

## 原著

# 特発性腸重積症 314 例のウイルス学的検討 — 乳児におけるパレコウイルス関与の可能性

松原千春<sup>1)</sup> 佐藤友紀<sup>2)</sup> 下 藪 広 行<sup>2)</sup> 松原啓太<sup>2)</sup>

**要旨** 腸重積症は小児において腸閉塞を引き起こす代表的な疾患である。現段階では特発性腸重積症の原因は明らかにされていないが、以前より腸重積症発症と先行感染との関連が示唆されている。これを受けて今回われわれは、当院で腸重積症と診断された患者の便検体におけるウイルス学的検討を行った。ウイルスの検出は細胞培養、polymerase chain reaction (PCR), reverse transcription (RT)-PCR, enzyme immunoassay (EIA), 電子顕微鏡検査を用いて行った。解析対象は、2009年から2015年の過去6年間における腸重積症315例のうち、ウイルスが単独で検出された144症例とした。144症例のうちパレコウイルスの検出率は1歳以上で6.1%であったが、1歳未満では28.9%を占めており、1歳未満の乳児における特発性腸重積症の発症にはパレコウイルスの関与が示唆された。

## I. 背 景

腸重積症は主に2歳未満の乳幼児に多く発症し、口側腸管が肛門側腸管に引き込まれることにより、腸管の循環障害を伴う絞扼性イレウスを引き起こす代表的疾患である<sup>1,2)</sup>。器質的病変をもたない特発性腸重積症では、先行感染による回腸リンパ濾胞の肥厚や腸間膜リンパ節腫脹が先進部になり腸重積症を発症すると考えられている<sup>3)</sup>。過去の疫学研究では発症頻度は地域ごとに、あるいは年次ごとに報告に差があるが、多くの報告でアデノウイルスと腸重積症発症との因果関係が示唆されている<sup>4)</sup>。

パレコウイルスは1999年にピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類されていたエコーウイルス22型およびエコーウイルス23型からパレコウイルス属として独立し、パレコウイルス1型および2型と改名されたため<sup>5)</sup>、現段階では腸重積症との関連については十分検討されていない。

今回われわれは、パレコウイルスを含む先行感染と腸重積症との関連性を検討することを目的に、広島市でパレコウイルスの分離・同定が可能となった2008年以降に当院に入院した腸重積症患者の便のウイルス学的検討を行った。

## II. 方 法

2009年1月1日から2015年12月31日の過去6年間に広島県広島市立舟入市民病院に入院した腸重積症315例を調査対象とした。腸重積症の診断は、臨床症状、病歴、身体所見、血液検査、腹部超音波検査の結果をもとにして透視下でのガストログラフィン高圧浣腸所見で確定した。

方法は横断研究で、診療録を用いて後方視的に行った。採取された検体(スワブを用いた直腸便)における細菌検索は当院の細菌検査室で便培養を行い、ウイルス検索は広島市衛生研究所に依頼し、細胞培養、polymerase chain reaction (PCR)、

**Key words** : パレコウイルス, アデノウイルス, 乳児, 腸重積症

1) 広島市立広島市民病院新生児科 2) 広島市立舟入市民病院小児科

連絡先: 松原千春 〒730-8518 広島市中区基町7-33 広島市立広島市民病院新生児科

reverse transcription (RT)-PCR, enzyme immunoassay (EIA), 電子顕微鏡検査を用いて行い、これらのうちいずれかの検査で検出された結果を用いた。

当院で腸重積症と診断され整復を行った調査対象 315 例のうち、病的先進部を有した 1 例を除いた特発性腸重積症に対し微生物学的調査を行った。ウイルスまたは細菌が検出されなかった 76 例と、検体が得られなかった 64 例を除いた 174 例のうち、ウイルスが単独で検出された 144 例を解析対象とし (図 1)、年齢、性別、症状をウイルスごとに比較した。

本調査はヘルシンキ宣言に基づいて行われた。

また、本調査は広島市立舟入市民病院倫理審査委員会 294 より承認され、便の検体は医師による十分な説明のもとに患者の保護者の同意を得て採取した。

統計的分析は Microsoft Office Excel 2016 for windows<sup>®</sup> を用いた  $\chi^2$  検定により行い、p 値 < 0.05 を統計的に有意とみなしている。

