

## 症例報告

# 高 CPK 血症を伴い，筋炎が疑われた ヒトパレコウイルス 3 型感染症の乳児例

本 庄 紗 帆<sup>1)</sup> 酒 井 好 幸<sup>1)</sup> 依 田 弥 奈 子<sup>1)</sup> 堤 裕 幸<sup>2)</sup>

**要旨** 高 CPK 血症を呈したヒトパレコウイルス 3 型 (human parechovirus type 3 : HPeV-3) 感染症の乳児例を経験した。症例は 2 カ月，男児。来院同日からの発熱，哺乳不良を主訴に当科に入院となった。血液検査では炎症反応の上昇は認めなかったが，CPK 909 IU/l と上昇を認めた。髄液検査，尿検査，各種ウイルス迅速検査では熱源となる異常所見を認めなかった。ウイルス感染症を疑い，補液のみで経過観察した。第 4 病日に解熱し，活気も出てきたため第 7 病日に退院した。哺乳不良，頻脈，網状チアノーゼなどの臨床所見，発熱の経過より HPeV-3 感染症を疑い，ウイルス分離を施行し，髄液検体より HPeV-3 が検出された。成人においては，HPeV-3 感染症で流行性筋痛症を引き起こすことが報告されているが，小児領域においては現在までに 5 症例の報告のみである。血清 CPK 値上昇を伴う急性熱性疾患をみた際には HPeV-3 感染に伴う筋痛症，筋炎を念頭に置く必要があると考えられた。

### はじめに

ヒトパレコウイルス (HPeV : human parechovirus) は，1999 年に Picornavirus 科 Parechovirus 属として分類された RNA ウイルスであり，現在，17 の遺伝子型が報告されている<sup>1)</sup>。そのなかでも 3 型 (HPeV-3) は，1999 年にわが国で 1 歳の一過性麻痺を呈した患児の便より最初に分離され<sup>2)</sup>，新生児や生後 3 カ月以下の早期乳幼児に感染し，敗血症や髄膜脳炎などの中枢神経合併症を伴いやすいと報告されている<sup>1)</sup>。

今回，われわれは高 CPK 血症を伴った HPeV-3 感染症の乳児例を経験した。成人においては，流行性筋痛症や高 CPK 血症を呈した症例で

HPeV-3 感染が確認されており<sup>3~5)</sup>，小児においては 5 症例における筋痛症・筋炎の報告がある<sup>5~7)</sup>。症状を訴えることのできない新生児，乳幼児においても，筋痛症・筋炎合併の可能性を念頭に置くべきことを示唆する症例と考え報告する。

### I. 症 例

**症例**：2 カ月男児。

**主訴**：発熱，哺乳不良。

**出生歴**：在胎 37 週，3,257 g で仮死なく出生した。

**既往歴**：特記事項なし。

**家族歴**：同胞なし，その他特記事項なし。

**生活歴**：保育園の通園なし。

**Key words**：ヒトパレコウイルス 3 型，高 CPK 血症，筋炎

1) 市立函館病院小児科

〔〒 041-8680 函館市港町 1-10〕

2) 札幌医科大学付属病院小児科

表 1 検査所見

【血液一般】		【生化学】		【検尿】	
WBC	7,300/ $\mu$ l	TP	6 g/dl	蛋白	-
Neut	62.9%	Alb	4.4 g/dl	糖	-
Lym	24.2%	AST	32 IU/l	潜血	1+
Mono	10.3%	ALT	17 IU/l	白血球	-
Eos	2.3%	LDH	273 IU/l	【迅速検査】	
RBC	$362 \times 10^4$ / $\mu$ l	CPK	909 IU/l	RSV	陰性
Hb	10.7 g/dl	BUN	7.2 mg/dl	hMPV	陰性
Ht	31.3%	Cre	0.21 mg/dl	アデノウイルス	陰性
Plt	$38.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	Na	137 mEq/l	【髄液検査】(第2病日)	
		K	5.6 mEq/l	単核球	1/ $\mu$ l
		Cl	102 mEq/l	多核球	1/ $\mu$ l
		Ca	9.5 mg/dl	糖	65 mg/dl
		CRP	0.08 mg/dl	蛋白	43.7 mg/dl
				Cl	118 mEq/l

