

## 症例報告

# ウイルス性敗血症を呈した ヒトパレコウイルス 4 型感染症の新生児例

竹下 泰史<sup>1)</sup> 長谷川 菜摘<sup>1)</sup> 福田 和由<sup>1)</sup>

**要旨** ヒトパレコウイルス (HPeV) は、乳幼児において軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の原因となることが知られているが、新生児や早期乳児ではまれに敗血症様症状や中枢神経障害をもたらす致死性となることがある。重症例の多くが HPeV3 型 (HPeV-3) によるものとされており、その他の遺伝子型における重症例の報告は極めて少ない。今回 HPeV4 型 (HPeV-4) によりウイルス性敗血症を呈した新生児例を経験した。症例は生後 11 日目の女児、発熱を主訴に当院を紹介受診した。入院時は発熱以外の症状に乏しく哺乳も良好であり、中枢神経障害を疑う所見も認めていなかった。不明熱として抗菌薬を投与したが反応に乏しくウイルス感染症が示唆された。経過中に白血球増多、血小板減少、逸脱酵素の上昇、著明な FDP/D ダイマーの上昇を認め敗血症様症状を呈したが、ガンマグロブリン投与と支持療法のみで症状は改善した。その後、血清および便から HPeV-4 が検出され HPeV-4 感染症と診断した。極めて少ないながらも HPeV-4 による重症化例も報告されていることから、新生児・早期乳児における重症感染症の原因として HPeV-4 も念頭におく必要がある。

### はじめに

ヒトパレコウイルス (HPeV) はピコル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、現在までに 17 種類の遺伝子型が報告されている<sup>1,2)</sup>。一般的に HPeV は小児において不顕性感染あるいは軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の原因となる。

一方で新生児、生後 3 か月未満の早期乳児に敗血症や髄膜炎などの重症感染症をきたすことも報告されている。重症化例のほとんどが HPeV-3 によるものとされており、その他の遺伝子型による重症化例の報告は極めて少ない。今回 HPeV-4 による

ウイルス性敗血症を呈した新生児例を経験した。

### I. 症 例

**症例**：日齢 11、女児

**主訴**：発熱

**出生歴**：在胎 40 週 3 日、自然経陰分娩、出生体重 3,050g、母体感染症なし、仮死なし

**家族歴**：第 1 子、家族内に明らかな感染症罹患者なし。流行性筋痛症なし

**栄養**：人工乳を主体とした混合栄養

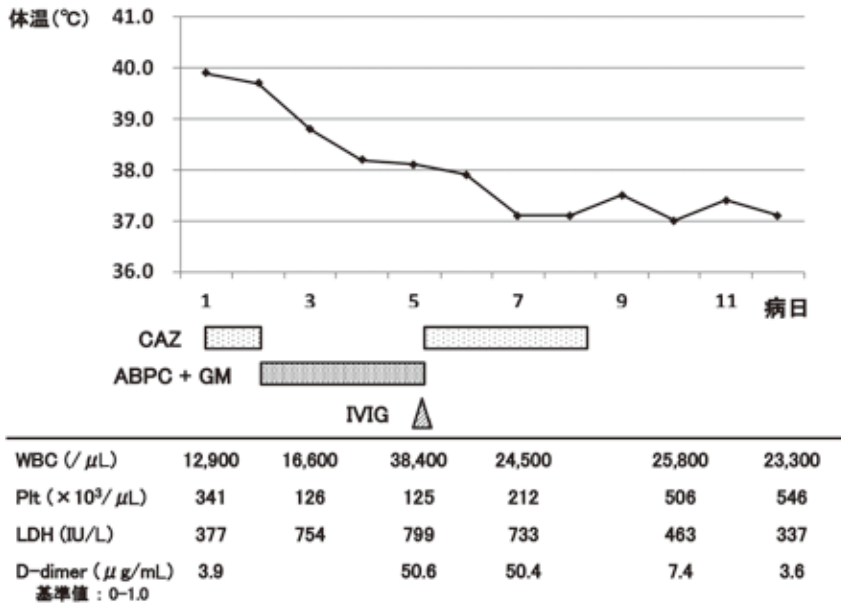
**現病歴**：第 1 病日の未明から体熱感を認めており、哺乳や活気に問題はなかったが出生した産院を受診した。随伴症状は認めていなかったが、新

