

症例報告

早期より尿中 $\beta 2$ microglobulin が高値を示した ヒトパレコウイルス 3 型感染症の 4 例

山田 知絵子¹⁾ 東 純 史¹⁾ 石見 壮 史¹⁾ 新田 統 昭¹⁾
 天羽 竜 子¹⁾ 櫻井 美帆子¹⁾ 木島 衣 理¹⁾ 中田 恵 子²⁾
 溝口 好 美¹⁾ 下 辻 常 介¹⁾ 山本 威 久¹⁾

要旨 ヒトパレコウイルス 3 型 (human parechovirus-3: HPeV3) 感染症は新生児あるいは早期乳児においてウイルス血症および中枢神経感染症により重症化し、致死的となりうる。そのため、早期診断および有効な治療法の確立が必要と考えられる。当院において経験した HPeV3 感染症の 4 例は日齢 6～日齢 43 の新生児、乳児であった。4 例のうち 3 例に免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を施行し、残り 1 例には IVIG に加えてメチルプレドニゾロン静注パルス療法 (IVMP) を施行した。全例で良好な経過が得られ、後遺症なく退院した。また、発症早期から尿中 $\beta 2$ MG 値が高値を示し、続いて血中フェリチン値が上昇する傾向を認めた。入院時の一般的な炎症マーカー (白血球数, CRP 値) および逸脱酵素 (AST, ALT, LDH, CK 値) は、正常範囲内であったことから、尿中 $\beta 2$ MG 値の上昇が HPeV3 感染の早期臨床診断、および重症化予測の指標として有用である可能性が示唆された。

はじめに

ヒトパレコウイルス (HPeV) はピコルナウイルス科に属するエンベロープを持たない 1 本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、1999 年にエコーウイルス 22, 23 型から HPeV 1, 2 型が独立した。さらに、HPeV 3 型が 2004 年に初めて本邦で報告された¹⁾。

乳幼児における HPeV3 感染症は、発熱、不機嫌、哺乳不良、腹部膨満、体幹の発疹、手掌足底の紅斑などが特徴的とされ、軽症から死亡例まで多彩な報告がある。特に、生後 3 か月未満の早期乳児の感染では、ウイルス血症や脳炎脳症・髄膜炎

炎といった重症感染症を呈することがあり¹⁾、その病態として高サイトカイン血症の関与も示唆されている^{2,3)}。

今回、われわれは早期に尿中 $\beta 2$ MG/Cr が高値を示し、免疫グロブリン大量療法 (IVIG) およびメチルプレドニゾロン静注パルス療法 (IVMP) により良好な経過を得た HPeV3 感染症の 4 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例 1: 日齢 6, 男児

主訴: 発熱

周産期歴: 母が Group B *Streptococcus* (GBS)

Key words: 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン (尿中 $\beta 2$ MG), ヒトパレコウイルス (HPeV), 高サイトカイン血症, 免疫グロブリン大量療法 (IVIG)

1) 箕面市立病院小児科 2) 地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

連絡先: 山田知絵子 〒565-0871 吹田市山田丘 2-15 大阪大学医学部附属病院小児科

表 当院で経験した HPeV3 感染症 4 例の入院時検査所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
入院時日齢	6	43	18	40
性別	M	M	M	F
RT-PCR (咽頭拭い液)	HPeV3	HPeV3	未検	未検
(糞便)	HPeV 型不明	HPeV3	HPeV3	HPeV3
(血清)	未検	未検	HPeV3	HPeV3
< 臨床症状 >				
発熱	+	+	+	+
紅斑	+	+	+	+
腹部膨満	不明	+	+	+
無呼吸発作	+	-	+	-
< 入院時検査 >				
WBC (/ μ L)	9,100	4,100	9,300	4,000
AST (IU/L)	41	36	36	38
ALT (IU/L)	18	24	15	16
LDH (IU/L)	408	304	353	311
FDP (μ g/mL)	6.4	2.5	3.3	5.9
CRP (mg/dL)	0.31	0.57	0.14	0.1
フェリチン (ng/mL)	236	504	221	273
尿中 β 2MG/Cr の推移 (μ g/gCr)	174,400 < 第 2 病日 > 43,267 < 第 11 病日 > 3,750 < 第 17 病日 >	59,941 < 第 3 病日 > 39,795 < 第 4 病日 > 73,319 < 第 7 病日 >	85,650 < 第 1 病日 > 184,525 < 第 3 病日 > 88,625 < 第 11 病日 >	195,755 < 第 2 病日 >
尿検査	WBC-	WBC-	WBC-	
尿培養	-	-	クレブシエラ, 腸球菌	
< 治療 >	第 5 病日: IVIG	第 3 病日: IVIG	第 1 病日: IVIG 第 2 病日: IVIG+IVMP 第 3 病日: IVMP	第 2 病日: IVIG 第 3 病日: IVIG
< 解熱日 >	第 4 病日	第 5 病日	第 3 病日	第 4 病日

