

症例報告

ヒトパレコウイルス4型による 敗血症様症候群を呈した新生児の1例

中山有美^{1,2)} 相澤悠太²⁾ 大塚岳人²⁾ 齋藤昭彦²⁾

要旨 日齢22の男児が入院前日からの発熱を主訴に来院し、体幹と四肢に網状チアノーゼを認め、敗血症様症候群と診断された。血清のリアルタイムPCRと遺伝子解析により、ヒトパレコウイルス4型(human parechovirus type4: HPeV4)が同定された。さらに、HPeV4に対するペア血清で中和抗体価の上昇を確認し、診断を確定した。同定された17の遺伝子型の内、ヒトパレコウイルス3型(human parechovirus type 3: HPeV3)は新生児に敗血症や髄膜脳炎など、重症感染症を引き起こすことが知られているが、HPeV4は軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の患者の便からの報告がほとんどである。HPeV4が敗血症様症候群を呈した症例報告は世界でも数例であり、この症例は国内初の報告である。ヒトパレコウイルスの異なる遺伝子型の感染症の臨床像を明らかにするためには、遺伝子型の同定が必要であり、また、症例の集積が重要である。

はじめに

ヒトパレコウイルス(human parechoviruses: HPeVs)はピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される1本鎖RNAウイルスで、現在までに17の遺伝子型が報告されている¹⁾。この中でもヒトパレコウイルス3型(human parechovirus type3: HPeV3)感染症は新生児や早期乳児に敗血症や髄膜脳炎などを引き起こす一方で²⁾、ヒトパレコウイルス4型(human parechovirus type4: HPeV4)は軽症の胃腸炎や呼吸器感染症患者の便からの検出の報告がほとんどで、敗血症様症候群を呈した症例は少ない。2014年6月から9月にかけて、新潟県で新生児・早期乳児のHPeV3感染症の流行があったが³⁾、この流行期間にHPeV4による敗血症様症候群をきたした症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 日齢22 男児
主訴: 発熱
出生歴: 在胎週数37週1日, 出生体重2,682g, 前回帝王切開のため, 予定帝王切開で出生
栄養: 母乳栄養
家族歴: 特記事項なし。免疫不全の家族歴なし。
Sick contact: 保育園に通う姉(6歳)と兄(3歳)に咳・鼻汁あり
現病歴: 2014年9月, 入院前日から38°C台の発熱が持続, 当院救急外来を受診した。網状チアノーゼを認め、敗血症様症候群を呈していたため入院となった。
入院時現症: 体温39.7°C, 心拍数160/分, 呼吸数30/分, SpO₂ 97%, 大泉門平坦, 咽頭発赤な

Key words: ヒトパレコウイルス4型, 新生児, 敗血症様症候群

- 1) 長岡赤十字病院小児科
- 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野
〔〒951-8510 新潟市中央区旭町通1番町757〕

表1 入院時検査所見

血算	血液生化学	尿定性		
WBC	5,320/ μ L	AST 28 U/L	pH	6.5
Myelo	1.0%	ALT 17 U/L	比重	1.010
Stab	10%	ALP 901 U/L	蛋白	±
Seg	58%	LDH 200 U/L	潜血	-
Lymph	15%	T-Bil 4.4 mg/dL	白血球	-
RBC	338 \times 10 ⁴ / μ L	BUN 9.0 mg/dL	亜硝酸塩	-
Hb	11.6g/dL	Cre 0.35 mg/dL		
Ht	32.6%	UA 2.1 mg/dL		
Plt	26.1 \times 10 ⁴ / μ L	CK 105 U/L		
		Na 140 mEq/L		
		Cl 108 mEq/L		
		K 5.3 mEq/L		
		TP 5.0 g/dL		
		Alb 3.7 g/dL		
		CRP 1.34 mg/dL		

し、呼吸音清、胸骨左縁第二肋間に収縮期雑音を聴取、腹部平坦・軟、臍の膨隆なし、体幹・四肢に網状チアノーゼあり、掌蹠・足底発赤なし、筋トーン正常

入院時検査所見 (表1)：末梢血白血球数は5,320/ μ L (好中球72%, リンパ球15%), CRPは1.34mg/dLと軽度上昇を認めた。

入院後経過：網状チアノーゼ、発熱を認めたが、脈拍、呼吸数などのバイタルサインは安定していた。哺乳、活気などの全身状態も良好であり、また入院時は、HPeV3感染症の流行期であり、HPeV3感染症児によくみられる網状チアノーゼも認めていたことから、抗菌薬は使用せず輸液のみで経過観察し、発熱からおおよそ24時間で解熱した。入院3日目、入院時の血清を用い、リアルタイムPCR法で、HPeVs陽性、エンテロウイルス陰性であった。入院時に提出した血液、尿培養が陰性であることを確認し、同日退院とした。