**Key words**：ヒトパレコウイルス 4 型、敗血症、新生児

1) 済生会中和病院小児科

連絡先：竹下泰史 〒633-0054 桜井市大字阿部 323

済生会中和病院小児科



CAZ:ceftazidime, ABPC:ampicillin, GM:gentamicin, IVIG:静注用ガンマグロブリン

図 臨床経過

生児発熱として同日に当院を紹介受診した。

**入院時現症：**体重 3,178g, 体温 39.3°C, 心拍数 152 回/分, 呼吸数 32 回/分, 血圧 76/42mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 大泉門の膨隆なし, 咽頭発赤なし, 頸部リンパ節は触知せず, 肺音は清, 心音は整, 心雑音は認めず, 腹部は平坦・軟で肝脾腫なし, 発疹は認めず。

**入院時検査所見：**血液検査で白血球数 12,900/μL, CRP 3.82mg/dL と軽度の上昇を認めた。AST 33 IU/L, LDH 377 IU/L と逸脱酵素の上昇はなかった。尿検査で 50 ~ 99/HPF と膿尿を認めたが, カテーテル採取による尿培養は陰性であった。髄液検査では異常を認めなかった (有核細胞 0/3 μL, 蛋白 54mg/dL, 糖 50mg/dL)。血液, 髄液培養はいずれも陰性であった。胸腹部単純 X 線検査, 腹部超音波検査では有意な所見はみられなかった。

**入院経過 (図)：**入院時検査で膿尿を認めたことから上部尿路感染症を疑い, 第 1 病日から ceftazidime (CAZ) を開始した。CAZ 開始後 24 時間以上が経過した時点でも解熱傾向になく, 第 2 病日に抗菌薬を ampicillin (ABPC), gentamicin (GM)

に変更した。その後もピークは低下したものの発熱は持続した。第 3 病日には白血球数 16,600/μL, CRP 2.88mg/dL と炎症反応の悪化は認めていなかったが, 血小板減少 (126×10<sup>3</sup>/μL: 第 1 病日は 341×10<sup>3</sup>/μL) および AST 57IU/L, LDH 754IU/L と逸脱酵素の上昇を認めた。哺乳や活気など全身状態が良好であったため ABPC, GM を続行し経過観察とした。第 5 病日には表に示す通り, 著明な白血球増多と FDP/D ダイマーの上昇を認めており, 依然として逸脱酵素の上昇や血小板減少も続いた。白血球分画では 75% がリンパ球であり, リンパ球分画においても大きな偏りは認められなかった。ウイルス学的検索を行ったが抗体価からは CMV, EBV, HSV 感染は否定的であり, HSV に関しては血清での PCR も陰性であった。新生児ウイルス性敗血症の診断でガンマグロブリン投与 (1g/kg) を併用し解熱した。後日, 血清および便から HPeV-4 が検出され, HPeV-4 感染症と診断した。髄液からは HPeV-4 は検出されなかった。HPeV-4 の検出方法としては, VP3/VP1 領域を標的とした Harvala ら<sup>3)</sup>のプライマーを用いて RT-Nested PCR を実施し, 増幅産物のダイ

表 検査所見 (第5病日)

【末梢血】		【生化学】		【凝固線溶】	
WBC	38,400 / $\mu$ L	TP	5.5 g/dL	PT-INR	0.99
Neut	24.0 %	AST	71 IU/L	APTT	41.8 sec
Lym	75.0 %	ALT	18 IU/L	Fbg	255 mg/dL
Mono	1.0 %	LDH	799 IU/L	D ダイマー	50.6 $\mu$ g/mL
RBC	3.78 $\times$ 10 <sup>6</sup> / $\mu$ L	AMY	3 IU/L	FDP	49.7 $\mu$ g/mL
Hb	12.9 g/dL	T-Bil	1.3 mg/dL		
PLT	125 $\times$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	CK	90 IU/L		
		T-cho	170 mg/dL	<b>【ウイルス学的検査】</b>	
		TG	187 mg/dL	CMV IgM	0.27 (-)
<b>【リンパ球分画】</b>		BUN	5.3 mg/dL	CMV IgG	12.5 (+)
T 細胞	63 %	CRE	0.37 mg/dL	EBV EA-IgG	0.7 ( $\pm$ )
CD4	37.0 %	Na	137 mEq/L	EBV VCA-IgM	0.0 (-)
CD8	22.3 %	K	5.1 mEq/L	EBV VCA-IgG	4.9 (+)
B 細胞	28 %	Cl	106 mg/dL	EBV EBNA-IgG	4.0 (+)
		CRP	1.88 mg/dL	HSV IgM	0.20 (-)
		ferritin	931 ng/dL	HSV IgG	<2.0 (-)
		IgG	1,129 mg/dL	HSV-PCR	陰性
		IgM	29 mg/dL		

