

症例報告

ヒトパレコウイルス 4 型感染症の 4 乳児例

大 砂 光 正¹⁾ 山 下 舞 子¹⁾ 田 中 文 子¹⁾

要旨 ヒトパレコウイルス (human parechovirus ; HPeV) は、乳幼児における軽症の呼吸器あるいは消化器感染症の起炎ウイルスとして知られている。しかし、新生児や早期乳児が HPeV-3 に感染すると、ときに敗血症や髄膜炎などの重症感染症をきたす。HPeV のうち 1 型 (HPeV-1) と 3 型 (HPeV-3) は検出頻度が高いが、その他の型は少ない。4 型 (HPeV-4) 感染症に関しては、数例の新生児の症例報告があるのみで日本にまとまった報告はない。

2018 年夏に HPeV-4 感染症の 4 乳児例を経験した。4 症例ともに発熱を主訴に受診し、入院した。いずれも初診時に高熱と頻脈を認め、全身炎症反応症候群 (SIRS) の定義を満たしウイルス性敗血症と診断したが、発熱の持続は 12 ~ 30 時間と短期間であった。呼吸器症状や胃腸炎症状を認めた症例はなかった。3 例は哺乳不良、1 例は解熱後に著明な肝逸脱酵素の上昇を認めた。咽頭や便から HPeV-4 が検出され、HPeV-4 感染症と診断した。新生児や早期乳児の HPeV-4 感染症では、HPeV-3 感染時と同様に初期には重症感染症を思わせるが、本症例では発熱期間は HPeV-3 感染症と比較して短く、予後は良好であった。

はじめに

ヒトパレコウイルス (human parechovirus ; HPeV) は、比較的軽症の呼吸器あるいは消化器感染症の原因ウイルスとして知られていたが、3 型 (HPeV-3) が新生児や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が多く報告されるようになり¹⁾、新興感染症の起炎ウイルスとして注目されるようになった。HPeV には 19 種類の遺伝子型があるが²⁾、検出頻度は 1 型 (HPeV-1) と 3 型 (HPeV-3) が多く、4 型 (HPeV-4) を含めその他の型は少ない。

近年、新生児の HPeV-4 感染症が HPeV-3 感染症と同様に敗血症様症状を呈したとの症例報告が散見されるようになったが、これまでまとまった報告はなく、臨床像も明らかになっていない。2018 年夏に HPeV-4 感染により全身炎症反応症候群 (SIRS) を呈した 4 症例を経験したため報告する。

I. 症例 (表 1, 2)

症例 1

症例 : 日齢 27, 女児

主訴 : 発熱, 哺乳不良

出生歴 : 在胎週数 38 週 2 日, 出生体重 2,975g,

Key words : ヒトパレコウイルス 4 型, 乳児, 敗血症, SIRS (全身炎症反応症候群)

1) 済生会横浜市南部病院

連絡先 : 大砂光正 〒231-8682 横浜市中区新山下 3-12-1

横浜市立みなと赤十字病院

表 1 4 症例の臨床症状のまとめ

症例	1	2	3	4
年齢	日齢 27	4 か月	4 か月	1 か月 25 日
発熱	○	○	○	○
脈拍数 (/分)	208	226	208	185
症状				
哺乳不良	○	○	—	○
網状チアノーゼ	○	—	—	—
肝逸脱酵素上昇	—	—	—	○
発熱持続期間 (h)	30	24	12	24
検出部位*	便	便	便	便, 咽頭
sick contact	なし	6 歳 姉	6 歳 姉	4 歳 兄

* 検体は血液, 髄液, 咽頭ぬぐい液, 尿, 便を採取

(症例 4 は髄液検査未施行)

母体感染症なし

現病歴: 7 月 X 日, 39.2℃ の発熱を認め, 2 時間後に当院救急外来を受診した. 頻脈, 哺乳不良あり, 全身状態不良のため, 精査加療目的に入院した.

