

原著

新生児期に異なる臨床像を呈したエンテロウイルス
感染症の双生児例

金子孝之^{1,2)} 大石智洋²⁾ 白井崇準²⁾
根岸潤²⁾ 松尾真意²⁾ 塚野真也²⁾
田口哲夫²⁾ 内山聖¹⁾

要旨 エンテロウイルス（コクサッキーウイルス B 群 4 型）感染症の双生児例を経験した。エンテロウイルス感染症は軽症例から重症例まで多彩な臨床像を呈する。本症例は双生児例でありながら、髄膜炎、心筋炎と全く異なる臨床像と経過を示した。嚴重な全身管理、免疫グロブリン療法などの治療により、重篤な後遺症なく回復した。発症までの期間と感染経路の違いが異なる病態を示した原因の一つと考えられた。

はじめに

エンテロウイルス感染症は小児科領域で頻度の高い感染症で、新生児期、乳児期の感染症としても頻度が高い^{1,2)}。周産期感染症として新生児集中治療室（NICU）での感染拡大も報告されている^{3,4)}。NICU での感染拡大は重大な問題であり、迅速な診断、治療および感染対策が重要である。今回、新生児期のエンテロウイルス感染によりそれぞれ髄膜炎、心筋炎と全く異なる臨床像を呈した双生児例を経験した。

I. 症 例

妊娠分娩経過：母親は 3 経妊 2 経産で、2 羊膜 2 絨毛膜性双胎妊娠として管理されていた。妊娠 21 週から双胎妊娠と切迫流産のため産婦人科病棟で管理入院を開始した。妊娠 36 週 4 日に陣痛が発来し、緊急帝王切開に至った。

家族歴：分娩前後に患児同胞に嘔吐などの胃腸炎症状を認めた。患児同胞は母親の病室に面会に訪れていた。分娩後 4 日目、母親に発熱、咽頭痛などの症状を認めた。

症例 1：日齢 3，男児。

主訴：発熱，哺乳不良。

現病歴：在胎 36 週 4 日に双胎第 2 子として出生した。出生体重 2,372 g，Apgar スコア 8 点（1 分値）/9 点（5 分値）と新生児仮死は認めなかった。出生時は全身状態良好で、母児同室で管理し、母乳やミルクの経口哺乳を開始した。その間に両親、同胞と面会していた。日齢 3，発熱と哺乳不良を認め、NICU に入院した。

入院時身体所見：体温 38.4°C，呼吸数 60 回/分，心拍数 110 回/分，血圧 59/41 mmHg，酸素飽和度 100%。第 2 肋間胸骨左縁に Levine 2/VI の収縮期雑音を聴取した。呼吸音は清。腹部は平坦

Key words：エンテロウイルス感染症，双生児，新生児，心筋炎，髄膜炎

- 1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野
〔〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757〕
- 2) 新潟県立新発田病院小児科

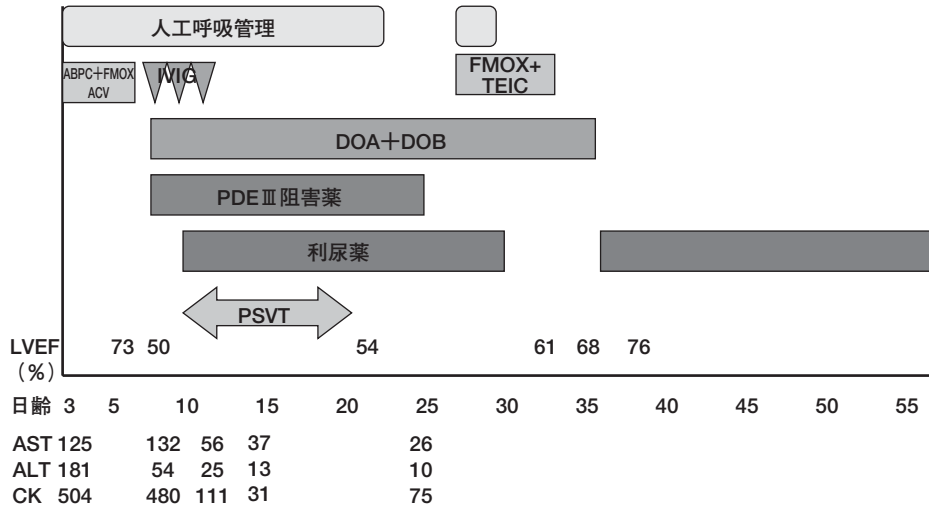


図 1 症例 1 経過

ACV : acyclovir, IVIG : 免疫グロブリン静注, ABPC : ampicillin, FMOX : flomoxef sodium
 TEIC : teicoplanin, DOA : dopamine, DOB : dobutamine, PSVT : 発作性上室性頻拍
 LVEF : 左心室駆出率

