

原著

髄液からヒトパレコウイルス 3 型が分離された
新生児無呼吸発作の 1 例下西成人¹⁾ 武山雅博¹⁾ 大西智子¹⁾ 嶋 緑倫¹⁾

要旨 ヒトパレコウイルス (HPeV) は、小児において胃腸炎や呼吸器疾患など比較的軽い症状を起こすウイルスであるが、新生児や早期乳児ではまれに中枢神経感染症の原因となる。HPeV 3 型 (HPeV-3) により無呼吸発作を呈した新生児 1 例を経験した。症例は日齢 24 の男児、哺乳不良と発熱、両大腿部の発疹を主訴に前医に入院した。入院後、無呼吸発作が出現したため翌日当院へ転院した。胸部 X 線、心電図、心エコーおよび頭部 CT に異常を認めなかった。経鼻持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure : N-CPAP) を装着し、経過観察していたところ、無呼吸発作が頻発したため 4 日間人工呼吸管理を行った。その後無呼吸発作は再発せず、第 15 病日に退院した。血清、髄液、便、咽頭拭い液のすべてから HPeV-3 が検出され、HPeV-3 感染による無呼吸発作と診断した。新生児無呼吸発作の原因として HPeV 感染症も念頭に置く必要がある。

はじめに

ヒトパレコウイルス (HPeV) はピコナウイルス科パレコウイルス属に分類される RNA ウイルスであり、16 種類の血清型が報告されている¹⁾。HPeV は小児に上気道炎や胃腸炎など比較的軽い症状を引き起こすウイルスといわれているが、HPeV-3 は神経親和性が高く、敗血症様症状や脳脊髄炎などを起こすことが報告されている。今回 HPeV-3 感染により無呼吸発作をきたした新生児例を経験した。

1. 症 例

症例：日齢 24、男児。

主訴：発熱、大腿部の発疹、無呼吸。

出生歴：在胎 38 週 2 日、自然経腔分娩、出生体重 3,092 g、母体感染症なし。Apgar score 9 点 (1 分値)/10 点 (5 分値)。

既往歴：なし。

家族歴：同胞 4 名中第 4 子、1 週間前から 7 歳の兄に感冒症状あり。

現病歴：体熱感、哺乳不良、両側大腿部の発疹があり、第 2 病日に近医に入院した。咳嗽、鼻汁はなかった。血液検査は WBC 4,800/ μ l、CRP 0.0 mg/dl で髄液検査、尿検査に異常を認めなかった。チアノーゼを伴う反復性無呼吸発作のため、第 3 病日に当科に転院した。

入院時現症：身長 50 cm、体重 3,500 g、体温

Key words：ヒトパレコウイルス 3 型、無呼吸発作、新生児

1) 奈良県立医科大学小児科

〔〒 634-8522 橿原市四條町 840〕

表 入院時検査所見

<末梢血液検査>		<生化学>		<止血凝固>	
WBC	4,400/ μ l	CRP	0 mg/dl	PT-INR	1.43
Neut	27%	TP	4.7 g/dl	APTT	73.9 sec
Lym	55%	Alb	3.3 g/dl	Fbg	146 mg/dl
Mono	15%	AST	50 IU/l	ATIII	70%
RBC	3.7×10^6 / μ l	ALT	13 IU/l	FDP	5.7 μ g/ml
Hb	12.2 g/dl	LDH	382 IU/l	<血清抗体価>	
PLT	140×10^3 / μ l	CK	89 IU/l	<i>C. trachomatis</i> IgG (ELISA)	0.13 (-)
<血液ガス (静脈血)>		BUN	10 mg/dl	<i>C. trachomatis</i> IgM (ELISA)	0.01 (-)
pH	7.328	CRE	0.27 mg/dl	<i>C. pneumoniae</i> IgG (ELISA)	17 (-)
pCO ₂	48.7 mmHg	Na	136 mEq/l	<i>C. pneumoniae</i> IgM (ELISA)	0.0 (-)
HCO ₃	25.8 mmol/l	K	4.3 mEq/l	PT IgG (EIA)	4
BE	0.1 mmol/l	Cl	98 mEq/l	FHA IgG (EIA)	10
AG	12 mmol/l	NH ₃	88.6 μ g/dl	<微生物迅速検査>	
<尿検査>		<髄液検査>		インフルエンザウイルス	陰性
pH	7	多核球	0/ μ l	RS ウイルス	陰性
潜血	(-)	単核球	3/ μ l	アデノウイルス	陰性
蛋白	(-)	蛋白	44 mg/dl	A 群溶連菌	陰性
糖	(-)	糖	75 mg/dl	<培養検査>	
亜硝酸塩	(-)	Cl	112 mg/dl	尿培養	陰性
白血球	1-5/HPF	HSV-PCR	陰性	髄液培養	陰性
				血液培養	陰性

