

症例報告

急性脳症および敗血症性ショックを来した ノロウイルス感染症の1例

池田 樹 央¹⁾ 河邊 慎 司²⁾ 伊藤 健 太¹⁾

要旨 特に既往のない11歳男児のノロウイルス感染症による急性脳症，敗血症性ショックを経験した。第1病日より発熱，意識障害があり，前医を受診し入院した。その後，嘔吐・下痢が出現，意識障害が増悪し，低血圧（血圧測定不可能）となり，第2病日に当院小児集中治療室へ転院し，気管挿管・全身管理・抗菌薬投与・血管作動薬投与を行った。迅速抗原検査ではノロウイルスは陰性であり，血液・髄液は培養陰性であった。脳波で前頭部に広汎な1～2Hzの高振幅徐波を認めた。第4病日に抜管し，血管作動薬を中止した。第12病日に意識，全身状態は回復し，後遺症を残さず退院した。退院後，保健所に提出した便検体のポリメラーゼ連鎖反応でノロウイルスGII-2が同定された。

ノロウイルスは急性胃腸炎の主な原因ウイルスの1つであるが，ロタウイルスと異なり，脳症の報告はわずか6例である。また，敗血症性ショックの報告も稀である。しかし，本症例のように消化器症状を伴う急性脳症，敗血症性ショックを来した場合，鑑別疾患にノロウイルス感染症を想起する必要があると考えられた。

はじめに

ノロウイルスは，カリシウイルス科に属し，一本鎖RNAウイルスである。小児急性胃腸炎の主な原因ウイルスの1つである。Genogroupは，GI～GVIがあり，GI，GII，GIVがヒトへ感染する（主にGI，GII）¹⁾。本邦では通年性に認めるが，例年11～12月の冬場に流行のピークを迎え，翌年1～5月にかけて緩やかに減少を認める。

主に嘔気・嘔吐，下痢，腹痛，発熱といった症状を呈し，数日（48～72時間程度）で自然軽快する。先進国におけるノロウイルス感染症の重症化は稀で，小児の重症敗血症に関する多国籍・多施設コホート研究であるSPROUT研究では，原因微生物

にノロウイルスは認めなかった²⁾。また，ノロウイルス感染症の脳症の報告も稀である¹⁾。

今回，急性脳症と敗血症性ショックを併発したノロウイルス胃腸炎の症例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：11歳，男児

主訴：発熱，頭痛，意識障害

既往歴：喘息あり，免疫不全症を疑う既往なし

家族歴：免疫不全症なし，結核なし

薬剤歴：なし

曝露歴：

発症以前に本児・周囲に消化器症状なし

Key words：ノロウイルス，急性脳症，敗血症性ショック

1) あいち小児保健医療総合センター総合診療科 2) 同 感染免疫科

連絡先：池田樹央 〒474-8710 大府市森岡町7-426 あいち小児保健医療総合センター総合診療科

表 1 検査結果

前医入院時検査					
[血算]		[生化学]		[髄液]	
WBC	18,000 / μ L	Na	133 mEq/L	色調	無色
Neu	92 %	K	3.8 mEq/L	混濁	透明
Eos	2 %	Cl	96 mEq/L	細胞数	11/3
Bas	0 %	BUN	16.0 mg/dL	蛋白	18.1 mg/dL
Mon	3 %	Cr	0.7 mg/dL	糖	108 mg/mL
Lym	3 %	T.Bil	0.6 mg/dL		
Hb	13.6 g/dL	AST	27 IU/L	[迅速抗原 (咽頭)]	
Ht	40.2 %	ALT	14 IU/L	アデノウイルス	陰性
Plt	19.4×10^4 / μ L	Alb	4.1 g/dL	インフルエンザウイルス	陰性
		CRP	9.0 mg/dL		