入院時現症: 体温 39.2℃, 心拍 208 回/分, 呼吸数 24/分, SpO₂ 100% (room air; RA), 血圧 88/44 mmHg

活気不良, 大泉門平坦, 咽頭軽度発赤あり, 呼吸音清, 心雑音なし, 腹部平坦・軟, 臍突出なし, 発疹なし, 末梢冷感あり, 網状チアノーゼあり.

入院時検査所見: 末梢白血球数は 4,600/μL (好中球 67%, リンパ球 22%) と軽度低値, CRP 1.24 mg/dL, Ferritin 538 ng/mL と上昇を認めた. 髄液検査では異常を認めなかった (表 2). 血液, 髄液培養いずれも陰性であった.

入院後経過: 活気不良, 発熱, 頻脈, 白血球数減少から SIRS の基準³⁾ を満たし, 敗血症と考えられた. 生理食塩水 10 mL/kg を急速静注するも頻脈の改善は乏しかった. 各種培養採取後, アンピシリン (ABPC), セフトキシム (CTX), アシクロビル (ACV) を投与した. 入院後から軽度の腹部膨満をきたしたが臍の突出は認めず, 2 日目には解熱傾向となり, 頻脈, 腹部膨満も改善した. 解熱するまでに 30 時間を要した. 培養と単純ヘルペスウイルス DNA の陰性を確認し, ウイルス性敗血症と診断した. 抗菌薬と抗ウイルス薬投与を終了し, 入院 6 日目に退院した.

表 2 4 症例の検査結果のまとめ

症例	1	2	3	4
【血液検査】				
WBC (/μL)	3,600	3,500	6,800	2,200
Hb (g/dL)	10.3	10.4	10.6	9.1
Plt (×10 ⁴ /μL)	16	28.7	28.8	60
CRP (mg/dL)	2.4	4	2.5	1.1
AST (IU/L)	52	30	38	1,374
ALT (IU/L)	23	22	35	823
LDH (IU/L)	299	262	229	963
Fib (mg/dL)	345	326	ND	199
FDP (μg/mL)	12.5	1.8	ND	20.5
Ferritin (ng/mL)	732	ND	11	2503
【髄液検査】				
細胞数 (/μL)	1	1	2	ND
蛋白 (mg/dL)	54	25	18	ND
糖 (mg/dL)	57	72	67	ND
単核球 (%)	100	100	50	ND
多核球 (%)	0	0	50	ND

* 各データは経過中の血算は最低値, その他は最高値を示す.

症例 2

症例: 4 か月, 女児

主訴: 発熱, 哺乳不良

出生歴: 在胎週数 37 週 1 日, 出生体重 2,558g, 二絨毛膜二羊膜性双胎 第 2 子, 母体感染症なし

現病歴: 7 月 Y 日, 発熱と哺乳不良を認め, 1

時間以上唸り続けたため、発熱から4時間後に当院救急外来を受診した。頻脈と活気不良あり、精査加療目的に入院した。

家族歴：Y-1日より姉に発熱あり

入院時現症：体温 38.9℃，心拍 226 回/分，呼吸数 40/分，血圧 97/47 mmHg，SpO₂ 100% (RA)

活気不良，大泉門平坦，咽頭発赤なし，呼吸音清，心雑音なし，腹部平坦・軟，臍突出なし，発疹なし，末梢冷感なし，網状チアノーゼなし。

入院時検査所見：末梢血白血球数は 3,500/ μ L (好中球 63%，リンパ球 33%) と低値，CRP 1.42 mg/dL と軽度上昇を認めた。髄液検査では異常を認めなかった (表 2)。血液，髄液培養いずれも陰性であった。

入院後経過：活気不良，発熱，頻脈，白血球数減少から，敗血症と考えられた。各種培養採取後，ABPC と CTX の投与を行った。入院 2 日目に解熱傾向となり，頻脈も改善し哺乳も良好となった。解熱するまでに 24 時間を要した。抗菌薬投与を 3 日間で終了し，入院 5 日目に退院した。