### III. 結 果

調査対象とした腸重積症 315 例の性別症例数は、男性 205 例、女性 110 例で男女比は 1.86 : 1 であった。年齢別症例数では 6 か月未満が 14 例 (4.4%) で、6 か月以上 1 歳未満の乳児が 82 例 (26.0%) で最も多く、1 歳以上 2 歳未満が 80 例 (25.4%)、2 歳以上 3 歳未満が 69 例 (21.9%)、3 歳以上 4 歳未満が 36 例 (11.4%)、4 歳以上 5 歳未満が 19 例 (6.0%)、5 歳以上が 15 例 (4.8%) であった。2 歳未満の症例は 176 例で全体の 55.9% を占めており、最年少は 3 か月 21 日、最年長は 8 歳であった。

ウイルス検出率は全体で 65.2% (163/250 例) (図 1) であり、年齢別では 1 歳未満で 67.2%、1 歳以上 2 歳未満で 67.9%、2 歳以上で 63.5% と、年齢別での検出率の差は認めなかった。

ウイルスが単独で検出された例 (解析対象) の検出ウイルスとその型について年齢別に表に示す。アデノウイルスが 98 例と解析対象全体の 68.1% を占め、検出された型は 1 型が 22 例、2 型が 28 例、3 型が 13 例、5 型が 14 例、6 型が 1 例、

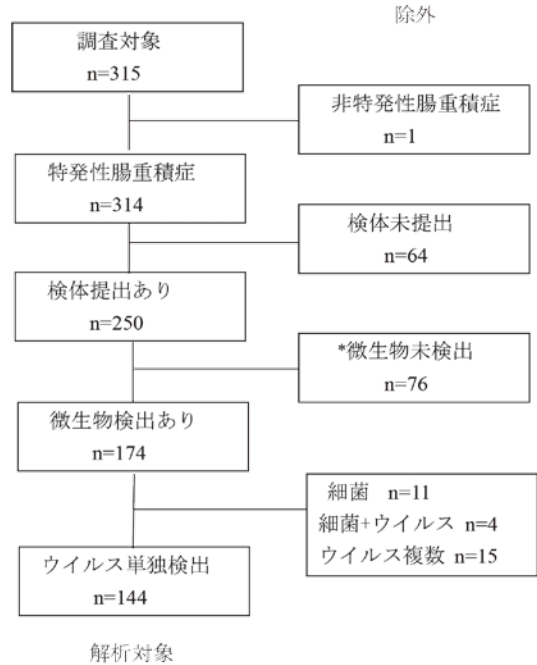


図 1 本研究における組入および除外の流れ

\*: 便培養で有意菌が検出されなかった、かつウイルス学的検査でいずれもウイルスが検出されなかったものを指す。

11 型が 1 例、31 型が 14 例、41 型が 4 例、56 型が 1 例であった。

次に多く検出されたパレコウイルスは 19 例で解析対象全体の 13.2% を占めており、検出された型は 1 型が 16 例、6 型が 1 例、型不明が 2 例であった。

ほかにサポウイルスが 6 例、ノロウイルスが 5 例、ロタウイルスが 3 例、エコーウイルスが 3 例、ポリオウイルスが 6 例、アストロウイルス、小型球形ウイルス (SRSV)、ライノウイルス、レオウイルスがそれぞれ 1 例ずつであった。ロタウイルスが検出された例では、すべてロタワクチンを接種していなかった。また、ポリオウイルスが検出された全例が経口ポリオワクチン接種が行われていた時期の症例であり、すべて経口ポリオワクチン接種後の症例であった。

年齢別の検出ウイルスを図 2 に示す。検出されたウイルス全体におけるアデノウイルスの検出率は 1 歳未満で 48.9%、1 歳以上 2 歳未満で 71.1%、2 歳以上で 80.3% であり、年長児ほど検出率が高い