軟。皮膚色は全身蒼白で、皮疹は認めなかった。四肢末梢の冷感と毛細血管再充満時間の延長を認めた。大泉門は平坦で、頂部硬直は認めなかった。筋緊張は亢進減弱を認めず、活動性の低下を認めた。

入院後経過 (図 1) : 閉鎖式保育器に収容し入院管理を開始した。多呼吸と換気不良を認め、気管挿管、人工呼吸管理を開始した。血液検査で肝機能障害と炎症反応の上昇を認めた。髄液検査では異常を認めなかった (表 1)。感染症を疑い抗菌薬 (ABPC : 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 静注, FMOX : 1 回 40 mg, 1 日 3 回, 静注), 抗ウイルス薬 (ACV : 1 回 40 mg, 1 日 3 回, 点滴静注) の投与を開始した。日齢 5, 後鼻腔粘液を採取し real-time PCR により原因病原体を検索した。日齢 7, 超音波検査で心機能低下と心嚢液の貯留 (図 2), 心電図で左心室胸部誘導の ST 低下と陰性 T 波 (図 3) を認め心筋炎と診断した。同日 real-time PCR の結果からエンテロウイルス感染症と診断し, ABPC, FMOX, ACV 投与を中止し, 免疫グロブリン療法 (1 日 1 回 500 mg, 点滴静注, 3 日間) を開始した。カテコラミン, PDEIII 阻害薬および利尿薬を併用し, 循環管理を行った。日齢 8 から心房性期外収縮 2, 3 連発, 発作性上室性頻

拍など不整脈が頻発し, ATP の急速静注とミダゾラム持続静注での鎮静を併用した。日齢 19 で発作性上室性頻拍は消失した。呼吸状態と心機能の改善を確認し, 日齢 24 に人工呼吸管理を中止した。日齢 27, カテーテル感染から *Staphylococcus hominis* による敗血症を併発し, 人工呼吸管理と抗菌薬 (FMOX : 1 回 40 mg, 1 日 3 回, 静注, TEIC : 1 回 17 mg, 1 日 1 回, 点滴静注) の投与を開始した。日齢 29 に人工呼吸管理を中止し, 日齢 32, 抗菌薬投与を中止した。日齢 34, 循環動態は安定し, カテコラミンを漸減中止した。日齢 6 の便からコクサッキーウイルス B 群 4 型が同定され, 同ウイルスによる心筋炎と診断した。日齢 37, 便 nested reverse transcription-PCR (RT-PCR) でエンテロウイルスの陰性化を確認し, 患児隔離を終了した。日齢 58, 左心房拡大の残存に対し利尿薬内服を継続し, 退院した。

症例 2 : 日齢 6, 男児。

主訴 : 発熱, 哺乳不良。

現病歴 : 在胎 36 週 4 日に双胎第 1 子として出生した。出生体重 2,820 g, Apgar スコア 8 点 (1 分値)/9 点 (5 分値) と新生児仮死は認めなかった。出生直後に低血糖を認め, NICU に入院した。

