

原著

ヒトパルボウイルス B19 脳炎・脳症の 5 歳女児例

加納 友環¹⁾ 吉松 豊¹⁾ 伊藤 嘉規²⁾ 森口 直彦¹⁾

要旨 ヒトパルボウイルス B19 (PVB19) 脳炎・脳症の 5 歳女児例について報告する。症例は鼻汁、咳、発熱を認め咽頭炎で加療されていたが、5 日間の発熱ののち解熱後に夜間の不穏を認め、意識障害をきたして入院した。入院後は顔を前後左右に動かすミオクロニー発作を反復した。頭部 MRI に異常所見はなかったが、髄液細胞数の上昇と脳波で全般性の高振幅徐波を認めた。脳炎・脳症の診断で、抗けいれん剤、ステロイドパルス療法で治療し、意識障害、運動機能は徐々に改善した。入院時の鼻汁と髄液から PCR にて PVB19 DNA が検出され、PVB19 の関与が考えられた。経過中に伝染性紅斑と思われる発疹は認めなかった。急性期に髄液からウイルス DNA を 3.0×10^6 コピー/ml、血清から 2.5×10^{12} コピー/ml のウイルス DNA を検出し、その後 10 カ月間血中からウイルス DNA を検出したが、貧血や肝機能障害といった合併症はなく、神経学的後遺症を残さずに治癒した。原因不明の脳炎・脳症の一部に PVB19 の関与するものがあり、注意が必要であると思われた。

はじめに

ヒトパルボウイルス B19 (PVB19) は顔面、四肢にレース状紅斑をきたす伝染性紅斑(りんご病)の原因ウイルスである。多くは軽症の経過をとり自然軽快するが、ときに心筋炎、関節炎、紫斑病、脳炎を発症する他、妊娠初期の感染による胎児水腫や、遺伝性球状赤血球症患者における aplastic crisis など重篤な経過をとることもある。今回われわれは PVB19 脳炎・脳症の 5 歳女児例を経験し、血中のウイルス量を検討したので報告する。

I. 症 例

症例: 5 歳女児。

主訴: 意識障害。

家族歴: 兄 川崎病。

既往歴: 胎便吸引症候群(気管内吸引により改善し呼吸障害なし)。

現病歴: 20xx 年 Y 月 Z 日から 39°C の発熱、鼻汁、咳を認め、近医で加療されていた。発熱は持続して 5 病日に当院を受診し、WBC 8,400/ μ l、CRP 0.1 mg/dl と炎症反応の上昇はなく、咽頭炎の診断で加療され、いったん帰宅した。6 病日には解熱傾向であったが、傾眠傾向となり、夜は奇

