

コクサッキー B 群ウイルスの分離状況と血清疫学に関する研究

分担研究者 栄 賢司 愛知県衛生研究所

協力研究者 杉山 雅、都築秀明、山下照夫 愛知県衛生研究所

研究要旨 過去 13 年間の急性脳炎患者 170 名中 7 名（4.1%）からコクサッキー B 群ウイルス（CB）が分離された。分離された CB は 2 型が 4 名、3、4、6 型が各 1 名であった。他のウイルスとして、エコーウイルスが 10 名、コクサッキー A 群ウイルスが 3 名、エンテロ 71 型ウイルスが 2 名、エンテロウイルス以外が 7 名から分離された。急性脳炎からのウイルス分離率は 17% であり、その 24% が CB ということは本ウイルスと急性脳炎との関連の高さが伺えた。13 年間で CB は小児患者 17,251 名中 368 名（2.1%）から分離された。各 CB の抗体保有状況を調べ、分離成績とあわせ血清型別のウイルス流行状況を比較した。

A. 研究目的

エンテロウイルスは口から感染し、腸管で増殖したウイルスは数週間便中に排せつされ、感染源となる。エンテロウイルス感染症の大部分は無症状に終わるため、あまり重要視されて来なかったが、肺炎・下気道炎、中枢神経疾患などの重篤な疾患を引き起こす。

人由来のエンテロウイルスのうちでコクサッキー B 群ウイルス（CB）は哺乳マウスに筋肉けいれんなどの強直性麻痺を引き起こすが、人では急性脳炎、無菌性髄膜炎、心筋炎、真正糖尿病、ポルンホルム病（流行性筋痛症）などの病因として知られておりエンテロウイルスのなかでも重症例の比較的多いウイルスである。本ウイルスは HeLa などの株化細胞で良く増殖するため心筋炎、真正糖尿病以外の病因の把握は比較的容易である。そこで、本ウイルスの愛知県における過去の分離状況と抗体保有率をまとめてみた。

B. 研究方法

1987 年から 1999 年の 13 年間に急性脳炎、無菌性髄膜炎、肺炎・下気道炎、不明熱性疾患、ヘルパンギーナ、ポルンホルム病などと診断された患者 17,251 名のふん便、咽頭ぬぐい液、随液を材料とした。ウイルス分離には HeLa 細胞を用いた。ウイルスの同定は、国立感染症研究所から分与された抗血清を用いて、中和法で行った。

血清は 1999 年から 2000 年に、0 才から 60 才までの年齢階層別に愛知県内で集められた 400 件を用いた。ウイルスは国立感染症研究所から分与された、CB1 から CB6 標準株を用い、マイクロプレートによる中和法で測定し抗体価 8 倍以上を陽性とした。

C. 研究結果

17,251 名中 368 名（2.1%）から CB が分離された。その内訳は CB1 が 20 名、CB2 が 59 名、CB3 が 154 名、CB4 が 61 名、CB5 が 67 名、CB6 が 7 名であった。ウイルス別の流行

状況をみると、CB1 は 1992 年に 8 名、1997 年に 10 名から分離された。CB2 は 1990 年に 8 名、1997 年に 9 名、1999 年に 26 名から分離された。CB3 は 1987 年に 57 名、1994 年に 53 名、1998 年に 34 名から分離された。CB4 は 1987 年に 7 名、1989 年に 11 名、1992 年に 9 名、1996 年に 17 名から分離された。CB5 は 1987 年に 18 名、1989 年に 9 名、1994 年に 7 名、1999 年に 18 名から分離された。CB6 は 1995 年から 1997 年の 3 年間で 7 名から分離されたのみであった。CB1 は 13 年間で 4 年分離されたのみであったが、CB2 と CB5 は 10 年、CB4 が 9 年、CB3 が 8 年と比較的多くの年で分離された。疾患別では急性脳炎患者 170 名中 7 名 (4.1%)、無菌性髄膜炎患者 1,440 名中 150 名 (10.4%)、不明熱性疾患 1,541 名中 44 名 (2.8%)、肺炎・下気道炎 3,393 名中 32 名 (0.9%)、上気道炎 1,253 名中 25 名 (2.0%)、感染性胃腸炎 2,236 名中 25 名 (1.1%)、ポルンホルム病の 51.1%(47 名中 24 名)などから分離された。また、分離数は少ないもののヘルパンギーナの 5.4% (203 名中 11 名)、咽頭結膜熱の 3.3% (329 名中 11 名) からも分離された。急性脳炎患者 7 名から分離された CB は 2 型が 4 名、3、4、6 型が各 1 名であった。