表 検出ウイルスの年齢別症例数

	1歳未満	1歳以上2歳未満	2歳以上	合計
adenovirus Type 1	5	6	11	22
Type 2	7	7	14	28
Type 3	0	4	9	13
Type 5	5	2	7	14
Type 6	0	1	0	1
Type 11	0	0	1	1
Type 31	4	5	5	14
Type 41	1	1	2	4
Type 56	0	1	0	1
echovirus	1	2	0	3
parechovirus Type 1	11	1	4	16
Type 6	0	1	0	1
parechovirus (分類不明)	2	0	0	2
rhinovirus	1	0	0	1
rotavirus A	2	1	0	3
sapovirus	0	3	3	6
norovirus	0	1	4	5
poliovirus Type 1	1	0	0	1
Type 2	3	1	0	4
Type 3	1	0	0	1
reovirus	0	0	1	1
astrovirus	1	0	0	1
SRSV	0	1	0	1
total	45	38	61	144

が、一方でパレコウイルスは1歳未満で28.9%、1歳以上2歳未満で5.3%、2歳以上で6.6%と乳児で高い検出率を認めた。アデノウイルスは全年齢層にみられ、最も多くの割合を占めているが、1歳未満の症例ではパレコウイルスの占める割合が1歳以上2歳未満に比べて有意に多かった。

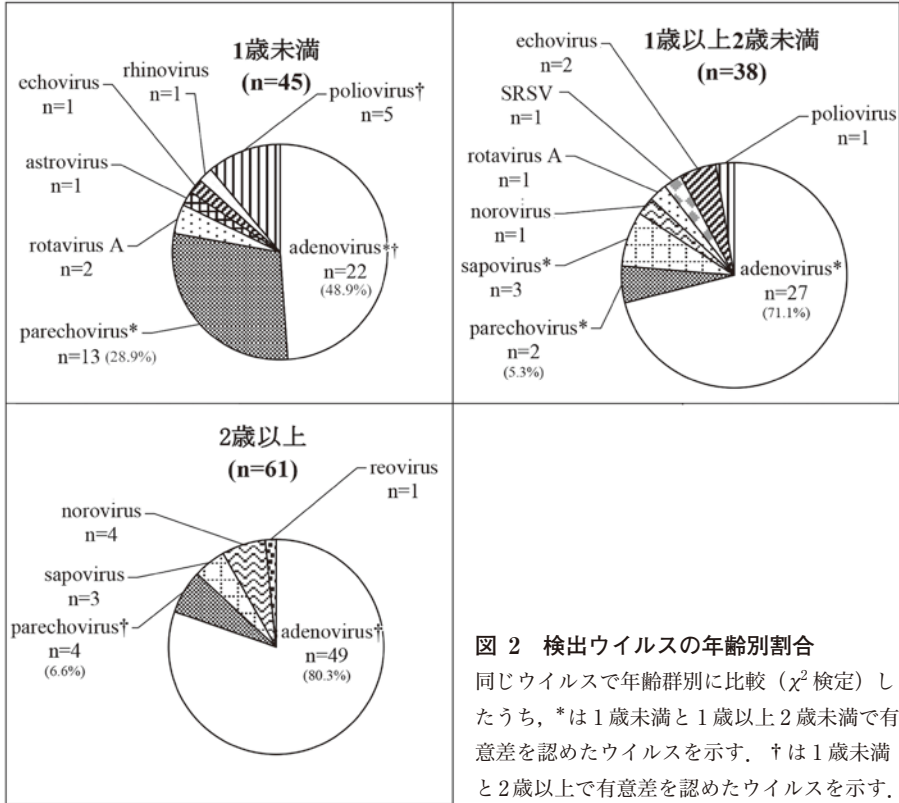
先行感染の症状である発熱、下痢、咳嗽、鼻汁の出現頻度と、腸重積症の主要症状である腹痛、嘔吐、血便、腹部腫瘤、不機嫌、活気不良の出現頻度を検出率の高かったアデノウイルスとパレコウイルスで比較したものを図3に示す。アデノウイルスでは腹痛を69.4%に認め、パレコウイルスでは不機嫌を73.7%に認めた ( $p<0.05$ )。その他の