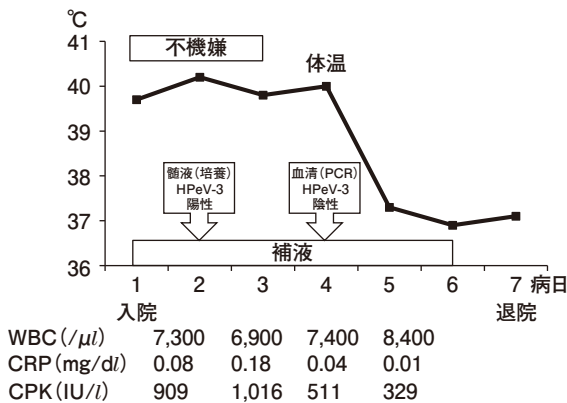


図 1 入院後経過

**現病歴**：2014年8月19日(第1病日)から39°C台の発熱を認め、近医を受診し精査加療のため当科に紹介入院となった。

**入院時現症**：体重6kg、体温38.6°C、心拍数171回/分、血圧84/42mmHg、SpO<sub>2</sub>96%(room air)、大泉門平坦、心雑音なし、肺野清明、腹部：平坦、軟、腸蠕動音正常、肝脾腫なし、発疹なし、下肢に網状チアノーゼあり。

**検査所見(表1)**：血液一般検査では、炎症反応の上昇なく、CPK909IU/lと上昇を認めた。尿検査では潜血1+以外の異常所見を認めなかった。夜間であり、尿沈渣は施行できなかったが、8月21日(第3病日)に再検した際には尿沈渣中の赤血球は陰性であった。RSウイルス、ヒトメタ

ニューモウイルス、アデノウイルスの迅速検査はすべて陰性であった。胸部単純X線写真では心拡大や肺炎像を認めなかった。心臓超音波検査では左室壁運動は良好で、壁肥厚、心嚢液貯留はなく、頭部・腹部超音波検査でも異常所見を認めなかった。

**入院後経過(図1)**：各種検査結果に細菌感染症を積極的に疑う所見を認めず、補液のみで経過観察とした。第2病日に髄液検査を施行したが、細胞数、蛋白ともに正常であった(表1)。第1~2病日には心拍数180~190回/分の頻脈となることがあったが、心臓超音波検査では異常所見を認めなかった。39~40°C台の発熱が持続したが、経過中WBCやCRPの上昇を認めなかった。また、入院時に高値であったCPKは第2病日に1,016IU/lと最も高くなり、第4病日には329IU/lと低下した。入院時に採取した血液培養から *Staphylococcus* sp. が検出されたが、8日後での検出であり、コンタミネーションと考えた。髄液、咽頭、尿の細菌培養からは病原菌の検出を認めなかった(表2)。第3病日より哺乳、活気ともに改善傾向となり、第4病日に解熱し網状チアノーゼも消失した。以降は発熱の再燃なく経過し、第7病日に退院した。

高CPK血症の鑑別として心筋炎、筋炎があげられるが、心筋炎を疑うような胸部単純X線写真での心拡大、心臓超音波検査での壁運動低下など

表 2 ウイルス・細菌学的検査所見

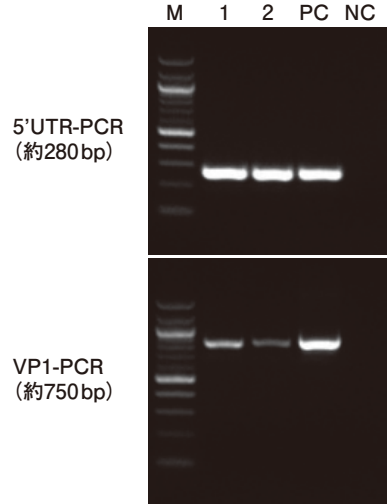
【ウイルス分離】	HPeV-3	エンテロウイルス
血清 (第4病日)	陰性	陰性
髄液 (第2病日)	陽性	陰性
【細菌】		
血液	<i>Staphylococcus</i> sp.	
髄液	病原菌の検出なし	
咽頭	病原菌の検出なし	
尿	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>3</sup> 以下/ml