入院時に聴取した心収縮期雑音に関しては、エコーで両側の末梢性肺動脈狭窄と卵円孔開存と診断し、外来で経過観察の方針とした。

ウイルス解析：血清を用い、リアルタイムPCR法でHPeVsを検査し、また、LLC-MK2細胞を用い、ウイルス分離を行った。HPeVsのVP1領域をsemi-nested PCR法で増幅後⁴⁾、ダイレクトシーケンズを行い、BLAST解析で塩基配列を解析し、HPeV4と判定した。

中和抗体価解析：LLC-MK2細胞を用いて、HPeV4に対する中和抗体価を測定した³⁾。発症時には1:4未満であったが、発症3か月後には、中和抗体価が1:2,048以上まで上昇し、HPeV4感染症であったことが確認された。

II. 考 察

HPeV4は2006年に、オランダで発熱を呈した新生児の便から初めて検出された⁵⁾。その後の報告では軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の患者の便からの検出がほとんどであり、臨床的には、あまり大きな重要性はもたないものと考えられていた。オランダの報告ではHPeVsが検出された便277検体中20検体(約7%)の頻度でHPeV4が検出された⁶⁾。日本ではリンパ節炎や感染性胃腸炎症例の便検体から5例の報告だけである^{4,7-10)}。HPeV4による敗血症様症候群の報告はさらに少なく、現在までに世界で6例の報告のみで(表2)、本症例は、日本からの初めての報告である。敗血症様症候群は、敗血症の定義は満たさないが、全身状態不良、または網状チアノーゼなどの異常所見を呈する際に診断される³⁾。これまで、敗血症様症候群として高度の頻脈もしくは易刺激性を呈した症例の報告があるが、発熱や網状皮膚疹のみの症例も報告されており、本症例も敗血症様症候群と診断した。

HPeVs感染症は一般的に軽症の胃腸炎、呼吸器感染症を呈するが、無症候性のことも多い。その中で、HPeV3だけは新生児・早期乳児に敗血症、敗血症様症候群、髄膜脳炎などの重症感染症を引き起こし、特徴的な臨床像を呈する。新生児、早期乳児におけるHPeV3感染症の典型的な臨床所見は高熱、高度な頻脈、活気低下、食欲低下、腹部膨満、臍突出、手掌の紅斑、網状チアノーゼなどである³⁾。

HPeV3感染症は日本において2006年から2、3年おきに流行を繰り返している。一方、HPeV4感染症についてはまだ報告数自体が少ないため、流行の周期性は不明である。身体所見、血液検査においてもHPeV3・4ともに特異的な所見はなく、白血球数は正常値範囲内か減少し、CRPも正常から軽度上昇のことが多い³⁾。

HPeVsの病原性について、なぜ3型のみが新生

表2 HPeV4による敗血症様症状の報告

症例	週齢	症状	検査所見	検出部位	文献
1	2	発熱, 易刺激性		血清, 髄液	Kolehmainen P et al: <i>Pediatr Infect Dis J</i> 33: 1109-1113, 2014
2	6	発熱		血清, 髄液	
3	4	発熱, 網状皮疹	白血球減少	血清, 便	
4	8	発熱, 頻脈, 易刺激性		血清, 便	
5	不明	発熱		髄液	Schuffenecker I et al: <i>J Clin Virol</i> 54: 337-341, 2012
6	12	発熱, 網状皮疹	白血球減少	髄液	Jeziorski E et al: <i>J Clin Lab Anal</i> 29: 112-115, 2015
7	3	発熱, 網状皮疹		血清	本症例

児・早期乳児で敗血症様症候群などの重篤な症状を呈するのか、明確な機序は不明である。仮説の一つとして、母体からの移行抗体が不十分であることが推測されている。われわれの検討では、HPeV3による敗血症、敗血症様症候群を呈した45名の新生児・早期乳児において、全ての患者において中和抗体が陰性(93%)または、1:16以下(7%)であった¹¹⁾。一方、HPeV4の中和抗体についてのデータは、今まで報告がない。本症例では発症時のHPeV4に対する中和抗体価は測定感度以下であり、発症3か月後にその上昇をみた。このことから、HPeV4感染症でもHPeV3感染症と同様、中和抗体価低値がHPeV4感染症の発症に重要な役割を果たすことが示唆された。

もう一つの仮説としてあげられているのが、VP1領域C末端のRGD(Arg-Gly-Asp)モチーフの欠如である。RGDモチーフはHPeVsと感染細胞表面のインテグリンとの接着に必須とされる構造で、感染宿主細胞の認識と細胞侵入に重要な役割を果たす²⁾。HPeVsでは1, 2, 4, 5, 6型でRGDモチーフがウイルス表面に確認されているが、HPeV3には存在しない。そのためHPeV3の重症化の仮説の一つとしてRGDモチーフの関与があげられてきた²⁾。しかし今回の報告も含めてRGDモチーフを有するHPeV4においてもHPeV3感染症と同様の臨床像を呈することから、その仮説を否定する根拠となりうる。RGDモチーフとHPeVs感染症の重症化の関連については、関与するかもしれない付随する共レセプターの検索を含め、今後さらなる研究が必要である。