症状においては有意差を認めなかった。症状のうち両ウイルス間に出現頻度で有意差を認めた腹痛と不機嫌の有症状率を、1歳未満と1歳以上で比較したものを図4に示す。腹痛、不機嫌いずれも1歳未満と1歳以上の年齢別に比較したところ、有症状率に有意差を認めなかった。

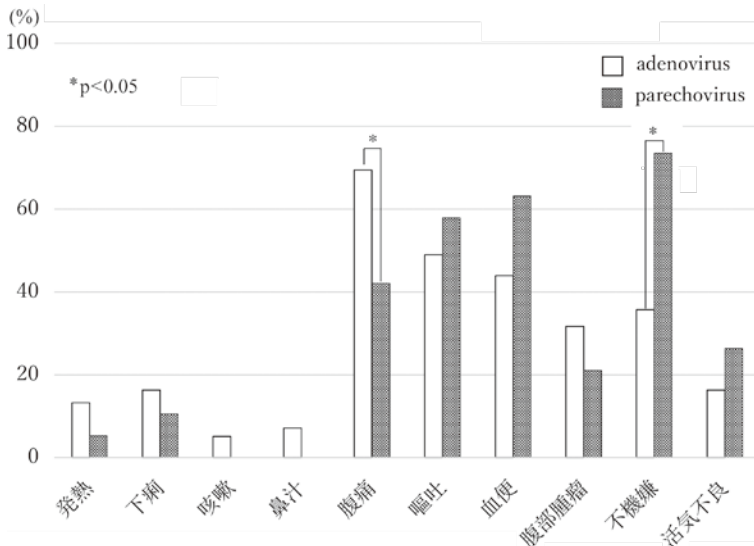
### Ⅲ. 考 察

今回のわれわれが行った5年間144例の腸重積症発症患者の横断研究により、1歳未満の腸重積症発症とパレコウイルス感染との関連性が示唆された。

特発性腸重積症の原因は現段階では明らかに



**図 2 検出ウイルスの年齢別割合**  
 同じウイルスで年齢群別に比較 ( $\chi^2$  検定) したうち、\*は1歳未満と1歳以上2歳未満で有意差を認めたウイルスを示す。†は1歳未満と2歳以上で有意差を認めたウイルスを示す。



**図 3 アデノウイルスとパレコウイルスの症状の比較**

先行感染の症状である発熱、下痢、咳嗽、鼻汁の出現頻度と、腸重積症の主要症状である腹痛、嘔吐、血便、腹部腫瘍、不機嫌、活気不良の出現頻度を検出率の高かったアデノウイルスとパレコウイルスで比較したものである。検定は $\chi^2$  検定を行った。

