 ($p < 0.025$) を認め、言語、社会領域においても有意に劣っていたこと、そして、神経学的後遺症としては病児群

44 例中、脳性麻痺 5 例、てんかん 2 例を認めたことを報告し、1 歳以下の症例はすべて発達および聴力についての追跡調査を要する³⁾としており、病原診断を行いその後のフォローアップを行うことが重要であると考えられる。また、新生児期のウィルスによる中枢神経感染症、全身型感染症は、単純ヘルペスウィルスを代表として、死亡率が高く神経学的予後も不良であり、早期診断・治療が重要である。本症例はエコーウイルス 4 型による新生児重症全身型感染症の一例であるが、新生児期におけるエンテロウイルス感染が一般的であるのに対し、エコーウイルス 4 型の感染は一般的ではなく⁴⁾、症例報告するに至った。

一般に新生児の重症全身型エンテロウイルス感染症の発症年齢は 3～5 日が最も多く、日齢 2 に発症した本症例は、臨床症状、検査結果、医療スタッフを含め周囲に感染を疑われる人物がいなかったこと、その後の経過よりウィルスの垂直感染に伴う脳炎と考えて治療を行った。

診断の基本は咽頭拭い液、糞便、症状のみられる部位からのウィルス分離である。糞便以外の検体からのウィルス分離は通常病因的関与があると理解されている。ただし、麻痺性疾患や脳炎・脳症などの神経疾患の場合であっても髄液からウィルスが分離される頻度は低く、神経症状が出現した時点では咽頭拭い液から分離されることも少ない。一方、糞便中には数週間にわたってウィルスが排出され続けるので、神経症状を呈した患者を診た場合には必ず糞便検体を採取保存するように心がける必要がある。ただし、不顕性感染があるので、糞便から分離されたエンテロウィルスがすなわち病因ウィルスとはいえない。血清学的診断法の信頼度は高いが、エンテロウィルスには 68 種類もの血清型があるので、臨床像からいくつかの特定の血清型が推定される場合や患者からエンテロウィルスが分離された場合の確認に有効である⁵⁾。本症例では、ウィルス分離がすべて陰性で、血清学的診断は行えなかった。

分子生物学的手法の進歩により、エンテロウィルス感染の診断においても、1990 年代前半から特異的プライマーを使用した RT-PCR 法による診断法が臨床応用され、ウィルス分離より感度が高

