

原著

当院で経験した生後 90 日未満の
ヒトパレコウイルス 3 型感染症 7 例の検討松内祥子¹⁾ 阿部暁子¹⁾ 大通尚¹⁾
前田勝子¹⁾ 清水行敏¹⁾

要旨 ヒトパレコウイルス 3 型 (human parechovirus-3: HPeV-3) は新生児・早期乳児の発熱の原因となり、敗血症様症状など重篤な臨床症状を呈するとされている。HPeV-3 感染症と他の発熱疾患の鑑別に有用な臨床的特徴と検査所見を後方視的に検討した。対象は 2016 年 8 月から 10 月に当院に入院した生後 90 日未満の HPeV-3 群 7 例とその他の発熱疾患群 (対照群) 20 例である。HPeV-3 群の 7 例中 6 例で頻脈、網状チアノーゼ、多呼吸などの敗血症様症状を認め、5 例で腹部膨満による臍突出や呻吟が出現し、5 例で解熱前後に掌蹠紅斑が出現するという経過をたどった。HPeV-3 群は対照群よりも入院時の白血球数 (中央値 5,710 / μ L vs. 9,860 / μ L; $p < 0.005$) と血小板数 (中央値 33.3 万 / μ L vs. 43.5 万 / μ L; $p < 0.01$) が有意に少なかった。Alb の最低値 (中央値 2.9 g/dL vs. 3.9 g/dL; $p < 0.005$) は有意に低値であり、LDH (中央値 370 U/L vs. 271 U/L; $p < 0.02$)、フェリチン (中央値 1,924 ng/mL vs. 321 ng/mL; $p < 0.005$)、尿中 β_2 ミクログロブリン (中央値 9,094 μ g/L vs. 912 μ g/L; $p < 0.05$) の最高値は有意に高値であった。これらの所見は本症の鑑別に有用である。

はじめに

ヒトパレコウイルス 3 型 (human parechovirus-3: HPeV-3) は新生児・早期乳児の発熱の原因となり、頻脈または徐脈、全身の網状チアノーゼ、多呼吸、酸素飽和度の低下などの敗血症様症状や¹⁾、腹部膨満、臍突出、掌蹠紅斑などの特徴的な症状を呈する²⁾。本邦では 2~3 年おきに流行を繰り返しており、2006 年、2008 年、2011 年、2014 年の夏季に流行が確認されている。2016 年も 7 月をピークに 5 月から 9 月にかけてウイルス検出数が増加した³⁾。

HPeV-3 感染症の診断は、主にウイルス分離、リアルタイム PCR、RT-PCR が用いられる。しかしウ

イルス分離は結果が判明するまで時間がかかり、リアルタイム PCR や RT-PCR も限られた研究室や地方衛生研究所でしか行うことができない⁴⁾。そのため多くの医療機関では、治療方針の決定や予後の予測を HPeV-3 の検出をもって行うことは困難である。そこで 2016 年 8 月に当院で経験した HPeV-3 感染症 7 例と、他の生後 90 日未満の発熱患者を比較し、鑑別に有用な臨床的特徴と検査所見がないか後方視的に検討した。

1. 対象と方法

2016 年 8 月から 10 月までに当院に入院した生後 90 日未満の発熱患者 29 例から、細菌培養で尿

Key words : ヒトパレコウイルス 3 型, 新生児・早期乳児, 敗血症様症状, フェリチン, 尿中 β_2 ミクログロブリン

1) 山形市立病院済生館小児科

連絡先: 松内祥子 〒990-8533 山形市七日町 1-3-26 山形市立病院済生館小児科

表1 ウイルス検査の結果

		ウイルス分離, HPeV-3 の RT-PCR				RS ウイルス 抗原迅速検査
		咽頭拭い液	便	血清	髄液	
HPeV-3 群 7 例	6 例 (症例 1~6)	HPeV-3				陰性
	1 例 (症例 7)	HPeV-3	ND			
対照群 20 例	11 例	ND				陽性
	1 例	エンテロウイルス	検出せず	ND		陰性
	1 例	エンテロウイルス	ND			
	1 例	ライノウイルス	ND			
	1 例	検出せず	ND			
	1 例	検出せず			ND	
	1 例	検出せず	ND	検出せず		
	3 例	検出せず				