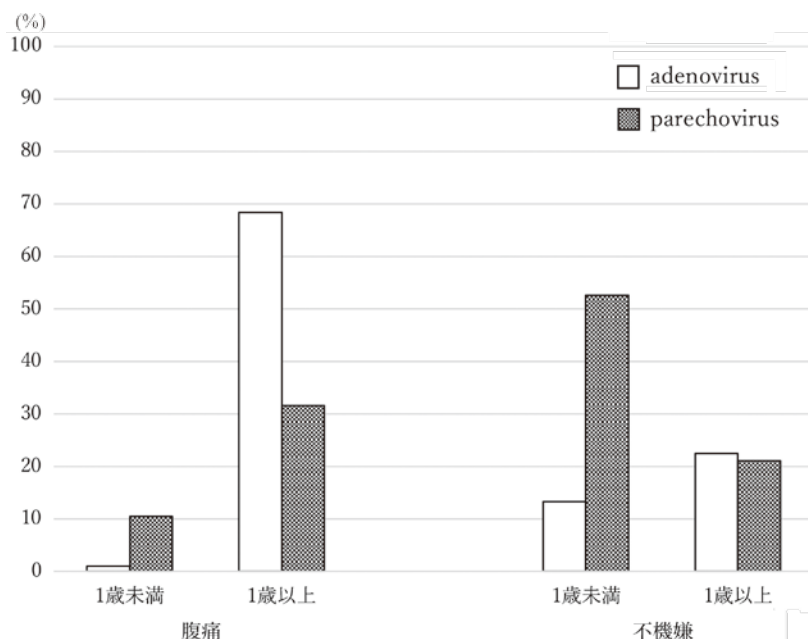


図 4 アデノウイルスとパレコウイルス検出例における腹痛と不機嫌の年齢別にみた有症状率の比較

検定は $\chi^2$ 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意水準としている。

なっていないが、発熱や下痢などの症状が先行する症例が多いことや、開腹例で検索すると先進部にはバイエル板の肥厚が認められ、リンパ組織や便からウイルスなどが検出されることが多いことから、以前よりウイルス感染によるリンパ節腫大が先進部となり腸重積症を発症するとの説が有力であった<sup>2)</sup>。腸重積症を発症した乳幼児の便からは多くのウイルスが検出されており、アデノウイルス、なかでも非腸管型アデノウイルスと特発性腸重積症の発症との関連は以前より指摘されてきた<sup>6-9)</sup>。

Okimotoらの研究では、特発性腸重積症におけるウイルス検出率は全体で78.9%であり、年齢別では1歳未満で65.2%、1歳以上2歳未満で80%、2歳以上で91.3%と徐々に上昇している。そのうちアデノウイルスの検出率は1歳未満で46.7%、1歳以上2歳未満で60.0%、2歳以上で81.0%であり年長児ほど検出率が高かった<sup>4)</sup>。われわれの研究では特発性腸重積症におけるウイルス検出率は全体で65.2%であり、年齢別では1歳未満で67.2%、1歳以上2歳未満で67.9%、2歳以上で63.5%と、

年齢別での検出率の差は認めなかった。検出されたウイルス全体におけるアデノウイルスの検出率は1歳未満で48.9%、1歳以上2歳未満で71.1%、2歳以上で80.3%であり、年長児ほど検出率が高いが、一方でパレコウイルスは1歳未満で28.9%、1歳以上2歳未満で5.3%、2歳以上で6.6%と乳児で高い検出率を認めた。

パレコウイルスは主に小児の胃腸炎や呼吸器疾患患者から検出されるウイルスで、ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される。同科エンテロウイルス属に分類されていたエコーウイルス22型および23型がウイルス学的特徴により1999年にパレコウイルス属として独立し、ヒトパレコウイルス1型および2型と改名された経緯があり、現在までに17種類の血清型/遺伝子型が報告されている<sup>10)</sup>。パレコウイルスは低年齢からの検出例が多く、わが国では1歳以上の抗体保有率が高い<sup>11)</sup>。

一方、アデノウイルスの好発年齢は1～3歳との報告が多く、アデノウイルスとパレコウイルスでは罹患年齢に差がある。過去の報告でも年長児の腸重積症患者の検体からはアデノウイルスの検



出率が高いとする一方でパレコウイルスに関する報告はなく、その理由として、1歳未満に多く検出されたパレコウイルスが近年分離同定されるようになったウイルスであるため、過去の症例では検出されていなかった可能性が考えられる。また、過去の報告では1歳未満の乳児の腸重積症患者の検体からのウイルス検出率が低く、年齢が上がるにつれてウイルスの検出率が高いとの報告がなされているが<sup>4)</sup>、これも同様にパレコウイルスが検出されていなかった可能性が考えられる。その他のウイルスについては今回あまり検出されなかった。ノロウイルスやロタウイルスなどの小児の胃腸炎の原因となるウイルスの検出率も低かった。ロタウイルスについては、1歳未満の乳児における経口ロタウイルスワクチン接種で、第1世代ロタウイルスワクチンと言われるロタシールド<sup>®</sup>と腸重積症発症との因果関係が指摘されており<sup>12)</sup>、その後ロタシールド<sup>®</sup>は中止されたが、現段階では第2世代と言われるロタリックス<sup>®</sup>、ロタテック<sup>®</sup>と腸重積症発症との関連性を示唆する文献は少ない<sup>13)</sup>。少なくとも今回のわれわれの研究では、現時点でロタウイルスと腸重積症の関連性は低いと考えられる。