Key words: ヒトパルボウイルス B19, 脳炎・脳症, 伝染性紅斑

- 1) 近畿大学医学部堺病院小児科
〔〒590-0132 堺市南区原山台 2-7-1〕
- 2) 名古屋大学大学院小児科学

表 1 入院時検査所見

血球検査		TNF- α	2.1 pg/ml (<15.6)
WBC	4,600/ μ l	INF- γ	0.1 以下 IU/ml (\leq 0.1)
Neut	38%	IL-6	3.1 pg/ml (\leq 4.0)
Lymph	54.5%	IgG	934 mg/dl (565~1,395)
Mono	6%	IgA	80 mg/dl (29~190)
Eos	1.5%	IgM	216 mg/dl (78~315)
RBC	505 万/ μ l	CH50	49.9 U/ml (30~40)
Hb	13.3 g/dl	HSV-IgM (EIA)	陰性
Ht	41.7%	CMV-IgM (EIA)	陰性
PLT	29.9 万/ μ l	EBV 抗 VCAIgM (EIA)	陰性
凝固機能検査		マイコプラズマニューモニエ (PA)	40 倍
PT	124%	抗 ds-DNA 抗体	40 倍未満
APTT	26.2 秒	抗 ss-A/ss-B 抗体	10 倍未満
control	28.2 秒	尿検査	
血液生化学検査		蛋白	陰性
血糖	88 mg/dl	潜血	陰性
AST	22 IU/l	尿中 β_2 MG	127 μ g/ml
ALT	20 IU/l	髄液検査	
LDH	297 IU/l	細胞数	153/3
CK	32 IU/l	多核球	3/3
Na	146 mEq/l	単核球	150/3
K	4.2 mEq/l	蛋白	61 mg/dl
Ca	9.6 mEq/l	糖	50 mg/dl
CRP	0.0 mg/dl	オリゴクローナルバンド	陰性
BUN	12 mg/dl	ミエリン塩基性蛋白	234 pg/ml (\leq 102)
UA	3.3 mg/dl	IgG index	1.08 (\leq 0.73)
Cre	0.3 mg/dl	HSV-DNA	陰性
feritin	65 ng/dl	マイコプラズマニューモニエ DNA	陰性

() 内は基準値を示す。

声をあげるなど異常行動を認めた。7病日に再受診し、意識障害を認めたため入院となった。

現症:身長 105 cm (+0.8 SD) 体重 16 kg (+0.0 SD) であった。JCSII -20 と意識障害を認め、体温 35.9°C、血圧 115/70 mmHg、呼吸 26 回/分、脈拍 90/分であった。対光反射 (+) 左右差なく、咽頭発赤を認め、肺音清、心音整で雑音なく、腹部は平坦軟で肝脾腫なく、皮膚には発疹を認めなかった。項部硬直なく、ケルニツヒサイン陰性、深部腱反射減弱亢進なく、Babinski sign 陰性であった。

入院時検査所見 (表 1):血液検査では白血球増多や CRP 上昇なく、肝機能、腎機能は正常で、電解質異常も認めなかった。血清補体、免疫グロブリンは低下していなかった。また、血清フェリチンは正常で、血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 の上昇

はみられず、血清の単純ヘルペスウイルス IgM (EIA)、サイトメガロウイルス IgM (EIA)、EBウイルス抗 VCA-IgM (EIA) はいずれも陰性であった。またマイコプラズマ抗体 (PA) は 40 倍で、16 日後に再検した結果も 40 倍であり、有意な上昇はみられなかった。

髄液検査では単核球優位の細胞数増多を認め、髄液蛋白、ミエリン塩基性蛋白は上昇していた。髄液のオリゴクローナルバンドは検出されず、マイコプラズマ DNA は陰性であった。

入院後経過 (図 1):脳炎・脳症と診断しアシクロビル、デキサメサゾン投与し、入院当初はマイコプラズマ感染の関与も疑ってクリンダマイシンを投与した。頭部 MRI には異常を認めなかった。入院翌日から顔を上下左右に動かすミオクローニー発作を認め、脳波では全般性の高振幅徐波を