38.1°C, 心拍数 160 回/分, 呼吸数 38 回/分, 血圧 88/60 mmHg, SpO₂ 100% (室内気), 大泉門の膨隆なし. 咽頭発赤軽度あり. 胸腹部異常なし. 両側大腿部に発疹あり.

入院時検査所見 (表): 血液検査で白血球数, CRP の上昇はなく, AST 50 IU/l, LDH 382 IU/l と軽度の上昇を認めた. 髄液, 尿検査では異常を認めなかった. RS ウイルス, アデノウイルス, インフルエンザウイルス, A 群溶連菌の迅速検査はすべて陰性であった. 血液, 尿, 髄液培養はいずれも陰性であった.

入院経過 (図): 転院時には無呼吸発作を認めず, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) モニターを装着し経過観察した. 転院 12 時間後から SpO₂ の低下を伴う無呼吸発作が出現したため, N-CPAP (nasal continuous positive airway pressure: 経鼻持続陽圧呼吸) を装着し, 呼吸促進のためにアミノフィリン内服を開始した. 装着後 SpO₂ は 90% 台で推移していたが, その後一時的に 29% まで低下したため, 気管内挿管し人工呼吸管理 (同期式間欠的強制換気) を開始した. 敗血症, 細菌

性髄膜炎, ヘルペス脳炎を考慮し, ampicillin (ABPC), ceftriaxone (CTRX), aciclovir (ACV), γ グロブリンを投与した. また百日咳およびクラミジア感染を考慮して azithromycin (AZM) の内服を開始した. 精査目的で施行した頭部 CT, 脳波検査および心電図, 心エコーで異常は認めなかったが, 胸部 CT で右上肺野に浸潤影を認め, 肺炎を合併していたものと考えられた. 第 4 病日には解熱し自発呼吸も認められ, 第 6 病日に抜管した. 経過中 AST および LDH の一過性上昇を認め, AST は第 5 病日に 140 IU/l, LDH は第 6 病日に 747 IU/l とピークに達したが, その後低下した. 後日, 血清, 髄液, 便, 咽頭拭い液のすべてから HPeV-3 が検出され, HPeV-3 感染による無呼吸発作と診断した.

II. 考 察

HPeV-3 は 1999 年に発熱と下痢, 一過性麻痺を呈した 1 歳女児の糞便から日本で最初に同定された²⁾. HPeV-3 は 2008 年, 2011 年, 2014 年と 3 年おきに流行がみられている. また HPeV-3 感染は