アデノウイルスとパレコウイルスの症状を比較すると、腹痛と不機嫌に有意差を認めしたが、年齢階級別にみた検討では有意差を認めなかった。この結果は罹患年齢による主訴の変化に起因するものと推測される。つまり、アデノウイルスが検出された群は腹痛を訴えられる年長児が多いが、パレコウイルスが検出された群は腹痛を的確に訴えられない乳児に多いため、腹痛の表現であると思われる不機嫌の頻度が高くなると考えられる。年齢によって表現できる症状に差があることを考慮すると、ウイルス感染よりも年齢要因が症状の差を生じさせていることが示唆される。

今回のわれわれの研究の限界点としては、本研究は横断研究であるため、因果関係についてまでは言及することができなかったこと、また腸重積症患者の年齢別におけるウイルス学的特徴を明らかにすることを目的にしているため、腸重積症患者の検体のみを解析対象としており、健康な小児の検体は対象群として採取していないことがあげ

られる。また、本研究期間において検出可能なパレコウイルスの型は6型までであったため、7型以降は検出できていないという限界点もあげられる。

このように、今回のわれわれの研究により、1歳未満の乳児における特発性腸重積症の発症にはパレコウイルスの関与が示唆された。今後さらなる検討を加え、ウイルス感染と腸重積症発症との関連を明らかにしていきたい。

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) 伊藤泰雄, 他: エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン. へるす出版, 東京, 2011, 7-12
- 2) Fischer TK, et al: Intussusception in early childhood: a cohort study of 1.7 million children. *Pediatrics* 114: 782-785, 2004
- 3) Kombo LA, et al: Intussusception, infection, and immunization: summary of a workshop on rotavirus. *Pediatrics* 108: e37, 2001
- 4) Okimoto S, et al: Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children. *Int J Infect Diseases* 15: e641-645, 2011
- 5) 伊藤 雅, 他: ヒトパレコウイルス感染症. *モダンメディア* 53(12): 1-3, 2007
- 6) Bines JE, et al: Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 149: 452-460, 2006
- 7) Gardner PS, et al: Virus infection and intussusception in childhood. *Br Med J* 2: 221-223, 1962
- 8) Numazaki Y, et al: Adenovirus Infection in Intussusception of Japanese Infants. *Jpn J Microbiol* 17: 87-89, 1973
- 9) Salvaraj G, et al: Molecular epidemiology of Adenovirus isolates from patients diagnosed with intussusception in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol* 44: 3371-3373, 2006
- 10) Böttcher S, et al: Genome Sequence of novel human parechovirus type 17. *Genome Announc* 5: e01649-16, 2017
- 11) Ito M, et al: Detection of human parechoviruses

- from clinical stool samples in Aichi, Japan. J Clin Microbiol 48 : 2683-2688, 2010
- 12) Murphy TV, et al : Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 344 : 564-572, 2001
- 13) Ruiz-Palacios GM, et al : Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. N Engl J Med 354 : 11-22, 2006

**Microbiological study of 314 cases of idiopathic intussusception: possibility of causative parechovirus in infants**

Chiharu MATSUBARA<sup>1)</sup>, Tomoki SATO<sup>2)</sup>, Hiroyuki SHIMOZONO<sup>2)</sup>,  
Keita MATSUBARA<sup>2)</sup>

1) *Division of Neonatal Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital*

Intussusception is the most common disease causing intestinal obstruction in children. Although the cause of idiopathic intussusception is not disclosed at present, intussusception suggests a relationship with preceding infection. This study was aimed to clarify the relationship between the fecal specimen and intussusception patients. Bacteriologic or virological examination was performed using stool specimens from patients diagnosed with intussusception. Identification of bacteria and virus was carried out using stool and cell culture, PCR, RT-PCR, EIA and electron microscopy.

In the results, 315 cases received a diagnosis of intussusception between 2009 and 2015. A single viral pathogen was detected in 144 cases. Although adenovirus accounted for the majority of cases at all ages, parechovirus occupied 28.9% in patients under 1 year old. It was suggested that parechovirus was involved in the development of idiopathic intussusception in infants under 1 year of age.

**Key words:** parechovirus, adenovirus, infants, intussusception

(受付 : 2017 年 8 月 2 日, 受理 : 2018 年 2 月 8 日)

\* \* \*