表 1 症例 1 入院時検査所見

[血液検査]		[静脈血液ガス]		[細菌培養]	
WBC	7,100/ μ l	pH	7.258	血液	(-)
RBC	328 万/ μ l	PCO ₂	68.8 mmHg	後鼻腔粘液	(-)
Hb	12.3 g/dl	PO ₂	37.8 mmHg	便	(-)
Ht	36.7%	BE	3.2 mmol/l	臍	(-)
Plt	27.7 万/ μ l	HCO ₃	24.6 mol/l	髄液	(-)
Na	143 mmol/l	BS	62 mg/dl	尿	(-)
K	4.7 mmol/l	Lac	3.3 mmol/l	[real-time PCR]	
Cl	107 mmol/l			(後鼻腔粘液)	
Ca	8.0 mg/dl	[髄液検査]		細菌	(-)
IP	7.2 mg/dl	細胞数	16/3	<i>Enterovirus</i>	(+)
AST	125 IU/l	単核球	11/3	(髄液)	
ALT	181 IU/l	多核球	5/3	HSV	(-)
γ GTP	130 IU/l	蛋白定量	121 mg/dl	[ウイルス分離]	
ALP	827 IU/l	糖定量	50 mg/dl	血液	(-)
LDH	1,069 IU/l	Cl	121 mEq/l	髄液	(-)
T-Bil	12.06 mg/dl	[尿検査]		便	<i>Coxsackie B4</i> (+)
D-Bil	0.18 mg/dl	潜血	(-)		
CK	504 IU/l	蛋白	(\pm)		
TP	5.5 g/dl	糖	(-)		
Alb	3.5 g/dl	白血球	(-)		
CRP	2.3 mg/dl				
IgG	890 mg/dl				
IgA	<5.0 mg/dl				
IgM	10 mg/dl				



図 2 心嚢液貯留

LA: 左心房 LV: 左心室

NICU 入院中は閉鎖式保育器内で管理され、両親のみ面会に訪れていた。ブドウ糖輸液で低血糖は改善し、日齢 2 から母児同室での管理を開始し、その後に症例 1 の患児、同胞と面会した。日齢 4, 5, 哺乳は良好で発熱を認めず、血液検査で異常所見を認めなかった。日齢 5, 後鼻腔粘液を採取し real-time PCR によるスクリーニング検査を施

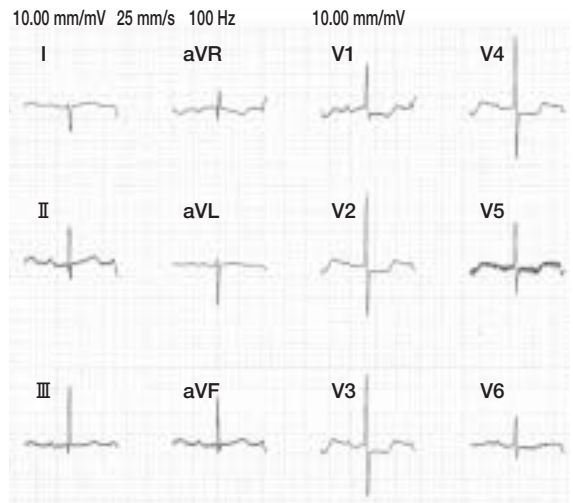


図 3 日齢 7 心電図

左心室胸部誘導で ST 低下, T 波陰性を認める。

行した。日齢 6, 発熱と哺乳不良が出現し NICU に再入院した。

入院時身体所見: 体温 38.3°C, 呼吸数 30 回/

表 2 症例 2 入院時検査所見

[血液検査]		[静脈血液ガス]		[細菌培養]	
WBC	6,900/ μ l	pH	7.288	血液	(-)
RBC	391 万/ μ l	PCO ₂	53.8 mmHg	後鼻腔粘液	(-)
Hb	13.8 g/dl	PO ₂	38.7 mmHg	便 <i>Enterococcus faecalis</i>	(+)
Ht	39.9%	BE	-0.8 mmol/l	臍	(-)
Plt	27.5 万/ μ l	HCO ₃	21.8 mol/l	髄液	(-)
Na	134 mmol/l	BS	68 mg/dl	尿	(-)
K	5.3 mmol/l	Lac	2.3 mmol/l	[real-time PCR]	
Cl	105 mmol/l			(後鼻腔粘液)	
		[髄液検査]			
Ca	9.1 mg/dl	細胞数	3,128/3	細菌	(-)
IP	6.7 mg/dl	単核球	208/3	<i>Enterovirus</i>	(+)
AST	55 IU/l	多核球	2,920/3	(髄液)	
ALT	32 IU/l	蛋白定量	218 mg/dl	HSV	(-)
γ GTP	350 IU/l	糖定量	34 mg/dl	[ウイルス分離]	
ALP	805 IU/l	[尿検査]		血液	(-)
LDH	469 IU/l	潜血	(-)	髄液 <i>Coxsackie B4</i>	(+)
T-Bil	13.74 mg/dl	蛋白	(-)	便 <i>Coxsackie B4</i>	(+)
D-Bil	0.20 mg/dl	糖	(-)		
CK	153 IU/l	白血球	(-)		
TP	5.8 g/dl				
Alb	3.8 g/dl				
CRP	<0.1 mg/dl				
IgG	682 mg/dl				
IgA	<5.0 mg/dl				
IgM	38 mg/dl				