の所見を認めなかった。筋炎を疑う所見は、早期乳児であったため評価困難だった。

月齢と頻脈、網状チアノーゼ、哺乳不良などの臨床症状、発熱の臨床経過から HPeV 感染症を疑い、ウイルス分離を国立感染症研究所に依頼した。

**ウイルス検出方法と結果：**検体および細胞培養上清〔細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) 陽性〕より High Pure Viral RNA Kit (Roche) を用いて total RNA を抽出した。得られた RNA より、van der Sanden ら<sup>8)</sup>の 5'UTR 領域増幅法および Ito ら<sup>9)</sup>の VP1 領域増幅法を用いて HPeV ゲノムの検出を行った。良好な増幅が確認されたサンプルに関しては、精製後、増幅時に用いたプライマーによるダイレクトシーケンスを行った。得られた塩基配列は BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) もしくは Enterovirus Genotyping Tool (<http://www.rivm.nl/mpf/enterovirus/typingtool>) の相同性検索に供し、ウイルスを同定した。

咽頭拭い液、糞便検体は採取しておらず、残っていた検体が第2病日の髄液、第4病日の血清のみであったため、それらに関してウイルス分離を行った。第4病日の血清から直接抽出した RNA におけるエンテロウイルス、および HPeV 遺伝子検出はすべて陰性であった。また、細胞培養も陰性であった。一方、第2病日の髄液検体では、直接抽出した RNA における検討では陰性であったが、RD 細胞によるウイルス分離検査において、3代目継代後に弱い CPE を認め、Vero 細胞でさらに継代したところ HPeV 様の CPE を認めた。RD 細胞および Vero 細胞培養上清から得られた RNA



1 : CSF RD-A isolate  
2 : CSF Vero isolate  
PC : Positive Ctrl. (HPeV1)  
NC : Negative Ctrl.  
M : 100 bp Marker

図 2 パレコウイルス遺伝子増幅結果 (CSF cell isolates)

は HPeV ゲノム検出検査により陽性を示した (図 2)。シーケンスで得られた塩基配列をそれぞれ BLAST 検索に供した結果、5'UTR 領域では 100%、VP1 領域では 99% と HPeV-3 と最も相同性が高かった。以上より、検出ウイルスを HPeV-3 と同定した (表 2)。

## II. 考 察

1999 年にわが国で新たに発見された HPeV-3 による感染症は、新生児や早期乳児に敗血症、髄膜脳炎などの重症な全身感染症を引き起こすことで、近年新興感染症の一つとして注目を集めている。2~3 年ごとに夏から秋にかけて流行がみられ、近年では 2008 年、2011 年、2014 年に流行が報告されている<sup>1)</sup>。いまだに病態が不明な点が多いウイルスであるが、臨床症状として高熱、頻脈、活気低下、食欲低下などを呈し、腹部膨満、掌蹠の紅斑、網状チアノーゼを伴うこともある。検査所見では特異的なものはないが、高サイトカイン血症をきたした症例で、肝逸脱酵素や LDH、CPK、フェリチンの上昇がみられたとの報告があ

る<sup>10)</sup>。診断は急性期には血清や髄液を用いたPCR法によるウイルス遺伝子検出や、ウイルス分離で行う。現在のところ、特異的な抗ウイルス薬は存在しないため対症療法が基本となるが、免疫グロブリン静注療法が有効である可能性が示唆されている<sup>11)</sup>。

早期乳児が発熱、高CPK血症を伴った場合の鑑別疾患に心筋炎があげられる。HPeV-1感染症では心筋炎の報告があるが<sup>12)</sup>、HPeV-3感染症では、われわれが検索した限りでは心筋炎を呈した症例の報告は認められなかった。本症例でCPKは、第2病日に1,016 IU/lと最も高くなり、第4病日には329 IU/lと低下した。第4病日の血液検査ではCK-MB 49.2 IU/l、ミオグロビン102.4 ng/mlと軽度上昇を示したが、トロポニンIは0.1 ng/ml未満であった。アルドラーゼは残血清がなく、検査を施行できなかった。早期乳児であったため血液採取が困難で、経時的推移は確認できなかったが、胸部単純X線写真、心臓超音波検査などの画像検査結果、さらに全身状態の経過に病的な変化は認めず、心筋炎の可能性は低いと考えた。