ND : not done, 未検査

路感染症と診断した 2 例を除いた 27 例を対象とした。この 27 例に対して入院時に RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) 抗原迅速検査を行い、陽性例を RSV 感染症と診断した。陰性例に山形県衛生研究所でウイルス分離と HPeV-3 の RT-PCR を行った。ウイルス分離には 96 well マイクロプレート法の HEF, HEp-2, VeroE6, MDCK, RD-18S, GMK に LLC-MK2 を加えた 7 種類の細胞を用いた^{5,6)}。HPeV-3 の同定には、検体または細胞培養上清から RNA を抽出し、HPeV-VP1S および HPeV-VP1AS の 2 種類のプライマーを用いた RT-PCR 法および同プライマーを用いたダイレクトシーケンス法を行った。得られた VP1 の塩基配列を BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) で解析し、HPeV-3 と判定した^{6,7)}。HPeV-3 が検出された症例を HPeV-3 群とし、それ以外の症例を対照群とした。この 2 群の臨床症状と身体所見を比較し、さらに検査所見として白血球数と血小板数の入院時の値と最低値、アルブミン (Alb) の最低値、AST, ALT, LDH, CK, FDP, D ダイマー、CRP、プロカルシトニン、フェリチン、尿中 β_2 ミクログロブリン ($U\beta_2MG$) の最高値の有意差を検討した。統計解析には Fisher の正確検定と Mann-Whitney の U 検定を用いた。

なお、本研究は山形市立病院済生館倫理委員会の承認を得て行った。

II. 結 果

ウイルス分離と RT-PCR の結果、HPeV-3 を咽頭拭い液、血清、髄液、便から検出した 6 例と、咽頭拭い液から検出した 1 例の計 7 例を HPeV-3 群とし、対象から HPeV-3 群を除いた 20 例を対照群とした。対照群の内訳は、RSV 感染症が 11 例、ウイルス分離でエンテロウイルス (enterovirus : EV) を検出した 2 例、ウイルス分離でライノウイルスを検出した 1 例、ウイルス分離陰性で各種細菌培養から有意菌が検出されず、臨床経過から最終的にウイルス感染症と診断した 6 例であった (表 1)。

HPeV-3 群と対照群の患者背景と検査結果を表 2 にまとめた。日齢の中央値は HPeV-3 群で 38 日、対照群で 44 日だが有意差はなかった。男女比は両群とも男児が多く、2 群間に有意差はなかった。早産児は対照群に 1 例いたが、ほかは全て正常産児であり、低出生体重児はいなかった。最高体温は HPeV-3 群が対照群よりも有意に高く (中央値 39.4 °C vs. 38.4 °C ; $p < 0.001$)、有熱期間も HPeV-3 群が対照群よりも有意に長かった (中央値 3 日 vs. 1 日 ; $p < 0.001$)。HPeV-3 群に認められた臨床症状・身体所見を表 3 にまとめた。HPeV-3 群の多くの症例は高熱と哺乳不良を主訴に受診しており、初診時に敗血症様症状である心拍数 180 bpm を超える頻脈を 5 例 (71%) で、網状チアノーゼ