症例 3

症例：4 か月，女児

主訴：発熱

出生歴：在胎週数 37 週 1 日，出生体重 2,700g，二絨毛膜二羊膜性双胎 第 1 子，母体感染症なし

現病歴：7 月 Y+1 日，発熱を認め，発熱から 4 時間後に当院外来を受診した。同胞 (症例 2) と同様の経過のため，精査加療目的に入院した。

家族歴：7 月 Y-1 日から姉が発熱，Y 日から双胎第 2 子 (症例 2) が発熱

入院時現症：体温 39.4℃，心拍 208 回/分，呼吸数 42/分，血圧 102/60 mmHg，SpO₂ 99% (RA)

活気良好だが大泉門膨隆あり，咽頭発赤あり，胸腹部異常所見なし，発疹なし，網状チアノーゼなし。

入院時検査所見：末梢血白血球数は 7,600/ μ L (好中球 48%，リンパ球 45%)，CRP 1.21 mg/dL と軽度上昇を認めた。髄液検査では異常を認めなかった (表 2)。血液，髄液培養いずれも陰性であった。

入院後経過：発熱，頻脈，大泉門膨隆から髄膜炎が疑われたが，髄液細胞数の上昇は認めなかつ

た (表 2)。補液開始 3 時間後には哺乳良好となり，頻脈も改善したため，抗菌薬は使用せず，12 時間で解熱した。入院 3 日目に退院した。

症例 4

症例：1 か月 25 日，女児

主訴：発熱

出生歴：在胎週数 36 週 2 日，出生体重 2,468g，一絨毛膜二羊膜性双胎 第 1 子，母体感染症なし

現病歴：8 月 Z 日，発熱と哺乳不良を認め，発熱から 5 時間後に当院外来を受診した。診察時は体温 39.6℃，脈拍 185/分と頻脈を認めた。咽頭発赤を認め，白血球数 2,200/ μ L，CRP 1.09 mg/dL であり，ウイルス性上気道炎と判断し，哺乳も良好であったため帰宅とした。翌日には解熱したため受診しなかった。血球の推移を確認するため 1 週間後に再診，白血球数は正常化していたが，著明なトランスアミナーゼの高値を認め，精査加療目的に入院した。

家族歴：Z-2 日から兄に咳嗽と鼻汁あり

入院時現症：体温 36.6℃，心拍 116 回/分，呼吸数 28/分，SpO₂ 100% (RA)

活気良好，咽頭発赤なし，胸部異常所見なし，腹部肋骨弓下に肝 1 横指触知，脾腫なし，発疹なし。

入院時検査所見：末梢血白血球数は 12,900/ μ L (好中球 12%，リンパ球 68%)，CRP 0.27 mg/dL であった。AST 1,374 IU/L，ALT 823 IU/L と著明な上昇を認めた。また LDH 963 IU/L，Ferritin 2,503 ng/mL と上昇を認めた (表 2)。

その他，HBs 抗原 (CLEIA 法) 0.1 C.O.I (-)，HCV 抗体 (CLEIA 法) 0.1 C.O.I (-)，CMV IgM (CLIA 法) 0.85 S/CO (-)，CMV IgG (CLIA 法) 32.5 AU/mL (+)，EBNA IgG 抗体 (EIA 法) 0.9 (+)，EB-VCA IgM (EIA 法) 0.0 (-)，EB-VCA IgG (EIA 法) 3.4 (+) であり，これらの感染による肝障害は否定的であった。

入院後経過：腹部超音波検査で異常を認めず，何らかのウイルス感染後の肝障害と考えられた。補液のみで経過観察し，入院 4 日目には AST 69 IU/L，ALT 205 IU/L，LDH 319 IU/L，Ferritin 190 ng/mL と改善を認め，同日退院した。発熱後の肝機能障害の原因検索のため，入院時 (発熱か

ら8日目)の血清でウイルス分離を行った。

II. ウイルス解析

当院は感染症法に基づいた横浜市の感染症発生動向調査における病原体定点医療機関であり、病原体不明の重症感染症児を診療した際に、横浜市衛生研究所に採取した検体を送付して検索を行っている。2018年7~8月に感染症で入院した4か月以下の新生児・乳児は47名であった。そのうち病原体不明でかつSIRSを呈した6乳児例の検体を送付し、4例(症例1~4)からHPeV-4が分離された。