M: 男児, F: 女児, +: あり, -: なし, 尿中 β 2MG: 尿中 β 2 ミクログロブリン

陽性. 在胎 38 週 5 日, 身長 46cm, 体重 2,634g. アプガースコア 9/9, 臍帯血検査で WBC 17,800/ μ L, CRP 1.5mg/dL であったが, 発熱なく日齢 5 で産院を退院

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 産院を退院後, 38.4°C の発熱を認め近医を受診. 翌日, 日齢 6 の発熱のため精査加療目的に当院を紹介受診した.

入院時現症: 体温 39.9°C, 脈拍 199bpm, 呼吸

数 36 回/分, SpO₂ 100% (room air). 呼吸音正常, 腹部平坦軟, 全身の紅斑を認めた.

入院時検査所見(表): 血液検査では, WBC, CRP 値の上昇を認めず, 尿テストテープ検査では, WBC (-), 潜血 (-), 糖 (4+), ケトン体 (-), 亜硝酸塩 (-), 蛋白 (-) であった. 胸腹部 X 線検査, 頭部エコー, 腎エコーで明らかな異常を認めず, 髄液検査も正常であった. 培養検査は, 尿, 後鼻腔, 血液, 便, 髄液の全てで病原菌を認めな

かった。

入院後経過：発熱日を第1病日とした（以下、同様）。第2病日、Cefotaxime (CTX)とAmpicillin (ABPC)を200mg/kg/dayで開始したが、無呼吸発作を頻回に認め、尿中 β 2MG/Cr値が174,400 μ g/gCrと高値を示し、フェリチン値は236 ng/mLであった。心エコーで明らかな異常を認めなかった。第3病日、解熱なく無呼吸発作が持続し、全身に著明な紅色皮疹が出現。第4病日に自然に解熱したが、尿中 β 2MG/Cr値が163,500 μ g/gCr、血中フェリチン値3,004 ng/mLと高値であり、無呼吸発作が持続したため第5病日にIVIG 1g/kgを施行した。その後、無呼吸発作は減少し、第6病日には尿中 β 2MG/Cr値143,975 μ g/gCr、血中フェリチン値1,519 ng/mLと低下傾向を示した。第7病日、無呼吸発作が消失し、第13病日には尿中 β 2MG/Cr値は25,950 μ g/gCrと低下を認め、第18病日に後遺症なく退院した。第5病日に採取した咽頭拭い液のNested RT-PCR検査^{4,5)}（以下、検出方法は同様）でHPeV3型が検出された。

症例2：日齢43、男児

主訴：発熱

周産期歴：経膈分娩。特記事項なし

家族歴：父に5日前の咽頭痛、母に前日の鼻汁・下痢症状を認めた。

現病歴：鼻閉症状あり、39.4°Cの発熱を認め、前医を受診。日齢43の発熱のため当院を紹介受診した。

入院時現症：体温38.6°C、脈拍178bpm、呼吸数42回/分、SpO₂ 98% (room air)。体幹部に淡い紅斑を認めた。

入院時検査所見（表）：血液検査で、WBC、CRP値の上昇を認めなかった。尿テストテープ検査では、WBC (-)、潜血 (-)、ケトン体 (-)、亜硝酸塩 (-)、蛋白 (-)であった。胸腹部X線検査、頭部エコー、腎エコーで明らかな異常を認めなかった。髄液検査は、血性髄液となり中止した。尿、便、血液の培養検査では全て病原菌を認めなかった。