表2 患者背景と検査所見

患者背景	HPeV-3 群 (7例)	対照群 (20例)	p 値
	中央値 (範囲)		
入院時日齢 (日)	38 (14~72)	44 (16~89)	NS
男女比	6 : 1	14 : 6	NS
在胎週数 (週)	40 (37~40)	39 (36~41)	NS
出生時体重 (g)	3,490 (2,676~4,298)	3,122 (2,730~3,780)	NS
最高体温 (°C)	39.4 (39.4~40.1)	38.4 (37.5~39.5)	<0.001
有熱期間 (日)	3 (2~4)	1 (1~3)	<0.001
検査所見			
入院時 WBC (/μL)	5,710 (4,550~9,590)	9,860 (5,250~18,150)	<0.005
入院時 PLT (×10 ⁴ /μL)	33.3 (23.4~31.4)	43.5 (28.4~68.2)	<0.01
Alb 最低値 (g/dL)	2.9 (2.5~4.0)	3.9 (3.3~4.5)	<0.005
AST 最高値 (U/L)	52 (31~219)	38 (24~440)	NS
ALT 最高値 (U/L)	28 (9~57)	26 (9~580)	NS
LDH 最高値 (U/L)	370 (329~890)	271 (132~512)	<0.02
CK 最高値 (U/L)	91 (65~254)	73 (36~165)	NS
FDP 最高値 (μg/mL)	4.8 (3.2~10.8)	3.1 (0~15.1)	NS
D ダイマー最高値 (μg/mL)	2.2 (2.1~6.6)	1.0 (0.6~13.7)	NS
CRP 最高値 (mg/dL)	0.80 (0.03~2.14)	0.26 (0.01~7.08)	NS
プロカルシトニン最高値 (ng/mL)	0.30 (0.13~0.85)	0.15 (0.07~8.21)	NS
フェリチン最高値 (ng/mL)	1,924 (794~33,632)	321 (83~3,139)	<0.005
尿中 β ₂ ミクログロブリン最高値 (μg/L)	9,094 (679~31,782)	912 (4~24,624)	<0.05

NS : not statistically significance, 統計学的な有意差なし

表3 HPeV-3 群に認められた臨床症状・身体所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	症例数 (%)
哺乳不良	◎	◎	◎	◎	◎	◎	-	6 (86)
傾眠傾向	◎	-	-	◎	◎	-	-	3 (43)
頻脈	◎	△	◎	◎	◎	◎	-	6 (86)
網状チアノーゼ	◎	-	-	◎	◎	◎	-	4 (57)
多呼吸・SpO ₂ 低下	◎	△	△	◎	△	△	-	6 (86)
呻吟	◎	-	◎	△	△	△	-	5 (71)
腹部膨満	◎	△	△	△	△	△	-	6 (86)
臍突出	◎	△	-	△	△	△	-	5 (71)
無呼吸	△	-	-	△	-	-	-	2 (29)
徐脈	△	-	-	-	-	-	-	1 (14)
掌蹠紅斑	△	△	-	△	△	-	△	5 (71)

◎ 初診時に認めた所見 △ 入院後に出現した所見 - 認めなかった所見

を4例(57%)で認めた。HPeV-3感染症に特徴的とされている腹部膨満や臍突出(図1a)を初診時から認めたのは1例のみであり、5例は入院後に出現した。

また呻吟を5例(71%)で認めた。第3~4病日に解熱し、それに前後して5例(71%)で掌蹠紅斑が出現した(図1b, c)。2例(29%)でSpO₂



図 1 HPeV-3 感染症に特徴的な症状

a. 臍突出を伴う腹部膨満, b. 手掌の紅斑, c. 足底の紅斑

が60%台まで下がる無呼吸発作を認め、1例(14%)で心拍数60bpmが1分程度持続する徐脈を繰り返し認めた。

一方、対照群の主訴は、発熱に加えて咳・鼻汁が15例(75%)と多く、哺乳不良を10例(50%)、多呼吸を5例(25%)、網状チアノーゼを2例(10%)で認めた。HPeV-3感染症に特徴的な臍突出を伴う腹部膨満や掌蹠紅斑は、対照群では出現しなかった。

次に、検査結果の比較を行った(図2)。HPeV-3群は対照群よりも入院時の白血球数(中央値 5,710 / μ L vs. 9,860 / μ L; $p < 0.005$)と血小板数(中央値 33.3 万 / μ L vs. 43.5 万 / μ L; $p < 0.01$)が有意に少なく、入院中の最低値で比較しても白血球数(中央値 5,400 / μ L vs. 9,025 / μ L; $p < 0.002$)、血小板数(中央値 25.4 万 / μ L vs. 40.5 万 / μ L; $p < 0.001$)ともに HPeV-3 群で有意に少なかった。Albの最低値は HPeV-3 群が対照群よりも有意に低く(中央値 2.9 g/dL vs. 3.9 g/dL; $p < 0.005$)、また LDH(中央値 370 U/L vs. 271 U/L; $p < 0.02$)、フェリチ