当院入院時検査					
[血算]		[生化学]		[凝固]	
WBC	5,250 / μ L	Na	133 mEq/L	PT-INR	1.81
Neu	84.5 %	K	3.1 mEq/L	APTT	48.3 秒
Eos	0.8 %	Cl	101 mEq/L	Fbg	409 mg/dL
Bas	0.2 %	BUN	41.2 mg/dL	D-dimer	16.3 mg/dL
Mon	6.1 %	Cr	3.1 mg/dL		
Lym	8.4 %	NH ₃	41 μ g/dL	[迅速抗原 (便)]	
Hb	12.0 g/dL	T.Bil	0.4 mg/dL	ノロウイルス	陰性
Ht	35.0 %	AST	65 IU/L	ロタウイルス	陰性
Plt	11.9×10^4 / μ L	ALT	26 IU/L	アデノウイルス	陰性
		TP	5.0 g/dL		
		Alb	2.6 g/dL		
		CRP	13.4 mg/dL		

祭に参加した友人数人に嘔吐・下痢あり
(摂取食品…屋台の鶏唐揚げ, 鶏軟骨, 広島焼,
チョコバナナ)

現病歴:

当院入院2日前: 友人と祭に参加した。

当院入院1日前: 夕方から39°C台の発熱, 頭痛があった。就寝中に, うわごと, 手をフラフラさせる非合目的な動作を認め, 近医総合病院を受診した。前医では, 意識障害はなかったが, 項部硬直を認めたため, 血液検査, 髄液検査が施行された。細菌感染症疑いで入院となり, アンピシリン・スルバクタム (以下, ABPC/SBT) が開始された。

当院入院当日: 未明から大量の嘔吐と水様性下痢を認めた。朝から抗菌薬をセフトリアキソン (以下, CTRX) (50mg/kg/分2) に変更した。そ

の後, 痛み刺激への反応が低下し, 血圧低下 (一時測定不可) も認めたため, 当院小児集中治療室 (以下, PICU) へ転院となった。

当院入院時現症:

呼吸: 呼吸 30/分, SpO₂ 100% (室内気)
循環: 血圧 80/40mmHg, 心拍数 140 ~ 160/分, 毛細血管再充満時間 = 4 秒, 末梢冷感あり
意識: AVPU P, Japan Coma Scale (JCS) 30,
Glasgow Coma Scale (GCS) E3V4M4

神経: 瞳孔 3mm/3mm, 対光反射 両側迅速
体温: 40.1°C

当院入院時検査:

血液検査 (表 1): 腎機能障害, 血小板減少, 凝固機能障害, 炎症反応上昇を認めた。

便迅速抗原検査は陰性だった。

腹部超音波検査 (図 1): 上行~下行結腸に粘膜

肥厚，腸管の蠕動運動低下を認めた．腹腔内膿瘍は認めなかった．

脳波検査；突発性活動はなく，広範な1~2Hzの高振幅徐波の反復を認めた．

当院入院後経過：

〈PICU (図 2)〉

意識障害，循環不全を認め，挿管(内径6.5mm, カフあり気管チューブ，19cm 固定)・人工呼吸器管理とした．敗血症性ショックと循環血液量減少性ショックを考慮し，輸液管理とともに，アドレナリン：0.14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (以下 γ)，ノルアドレナリン：0.14 γ ，ミルリノン：0.65 γ から投与が開始した．また前医でCTR_Xの投与にもかかわらず，敗血症性ショックが増悪傾向と判断し，当院では血液培養採取後，メロペネム(以下，MEPM) (112.5