HPeVの遺伝子検査は、HPeVゲノムのVP1領域をRT-nested PCRを使用し、分析した。増幅した産物のダイ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⁴⁾。

III. 考 察

HPeV-1, 2は、元々エンテロウイルス属と考えられていたものが、1999年に血清学的・遺伝学的に他のエンテロウイルス属と異なることから新たにパレコウイルス属として分類された。以後、遺伝子型として現在までに19種類²⁾が知られている。分離頻度は、HPeV-1, HPeV-3, HPeV-6の順に多い⁵⁾が、症例報告ではHPeV-3による新生児や乳児の重症感染症の報告が多い。一方、HPeV-4はこれまで少数の分離報告と症例報告があるのみで、全体像が把握されているとは言い難い。

HPeV-4は、2006年に初めてオランダから検出報告がなされた⁶⁾。国内では新潟、福岡、横浜市からの分離報告がある^{7,8,4)}。新潟大学からの報告では、1991~2005年に集められた臨床検体13,656検体中41検体からHPeVが分離され、1型が14例、3型が16例、4型が1例、6型が10例であり、4型の1例はリンパ節炎の臨床診断であった⁷⁾。福岡市からの報告によると2000~2007年に1,088検体のうち17検体からHPeVを分離し、4型は2例(ヘルパンギーナ、胃腸炎が各1例)であった⁸⁾。また横浜市衛生研究所は、2000~2016年に市内の臨床検体806例のうち79例からHPeVを分離し、1型が25例、3型が52例、4型が2例(新生児発熱、胃腸炎が各1例)であったと報告した⁴⁾。

これまでHPeV-4感染症は軽症と考えられていたが、2017年に中山らは敗血症様症候群を呈した日齢22の男児の症例を報告した。この児は24時間で解熱したが、HPeV-4に対する抗体価を測定したところ感度以下であり、HPeV-3感染時の検討と同様にHPeV-4感染時においても中和抗体の有無が敗血症様症候群など症状の重篤化に関与していると推察している⁹⁾。また2018年に竹下らは、SIRSの定義を満たし発熱が6日間持続したが、全身状態が良好な日齢11のウイルス性敗血症の女児の症例を報告した¹⁰⁾。しかし、いずれも1例報告のため、これらがHPeV-4感染症の臨床経過として典型的かは不明である。

2018年夏に当院で4例のHPeV-4感染症の乳児を経験した。年齢は日齢27~4か月で、4症例はいずれも初診時に発熱と著明な頻脈を認めSIRSの定義を満たしていた。発熱以外の症状として哺乳不良を3例に、網状チアノーゼを1例に認めた(表1)。4症例とも発熱初期は活気不良を認め、HPeV-3感染症を思わせるウイルス性敗血症を呈したが、補液に伴い3~19時間で脈拍数は改善傾向となり、発熱の持続期間も12~30時間であった。これはHPeV-3感染症の有熱期間が2~4日¹¹⁾、3~5日¹²⁾と報告されているのと比較し短かった。またいずれも手掌紅斑は目立たず、腹部膨満は軽度か認めず、臍の突出もきたしていなかった。これらはHPeV-3感染症との鑑別点となる可能性がある。

次に検査所見であるが、表2に検査データのうち血算は最低値、その他は最高値を示した。4例中3例が白血球数の低下を認め、CRP値の上昇は軽度であった。Ferritin, FDPの高値を2例に認めた。これらの所見はHPeV-3感染症時と類似していた。今回、症例4では発熱から1週間後に肝逸脱酵素の著明な高値を認めたが、この症例4を含め、4例いずれも急性期には上昇を認めなかった。HPeV-3感染症の際に3~4病日に肝酵素が上昇するという報告がある¹³⁾。この報告内では肝酵素上昇の機序には触れられていないが、一般にウイルス感染により全身性の炎症が惹起され、単球やマクロファージから大量にTNF- α などの炎症性サイトカインが産生された結果、遅れて肝酵素が上昇すると考えられている¹⁴⁾。症例4の発熱