分、心拍数 135 回/分、血圧 68/47 mmHg、酸素飽和度 95%。心雑音は聴取しなかった。肺野は呼吸音弱く、腹部は平坦軟。皮膚色は全身蒼白で皮疹は認めなかった。四肢末梢の冷感と毛細血管再充満時間の延長を認めた。大泉門は平坦、頂部硬直は認めなかった。筋緊張は亢進減弱を認めず、活動性の低下を認めた。

入院後経過：閉鎖式保育器に収容し入院管理を開始した。呼吸不全に対し人工呼吸器 (nasal-DPAP: nasal directional positive airway pressure) を装着し、呼吸管理を開始した。血液検査では炎症反応の上昇を認めなかった。髄液検査で多核球優位の細胞数増多と蛋白量の増加を認めたが、髄液糖の低下は認めなかった (表 2)。ウイルス性髄膜炎が疑われたが、他の感染性髄膜炎の可能性を考慮し、抗ウイルス薬 (ACV: 1 回 25 mg, 1 日 3 回, 点滴静注) と抗菌薬 (ABPC: 1 回 130 mg, 1 日 3 回, 静注, CTX: 1 回 130 mg, 1 日 3 回, 静注) の投与を開始した。日齢 7, real-time PCR

の結果からエンテロウイルス感染症と診断し、ACV, ABPC, CTX 投与を中止し、免疫グロブリン療法 (1 日 1 回 500 mg, 点滴静注, 3 日間) を開始した。呼吸状態は改善し、日齢 11 に nasal-DPAP 装着を中止、日齢 12 に酸素投与を中止した。経過中にけいれんは認めず、脳波、頭部 MRI および聴覚スクリーニング検査で異常所見を認めなかった。全経過を通して循環動態は安定しており、超音波検査で心機能は異常を認めなかった。退院まで患児隔離を継続し、日齢 21 に全身状態良好で退院した。日齢 6 の便と髄液からコクサッキーウイルス B 群 4 型が同定され、同ウイルスによる髄膜炎と診断した。

感染対策：当院の管理体制は、新生児室では母児同室を原則としている。NICU では患児に使用する物品の個別化、使い捨て手袋の使用、処置前後の手指消毒などの標準感染予防策を実施している。本症例では感染源として家族のウイルス検査を提案したが、家族の了承が得られず施行できな

かった。家族は有症状時の面会を禁止し、面会前後の手指消毒を徹底し、感染対策に努めた。他の入院患児への感染拡大を予防するため、患児2人は他の入院患児と別室に隔離し、NICUへの新たな入院を制限した。他の入院患児に発熱などの感染徴候は認めず、感染拡大を回避することができた。

II. 考 察

エンテロウイルスはピコルナウイルス科に属する1本鎖RNAウイルスでポリオウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルスに分類される。抗原の違いにより分類された60種以上の血清型があり、非常に多彩な臨床像を呈する¹⁾。小児の手足口病やヘルパンギーナの原因ウイルスとして知られ、周産期感染症として新生児期の感染も少なくない。

感染経路は糞口感染と飛沫感染で、体内に侵入したウイルスは消化管内で感染を成立させ、血行性に各臓器に広がる。新生児エンテロウイルス感染症は分娩直後に感染した母体からの垂直感染や、家族や周囲の感染者からの水平感染により成立する。感染した新生児は数カ月間の長期にわたり便中にウイルスを排泄するため⁵⁾、新生児施設でおむつ交換など医療従事者の手を介した感染拡大が問題となる。感染した児と同室内新生児の発症率は約20~50%と高率であることが報告されており、実際にNICUでのoutbreakの報告も多い^{3,4)}。本症例も約4週間と長期にわたり便中へのウイルス排泄が確認された。長期間の患児隔離が必要であり、感染拡大が懸念されたが、早期からの感染対策により感染拡大を回避することができた。

エンテロウイルス感染症の多くは不顕性感染で、良好な経過で回復するが、まれに髄膜炎、心筋炎、肝炎、播種性血管内凝固など重篤な合併症を発症する。コクサッキーウイルスB群による重症感染症例をまとめた報告⁶⁾では、合併症として髄膜炎が56%と最も高率に認められた。一方、コクサッキーウイルス感染症の合併症としてよく知られている心筋炎は2%と稀であった。