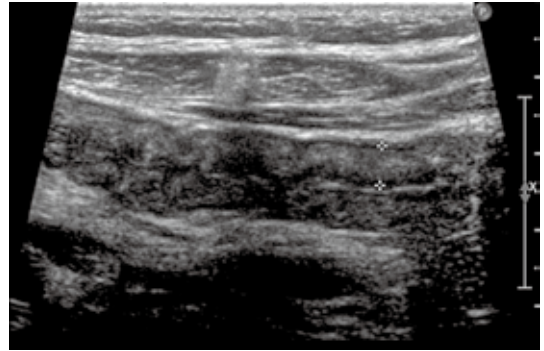


図 1 当院入院時腹部超音波検査

上行~下行結腸に粘膜肥厚を認めた．画像は，横行結腸粘膜が5mm に肥厚している．

mg/kg/日 分3)・バンコマイシン(以下，VCM) (50mg/kg/日 分3)で治療を開始した．治療開始

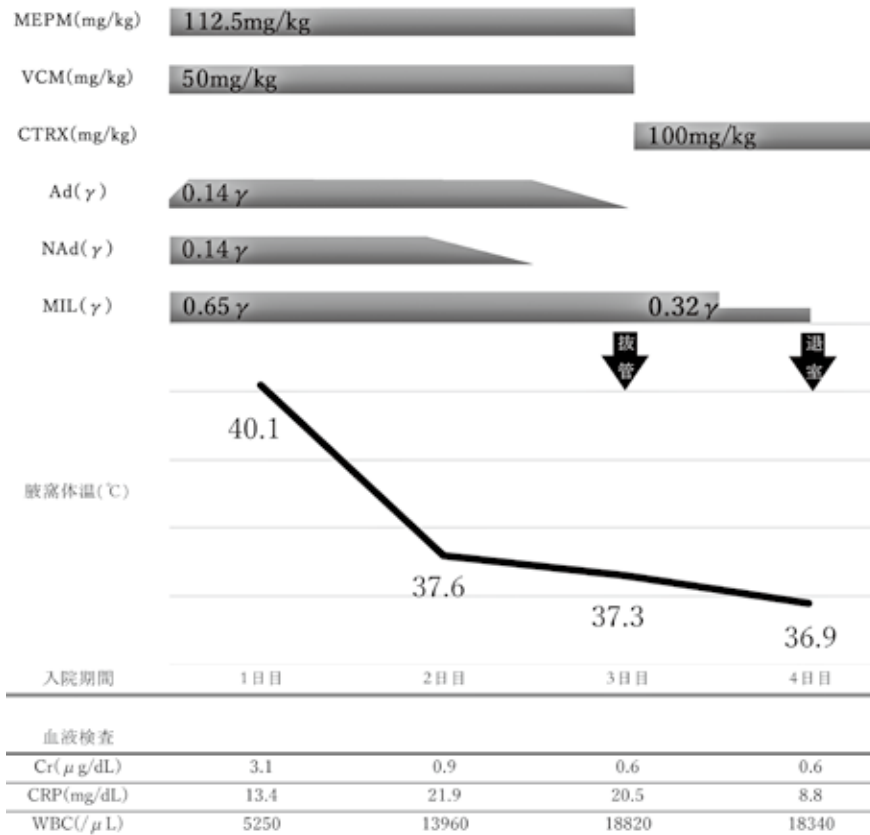


図 2 入院後経過 (PICU)

MEPM：メロペネム，VCM：バンコマイシン，CTR_X：セフトリアキソン，Ad：アドレナリン，NAd：ノルアドレナリン，MIL：ミルリノン， γ ： $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$

表2 小児ノロウイルス感染症による急性脳症例

症例	年齢	性別	陽性検体	遺伝子型	意識	痙攣	血圧低下	入院期間	予後
Ito S, et al ⁴⁾	1歳11か月	女	血清, 便, 髄液	不明	JCS 100~200	あり	なし	7日	後遺症なし
Sánchez-Fauquier A, et al ⁵⁾	2歳	女	便, 髄液	G II-4	不明	あり	不明	16日	嚥下障害 振戦
Obinata K, et al ⁶⁾	1歳3か月	女	血清, 便	G II	JCS 300	あり	あり	不明	脳萎縮 精神運動発達遅滞
Schenk S, et al ⁷⁾	0歳10か月	男	便	G II-4	昏睡	なし	なし	12日	後遺症なし
Shiomi M, et al ⁸⁾	1歳8か月	男	不明	G II-3	GCS 3 JCS 300	なし	あり	不明	気管切開 在宅酸素
Shiomi M, et al ⁸⁾	1歳6か月	女	不明	G II-4	JCS3桁	あり	不明	不明	四肢麻痺 てんかん

後、血圧は安定し、腎機能障害も改善を認め、入院4日目に血管作動薬は漸減終了した。また全身状態の改善に伴い、入院3日目に抜管し、ネーザルハイフロー（以下、NHF）へ切り替えた。入院4日目に酸素投与を中止しても、酸素化は良好であったため、NHFも離脱し、一般病棟に転棟した。

前医の血液・髄液・便培養は陰性であり、当院の血液・尿・便培養も陰性であったため、入院3日目に、MEPM、VCMは中止し、腹腔内腸内細菌や、肺炎球菌による培養陰性の菌血症を考慮して、CTRX (100mg/kg/日 分2) の投与へ切り替え、計10日間治療した。