レクトシーケンスを行った後に、BLAST 解析で遺伝子型を決定した<sup>4)</sup>。

## II. 考 察

国立感染症研究所の website における病原微生物検出情報 (IASR) によると、HPeV は夏季に検出数が増加し、HPeV-1 は毎年検出されているが、HPeV-3 は 2006 年以降 2, 3 年毎に流行を繰り返すという特徴がある。IASR では 1 型から 3 型までの遺伝子型のみが報告されているため、その他の遺伝子型の分離頻度は不明である。当該県である奈良県においても HPeV の検出状況が報告されており<sup>4)</sup>、IASR と同様の傾向で夏季を中心として HPeV-1, HPeV-3, HPeV-6 の順に分離頻度が高くなっている。

一方、欧米では HPeV-1 の分離頻度が最も高く、次いで HPeV-3, HPeV-4, HPeV-6 の順になっており<sup>1,5)</sup>、日本に比して HPeV-4 の報告が多い。自験例は日本では比較的報告数の少ない HPeV-4 であり、夏季 (2017 年 9 月上旬) に発症した症例であった。

HPeV 感染症の臨床像としては、一般的に軽症

の胃腸炎や呼吸器感染症を呈する。一方で、新生児や早期乳児において HPeV-3 による敗血症様症状や中枢神経障害などの重症感染症が各国から多数報告されている<sup>5-8)</sup>。HPeV-3 以外の遺伝子型での重症化例は極めて少ないが、HPeV-1 感染による心筋炎<sup>9)</sup>や HPeV-6 感染による Reye 症候群<sup>10)</sup>などの報告例も存在する。自験例で検出された HPeV-4 による重症例としては、現在までに世界で数例のみしか報告はない<sup>11-14)</sup>。それらの症例は発熱、高度頻脈、易刺激性、網状チアノーゼ、斑点状発疹といった臨床症状を有するか、あるいは髄液からのウイルス検出によって敗血症様症候群と診断されている。自験例は全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) の定義を満たし、かつ血小板減少、逸脱酵素の上昇、FDP/D ダイマーの著明な上昇を伴っていた点から“新生児ウイルス性敗血症”と診断している。しかしながら、経過を通して発熱以外の臨床症状に乏しく全身状態も良好であった点は既報とは異なっており、血管内皮障害はあるものの循環障害や呼吸障害などの臓器障害がない点からは重症敗血症ではなかったと考えられる。

HPeV 感染症において特異的な検査所見はない。前述の HPeV-4 による敗血症様症候群の報告では検査値について詳細を報告したものはなく、白血球減少が数例に認められているのみである<sup>11-13)</sup>。自験例のように血小板減少、逸脱酵素の上昇、血清フェリチン高値や凝固線溶系異常などは HPeV-3 の重症化例でのみ報告されており<sup>15,16)</sup>、HPeV-4 重症化例での報告はない。白血球は正常範囲内あるいは低下することが多いとされているが、自験例ではこれまでの報告ではみられない程度の著明な白血球増多を示した点は異なる。表に示すように、白血球分画では75%とリンパ球の比率が高かったが、リンパ球サブセット解析では T/B 細胞比率や CD4/CD8 比率における大きな偏りは認めていなかった。白血球増多がこの患児特有の免疫反応であるのか、HPeV-4 感染に伴うその他の要因が存在するかについては不明である。

HPeV-3 が年長児に感染すると、他の遺伝子型同様に胃腸炎症状、呼吸器症状、発疹症、インフルエンザ様症状などの症状を呈し、成人では流行性筋痛症の原因となることも知られている<sup>10,17)</sup>。

一方で、新生児や3か月未満の早期乳児では、敗血症や髄膜炎などの重症感染症をきたすとされているが、その機序に関してはいまだ明らかにされていない。Aizawa らは、HPeV-3 重症化には母体からの移行抗体の有無が関与している可能性を報告している<sup>18)</sup>。これまでに HPeV-4 の中和抗体についてのまとまった報告はないが、中山ら<sup>14)</sup>が HPeV-4 による敗血症様症候群を呈した報告の中で、発症時に測定感度以下であった中和抗体価が発症3か月後に上昇しており、HPeV-3 感染症と同様の中和抗体価低値が発症に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

今回は治療の一環としてガンマグロブリン製剤の投与を行っている。HPeV 感染症において特異的な治療は存在しないが、感染の成立に中和抗体が関与していることを考慮するとガンマグロブリンがウイルス制御に影響を及ぼした可能性はある。また、HPeV-4 重症化例の既報では発熱期間が24～96時間<sup>13,14)</sup>であり、自験例では38°C以上の発熱が少なくとも6日間(144時間)は続いていた。診断基準は満たさないが血球貪食リンパ組織球症