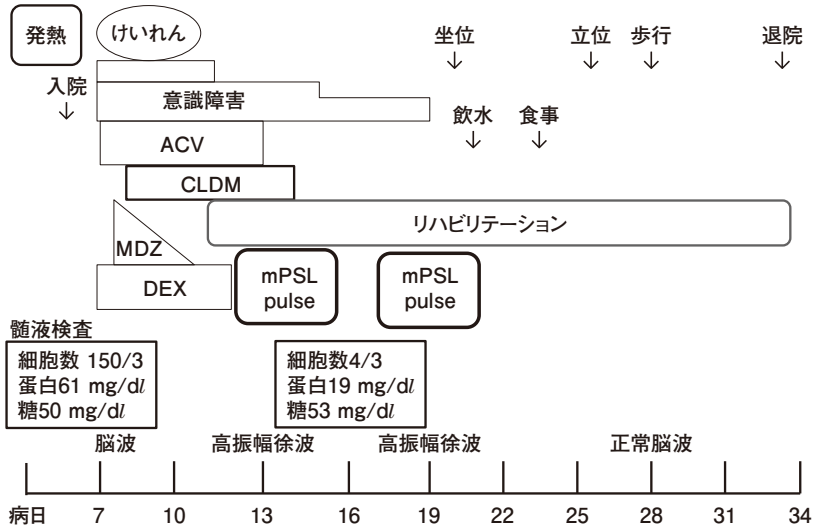


図 1 入院経過

Acyclovir (ACV) : 30 mg/kg/d, Midazolam (MDZ) : 0.09 mg/kg/h, Clindamycin (CLDM) : 22.5 mg/kg/d, Dexamethasone (DEX) : 0.1 mg/kg/d, Methylprednisolone pulse (mPSL) : 30 mg/kg/d

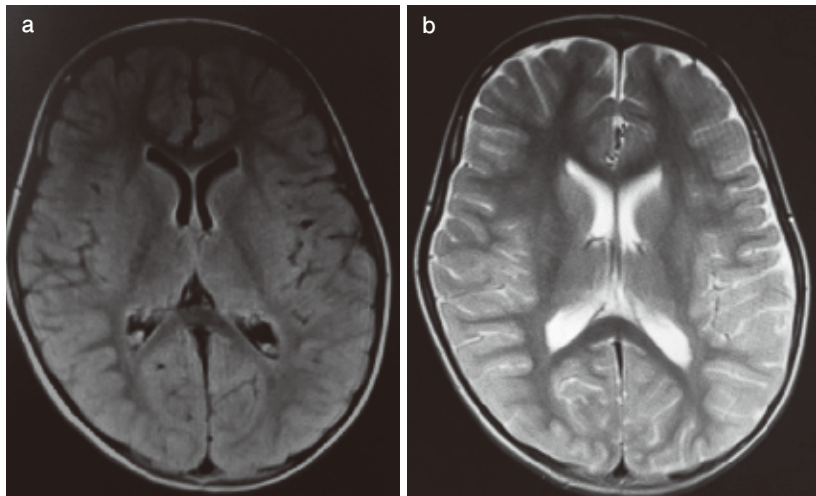


図 2 入院時頭部 MRI

a : T1 強調画像 b : T2 強調画像

認めためミダゾラム (0.09 mg/kg/h) の持続投与を開始した (図 2, 3)。

ミダゾラムの開始後けいれんは改善したが、意識障害が続くため、12病日からメチルプレドニゾンパルス (mPSL pulse) を行った。16病日から JCS I -10 と意識障害の改善傾向を認めた。さ

らに 19病日から mPSL pulse 2クール目を開始し、以後は坐位可能になるなど運動機能も徐々に改善した。リハビリテーションを経て25病日以降には立位、さらに歩行も可能となり、脳波異常も消失し、34病日に後遺症を残さずに退院した。