〈一般病棟～退院〉

転棟後、数日はGCS E3-4V4-5M6、JCS 1-10程度の軽度意識障害が遷延したが、徐々に回復し、入院12日目に退院した。保健所へ提出した入院時の便検体で、ノロウイルスG IIに特異的なポリメラーゼ連鎖反応（以下、PCR）が陽性となった³⁾。血清、咽頭ぬぐい液、尿検体では、ノロウイルスG IIは陰性だった。その他、感染性胃腸炎の原因となるウイルスは、ノロウイルスG I、ロタウイルス、エンテロウイルス、サポウイルス、アストロウイルスが検索されたが、全て検出限界未満であり陰性と判断された。便中のノロウイルスPCR陽性のみでは、必ずしもノロウイルス感染症とはいえないが、本人及び、同時期に友人が胃腸炎症状を伴い、その他病原体が陰性であったため、ノロウイルス感染症による急性脳症および敗血症性ショックと診断した。なお、頭部MRIは意

識回復が良好であり、必要ないと判断し施行しなかった。退院後神経学的後遺症は認めていない。

II. 考 察

生来健康な11歳男児のノロウイルス感染症による急性脳症および敗血症性ショックを来した症例を経験した。

検索しえた範囲では、小児のノロウイルス感染症による急性脳症は6症例が確認でき(表2)⁴⁻⁸⁾、全例3歳未満であった。また4例で後遺症を残した。

ノロウイルス感染症による急性脳症の発症機序は不明であり、中枢神経への直接浸潤を疑う髄液中のノロウイルスPCR陽性症例は2例のみである^{4,5)}。血清より髄液でノロウイルスの遺伝子コピー数が高く、神経細胞でのノロウイルス複製が推察される研究がある一方⁴⁾、下痢による腰椎穿刺時の汚染の可能性も指摘されている⁶⁾。本症例は保健所のPCR結果報告が退院後2か月経過しており、前医の髄液検体が入手不可能で、検討できなかった。

また、ノロウイルスが小児重症敗血症、敗血症性ショックの原因となることは非常に稀である。本症例の敗血症性ショックの原因として、以下の3点を考慮した。

1点目は、ウイルスの播種による全身症状である。ノロウイルス感染時、血清PCRで陽性率は15~34%程度である。PCRで血清中ノロウイルス陽性である急性胃腸炎患者の方が、入院期間は長くなると報告されているが、脳症や敗血症性ショックへの関連は不明である⁹⁾。

2点目は、高サイトカイン血症である。ノロウイルス感染時、血清 IL-6 や血清 IL-10 の有意な上昇¹⁰⁾ や、脳症時に髄液中の IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ が上昇する⁶⁾ という報告はあるが、これら高サイトカイン血症と敗血症性ショックとの関連は不明であり、また本症例ではサイトカインの検索を行っていない。

3点目は、重症細菌感染の併発である。本症例は、輸液療法のみで改善せず、循環作動薬が必要な循環不全があり、腎機能障害、血小板減少、凝固機能障害を認めたことから、循環血液量減少性ショックのみでは説明ができず、敗血症性ショックも併存していたと考えられる。過去の報告では、ノロウイルス脳症の菌血症合併例が1例確認できた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* が陽性であり、原因は bacterial translocation が推測された⁷⁾。本症例では、血液培養は計3セット採取したが全て陰性で、その他培養検査からも有意菌の検出はなかった。培養陰性の重症細菌感染症にノロウイルス感染症が副次的に認められた可能性は否定できないが、通常行う細菌感染症の精査で原因菌が検出されず、ノロウイルスが敗血症性ショックの主因である可能性も同様に考慮すべきであると考えた。抗菌薬の前投与の影響や血液培養の感度の限界も考慮し、培養陰性菌血症として抗菌薬治療を完遂した。

本症例ではノロウイルス抗原迅速検査は陰性であった。PCR用の検体採取は発症6日目であり、その間消化器症状のある患者との接触もなく、経過中一貫して消化器症状を認めたため、迅速検査施行後にノロウイルス感染症に罹患した可能性は低いと考えた。本邦の臨床現場で汎用されるノロウイルス迅速抗原検査の感度は48.1~59.3%と高くない¹¹⁾。そのため、検査陰性でもノロウイルス感染症の否定は難しく、より感度の高いPCRなどの核酸増幅検査も必要である。