抗体保有率は、CB1 に対して 2 才未満は 0%で、2 才から 14 才までが 20%台、15 才から 30 才代で 30%で、40 才以上では 60%以上の保有率であった。CB2 に対しては、各年齢階層とも 50%以上の高い抗体保有率を示し、40 才以上では 100%であった。CB3 に対しては 1 才未満が 5%、2 から 3 才が 16%と比較的低いが、4 才以上から 50%以上の保有率となり、40 才代で 75%、50 才以上で 90%であった。CB4 に対しては、6 才以下が 15 から 30%、7 から 9 才で 55%となり、10 才代が 75 から 87%と高く、20 から 24 才は 52%と低くなり、25 才以上では 80%以上の保有率を示し、50 才以上は 100%であった。CB5 に対しては、1 才未満は 0%、2 才から 6 才が 20%、7 才

から 9 才で 40%、10 才から 24 才で 50%、25 才から 29 才で 57%、30 才代が 70%と比較的高く、40 才代が 50%、50 才代が 60%であった。CB6 に対しては、1 才未満と 20 才から 24 才の年齢層で各 1 名が陽性とその殆どが抗体を保有しておらず、50 才代で 30%の保有率を示したのみであった。

D. 考察

急性脳炎患者の 7 名が C B によるものと考えられた。他のウイルスとして、エコーウイルスが 10 名、コクサッキー A 群ウイルスが 3 名、エンテロ 71 型ウイルスが 2 名、エンテロウイルス以外が 7 名から分離された。急性脳炎からのウイルス分離率は 17%であり、そのうち 24%が C B ということは本ウイルスと急性脳炎との関連の高さが伺えた。その他では無菌性髄膜炎、ポルンホルム病、ヘルパンギーナ、咽頭結膜熱や不明熱性疾患と本ウイルスとの関連性が高いとおもわれた。

ウイルスの分離状況から推察すると、CB3 が最も患者数が多く、次いで CB2、CB4 および CB5 が同程度で、CB1 はやや少なく、CB6 は非常に少ないと思われた。一方、抗体保有状況を比較すると、CB2 が最も高く、次いで CB4、CB3 の順で、CB1 と CB5 が同程度で続き、CB6 は殆ど抗体保有者がいなかった。抗体保有状況とウイルス分離成績を比較すると、CB2 や CB4 は流行しやすいが不顕性感染も多いウイルスであると思われた。これに対し CB5 は比較的顕性感染の少ないウイルスであると思われた。CB3 は過去 3 回の流行した年の分離者数が多かったため、分離数の割に抗体保有者が少ない。一旦流行すると、規模は大きい傾向が伺えるとともに、CB5 と同様に不顕性感染が比較的少ないウイルスと考えられた。CB1 の分離数は少ないが、抗体保有状況は CB5 と同じくらいであるため不顕性感染も多いと思われた。CB6 は全国規模では毎年報告されているが、散発的な発生に留まっている模様である。我々が分離した患者 7 名は、

急性脳炎、無菌性髄膜炎、肺炎・下気道炎が各1名、発疹症2名、胃腸炎4名であった。抗体保有者が殆どいないことから、新生児に感染した場合に重篤な疾患につながるものが危惧される。

同じCBでありながら、その流行状況が異なることが分かった。殆ど毎年のように分離されるウイルスとそうでないウイルスの違いおよび急性脳炎を含む各疾患との因果関係について、分子疫学的手法を用いて今後検討してゆきたい。

E. 結論

CBと急性脳炎との関連は高く、病因の判明した24%が本ウイルスによると推察された。また血清型により流行状況に違いがみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita, T., M. Sugiyama, H. Tsuzuki, K. Sakae, Y. Suzuki, and Y. Miyazaki:
Application of a RT-PCR for identification and differentiation of Aichi virus, a new member of the picornavirus family associated with

gastroenteritis in humans. *J. Clin. Microbiol* 38: 2955-2961, 2000.