本症例は生後1か月未満での発熱で、網状チアノーゼを呈していたことから、末梢循環不全が示

唆された。しかし脈拍、呼吸数、白血球数は正常でSIRSの基準を満たさず、哺乳・活気も良好であった。また同時期は新潟県において、新生児のHPeV3感染症の流行が報告されていたこと¹²⁾、さらに本症例もHPeV3に類似した臨床症状を呈していたため、抗菌薬の投与を行わず経過をみた。

ネルソン小児科学によると、局所症状のない3か月未満の早期乳児の発熱に関しては、新生児の7%、生後3か月までの乳児の10~15%で重症細菌感染が関与していると言われており、その評価の仕方について、様々な提言がされている。特に重症細菌感染症の高いリスクをもつ群として、Rochester criteria¹³⁾ではその年齢を生後60日未満、日本小児感染症学会からの提唱¹⁴⁾では生後28日未満、最近のスペインからのデータでは、生後21日未満とする“Step-by-Step” Approach¹⁵⁾も提案されている。本症例(生後22日)では、これらの検討を考慮した上で上記の評価とし、治療方針を決定した。

新生児、早期乳児の発熱では、その月齢、全身状態、バイタルサイン、検査所見などを総合的に検討し、まず重症細菌感染症の可能性を十分に検討しつつも、周囲の流行状況、特徴的身体所見の有無なども考慮し、児の治療を検討する必要がある。

最後に、HPeVsによる感染症は今後も流行することが予想される。HPeV3だけでなくHPeV4も同様の症状を呈するため、HPeV4のさらなる症例の集積が重要で、その集積がHPeV4感染症の臨床症状をより明確にすると考える。

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) Chuchaona W, et al: Detection and characterization of a novel human parechovirus genotype in Thailand. *Infect Genet Evol* 31 : 300-304, 2015
- 2) Wildenbeest JG, et al: The need for treatment against human parechoviruses: how, why and when?. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8 : 1417-1429, 2010
- 3) Aizawa Y, et al: Clinical utility of serum samples for human parechovirus type 3 infection in neonates and young infants: The 2014 epidemic in Japan. *J Infect* 72 : 223-232, 2016
- 4) Ito M, et al: Detection of Human Parechovirus from Clinical Stool Samples in Aichi, Japan. *J Clin Microbiol* 48 : 2683-2688, 2010
- 5) Benschop KS, et al: Fourth human parechovirus serotype. *Emerg Infect Dis* 12 : 1572-1575, 2006
- 6) Pajkrt D, et al: Clinical Characteristics of Human Parechoviruses 4-6 Infections in Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 28 : 1008-1010, 2009
- 7) Watanabe K, et al : Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* 13 : 889-895, 2007
- 8) Wakatsuki K, et al : Identification and characterization of two strains of human parechovirus 4 isolated from two clinical cases in Fukuoka City, Japan. *J Clin Microbiol* 46 : 3144-3146, 2008
- 9) 鈴木理恵子, 他: 神奈川県域の感染性胃腸炎患者からのパレコウイルスの検出 平成 20 年度から平成 22 年度の病原体定点医療機関からの検体について. *感染症学雑誌* 86 : 393-399, 2012
- 10) 吉富秀亮, 他: 福岡県におけるヒトパレコウイルス検出状況. *福岡県保健環境研究所年報* 39 : 99-100, 2012
- 11) Aizawa Y, et al : Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Young Infants. *Emerg Infect Dis* 21 : 1966-1972, 2015
- 12) 相澤悠太, 他: 新潟県におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症患者報告の急増. *IASR* 35 : 220, 2014
- 13) Jaskiewicz JA, et al: Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 94 : 390-396, 1994
- 14) 糸永知代, 他: 乳児期早期発熱にどう対処するか? 安曇野クラリティアの提案. *小児感染免疫* 24 : 499-505, 2013
- 15) Gomez B, et al : Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics* 138 : pii:e20154381, 2016

**Neonatal sepsis-like syndrome caused by human parechovirus type 4:
A case report**

Yumi NAKAYAMA^{1,2)}, Yuta AIZAWA²⁾, Taketo OTSUKA²⁾, Akihiko SAITOH²⁾

1) *Department of Pediatrics, Nagaoka Red Cross Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

A 22-day-old boy presented to our hospital with one day history of fever. Sepsis-like syndrome was diagnosed because of reticular cyanosis in the trunk and limbs. Real-time PCR and a genetic sequence analysis identified human parechovirus type 4 (HPeV4) in his serum. Additionally, serologic testing revealed elevated HPeV4 neutralizing antibody titers, confirming the diagnosis. Among 17HPeV genotypes identified, HPeV type 3 is commonly detected in cases with neonatal sepsis and meningoencephalitis. HPeV4 infection is associated with mild gastroenteritis and respiratory tract infection but only rarely results in sepsis-like syndrome. In contrast, this is the first report of a Japanese patient with sepsis-like syndrome caused by HPeV4. In order to elucidate the clinical features caused by different HPeV genotypes, identification of genotype is necessary and accumulation of cases is important.

(受付: 2017 年 2 月 2 日, 受理: 2017 年 6 月 29 日)