から8日目の肝酵素上昇も HPeV-3 感染時と同様の機序によると推測された。

なお、この4症例は、症例2と3が同胞である以外は居住地域にばらつきがあり、同一コミュニティ内での発症ではなかった。

結 語

2018年夏に乳児の HPeV-4 感染症の4症例を経験した。4例いずれも発熱初期に SIRS を呈し敗血症の定義を満たしたが、補液のみで状態は改善し有熱期間は短かった。また、腹部所見も乏しかった。これらは同じく新生児・乳児に敗血症を来す HPeV-3 感染症との違いであると考えられた。注意深い観察により、ますます臨床像が明らかになることが期待される。

本症例の論文発表に関して保護者に説明を行い、承諾を得た。

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

ウイルス分離によりヒトパレコウイルス4型の同定を施行していただきました横浜市衛生研究所 検査研究課 宇宿秀三氏のご厚意に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は第122回日本小児科学会学術集会(2019年4月、石川)で発表した。

文 献

- Ito M, et al: Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 85: 391-398, 2004
- "Parechovirus A". *Picornaviridae.com*. http://www.picornaviridae.com/parechovirus/parechovirus_a/parechovirus_a.htm, (参照 2019/9/23).
- 石和田稔彦: 菌血症, 敗血症. *小児科診療* 81 増刊号: 212-215, 2018
- Momoki TS: Analysis of Human Parechovirus Genotypes in Yokohama District from 2000 to 2016. *Jpn J Infect Dis* 71: 298-301, 2018
- Wildenbeest JG, et al: The need for treatment against human parechoviruses: how, why and when? *Expert Rev Anti Infect Ther* 8: 1417-1429, 2010
- Benschop KS, et al: Fourth human parechovirus serotype. *Emerg Infect Dis* 12: 1572-1575, 2006
- Watanabe K, et al: Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* 13: 889-895, 2007
- Wakatsuki K, et al: Identification and characterization of two strains of human parechovirus 4 isolated from two clinical cases in Fukuoka City, Japan. *J Clin Microbiol* 46: 3144-3146, 2008
- 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
- 竹下泰史, 他: 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. *小児感染免疫* 30: 153-156, 2018
- 米倉圭二, 他: 新生児・早期乳児に流行した human parechovirus 3 型感染症. *日本小児科学会雑誌* 113: 1228-1233, 2009
- Yuzurihara SS, et al: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother* 19: 144-148, 2013
- 小川英輝, 他: ヒトパレコウイルス3型が検出された新生児・早期乳児の10例—関東. *IASR* 37: 181-182, 2016
- 横田俊平: 炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成. *小児感染免疫* 26: 267-274, 2014

Human parechovirus type 4 infection: four infant case reports

Mitsumasa OSUNA¹⁾, Maiko YAMASHITA¹⁾, Fumiko TANAKA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital*

Human parechoviruses (HPeVs) are known to cause mild respiratory or gastrointestinal symptoms in infants. Most HPeVs cause only self-limiting symptoms but HPeV type 3 (HPeV-3) can sometimes cause severe illness such as sepsis and meningitis in neonates and early infants. HPeV-1 and HPeV-3 are the types detected most frequently, but other types such as HPeV-4 are detected rarely. Little is known about HPeV-4 infections because only a few neonatal cases have been reported.

This study reported a series of 4 infant cases with HPeV-4 infections in the summer of 2018. They were admitted to this hospital with a chief complaint of fever. All of them had high fever and tachycardia, and their disease were diagnosed as viral sepsis based on SIRS (systemic inflammatory response syndrome) criteria. The fever lasted 12 to 30 hours. None of them had either respiratory or gastrointestinal symptoms. Three cases had feeding problems. One had highly elevated liver enzyme levels after decline of fever. HPeV-4 was detected from pharyngeal or fecal samples of all four cases.

HPeV-4 also can cause severe illness like HPeV-3 in neonates and early infants, but the duration of fever was shorter in these patients than in HPeV-3 infections.

Key words: human parechoviruses type 4, infants, sepsis, SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

(受付：2019年10月15日，受理：2020年3月3日)

* * *