山下照夫: ピコルナウイルス科コブウイルス属に分類されたアイチウイルス。臨床とウイルス 28: 209-218, 2000

2. 学会発表

榮賢司、山下 照夫、都築 秀明、杉山雅、鈴木康本、志水哲也（志水子供クリニック）流行性筋痛症（ボルンホルム病）からのウイルス分離。第41回日本臨床ウイルス学会 広島 2000. 5.25-26

山下照夫、杉山雅、都築秀明、榮賢司
新型コブウイルス（U-1株）の全塩基配列。第48回日本ウイルス学会学術総会 三重県 2000.10.12-14

杉山雅、山下照夫、都築秀明、榮賢司
麻痺患者から分離された Parechovirus 類似株について。第48回日本ウイルス学会学術総会 三重県 2000.10.12-14

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

中枢神経症状を伴う手足口病の臨床的検討
2000年夏に兵庫県加古川市の多発例の解析

研究協力者 吉田 茂・藍 祥子・今井 恵介・三舛信一郎 神鋼加古川病院 小児科
簸 ひとみ 兵庫県立淡路病院 小児科
藤本 嗣人 兵庫県立衛生研究所 微生物部

研究要旨 2000年夏、兵庫県加古川市で中枢神経合併症を伴う手足口病が多発した。症例は28例（性比1：1、年齢：1ヶ月～8才、中央値3.5才）。合併症の内訳は、無菌性髄膜炎のみの症例が15例（軽症例）、小脳失調、Myoclonic jerks、弛緩性麻痺、けいれん、脳幹脳炎のいずれかを伴った症例が13例（重症例）であった。重症例は3才未満に多く、有熱期間が長く、中枢神経症状発現が早く、髄液細胞比率がより多核球優位であった。26例は後遺症なく治癒したが、1例に右上肢弛緩性麻痺が残存し、脳幹脳炎の1例が死亡した。血清抗体価、RT-PCR、ウイルス分離により、71%の症例でエンテロウイルス71感染が証明された。コクサッキーA16（CA16）抗体の有無で見ると、CA16抗体(+)群は(-)群に比べ平均1.5日有熱期間が短かく、CA16抗体が交差免疫として有熱期間の短縮に寄与している可能性が示唆された。

A. はじめに

エンテロウイルス71（EV71）は、コクサッキーA16（CA16）やコクサッキーA10（CA10）とともに、我が国では手足口病の原因ウイルスとして主に知られている。一方、世界的に見るとEV71は1969年に米国で発見されて以来、度々中枢神経疾患の流行を起こしており神経親和性の強いウイルスとして認識されている。我が国でもこれまでにEV71感染による手足口病の流行時に中枢神経合併症を認めたとするいくつかの報告^{1) 2) 3)}がある。さらに1997年マレーシア⁴⁾、1998年台湾⁵⁾、1999年オーストラリア⁶⁾などのアジア太平洋地域において死亡例を含む多数例の流行が報告されるに至り、EV71感染の中枢神経感染症としての重要性が認識され始めている。

2000年夏、兵庫県加古川市東部の限局した地域において、手足口病の経過中に無菌性髄膜炎や小脳失調などの中枢神経合併症を認める例が多発した。この中にはポリオ様麻痺を残した例と脳幹脳炎による死亡例も存在し、この両者を含めた大部分の症例でウイルス学的にEV71が原因ウイルスとして同定出来た。ここ数年のアジア太平洋地域でのEV71の流行状況から考えて、近い将来我が国においてもEV71感染による中枢神経感染症の流行が生じる可能性がある。そこで、今回の我々の経験を生かすべく詳細に臨床的検討を行った。

B. 対象および方法

当院は兵庫県加古川市の東部に位置し、加古川により2分された加古川市の東側および

隣接する加古郡さらに明石市の一部を含めた地域の中核病院として機能している。当地域において2000年6月頃より手足口病の増加を認め、サーベイランス上、過去10年間では1995年に次ぐ大流行となった。地域での手足口病の患者数増加に伴い、手足口病に中枢神経症状を伴って当院へ入院する患者も増加し始めた。(図1)

本報告では2000年6月から8月の間に入院となった合計28名につき、疫学的、臨床的、ウイルス学的検討を行った。

手足口病の診断は、手または足の特有の水疱疹、発赤疹とし口腔粘膜疹のみの症例は除外した。無菌性髄膜炎の診断は、発熱、頭痛(年少児では不機嫌)、嘔吐、嘔気のいずれかの症状を伴い髄液検査にて細胞数50/3以上を認めたものとした。小脳失調の診断は、体幹の動揺、座位不安定、失調性歩行障害、四肢の振戦とした。また、1998年台湾での流行時の報告で述べられている7)、Myoclonic jerks(四肢の素早いミオクロヌス様の動き)を脳幹部障害の初期症状として合併症に加えた。