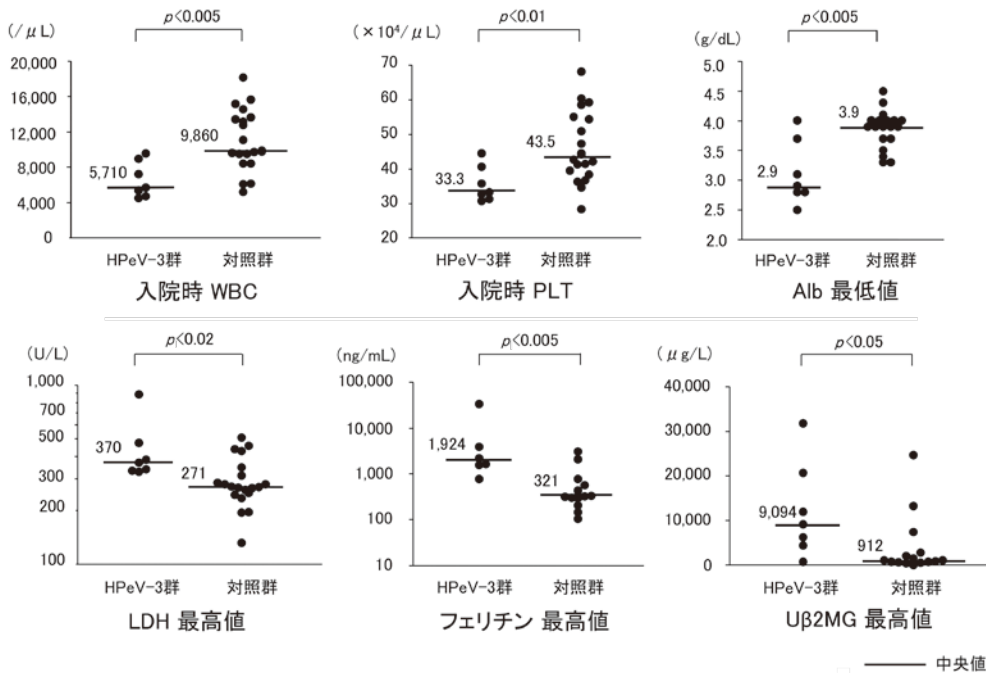


図 2 HPeV-3 群と対照群での検査所見

HPeV-3-PCR で陽性となった7例を HPeV-3 群とし、その他の生後90日未満の発熱22例から細菌感染症2例を除いた20例を対照群とした。

ン(中央値 1,924 ng/mL vs. 321 ng/mL; $p < 0.005$), $U\beta_2MG$ (中央値 9,094 $\mu g/L$ vs. 912 $\mu g/L$; $p < 0.05$)の最高値は HPeV-3 群で有意に高かった。

一方, AST, ALT, CK, FDP, D ダイマー, CRP, プロカルシトニン は HPeV-3 群で高値にならず, 対照群と比較しても有意差はなかった。

III. 考 察

本研究の HPeV-3 群の多くは, 初診時に高熱と敗血症様症状を呈し, HPeV-3 感染症に特徴的な腹部膨満, 臍突出, 掌蹠紅斑などの症状は入院した後に出現した。したがって初診時に HPeV-3 感染症と, EV などの全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) (表 4)⁸⁾ を引き起こす他のウイルス血症や重症細菌感染症を区別することは困難である。HPeV-3 の流行時期に生後 90 日未満の発熱を診療する際には, これらの特徴的な症状が出現しないか経過を追う必要がある。また, 本研究の HPeV-3 群に集中治療を要した例はなかったが, 新生児・早期乳児における HPeV-3 感染症は重篤化する可能性があり, 本邦でも新生児脳症の報告⁹⁾や血球貪食リンパ組織球症と類似した病態を呈した報告¹⁰⁾がある。また岸部らは, 生後 3 か月未満の HPeV 感染症の 26% に昇圧剤投与や人工呼吸管理などの集中治療を要したと報告しており¹¹⁾, 重篤化する徴候がないか注意すべきである。