衛生研究所にサーベイランスの目的で提出して

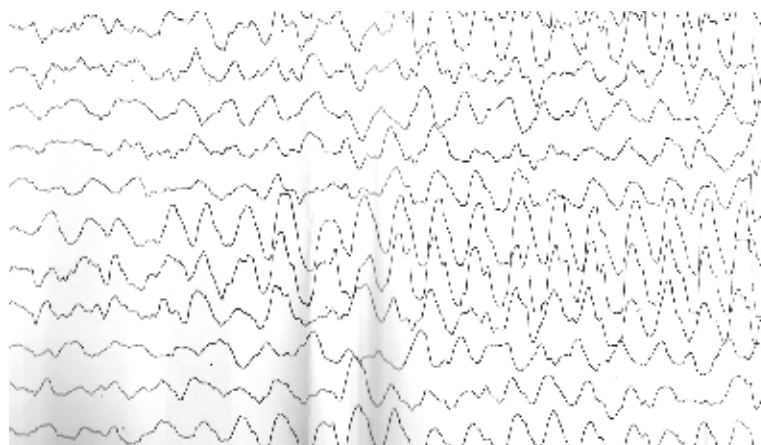


図 3 入院時脳波

表 2 PVB19 抗体, PVB19 DNA の推移

	入院時	2カ月後	3カ月後	4カ月後	6カ月後	10カ月後
PVB19 IgM (EIA) (基準 0.8 未満)	1.27	2.26			0.55	
PVB19 IgG (EIA) (基準 0.8 未満)	0.26	8.40			7.35	
PVB19 DNA (血清) [コピー/ml]	2.5×10^{12}	2.9×10^5	1.3×10^5	3,600	4,244	検出以下
Real time PCR PVB19 DNA (髄液) [コピー/ml]	3.0×10^6					
Real time PCR						

いた入院時の鼻汁と髄液から、PCRにてPVB19 DNAが検出され、PVB19の関与が考えられた(髄液についてはエンテロウイルス属のPCRも行ったが陰性であった)。残血清で確認したところ、急性期の血清PVB19 IgM陽性、回復期の血清PVB19 IgGの上昇を認め、入院時の保存血清からもPVB19 DNAを検出したことからPVB19脳炎・脳症と診断した(表2)。経過中に発疹は認めなかった。

退院後経過:退院後、定期的に外来で経過観察しているが、運動発達に問題なく経過している。退院後のPVB19抗体、血中PVB19 DNAを追跡した(表2)。

抗体については急性期の血清PVB19 IgM陽性、

回復期の血清PVB19 IgGが上昇しており、入院時の血清のreal time定量PCRで 2.5×10^{12} コピー/mlのウイルスDNAが検出され、髄液中からもPVB19 DNAが 3.0×10^6 コピー/ml検出されていた。

退院後血中のPVB19 DNAを追跡した。3カ月後で 1.3×10^5 コピー/ml、7カ月後で4,244コピー/mlと、漸減しつつもウイルスDNAの残存を認めた。この間、血球減少や肝機能障害などはみられなかった。10カ月後に血中PVB19 DNAは陰性化した。

なお、退院1カ月後に検討した免疫機能については、免疫グロブリンは正常でT細胞84%、B細胞4%でCD4陽性細胞42% ($1,095/\mu\text{l}$)、CD8陽

性細胞 41% (1,069/ μ l), CD4/CD8 比 1.02 と異常なく, NK 細胞活性 29%, PHA リンパ球幼弱化試験も 28,900 (コントロール 150) と, 約 1 カ月前のステロイドパルス療法の影響のため B 細胞数に軽度の低下がみられたが, その他は細胞性免疫機能も含めて正常所見であった.

II. 考 察

PVB19 は径 20~26 nm の小型の一本鎖 DNA ウイルスであり, 赤血球系前駆細胞 (BFU-E, CFU-E) から赤芽球までを標的とする. 健康小児に PVB19 が感染すると 7~10 日後にウイルス血症をきたしてウイルス量は 10^{10} コピー/ml 以上となり, 次いで PVB19 に対する抗体が産生されてウイルス量は次第に減少し, 感染 14~18 日後くらいに伝染性紅斑が出現する. 他のウイルスと比べて初期に多量のウイルス血症をきたすことが, 関節炎, 肝炎, 脳炎など多彩な合併症を引き起こすことに関連しているといわれている¹⁾.

PVB19 脳炎・脳症の報告は比較的まれであるが, 典型的な紅斑をきたさないことが約半数にある. PVB19 感染に気づかれずに見過ごされている可能性があり, 原因不明の脳炎, 脳症の約 4% に PVB19 が関連しているという報告もある²⁾. 本症例でも皮膚症状は経過中にみられず, 鼻汁, 髄液でのウイルス DNA の検出と臨床症状によって PVB19 脳炎・脳症と診断した.