全28例中、無菌性髄膜炎のみを合併した15例を軽症例とし、無呼吸発作、小脳失調、Myoclonic jerks、弛緩性麻痺、脳幹脳炎のいずれかを伴った13例を重症例として比較検討を行った。

ウイルス診断は、血清診断として三菱化学にてEV71、CA16、CA10各NT抗体価を測定し、便からのウイルス分離を兵庫県衛生研究所(1例のみSRL)にて行い、便および髄液を用いたRT-PCR法によるウイルスゲノム診断を兵庫県衛生研究所にて行った。

加古川地域の手足口病患者情報は、地域医療情報システムの感染症サーベイランスを利用した。

統計学的解析には、StatView5.0Jを用いて、Mann-WhitneyのU検定および χ^2 二乗検定を行った。

結果

図2に当院入院患者および当地域のサーベイランスでの手足口病患者の地域別発症分布を示した。

加古川市のほぼ中央を流れる加古川により二分された西側の地域には手足口病患者はほとんど発生せず、入院患者は1名もいなかった。当該地域の中核病院でも手足口病に中枢神経症状を伴って入院となる患者は認めなかった。同様に当地域の東に隣接する明石市の中核病院でも入院患者は皆無であった。このことから今回の流行が当院の位置する加古川市平岡町を中心とした加古川市東部の限局した地域内での流行であったことが窺える。

表1に症例の概要を示す。男女比は1:1で性差を認めず、年齢は1ヶ月~8才(平均3.8才、中央値3.5才)であった。有熱期間は2日~6日(平均4.0日、中央値4日)入院日数は2日~17日(平均6.6日、中央値6.5日)であった。手足口病患者との最近の接触歴は15/28(54%)に認め、同胞の手足口病罹患歴は8/28(29%)に認めた。また、表には示さなかったが、同一保育園の症例を4例認め、スイミングスクールなどのスポーツクラブに通っている児を7/28(25%)に認めた。転帰は、全治が26例、後遺症(ポリオ様麻痺残存)1例、死亡1例であった。

表2に合併した中枢神経症状の一覧を示す。無菌性髄膜炎のみの症例が15例、無菌性髄膜炎+無呼吸発作が1例、無菌性髄膜炎+小脳失調が5例、無菌性髄膜炎+小脳失調+Myoclonic jerksを認めたものが3例、無菌性髄膜炎+小脳失調+Myoclonic jerks+一過性右下肢麻痺が1例、小脳失調+右上肢弛緩性麻痺が1例、けいれん+言語障害が1例、無菌性髄膜炎+小脳失調+脳幹脳炎が1例であった。右上肢弛緩性麻痺の1例に後遺症としてポリオ様麻痺が残り、脳幹脳炎の1例が死亡した。

以後の検討では、無菌性髄膜炎のみを合併した15例を軽症群、無呼吸発作、小脳失調、

Myoclonic jerks、弛緩性麻痺、脳幹脳炎のいずれかを伴った13例を重症群とした。

表3に示す入院時検査所見では、死亡例の血糖値および血沈値が全症例の平均+2 S.D.を越えていた。また、髄液細胞比が軽症群に比べて重症群では有意に($P < 0.05$)多核球比率が多かった。

ウイルス学的診断は、表4に示すように、ペア血清でEV71抗体価が4倍以上の上昇を認めた5例、および急性期検査でEV71抗体価のみが64倍以上の高値を認めた7例を合わせた血清診断確定例が12例であった。便および髄液を用いたRT-PCR法によりEV71ゲノムを証明した例が10例、便からのウイルス分離によりEV71が同定された例が7例であった。いずれかの方法でEV71確定診断された症例は合計20例(71%)であった。なお、ポリオ様麻痺の後遺症例および脳幹脳炎による死亡例はともに便からのEV71ウイルス分離により診断された。

重症化因子を検討するために重症群と軽症群の2群間で性差、月齢、家族内感染の有無など各種因子につき比較を行った。結果は表5に示すように、月齢において重症群平均 34.3 ± 5.3 ヵ月、軽症群平均 54.2 ± 7.1 ヵ月と有意差を認めた。 $(P < 0.05)$ また、表には示さなかったが、年齢を3才未満群と3才以上群に分けて比較検討したところ、重症例の割合は、3才未満群で10例/13例、3才以上群で3例/15例と有意に3才未満群に重症例が多かった($P < 0.01$)。その他、発疹出現から中枢神経症状発現までの日数や有熱期間で2群間に有意差を認めた。