入院後経過：第1病日、CTXとABPCを200

mg/kg/dayで開始。第2病日、頻拍、高体温が持続し活気低下、哺乳も困難であった。全身に紅色皮疹の散在を認め、第3病日には臍突出が認められた。尿中 β 2MG/Cr値59,941 μ g/gCr、血中フェリチン値4,431ng/mLと高値を認め、全身状態が悪化傾向のためIVIG 1g/kgを施行した。第4病日、尿中 β 2MG/Cr値が39,795 μ g/gCrに低下し、第5病日に解熱した。臍突出も消失し、第8病日に後遺症なく退院した。第3病日に採取した咽頭拭い液、および糞便検体のNested RT-PCR検査でHPeV3型が検出された。

症例3：日齢18、男児

主訴：発熱

周産期歴：在胎38週6日、身長51cm、体重3,518g、帝王切開（既往帝王切開のため）で仮死なく出生

家族歴：2歳の兄に感冒症状、祖父母に咳嗽症状を認めた。

現病歴：第1病日、哺乳不良、38.0°Cの発熱を認めたため、当院救急外来を受診した。

入院時現症：体温38.8°C、脈拍186bpm、呼吸数36回/分、SpO₂ 100% (room air)。腹部膨満、臍突出を認め、臍部からの出血を認めた。皮膚は軽度黄染し、末梢冷感を認めた。

入院時検査所見（表）：血液検査で、WBC、CRP値の上昇を認めなかった。尿テストテープ検査では、WBC (-)、潜血 (-)、ケトン体 (-)、糖 (-)、亜硝酸塩 (-)、蛋白 (-)であった。胸腹部X線検査では、腸管ガスが著明に貯留していた。頭部エコーは正常であった。髄液検査は、血性髄液となり中止した。血液、後鼻腔、便培養で病原菌を認めなかった。

入院後経過（図）：第1病日、CTX 200mg/kg/dayを開始。しかし、活気なく哺乳不良を認め、体幹の発疹、腹部膨満および網状チアノーゼが認められた。尿中 β 2MG/Cr値が85,650 μ g/gCrと高値で、血中フェリチン値221ng/mLであり、全身状態が不良であったためIVIG 1g/kgを施行した。第2病日、高熱が持続し、哺乳不良、網状チアノーゼ、頻回の無呼吸発作、頻呼吸を認め、尿中 β 2MG/Cr値が127,156 μ g/gCr、血中フェリチン値