血液検査については, 一般的に HPeV-3 感染症に特異的な所見はないとされている。しかし Hara らは, 生後 3 か月未満の HPeV-3 感染症と, EV 感染症, RSV 感染症を比較し, 白血球数, 血小板数が少なく, フェリチン, LDH が高値となる傾向があったと報告している¹²⁾。横田らも生後 3 か月未満の HPeV-3 感染症 9 例について, 白血球数, 血小板数の減少, フェリチン, LDH の高値に加え, FDP, D ダイマー, AST, $U\beta_2MG$ も高値であったと述べている。またその中の 1 例についてサイトカイン・プロファイルを行い, IL-6, IFN γ , IL-10, IL-17 が高値であったことから, これらの血液所見は炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の破綻と組織・細胞傷害を反映していると結論づけている¹³⁾。本研究でも HPeV-3 群は対照

表 4 小児における SIRS の定義

年齢	心拍数 (bpm)	呼吸数 (/min)	白血球数 ($\times 10^3/\mu L$)
日齢 0~7	>180 または <100	>50	>34
日齢 7~1 か月	>180 または <100	>40	>19.5 または <5
1 か月~1 歳	>180 または <100	>34	>17.5 または <5
2~5 歳	>140	>22	>15.5 または <6
6~12 歳	>130	>18	>13.5 または <4.5
13~18 歳	>110	>14	>11 または <4.5

上記 3 項目 + 体温異常 (>38.5°C または <36°C) の 4 項目のうち, 少なくとも体温異常か白血球値異常のいずれかを含む 2 項目以上が該当する場合 (文献 8 から引用)

群に比べ, 白血球数と血小板数は有意に少なく, Alb は有意に低く, LDH, フェリチン, $U\beta_2MG$ は有意に高くなっており, 横田らの考察と矛盾しない結果となった。一方で FDP, D ダイマー, AST では有意差を認めなかった。HPeV-3 群から SIRS の基準を満たさなかった症例 7 を除き, 症例 1~6 と対照群で比較しても有意差は出なかった。したがって本研究の HPeV-3 群は FDP, D ダイマー, AST が高値となるほどの重症度ではなかったと推察され, それでも有意差を認めたフェリチン, $U\beta_2MG$ は HPeV-3 感染症と他疾患との鑑別に有用であると考えられた。また, 白血球数, 血小板数は入院時から有意に減少していた。血算は多くの施設で緊急検査が可能であり, 流行状況を把握していれば, 初診時に HPeV-3 感染症を疑うきっかけになる。

本研究の HPeV-3 群は, 最終的に後遺症なく治癒したが, 急性期には敗血症様症状を呈しており, 重篤化の可能性を念頭において診療を行った。新生児・早期乳児の敗血症様症状を伴う発熱の原因を推定し, 今後の経過を予測するには, 検査所見におけるこれらの特徴を知っておくことが重要である。特にフェリチンと $U\beta_2MG$ の高値を認めた場合, 国内の流行状況を踏まえて, HPeV-3 感染症を鑑別にあげる必要がある。

おわりに

2016 年夏季に HPeV-3 感染症の流行が確認され, 当院でも生後 90 日未満の HPeV-3 感染症を 7 例経験した。受診時は高熱, 頻脈, 網状チアノー

ぜ、多呼吸といった敗血症様症状を呈しており、HPEV-3 感染症に特徴的な腹部膨満、臍突出、掌蹠紅斑といった症状は経過中に出現した。検査では白血球数、血小板数の減少、Alb の低値、LDH、フェリチン、Uβ₂MG の高値を認めた。新生児・早期乳児の発熱において、これらの臨床症状・検査所見は HPEV-3 感染症の鑑別に有用である。