手足口病のもう一つの主な病原ウイルスであり、EV71と共通抗原を持つCA16に対する抗体が交差免疫として作用するか検証するために、入院時のCA16抗体の有無により2群に分けて有熱期間を比較検討した。結果は図3に示すように、CA16抗体(-)群の平均 4.4 ± 1.0 日に対してCA16抗体(+)群の平均 2.9 ± 0.7 日とCA16抗体(+)群が有意に有熱期間が短かつ

た。 $(P < 0.01)$ なお、CA10抗体に関しても同様の検討を行ったが有意差は認めなかった。

表6には、今回の症例の中でMRを施行した4例の所見をまとめた。従来の報告に見られるように脳幹背側、第4脳室周囲、脊髓前角などにT2強調画像にて高信号領域を認めた。

考察

EV71は米国カリフォルニアで多発した髄膜炎、脳炎の患者から分離された新しいエンテロウイルスとして1974年にSchmidtら8)により初めて報告された。その後1970年代は、主に欧米で中枢神経感染症としての流行例が見られていた。1975年ブルガリア9)では705例中545例に無菌性髄膜炎、29例にBell麻痺、52例にポリオ様麻痺、68例に延髄型麻痺を認め、44例が死亡している。1978年ハンガリー10)では1550例中、826例に無菌性髄膜炎、724例に脳炎を認め、45例が死亡している。一方、1990年代後半になると、1997年マレーシア4)、1998年台湾5)、1999年オーストラリア6)などのアジア太平洋地域において死亡例を含む多数例の流行が報告されており、台湾では2000年、2001年にも数十例の死亡例が報告されている。これらのことより、ここ数年の間にアジア太平洋地域に神経親和性の強いウイルスが存在していることと推定される。

近年、我が国においてもEV71の中枢神経感染による急死例を含めた重症例やその疑い例が報告され始めている。1993年に富山で1例(死亡例)11)、1997年大阪で3例(死亡例)12)、さらに1999年熊本で1例(死亡例)、大阪で1例(ECMOにて救命例)などである。そして2000年になって愛知、山口、長崎、熊本、兵庫(本報告)と主に西日本の各地での症例が第33回日本小児感染症学会(2001年11月、宇部)にて報告された。

兵庫県加古川地域では、地域医療情報システムの感染症サーベイランスにより各種感染症患者の発生状況をリアルタイムに把握することが出来る。それにより2000年6月頃から

手足口病患者の報告が増加し始め、当院小児科外来においても高熱を伴う手足口病患者が目立つようになった。我々は以前、EV71 感染が疑われる脳炎および心筋炎の症例を経験していたため EV71 感染による中枢神経疾患の発生に注意をしていたところ、6 月半ばから無菌性髄膜炎にて入院する患者が出始め、7 月始めには急性弛緩性麻痺の症例 (13) を認めた。そこで EV71 による中枢神経感染症の多発を疑い、便や髄液の積極的な保存を行った。さらに 7 月末に脳幹脳炎による死亡例 (14) を認めるに至り、事の重大性を鑑みて保健所を通じて県の衛生研究所に連絡を取りウイルス学的な調査を行うこととなった。今回のような流行事例を認識した際には迅速に関係機関と連絡を取り対応することが原因究明に取り重要であると考えた。また、台湾での大流行時には台湾保健省からキャンプなどのこどもの行事を中止する勧告が行われ、衛生署当局からは保育園幼稚園に対する感染防止のためのガイドラインが発表された。今回の流行においても同一保育園から 4 名の入院患者が発生しており、また、スイミングスクールや体操教室に通っている児に発熱が遷延する傾向を認めたことなどから、より大規模の流行時には行政を通じた感染拡大防止のための措置が必要かも知れない。

臨床的に最も重要なことは重症例を早期に見出し、致死例を如何に救命するかである。今回の検討により重症例の特徴として以下の点が挙げられた。

1. 3 才未満の低年齢層に多い。
2. 発熱が遷延し、発症後早期から中枢神経症状を呈する。
3. 髄液細胞比率が多核球優位の傾向が強い。
4. 臨床症状では夜間睡眠中に多く見られるミオクローヌス様の四肢の素早い動き (Myoclonic jerks) が特徴的である。