新生児エンテロウイルス感染症の重症化の危険

因子として、生後数日以内の発症、早産児、分娩直前後の母体発症、エコーウイルス11、コクサッキーウイルスB群による感染などがあげられる¹⁾。分娩直後に発症した母親は感染ウイルスに対する中和抗体が欠如している可能性が高く、母親由来の中和抗体が欠乏した新生児は重症化しやすい^{4,7)}。他に帝王切開による分娩は経膈分娩に比べて重症化しやすいと報告されている⁴⁾。出生時に母体や母体の血液との接触が多いこと、感染に伴う母児の状態悪化が帝王切開の原因となる場合があること、移行抗体が不十分な時期に帝王切開となる場合があることなどがその原因と考えられている。本症例は分娩直後に母親にエンテロウイルス感染を疑わせる症状を認めており、母親のエンテロウイルスに対する抗体が欠如していた可能性が示唆される。また妊娠36週時に帝王切開で早産児として出生しており、移行抗体が不十分であった可能性が高い。さらにコクサッキーウイルスB群による感染症である。これらの要因が重なり、重篤な経過をたどったと考えられる。

本症例に特徴的な点として、双生児でありながら髄膜炎と心筋炎という全く異なる臨床像を呈した点があげられる。症例1は日齢3に発症し、急激な経過により心筋炎および不整脈という重篤な症状を呈した。一方、症例2は日齢6に発症し、髄膜炎を発症したが、比較的軽症な経過で軽快した。双生児であり、胎内環境や移行抗体に明らかな差はないと推測される。したがって両者の最大の相違点は出生直後の環境である。症例1は出生直後から母児同室で管理しており、症例2は出生直後から母児分離とし、日齢2から母児同室で管理している。エンテロウイルスの潜伏期間は3~5日であり、症例1は出生直後の母親、同胞からの感染、症例2は出生後に数日経過してからの母親、同胞からの感染の可能性が高い。経胎盤感染などの垂直感染は水平感染と比較して曝露されるウイルス量が多く、リンパ組織での弱毒化を受けにくいため重症化しやすいと考えられている⁷⁾。本症例の場合は、症例1は出生直後の感染で曝露されたウイルス量が多く、より長期間の重篤な全身症状を呈し、症例2は出生後に数日経過してからの感染のため曝露されたウイルス量が少なく、

比較的短期間の軽症な経過で改善したと推測される。つまり、本症例では感染時期と経路が病態に大きな影響を与え、全く異なる臨床経過を呈したと考えられる。

エンテロウイルス感染症の診断にエンテロウイルス特異的プライマーを用いた RT-PCR による診断が迅速で感度、特異度ともに高く有効な方法として臨床応用されている⁸⁾。生方ら⁹⁾は、小児の呼吸器感染症の原因微生物の検索に real-time PCR を用いた網羅的検索法を応用している。小児の呼吸器感染症例に対し肺炎球菌、インフルエンザ菌など細菌 6 菌種とインフルエンザウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルスなどウイルス 12 種をそれぞれ同時に multiple real-time PCR で検索し、その迅速性、有用性を報告している。本症例では何らかのウイルス感染を疑い、スクリーニング検査として multiple real-time PCR による検索を依頼した。検査提出 2 日後にエンテロウイルス感染と判明し、迅速な対応が可能であった。新生児のウイルス感染症においても遺伝子診断は非常に有用な診断方法である。ただし、専門の機器が必要な他、医療保険の適用でないなどの課題も多い。

新生児エンテロウイルス感染症の重症例の治療方法は、呼吸・循環管理を中心とした全身管理、免疫グロブリン療法が一般的である^{1,2)}。ただし、免疫グロブリン療法については、有効性が議論されている¹⁰⁾。本症例は早産児であること、母体発症が疑われることから、中和交代の欠如を疑い厳重な全身管理と免疫グロブリン療法を併用した。結果的に重篤な後遺症なく退院することができた。

エンテロウイルス感染症は非常に頻度の高い感染症で、周産期感染症としても重大な問題である。本症例から新生児感染症例では、感染時期や経路が児の臨床像、重症度に影響を与えることが示唆される。今後重篤な新生児エンテロウイルス感染症例を減らすためには、迅速診断の普及、母体感染症例での母体治療、娩出時期や娩出方法について慎重に検討することが重要である。