PVB19 中枢神経合併症は男女比 1:1 で小児例の報告が多く, 年齢中央値は 8 歳である. 半数に意識障害, けいれんを, 一部に幻聴幻覚や失調を認めるといわれるが, 髄膜刺激徴候を認める症例は 5% しかなく, 本症例でも髄膜刺激徴候はみられなかった³⁾.

PVB19 が脳炎をきたす機序としては, ① ウイルスによる直接毒性, ② 髄液へのサイトカイン放出, ③ 免疫複合体の内皮細胞への沈着, ④ ウイルスゲノムによりコードされる NS1 蛋白の細胞内への蓄積, といった機序が考えられている⁴⁾. Kerr ら⁵⁾は PVB19 髄膜脳炎症例においてサイトカインを検討し, IL-6, TNF- α , IFN- γ の血中, 髄液中での上昇と中枢神経障害との関連を示唆している. 本症例では急性期に髄液でのサイトカイン

の検討はしていないが, 血中の IL-6, TNF- α , IFN- γ などのサイトカインの上昇を認めず, フェリチンは 65 ng/ml, 尿中 β_2 MG は 127 μ g/l と上昇はみられなかった. 髄液での MBP の上昇は免疫的な脱髄の機序も示唆されるが, 高サイトカイン血症による二次性脳炎の可能性は低いと考えられた.

本症例は意識障害, けいれんなどの臨床症状, 髄液の細胞数増多, MBP の上昇がみられ, 臨床的には脳炎と考えられた. しかし, 急性期に 2.5×10^{12} コピー/ml のウイルス DNA を血清から検出したのに対し髄液中のウイルス DNA は少なく, PVB19 が中枢神経を直接障害していたかは明らかではなかった.

PVB19 脳炎・脳症の治療としては, これまでに mPSL pulse 療法, γ グロブリン療法, 脳低体温療法などの治療が選択されている³⁾. 急性脳症では mPSL pulse 療法, 低体温療法の併用により後遺症, 死亡率が減少したことが報告されている⁶⁾高橋⁷⁾は, PVB19 による脳炎・脳症に対して mPSL pulse 療法, γ グロブリンの併用療法を行い, 改善した症例を報告している. 本症例では mPSL pulse 療法施行後に意識障害, 運動機能の改善を認めたが, 高サイトカイン血症を伴わなかったため, むしろ大量ステロイド投与による脳浮腫軽減の効果が推測された.

PVB19 脳炎・脳症の予後は, 神経学的後遺症が約 30%, 死亡 8% で, 約 6 割の症例では後遺症なく full recovery である. 急性期に髄液蛋白 40 mg/dl 以上, 頭部 MRI での異常は後遺症のリスクとしてあげられるが³⁾, 本症例では急性期の髄液蛋白は上昇していたが, 頭部 MRI での異常はなく, 後遺症を残さなかった.

本症例では感染初期に血液中, 髄液中から PVB19 DNA を認め, 減少傾向を認めるものの, 数カ月間ウイルス DNA を検出した. PVB19 は造血幹細胞移植後などの免疫能の低下した症例においてはウイルスを排除できず, 持続的に感染して血球減少, 肝機能障害などをきたすことが報告されている⁸⁾. また Bonvicini ら⁹⁾は, 免疫機能が正常な 36 歳女性において, 初期に PVB19 DNA が 1.83×10^{11} /ml とウイルス DNA を検出し, その後

ウイルス DNA 血症が8カ月間持続し、血球減少やさまざまな中枢症状が持続した PVB19 髄膜脳炎を報告している。一方で、健康人の合併症のない伝染性紅斑でも、症状消失後2~6カ月にわたって nested PCR で血中ウイルスが検出されたという報告がある。多くは最終的にはウイルス DNA が消失しているため、ウイルス DNA の検出期間と臨床症状の持続とは必ずしも相関しないと考えられる¹⁰⁾。退院後は血中のウイルス DNA 量は徐々に減少し、明らかな血球減少、肝機能障害、中枢神経症状の再燃は経過中みられなかったことから、生体の PVB19 に対する抑制はできていたものと推測される。