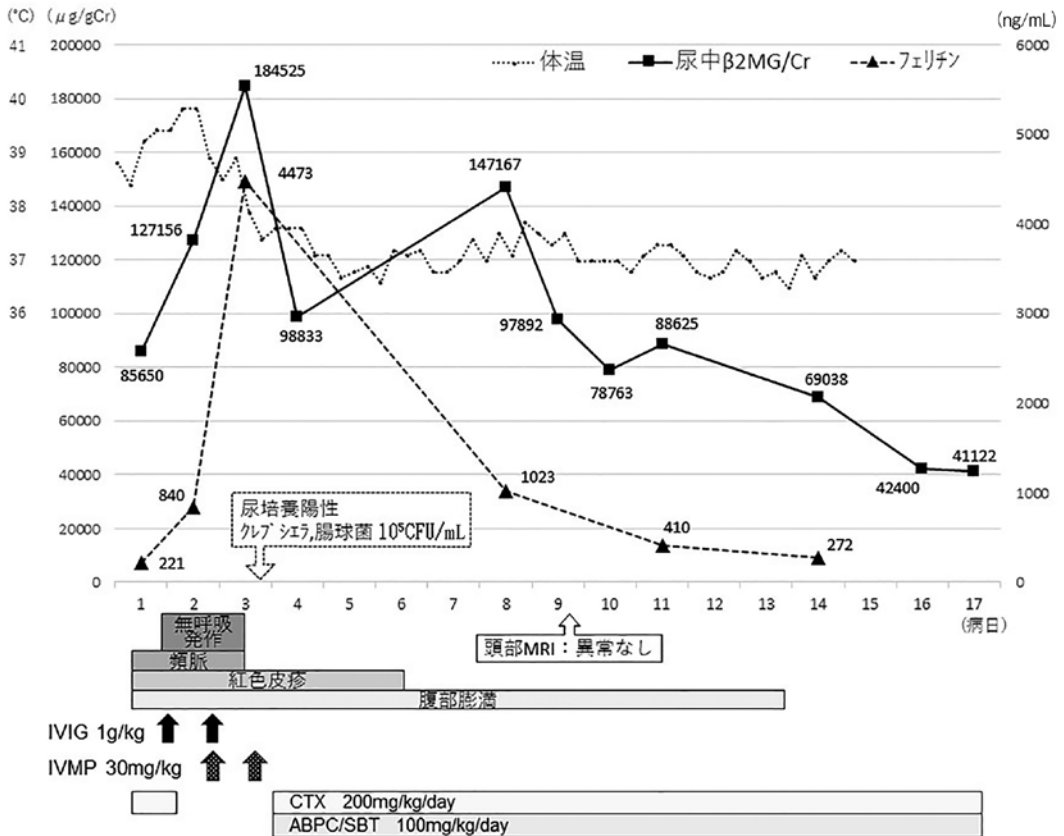


図 症例3の臨床経過

IVIG: intravenous immunoglobulin (免疫グロブリン大量療法), IVMP: intravenous methylprednisolone (メチルプレドニゾン静注パルス療法), CTX: Cefotaxime, ABPC/SBT: Ampicillin/Sulbactam

尿中 β 2MG: 尿中 β 2マイクログロブリン

*発熱日を第1病日とした。

840ng/mLとさらに上昇したため IVIG に加え IVMP 30mg/kg/day を投与した。第3病日、無呼吸発作、頻脈が残存したが、心エコーでは明らかな異常を認めなかった。尿中 β 2MG/Cr 値 184,525 μ g/gCr、血中フェリチン値 4,473ng/mL と高値が持続したため、IVMP 30mg/kg/day を追加した。第4病日には尿中 β 2MG/Cr 値は 98,833 μ g/gCr と低下傾向で、末梢冷感・四肢体幹部の皮疹は消退した。また、入院時の培養検査で、尿より *Klebsiella* 属菌および腸球菌が 10^5 CFU/mL 検出されたため、CTX 200mg/kg/day、Ampicillin/Sulbactam (ABPC/SBT) 100mg/kg/day を第17病日まで継続した。第9病日、頭部MRIで異常を認めず、第17病日の尿中 β 2MG/Cr 値は 41,122

μ g/gCr と低下を認め、第18病日に後遺症なく退院した。第3病日に採取した血清、および第7病日に採取した糞便検体より Nested RT-PCR 検査で、HPeV3型が検出された。

症例4: 日齢40, 女児

主訴: 発熱

周産期歴: 在胎36週1日, 2,690g で仮死なく出生

家族歴: 母に感冒症状, 2歳の姉が前日に微熱を認めた。

現病歴: 3日前にお宮参りに行った。第1病日、朝より機嫌不良、哺乳不良を認め、体温 38.3°C であったため前医受診。日齢40の発熱であり当院を

紹介受診した。

入院時現症：体温 38.9℃，心拍数 180bpm，呼吸数 44 回/分，SpO₂ 100% (room air)，腹部膨満，臍突出があり，末梢冷感，網状チアノーゼを認めた。

入院時検査所見 (表)：血液検査では，WBC，CRP 値の上昇を認めなかった。胸腹部 X 線検査では，腸管ガス貯留が著明であった。

入院後経過：輸液を行い経過観察したところ，第 2 病日，活気不良，高熱，頻脈，頻呼吸および網状チアノーゼなどを認めた。血中フェリチン値は 273ng/mL であったが，尿中 β 2MG/Cr 値は 195.755 μ g/gCr と著増していた。全身状態も悪化傾向であり IVIG 1g/kg を施行。第 3 病日，高熱が持続し全身に紅色皮疹を認め，網状チアノーゼが残存したため IVIG 1g/kg を追加し第 4 病日に解熱した。第 5 病日，臍突出も改善，第 9 病日には尿中 β 2MG/Cr 値は 20.622 μ g/gCr と低下を認め，後遺症なく退院した。第 2 病日に採取した血清，および糞便検体より Nested RT-PCR 検査で，HPeV3 型が検出された。