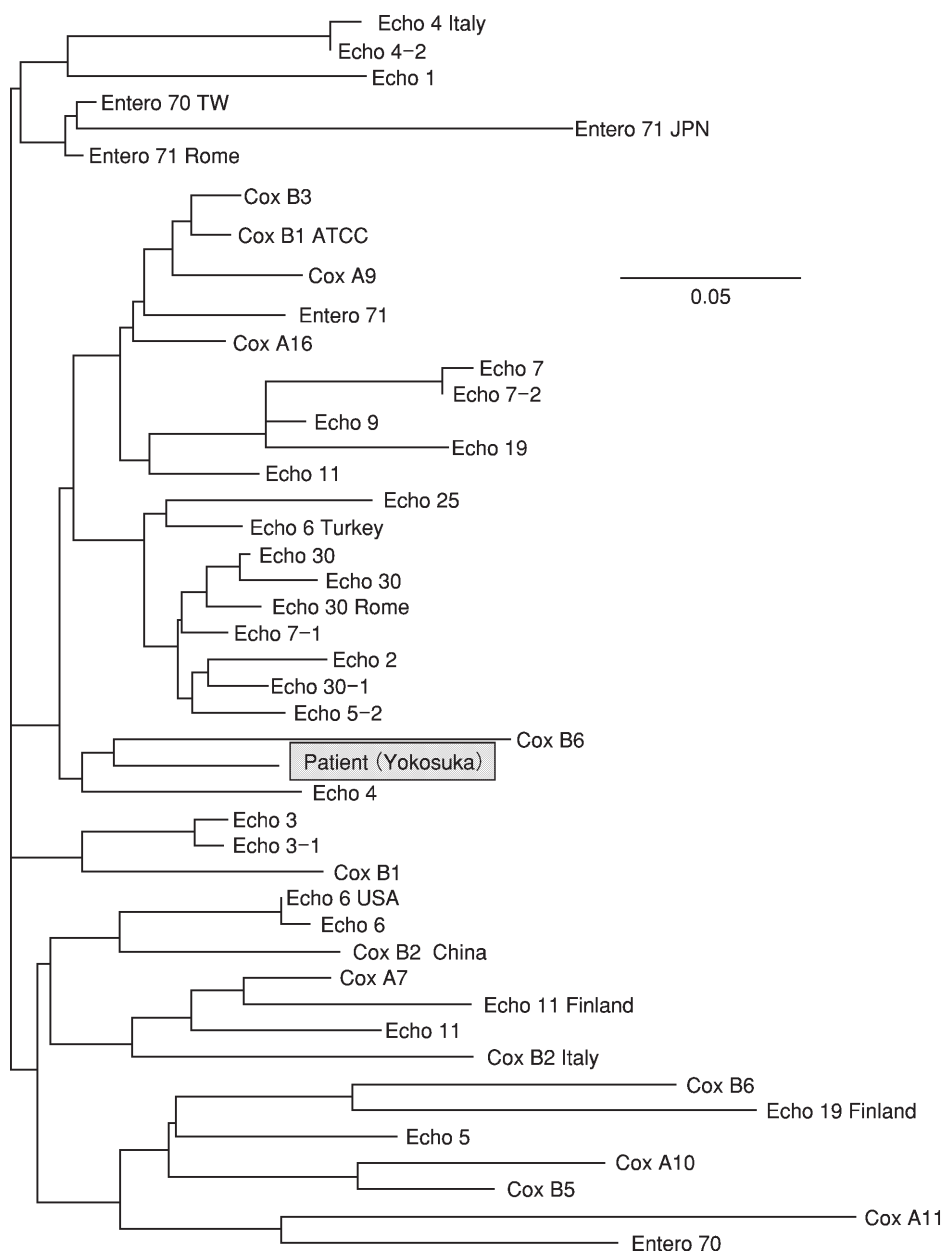


図 2 系統樹解析

Patient (Yokosuka): 本症例

いことが証明された⁶⁻⁸⁾. さらには重症例では迅速診断としても期待されている⁹⁾. エンテロウイルスには多数の血清型があるが, 5'末端の非翻訳領域や VP 2 領域にエンテロウイルス属によく保存された部位があり, ここにプライマーを設定する

ことによりほとんどのエンテロウイルスを検出することができる. さらに RT-PCR 法により増幅される VP 4 領域の塩基配列を決定しエンテロウイルス標準株の VP 4 領域の塩基配列とともに系統解析をすることにより, ウイルスを遺伝子的に

型別することも可能となっている^{8~10)}。高見らによると、発熱、発疹を主訴として来院した新生児31例から得られた検体に対して、ウイルス分離、RT-PCRを行い、18例の検体からエンテロウイルス遺伝子が検出され陽性率58%と高感度に診断が可能であった。また、ウイルス分離が陰性であった9例中5例からエンテロウイルス遺伝子が検出され、後方視的に原因不明感染の診断が可能であったと報告している⁹⁾。本症例でも、TORCH陰性、ウイルス分離（咽頭、髄液、便）陰性、頭蓋内出血を認めず原因の特定に難渋したが、RT-PCR法によりエンテロウイルスRNAの確認が可能であった。また、検出されたPCR産物の塩基配列をすでに報告されたデータベースに登録されている塩基配列とともに Neighbor Joining 法による系統樹解析を行い、塩基配列120のうち107の塩基配列が一致しエコーウイルス4型に近縁のウイルスと確認できた（図2）。これより新生児原因不明感染症の診断にRT-PCR法が有用であることが再確認された。エンテロウイルス感染症の多くは自然治癒する予後の良い疾患であり、治療は主に対症療法となるが、新生児期の感染は重篤である。わが国においてエンテロウイルス感染症に対して使用できる抗ウイルス薬はないが、欧米において開発が進められている薬剤にプレコナリル (pleconaril) がある。プレコナリルは、ウイルスのカプシドに結合し、ウイルスが宿主細胞のレセプターと結合するのを防ぐ作用があり、本ウイルスによる髄膜炎、呼吸器感染症で有効性が証明されている⁵⁾。近い将来にわが国においても新生児のエンテロウイルス感染症に対して使用可能になることが期待される。

文 献

- 1) 細矢光亮：エンテロウイルス感染症. 小児科診療 68 : 2138-2142, 2005
- 2) Wilfert CM, et al : Longitudinal assessment of children with enteroviral meningitis during the first three months of life. *Pediatr* 67 : 811-815, 1980
- 3) 鳥居昭三, 他 : 新生児・乳児のウイルス感染と発育遅滞. *神経進歩* 33 : 454-462, 1989
- 4) Khetsuraini N, et al : Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *J Pediatr Infect Dis* 25 : 889-893, 2006
- 5) 細矢光亮：エンテロウイルス. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2003-2004 (日本小児感染症学会編). 東京医学社, 東京, 2003, 277-283
- 6) Rotbart HA : Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 117 : 85-89, 1990
- 7) Abzug MJ, et al : Diagnosis of neonatal enterovirus infection by polymerase chain reaction. *J Pediatr* 126 : 447-450, 1995
- 8) Ishiko H, et al : Molecular diagnosis of human Enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP 4 sequence. *J Infect Dis* 185 : 744-774, 2002
- 9) 高見 剛, 他 : RT-PCR 法により診断された新生児エンテロウイルス感染症の後方視的検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 40 : 547-551, 2004
- 10) Takami T, et al : Determination of enterovirus serotype inferred from sequence analysis of PCR products. *J Clin Virol* 26 : 355-359, 2003

(受付：2006年8月15日, 受理：2007年6月1日)

* * *