PVB19 の中枢神経合併症は比較的まれであるが、免疫能正常の児にも発症し、紅斑をきたさずに感染に気づかれない症例があるため、原因不明の脳症、脳炎においては PVB19 感染を考慮する必要があると思われた。

今後は症例を集積し、発症初期のウイルス量やサイトカインの変動がパルボウイルス脳炎の重症度や予後にどのようにかかわっているかを明らかにすることが、有効な治療法を確立するために必要であると考えられた。

本論文の論旨は、第44回日本小児感染症学会(平成24年11月、小倉)において発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞: 本検討において PVB19 DNA の測定にご協力いただいた堺市衛生研究所 田中智之先生、内野

清子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 要藤裕孝: パルボウイルス B19 感染症. 化療の領域 24 : 1467-1472, 2008
- 2) Barah F, et al : Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis. *Lancet* 358 : 729-730, 2001
- 3) Douvoyiannis M, et al : Neurologic manifestations associated with Parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 48 : 1713-1723, 2009
- 4) Barah F, et al : Neurological manifestations of human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* 13 : 185-199, 2003
- 5) Kerr JR, et al : Evidence for the role of demyelination, HLA-DR alleles, and cytokines in the pathogenesis of parvovirus B19 meningoencephalitis and its sequelae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 : 739-746, 2002
- 6) 木村清次: 急性脳症に対する低体温療法とステロイドパルス併用療法の評価と今後の課題. *日小児会誌* 106 : 1142-1148, 2002
- 7) 高橋朋子: 急性脳炎・脳症を合併した伝染性紅斑の1例. *日小児会誌* 111 : 577-581, 2007
- 8) 坂田尚己: 急性リンパ性白血病の維持療法中におけるパルボウイルス感染症を併発した幼児例. *小児臨* 62 : 489-494, 2009
- 9) Bonvicini F, et al : Meningoencephalitis with persistent Parvovirus B19 infection in an apparently healthy woman. *Clin Infect Dis* 47 : 385-387, 2008
- 10) Musiani M, et al : Parvovirus B19 clearance from peripheral blood after acute infection. *J Infect Dis* 172 : 1360-1363, 1995

A case of a five-year-old female infant with human parvovirus B19 (PVB19) encephalitis/encephalopathy

Tomowa KANO¹⁾, Yutaka YOSHIMATU¹⁾, Yoshinori ITO²⁾, Naohiko MORIGUCHI¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine*

²⁾ *Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine*

We report a 5-year-old female patient with human parvovirus B19 (PVB19) encephalitis/encephalopathy. She suffered from nasal discharge, cough, and fever, and received treatment for pharyngitis. Subsequently, she had fever for five days, became restless at night, and was hospitalized because of impaired consciousness. After hospitalization, repeated seizures were observed with the head moving back and forth and right and left. Although no abnormal finding was noted on head MRI, the cerebrospinal fluid cell count, cerebrospinal fluid protein, and myelin basic protein increased with high-amplitude slow waves on EEG. She was diagnosed with encephalitis/encephalopathy, and received an anticonvulsant and steroid pulse therapy, which gradually improved the impaired consciousness and motor function. No rash developed during the course. PVB19 DNA was detected by PCR from nasal discharge and cerebrospinal fluid collected during hospitalization, suggesting the involvement of PVB19. Viral DNA (cerebrospinal fluid : 3.0×10^6 copies/ml ; serum : 2.5×10^{12} copies/ml) were detected during the acute phase. For the next 10 months, viral DNA were detected without complications, such as anemia and liver dysfunction. The symptoms were fully resolved without neurological sequelae.

PVB19 is involved in some cases of encephalitis/encephalopathy of unknown cause. Care should be exercised in such cases.

(受付 : 2014 年 10 月 14 日, 受理 : 2015 年 3 月 9 日)

* * *