II. 考 察

HPeV は初期には特異的な検査所見に乏しく，また，RT-PCR 検査を実施できる施設も少なく，来院時の一般検査および臨床所見から診断および重症度を評価することは困難である。われわれの症例でも，入院時血液検査では，WBC，CRP 値はともに上昇なく，AST，ALT，LDH，および CK 値などの逸脱酵素も正常範囲であり，高サイトカイン血症を示唆する血中フェリチン値も軽度上昇を示すのみであった。しかし，4 例に共通して尿中 β 2MG 値は早期から高値を示し，経過とともに徐々に低下する傾向を示しており，注目すべき点であると考えた。

β 2MG は，ほぼすべての有核細胞に発現する MHC class I の軽鎖を構成している。主にマクロファージや T 細胞に多く分布し，高サイトカインの指標として用いられることも多い⁶⁾。尿中 β 2MG の上昇は， β 2MG の過剰産生もしくは近位尿管障害による再吸収能の低下を反映する。新生児では尿管機能の未熟性から尿中 β 2MG 値は高い傾

向を示すとされる (正常 1 か月児の平均値， $25.4 \pm 34.5 \times 10^3 \mu$ g/gCr⁷⁾。本例の著増した尿中 β 2MG 値は病状の改善とともに速やかに低下しており，感染に伴う一過性の産生増大を反映していたと考えた。

一方，MHC class I はウイルスに代表される内因性抗原の抗原提示に使用されるため，ウイルスの増殖は MHC class I と β 2MG の発現を促進させると考えられる。そのため， β 2MG 値の上昇は HPeV に特異的ではなく，複数のウイルス感染症において報告されており^{8,9)}，興味深いことに HIV ウイルス感染症では β 2MG 値がウイルス量や活動性の指標になると報告されている¹⁰⁾。さらに，HPeV 3 型髄膜炎では，IL-6 などの炎症性サイトカインの上昇が認められず，自然免疫における早期の抗原認識に関わるサイトカイン/ケモカインの上昇が報告されている⁹⁾。特に自然免疫において重要な役割を果たす IFN α は MHC class I と β 2MG の発現を促進させるため¹¹⁾，本例における尿中 β 2MG 値の早期の上昇は，ウイルス増殖に対する自然免疫反応を反映していた可能性がある。そのため，今後， β 2MG，ウイルス量，サイトカイン/ケモカインの関連なども検討すべきであると思われた。

HPeV に対する特異的治療は存在しないが，重症化に関与する因子として，母体から移行する中和抗体が低値であることがあげられ，このような症例には高力価抗 HPeV 免疫グロブリンの投与が有効である可能性が示唆される¹²⁾。われわれの 4 症例では全例で活気低下，高体温，頻拍が持続し，臨床的に重症度が高く，さらに 2 例は頻回の無呼吸発作を認めており積極的な治療が必要と判断した。本例では，IVIG 投与後に比較的速やかに解熱し，他の症状も改善し後遺症なく経過したことから，IVIG は有効であったと考えている。ステロイドに関しては報告例が少なく，われわれの施設でも使用経験が少ないため，有効性に関して今後の検討が必要である。また，尿中 β 2MG 値および血中フェリチン値が高値であっても，経過観察のみで改善したとの報告もあるが²⁾，一方で後遺症を残し致死的な症例も認められる¹⁾。現時点では，早期に重症度を予測し治療的介入を行うことは困

難であるが、近縁のウイルスであるエンテロウイルスでは、早期の IVIG 投与が予後を改善させるとの報告がある¹³⁾。今回は症例数が少なく治療適応や治療効果に関しては、今後さらに検討すべき課題であるが、本症例でも早期 IVIG が有効であった可能性があると考えられた。

結 語

尿中 β 2MG 値が高値を示し、IVIG により良好な経過を得た HPeV 感染症の 4 例を経験した。尿中 β 2MG 値は臨床経過の早期より上昇し、重症化の予測因子となる可能性が示唆された。