結 語

生来健康な11歳男児が消化器症状とともに急速に、意識障害、循環不全を来し、脳症、敗血症性ショックへ進行した症例を経験した。保健所に提出した便のノロウイルスPCRが陽性で、嘔吐・水様

性下痢など臨床症状も伴うため、原因として可能性が高いと考えられた。

従来、ノロウイルス感染症は、重症化は稀で、自然治癒するとされるが、消化器症状を伴う急性脳症、敗血症性ショックの原因になりうるため、鑑別疾患にノロウイルス感染症を想起する必要がある。一般診療で可能なノロウイルス迅速抗原検査の感度は高いとは言えず、PCRなどのより感度の高い検査を考慮すべきである。

本症例の発表に関して、患者本人とご家族から同意を頂いています。

また、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。

謝 辞

ノロウイルスGIIの同定、貴重な文献をご提供いただきました。愛知県衛生研究所の皆川洋子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Robilotti E, et al : Norovirus. Clin Microbiol Rev 28 : 134-164, 2015
- 2) Weiss SL, et al : Global epidemiology of pediatric severe sepsis : The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. Am J Respir Crit Care Med 191 : 1147-1157, 2015
- 3) Nakamura N, et al : Molecular epidemiology of enteric viruses in patients with acute gastroenteritis in Aichi prefecture, Japan, 2008/09-2013/14. J Med Virol 88 : 1180-1186, 2016
- 4) Ito S, et al : Norovirus-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J 25 : 651-652, 2006
- 5) Sánchez-Fauquier A, et al : Norovirus-associated encephalitis in a previously healthy 2-year-old girl. Pediatr Infect Dis J 34 : 222-223, 2015
- 6) Obinata K, et al : Norovirus encephalopathy in a previously healthy child. Pediatr Infect Dis J 29 : 1057-1059, 2010
- 7) Schenk S, et al : Severe gastroenteritis with secondary fever in a 10-month-old boy. J Clin Virol 47 : 107-109, 2010
- 8) 塩見正司, 他 : ウイルス性胃腸炎に合併した hemorrhagic shock and encephalopathy の2例. 病原

- 微生物検出情報 (IASR) 28 : 292-293, 2007
- 9) Fumian TM, et al : Quantitative and molecular analysis of noroviruses RNA in blood from children hospitalized for acute gastroenteritis in Belém, Brazil. *J Clin Virol* 58 : 31-35, 2013
- 10) Newman KL, et al : Norovirus in symptomatic and asymptomatic individuals : cytokines and viral shedding. *Clin Exp Immunol* 184 : 347-357, 2016
- 11) 佐藤勇樹, 他 : ノロウイルス抗原キットの性能評価およびキット間差の検討. *感染症学雑誌* 92 : 120-125, 2018

A case of norovirus infection with acute encephalopathy and septic shock

Nachika IKEDA¹⁾, Shinji KAWABE²⁾, Kenta ITO¹⁾

- 1) *Department of General Pediatrics, Aichi Children's Health and Medical Center*
 2) *Department of Infection and Immunology, Aichi Children's Health and Medical Center*

A previously healthy 11-year-old boy developed acute encephalopathy and septic shock through a norovirus infection. On the day of symptom onset, he developed fever and drowsiness. He was admitted subsequently to his previous hospital. On day 2, he was transferred to the Pediatric Intensive Care Unit of Aichi Children's Health and Medical Center because of vomiting, diarrhea, hypotension, and exacerbation of impaired consciousness. Results of the immunochromatographic test for the rapid detection of norovirus and bacterial cultures of his blood and cerebrospinal fluid were negative. An electroencephalogram showed diffuse high-amplitude slow waves (1~2 Hz) at the frontal region. On day 4, he was extubated, and inotropic agents were discontinued. On day 12, he was discharged from the hospital without any sequela. After discharge, polymerase chain reaction detected the GII-2 norovirus genome in his stool, which was submitted to the Public Health Center.

Key words: norovirus, acute encephalopathy, septic shock

(受付 : 2018 年 10 月 18 日, 受理 : 2019 年 2 月 26 日)

* * *