Mizutaら<sup>3,4)</sup>は、2008年と2011年に山形におけるHPeV-3感染症と流行性筋痛症の関連を成人例で報告した。2008年の報告では、筋痛、筋力低下、高CPK血症を呈した成人22症例のうち14症例でHPeV-3感染が確認された。一方2011年の報告では、筋痛症と診断された成人5症例すべての検体よりHPeV-3が分離されている。興味あることに、5症例中1症例の子どもが父の筋痛症の発症前に上気道症状を呈し、HPeV-3が分離されている。このことからMizutaらは、小児におけるHPeV-3の流行から成人に伝播し、流行性筋痛症を引き起こした可能性を示唆している。次いで2014年にも、山形の成人2症例、9歳男児、12歳男児におけるHPeV-3感染による筋痛症例、および2歳の立位不能な症例を報告し、成人のみならず、小児においても流行性筋痛症ならびに筋炎に関連した病態が引き起こされ得る可能性を示している<sup>5)</sup>。他に小児での筋痛症、筋炎を主症状とするHPeV-3感染症の報告は、現在のところWatanabeら<sup>6)</sup>の8歳男児の1症例、2014年の大阪での6歳の男児2症例<sup>7)</sup>のみである。CPK値に関して

は、山形の9歳男児例で3,719 IU/l<sup>6)</sup>、大阪での6歳の男児2症例で4,807 IU/lと5,613 IU/l<sup>7)</sup>であった。他の筋炎・筋痛症を呈した症例でのCPK値の記載はなく、不明である。

HPeV-3は1999年に発熱、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ているが<sup>2)</sup>、その後も、幼児で歩行障害をきたしたHPeV-3感染の報告が散見される<sup>5,12,13)</sup>。これらの症例に関してはCPK値の記載はないが、小児においても筋炎、筋痛により歩行障害をきたしていた可能性が考えられる。

また遠藤<sup>10)</sup>は、新生児のHPeV-3感染症例の経過中に肝、筋逸脱酵素の上昇とともに、高サイトカイン血症を呈した症例を報告している。

われわれの症例における高CPK血症に関しては、経過中、肝逸脱酵素、LDHの上昇なく、第3病日のみの測定ではあるがフェリチン210 ng/mlと上昇を認めず、高サイトカイン血症に由来するものとは考え難い。

以上のことから、生後2カ月のため、身体所見から筋痛や筋力低下の評価は困難であるものの、本症例における高CPK血症は筋炎によるものの可能性が考えられる。

本症例は、各種検査結果、臨床症状、患児の月齢よりHPeV-3感染症を疑いウイルス分離を行ったところ、髄液検体からHPeV-3が検出され、確定診断に至った。髄液検体そのものからのPCR法ではHPeV-3が検出されず、培養細胞でのウイルス分離で検出されたのは、臨床検体中のウイルス量が少なかったためと考えられた。HPeV-3感染症は、けいれんなどの中枢神経症状がなく、髄液細胞数が正常であっても髄液のPCR法でウイルスRNAが検出されることが多いウイルスであり、血液中のウイルス量が多いと髄液中に漏出し、陽性になるのではないかと推測されている<sup>1)</sup>。血清ウイルス量は発症早期であるほど多いため<sup>15)</sup>、第2病日の血清でもPCR法やウイルス分離を施行できていれば髄液の3代継代培養を行わず検出できていた可能性が考えられる。また、回復期の糞便検体でもHPeV-3感染症を診断することができるため、本症例では採取していなかったが、疑った際には糞便検体を採取しておくことも

重要である。また、今回ペア血清を採取できず、血清学的な病原診断をすることができなかった。HPeV-3 感染症は血液採取の困難な新生児、早期乳児で重症化する感染症であるため、疑った際には発症早期の血清や髄液を採取しておくことが望ましい。

新生児、早期乳児における筋痛症・筋炎の身体所見評価は難しい。小児の HPeV-3 感染症と高 CPK 血症に関しては、今後、さらなる症例の蓄積により、検討していくことが必要である。