に類似した免疫状態も考えられ、ガンマグロブリンが免疫反応の制御に寄与した可能性もある。

HPeV-3 感染症が重症化する仮説の一つとしては、RGD モチーフ構造の関与が指摘されている。HPeV は細胞接着因子である RGD モチーフ構造を有しているが、HPeV-3 のみその構造が確認されていない<sup>6)</sup>。感染様式や感染細胞の認識の違いが生じることから重症化への関与が指摘されているが、自験例や前述の症例のように RGD モチーフを有する HPeV-4 による新生児・早期乳児の敗血症様症状の報告もわずかながら存在する。

新生児・早期乳児における重症感染症の原因として HPeV-4 も念頭におく必要があると考えられ、今後同様の症例が集積されることによって HPeV 感染症重症化の機序が解明されることを期待する。

**謝辞：**HPeV-4 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。

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。

本症例を誌面報告するにあたり保護者からの同意は口頭で得られています。

## 文 献

- 1) Esposito S, et al: Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol* 60 : 84-89, 2014
- 2) Chuchaona W, et al : Detection and characterization of a novel human parechovirus genotype in Thailand. *Infect Genet Evol* 31 : 300-304, 2015
- 3) Harvala H, et al : Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J Clin Microbiol* 46 : 3446-3453, 2008
- 4) 稲田真知, 他 : 奈良県におけるヒトパレコウイルスの検出状況. *臨床とウイルス* 44 : 277-284, 2017
- 5) Harvala H, et al : Human parechoviruses: biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol* 45 : 1-9, 2009
- 6) Ito M, et al : Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 85 : 391-398, 2004

- 7) Wolthers KC, et al : Human parechoviruses as an important viral cause of sepsis-like illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis* 47 : 358-363, 2008
- 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—, *臨床とウイルス* 43 : 206-212, 2015
- 9) Wildenbeest JG, et al : Successful IVIG treatment of human parechovirus-associated dilated cardiomyopathy in an infant. *Pediatrics* 132 : 243-247, 2013
- 10) Watanabe K, et al : Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* 13 : 889-895, 2007
- 11) Jaaskelainen AJ, et al : First two cases of neonatal human parechovirus 4 infection with manifestation of suspected sepsis, Finland. *J Clin Virol* 58 : 328-330, 2013
- 12) Kolehmainen P, et al : Human parechovirus type 3 and 4 associated with severe infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 33 : 1109-1113, 2014
- 13) Jeziorski E, et al : Relevance of human parechovirus detection in cerebrospinal fluid samples from young infants with sepsis-like illness. *J Clin Lab Anal* 29 : 112-115, 2015
- 14) 中山有美, 他 : 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. *小児感染免疫* 29 : 259-262, 2017
- 15) 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—横浜市で見られた小流行からの考察—, *日本小児科学会雑誌* 116 : 679-686, 2012
- 16) 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
- 17) Harvala H, et al : Specific association of human parechovirus type 3 with sepsis and fever in young infants, as identified by direct typing of cerebrospinal fluid samples. *J Infect Dis* 199 : 1753-1760, 2009
- 18) Aizawa Y, et al : Role of maternal antibodies in infants with severe diseases related to human parechovirus type 3. *Emerg Infect Dis* 21 : 1966-1972, 2015

#### A case of human parechovirus type 4 infection in a neonate with viral sepsis

Yasufumi TAKESHITA<sup>1)</sup>, Natsumi HASEGAWA<sup>1)</sup>, Kazuyoshi FUKUDA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Saiseikai-Chuwa Hospital*

Human parechoviruses (HPeVs) mainly cause mild gastrointestinal or respiratory illness in childhood. While most HPeV types are associated with mild conditions, HPeV type 3 can lead to severe sickness such as meningitis and sepsis-like disease in neonates and young infants. Here, this study describes the case of an 11-day-old girl with viral sepsis due to HPeV type 4 (HPeV-4). The patient was admitted to this hospital with fever, and no other abnormalities were detected in physical examination. Septic workup on admission was unremarkable except for pyuria. She was treated with antibiotics against the fever of unknown origin, but they had no effect on her condition. On day 5 of hospital admission, the laboratory results showed leukocytosis, thrombocytopenia and elevated levels of fibrin degradation products (FDP) and D-dimer. She was diagnosed with “neonatal viral sepsis”. Her condition improved after intravenous gamma-globulin treatment. HPeV-4 was detected later from serum and feces by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). HPeV-4 is associated with severe infection in few case reports and it should therefore be considered as a possible cause of sepsis-like disease in neonates.

**Key words:** human parechoviruses type 4, sepsis, neonate

(受付 : 2018 年 1 月 18 日, 受理 : 2018 年 4 月 26 日)