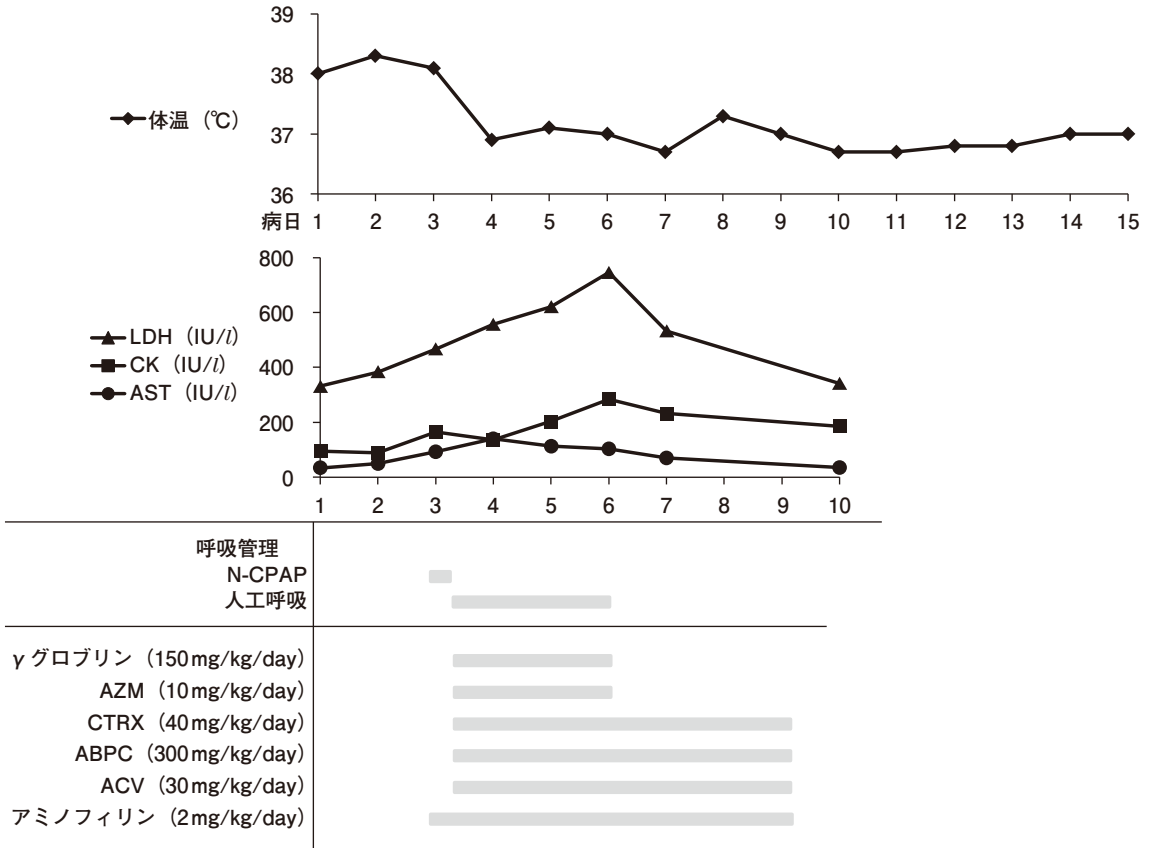


図 臨床経過

夏に増加し、低月齢で感染する例が多い特徴があり^{3,4)}、自験例も2014年9月に発症した日齢24の症例であった。

HPeV-3感染では頻脈、手掌や大腿部に特徴的な紅斑、体幹や四肢の網状チアノーゼ、腹部膨満や臍の突出などをきたすことが、他の疾患と鑑別するうえで重要である。Khatamiら⁵⁾の報告では、早期乳児におけるHPeV-3感染の主要な症状として頻脈(98%)、発熱(94%)、易刺激性(93%)、多呼吸(92%)、皮疹(72%)、哺乳力低下(70%)などがあり、無呼吸も6%で生じている。自験例では、発熱、哺乳力低下、皮疹および無呼吸を認めた。

HPeV-3感染時にAST、LDH、CKが上昇する例が報告されている⁶⁾。自験例においても、AST 140 IU/l(第4病日)、LDH 747 IU/l(第6病日)、CK 284 IU/l(第6病日)と上昇がみられていた。

ウイルス感染による無呼吸発作は新生児や早期乳児に多くみられ、その多くがRSウイルスによるもので約70%を占めるが、その他にライノウイルス、アデノウイルス、ヒトメタニューモウイルスなども無呼吸の原因となる⁷⁾。しかし、Khatamiら⁵⁾の報告ではHPeV-3感染児の6%、また相澤ら⁸⁾の報告では14%で無呼吸がみられており、新生児無呼吸発作の原因としてHPeV感染症も念頭に置く必要がある。無呼吸発作の発生機序として、中枢性無呼吸や閉塞性無呼吸が考えられる⁹⁾。自験例では肺炎は存在したものの、咳嗽や鼻汁はみられず、中枢性無呼吸が主体と考えられた。Bisselら¹⁰⁾の報告では、HPeV-3に感染した2例の剖検結果において、血管障害による脳虚血が原因で脳室周囲白質軟化症が生じたと考察している。本症例においても髄液からHPeV-3が検出されたが、意識障害やけいれんなどの脳炎や脳症を