謝辞：稿を終えるにあたり本症例の real-time PCR を施行していただき、ご指導いただいた北里大学生命科学研究所 生方公子先生に深謝いたします。

なお、本論分の要旨は第 113 回日本小児科学会学術集会（2010 年、岩手県）にて発表した。

文 献

- 1) Abzug MJ : Nonpolio Enterovirus. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds.). Saunders, Philadelphia, 2003, 1042-1048
- 2) Tebruegge M, et al : Enterovirus infections in neonates. Semin Fetal Neonatal Med 14 : 222-227, 2009
- 3) Chambon M, et al : An outbreak due to echovirus type 30 in a neonatal unit in France in 1997 : usefulness of PCR diagnosis. J Hosp Infect 43 : 63-68, 1999
- 4) Modlin JF, et al : Perinatal echovirus infection : insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. Rev Infect Dis 8 : 918-926, 1986
- 5) Chung PW, et al : Duration of enterovirus shedding in stool. J Microbiol Immunol Infect 34 : 167-170, 2001
- 6) Moore M, et al : Epidemiologic, clinical, and laboratory features of coxsackie B1-B5 infections in the United States, 1970-79. Public Health Rep 99 : 515-522, 1984
- 7) Penelope A, et al : Neonatal coxsackie B virus infection—a treatable disease? Eur J Pediatr 163 : 223-228, 2004
- 8) Abzug MJ, et al : Diagnosis of neonatal enterovirus infection by polymerase chain reaction. J Pediatr 126 : 447-450, 1995
- 9) 生方公子, 他 : 呼吸器感染症原因微生物—Real-time PCR による迅速検索—。小児科診療 71 : 111-116, 2008
- 10) Abzug MJ, et al : Neonatal enterovirus infection : virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. Clin Infect Dis 20 : 1201-1206, 1995

Severe enterovirus infection with different clinical presentation in twin neonates

Takayuki KANEKO^{1,2)}, Tomohiro OISHI²⁾, Takatoshi SHIRAI²⁾, Jun NEGISHI²⁾, Mai MATSUO²⁾, Shinya TSUKANO²⁾, Tetsuo TAGUCHI²⁾, Makoto UCHIYAMA¹⁾

1) Department of Pediatrics of Niigata University

2) Department of Pediatrics of Niigata Prefectural Shibata Hospital

Enteroviruses are common causes of infections in neonates. The clinical presentation may vary from mild illness to severe multisystem disease, such as sepsis, meningitis and myocarditis. We report severe enterovirus infection in twin neonates. One of them had meningitis, another had myocarditis and arrhythmia. Both were treated with intravenous immunoglobulin, and made a complete recovery. We consider that the differences of onset and route of infection may affect the different clinical presentation.

(受付：2010年8月24日，受理：2011年3月24日)

* * *

感染症迅速診断キット クイックナビ™ シリーズ

検体浮遊液は共通! 同一検体で2つの検査が可能です。(※クイックナビ™-ノロを除く)

インフルエンザウイルスキット

クイックナビ™-Flu

アデノウイルスキット

クイックナビ™-アデノ

RSウイルスキット

クイックナビ™-RSV

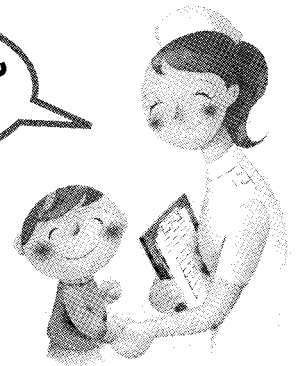
ノロウイルス抗原キット

クイックナビ™-ノロ

クイックナビなら操作も
共通で便利だね

*鼻腔拭い液と鼻腔吸引液から調製した試料はクイックナビ™-Fluとクイックナビ™-RSVで共用できます。

*咽頭拭い液から調製した試料はクイックナビ™-Fluとクイックナビ™-アデノで共用できます。



使い方の詳細はこちらのwebサイトからご覧頂けます ▶▶▶ ホームページ <http://denka-seiken.jp/>

生研 デンカ生研株式会社

〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号(KDX茅場町ビル)
TEL.(03)3669-9091(代) FAX.(03)3664-1005