### 結 語

高 CPK 血症を呈した HPeV-3 感染症の早期乳児例を経験した。乳幼児においては臨床症状から筋炎の判断が難しい場合が多いが、血清 CPK 値上昇を伴う急性熱性疾患の乳幼児をみた際には HPeV-3 感染に伴う筋痛症、筋炎を念頭に置く必要があると考えられた。

謝辞：ウイルス分離を施行していただいた国立感染症研究所ウイルス第2部清水博之先生に深謝いたします。

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。

### 文 献

- 1) 相澤悠太, 他: ヒトパレコウイルス. ウイルス 65 : 17-26, 2015
- 2) Ito M, et al : Isolation and identification of a novel human parechovirus. J Gen Virol 85 : 391-398, 2004
- 3) Mizuta K, et al : Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. Emerg Infect Dis 18 : 1787-1793, 2012
- 4) Mizuta K, et al : Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children : findings from Yamagata, Japan, in 2011. J Clin Virol 58 : 188-193, 2013
- 5) Mizuta K, et al : Epidemic myalgia and myositis associated with human parechovirus type 3 infections occur not only in adults but also in children : findings in Yamagata, Japan, 2014. Epidemiol Infect 20 : 1-5, 2015
- 6) Watanabe K, et al : Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. Emerg Infect Dis 13 : 889-895, 2007
- 7) Yamamoto SP, et al : Human parechovirus infections and child myositis cases associated with genotype 3 in Osaka City, Japan, 2014. J Med Microbiol 64 : 1415-1424, 2015
- 8) van der Sanden S, et al : Prevalence of human parechovirus in the Netherlands in 2000 to 2007. J Clin Microbiol 46 : 2884-2889, 2008
- 9) Ito M, et al : Detection of human parechoviruses from clinical stool samples in Aichi, Japan. J Clin Microbiol 48 : 2683-2688, 2010
- 10) 遠藤泰史 : 胆嚢壁浮腫状肥厚を認めたヒトパレコウイルス 3 型感染の 1 新生児例. 日未熟児新生児会誌 27 : 89-93, 2015
- 11) Wildenbeest JG, et al : The need for treatment against human parechoviruses : how, why and when? Expert Rev Anti Infect Ther 8 : 1417-1429, 2010
- 12) Maller HM, et al : Fatal myocarditis associated with ECHO virus, type 22, infection in a child with apparent immunological deficiency. J Pediatr 71 : 204-210, 1967
- 13) Yamamoto M, et al : Epidemic of human parechovirus type 3 in Hiroshima city, Japan in 2008. Jpn J Infect Dis 62 : 244-245, 2009
- 14) 志水哲也, 他: ヒトパレコウイルス 3 型 (HPeV-3) による発疹性疾患の 5 症例. 小児臨 66 : 1729-1733, 2013
- 15) 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

---

**Human parechovirus type 3 infection complicated by  
high serum CPK value in early infancy**

Saho HONJO<sup>1)</sup>, Yoshiyuki SAKAI<sup>1)</sup>, Minami YODA<sup>1)</sup>, Hiroyuki TSUTSUMI<sup>2)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Hakodate Municipal Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine*

This study reported a 2-month-old boy with high serum creatine phosphokinase (CPK) levels associated with HPeV-3 infection. He was admitted to hospital presenting fever and poor sucking. His CPK level was elevated at 909 IU/l, but no abnormality was found in other blood analyses or his cerebrospinal fluid or urine. Various rapid antigen tests were negative, thus no possibility of bacterial infection was considered. The patient's fever decreased on the fourth hospital day, and he was discharged on the seventh day. The serum CPK value decreased to within the natural level after several days. The virus was isolated from cerebrospinal fluid with tissue culture, and classified as HPeV-3 by genomic analysis.

In 1999, HPeV-3 was first isolated in Japan from a stool specimen of a 1-year-old infant with transient paralysis. A relationship between myalgia and HPeV-3 infection has been reported in many adult cases, but in only 5 child cases. Evaluation of muscle pain and weakness in early infants is difficult, due to its dependence on only clinical symptoms. It was considered that myalgia and myositis caused high serum CPK. The possibility of HPeV-3 infection-associated myalgia and myositis needs to be considered as differential diagnosis when early infants develop an acute febrile disease and high serum CPK value.

(受付：2016年6月30日，受理：2017年2月2日)

\*            \*            \*