疑う症状はなく、ウイルスの脳細胞の直接浸潤というよりはウイルス感染で脳の血管内皮細胞が障害され、呼吸中枢への血流が減少した結果、無呼吸を生じた可能性が考えられた。

HPeVの診断はPCR法によるウイルスの検出による。自験例も、血清、髄液、便、咽頭拭い液から、RT-PCR (reverse transcription) 法およびdirect sequence法によりHPeV-3と同定した。

現在、HPeVに対する特異的な抗ウイルス薬は存在しておらず、治療は対症療法が行われる。多くの症例では予後良好であるが⁵⁾、運動や精神発達の遅れ、てんかんをきたした例もみられる¹¹⁾。自験例では、1歳6カ月時点で成長・発達は正常範囲で、神経学的異常は認めていない。

HPeV感染症は一般的には軽症であるが、ときに新生児や早期乳児に重篤な症状をもたらすことがある。しかし、なぜ新生児や早期乳児のみが重症となるのか、いまだ明らかになっていない。今後、HPeV感染症の病態解明にさらなる症例の蓄積と検討が望まれる。

本論文の要旨は第47回日本小児感染症学会(2015年10月、福島)で発表した。

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：HPeV-3の同定を実施していただきました奈良県保健研究センターの稲田真知氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Shah G, et al : The particulars on parechovirus. *Can J infect Dis Med Microbiol* 25 : 186-188, 2014
- 2) Ito M, et al : Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 85 : 391-398, 2004
- 3) van der Sanden S, et al : Prevalence of human parechovirus in the Netherlands in 2000 to 2007. *J Clin Microbiol* 46 : 2884-2889, 2008
- 4) Ito M, et al : Detection of human parechoviruses from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J Clin Microbiol* 48 : 2683-2688, 2010
- 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) 横田俊平, 他 : 新生児期に高熱を生じる新興感染症ヒト・パレコウイルスの病態 横浜市でみられた小流行からの考察. *日小児会誌* 116 : 679-686, 2012
- 7) Schroeder AR, et al : Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 132 : e1194-1201, 2013
- 8) 相澤悠太, 他 : 新生児・早期乳児のヒトパレコウイルス3型感染症—2014年新潟県の流行から—。 *臨とウイルス* 43 : 206-212, 2015
- 9) Lindgren C, et al : Reflex apnoea response and inflammatory mediators in infants with respiratory tract infection. *Acta Paediatr* 8 : 798-803, 1996
- 10) Bissel SJ, et al : Human parechovirus 3 meningitis and fatal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 74 : 767-777, 2015
- 11) Verboon-Maciolek MA, et al : Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 64 : 266-273, 2008

1) Shah G, et al : The particulars on parechovirus.

A case of 24-day-old baby with apnea caused by human parechovirus type 3

Naruto SHIMONISHI¹⁾, Masahiro TAKEYAMA¹⁾, Tomoko ONISHI¹⁾, Midori SHIMA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Nara Medical University*

A 24-day-old boy was admitted to our hospital with fever, rash, and apnea. Serum, urine and cerebrospinal fluid examination revealed almost normal results. He developed apnea attack and his respiratory failure was cared under artificial ventilation in intensive care unit for 4 days. HPeV-3 was detected from serum, cerebrospinal fluid, stool, and throat swab by RT-PCR later. HPeV-3 might cause severe infectious disease as meningitis and sepsis-like disease to neonates. HPeV-3 should be considered as a possible cause of apnea attack in neonates.

(受付：2016年4月11日，受理：2016年11月28日)

* * *