謝辞: ウイルス分離、RT-PCR を実施していただいた山形県衛生研究所の水田克巳先生に深謝いたします。

なお、本研究の要旨は、第 104 回日本小児科学会山形地方会（2016 年、山形）で報告した。

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。

文 献

- 1) 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
- 2) 相澤悠太, 他 : ヒトパレコウイルス感染症 論壇. *日本小児科医会会報* 51 : 119-122, 2016
- 3) 国立感染症研究所 : “月別パレコウイルス分離・検出報告数, 2005 年 1 月～2016 年 11 月 (2016 年 12 月 8 日現在報告数)”. 病原微生物検出情報. http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/parecho/160817/parecho1_161208.gif (参照 2016/12/17).
- 4) 齋藤昭彦 : 小児の新興感染症—新生児, 早期乳児におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症を中心に—. *小児科臨床* 68 : 2679-2685, 2015
- 5) Mizuta K, et al : Analysis of Monthly Isolation of Respiratory Viruses from Children by Cell Culture Using a Microplate Method: a Two-Year Study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis* 61 : 196-201, 2008
- 6) Mizuta K, et al : Epidemic Myalgia in Adults Associated with Human Parechovirus Type 3 Infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis* 11 : 1787-1793, 2012
- 7) Ito K, et al : Detection of human parechoviruses from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J Clin Microbiol* 48 : 2683-2688, 2010
- 8) Goldstein B, et al : International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 : 2-8, 2005
- 9) 沖本聡志, 他 : パレコウイルス 3 型による新生児脳症. *日本小児科学会雑誌* 112 : 1398-1402, 2008
- 10) Yuzurihara S, et al : Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother* 19 : 144-148, 2013
- 11) 岸部 峻, 他 : 多施設における 34 症例のヒトパレコウイルス入院症例臨床像の検討. *小児感染免疫* 27 : 257-264, 2015
- 12) Hara S, et al : Hyperferritinemia in neonatal and infantile human parechovirus-3 infection in comparison with other infectious diseases. *J Infect Chemother* 20 : 15-19, 2014
- 13) 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. *日本小児科学会雑誌* 116 : 676-686, 2012

Clinical characteristics of human parechovirus-3 infection in seven neonates and infants

Shoko MATSU-UCHI¹⁾, Akiko ABE¹⁾, Takashi DAITSU¹⁾, Shoko MAEDA¹⁾, Yukitoshi SHIMIZU¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Yamagata City Hospital Saiseikan*

Human parechovirus-3 (HPeV-3) is a causative pathogen that sometimes develops sepsis-like febrile diseases with severe signs and symptoms among neonates and infants. This study retrospectively investigated the clinical characteristics or laboratory data that could be useful for distinguishing between febrile patients with HPeV-3 infection and those with other febrile diseases. Twenty seven febrile patients comprising 7 with HPeV-3 infection (HPeV-3 group) and 20 with other febrile diseases (control) were enrolled for this study. They were aged less than 90 days-old and admitted to Yamagata City Hospital, Saiseikan from August to October 2016. Sepsis-like symptoms among the HPeV-3 group, included tachycardia, reticular cyanosis or tachypnea, as seen in 6 patients; while transient navel protrusion associated with abdominal distention, grunting or palmar and plantar redness in accordance with decline of fever were observed in 5 patients. Peripheral white blood cells, platelet counts, and serum albumin were significantly lower in the HPeV-3 group than the control (5,710/ μ L vs. 9,860/ μ L; 333,000/ μ L vs. 435,000/ μ L; 2.9 g/dL vs. 3.9 g/dL, respectively). Lactate dehydrogenase, ferritin, and urine beta-2-microglobulin were significantly higher in HPeV-3 group than the control (370 U/L vs. 271 U/L; 1,924 ng/mL vs. 321 ng/mL; 9,094 μ g/L vs. 912 μ g/L). The data in this study suggested that these clinical findings could be useful for diagnosing for HPeV-3 infection.

Key words: human parechovirus-3, neonates and infants, sepsis-like symptoms, ferritin, urine beta-2-microglobulin

(受付：2017年4月10日，受理：2018年1月31日)

* * *