論文投稿に際し、家族より文書を用いて同意を得た。

本研究は JSPS 科研費 JP16K10054 の助成を受けて実施した。

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) 塩見正司：エンテロウイルスとパレコウイルス。周産期医学 44 : 461-469, 2014
- 2) 岩瀬愛恵，他：ヒトパレコウイルス (Human Parechovirus) 感染症 6 例の検討。仙台市立病院医学雑誌 35 : 27-32, 2015
- 3) Hara S, et al : Hyperferritinemia in neonatal and infantile human parechovirus-3 infection in comparison with other infectious diseases. J Infect Chemother 20(1) : 15-19, 2014
- 4) Nix WA, et al : Detection of All Known Parechoviruses by Real-Time PCR. J Clin Microbiol 46 : 2519-2524, 2008
- 5) Nix WA, et al : Parechovirus typing in clinical specimens by nested or semi-nested PCR coupled with sequencing. J Clin Microbiol 48(3) : 202-207, 2010
- 6) Hibi S, et al : Serum and Urine Beta-2-Microglobulin in Hemophagocytic Syndrome. Cancer 75 (7) : 1700-1705, 1995
- 7) 小坂橋 靖，他：新生児・乳児期の尿細管蛋白の検討： β_2 -MG， β_2 -MG/Cr，NAG/Cr の正常値設定の試み。厚生省心身障害研究報告書，136-137，1988
- 8) Enting RH, et al : Concentrations of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA in Cerebrospinal Fluid after Antiretroviral Treatment Initiated during Primary HIV-1 Infection. Clin Infect Dis 32(7) : 1095-1099, 2001
- 9) Cooper EH, et al : Serum beta 2-microglobulin and C reactive protein concentrations in viral infections. J Clin Pathol 37 : 1140-1143, 1984
- 10) Fortuna D, et al : Human parechovirus and enterovirus initiate distinct CNS innate immune responses: Pathogenic and diagnostic implications. J Clin Virol 86 : 39-45, 2017
- 11) Nissen MH, et al : Alpha-interferon induces enhanced expression of HLA-ABC antigens and beta-2-microglobulin *in vivo* and *in vitro* in various subsets of human lymphoid cells. Clin Exp Immunol 69(3) : 632-638, 1987
- 12) Aizawa Y, et al : Role of Maternal Antibodies in Infants with Severe Diseases Related to Human Parechovirus Type 3. Emerg Infect Dis 21(11) : 1966-1972, 2015
- 13) Yen MH, et al : Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. J Clin Virol 64 : 92-96, 2015

Four cases of human parechovirus-3 infection: An evidence of highly elevated urinary β 2 microglobulin levels in the early onset periods

Chieko YAMADA¹⁾, Junji AZUMA¹⁾, Takeshi ISHIMI¹⁾, Motoaki NITTA¹⁾, Ryuko AMO¹⁾,
Mihoko SAKURAI¹⁾, Eri KIJIMA¹⁾, Keiko NAKATA²⁾, Yoshimi MIZOGUCHI¹⁾,
Tsunesuke SHIMOTSUJI¹⁾, Takehisa YAMAMOTO¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Minoh City Hospital*
- 2) *Osaka Institute of Public Health*

Human parechovirus-3 (HPeV3) infection is a cause of viral sepsis or central nervous system infection in neonates and young infants, and it could be lethal in more severe cases. Therefore, rapid diagnosis is needed in order to provide effective treatment. This study experienced four cases suffering from HPeV3 infections from 2014 to 2016. Their age ranged from 6 to 43 days. Three of them were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG), and the other one with IVIG and intravenous methylprednisolone (IVMP). All of the patients recovered and were discharged without sequelae.

In all of the cases, urinary β 2 microglobulin levels increased remarkably in the early stages post onset. However, other inflammation markers such as white blood cell (WBC) counts and serum C-reactive protein (CRP) levels as well as deviation enzymes such as serum aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) levels were within normal ranges.

These results suggested that urinary β 2 microglobulin levels might be useful for the diagnosis and estimation of clinical severity of HPeV3 infections.

Key words: urinary β 2 microglobulin, human parechovirus (HPeV), hypercytokinemia, intravenous immunoglobulin (IVIG)

(受付：2017年11月27日，受理：2018年5月22日)

* * *