Myoclonic jerks は 1998 年の台湾での流行時の報告 (7) で重要所見として注目されたが、我が国では石丸らが既に 1970 年代の報告 (1) で同

様の所見を詳細に記述して重要性を指摘している。

また、死亡例において入院時の血糖値が他の症例に比べて有意に高値を示し急変時にはさらに上昇していた。塩見ら (12) の大阪の死亡例の報告 (12) でも入院時高血糖を認めており、重要な所見と考える。死亡例の死因については台湾およびマレーシアでの流行時および大阪の死亡例の剖検結果から脳幹脳炎が原因で肺水腫および左心機能低下を来すのではないかと考えられている。塩見ら (15) は、enterovirus brainstem / pulmonary syndrome (EBPS) という概念を提唱し臨床の現場で本症に対する認識を広める重要性を述べている。致死例の救命には肺水腫および左心機能低下に対して早期から呼吸循環管理を行う事が重要と考える。

画像診断では、最重症例の肺水腫を早期に見出するために胸部 X-p、胸部 CT が重要である。中枢神経病変の描出には、我々の症例でも少数例ではあるが過去の報告同様に頭部 MR が有用であった。2000 年の熊本での多発例ではほぼ全例に頭部 MR が施行され、かなりの症例において T2 強調画像で第 4 脳室周囲、小脳歯状核、脳幹背側に高信号領域を認めたとされる。(16) 今後は手足口病の経過中に中枢神経症状を認めた症例に対しては、積極的に頭部 MR を施行することが重要と考える。

今回の検討から CA16 に対する抗体が交差免疫として作用し、有熱期間の短縮に寄与している可能性が示唆された。このことは、マレーシアの様に過去に手足口病の流行を経験していなかった地域で大流行が起こる機序の説明になるかも知れない。また、年齢による重症度の差にも CA16 感染既往が関係しているのかも知れない。

中枢神経症状の重症度を規定する因子としては、ウイルス側の要因も関係していると考えられる。そこで、我々は今回分離された EV71 株に対して遺伝子解析を行った。詳細は他稿に譲るが、分離された EV71 の VP4 領域の塩基配列はすべて同じであり、1997 年の大阪の

死亡例 12)から検出された C7/Osaka 株の VP4 領域 (GenBank AB051328) と 96% (199 塩基 / 207 塩基) と高い相同性を有し、C7/Osaka 株と近縁なものと推定された。この株は Shimizu らの分類 17)による genotype A-2 に相当し、同時期に兵庫県内の他地域で分離された EV71 株 (Shimizu らの分類による genotype B) とは異なっていた。これらの点から当時、当地域では他の地域とは異なる神経親和性の強い株が限局して流行していたと推察される。遺伝子解析については、VP1 領域の塩基配列の一部の点変異が神経病原性の強弱に関与するという報告 18)もある。今後この点につき更なる検討が必要である。

治療に関しては、重症例の早期発見により呼吸循環管理を徹底し急性期の神経原性肺水腫や左心機能低下を乗り切ることが重要である。根本治療としては、抗ピコルナウイルス剤として米国 FDA で承認予定のウイルス uncoating 阻害剤 Pleconaril 19)や我が国で開発中のウイルス ATPase 特異的阻害剤 MRL-1237 20)などに期待するところが大きい。2000 年、当地域を含め我が国の複数の地域で EV71 の重症感染症が流行したようであるがその実態は明らかではない。1998 年にマレーシア、台湾での流行を受けて、当時の厚生省結核感染課により、前方視的に手足口病の重症例の全国サーベイランスが行われた。しかし、同年は EV71 感染の流行はなく、EV71 感染が疑われる脳炎例や急性死亡例は 1 例も報告されなかった。一方、2000 年には少なくとも西日本を中心に数例の脳炎例や急性死亡例が報告されていることから、後方視的に 2000 年の全国アンケート調査を行い流行の実態を把握することが重要と考える。

本稿の要旨の一部は、第 33 回日本小児感染症学会 (2001 年 11 月、宇部) にて発表した。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

引用文献

- 1 石丸啓郎、中野省三、中野博子、他. 手足口病について一特に Enterovirus type 71 による中枢神経障害について一. 小児科 1979 ; 20 : 275-292.
- 2 黒瀬京子、高田恒郎、尾上洋一、他. 手足口病に無菌性髄膜炎を合併した 79 例の臨床的検討. 小児科臨床 1992 ; 45 : 283-288.
- 3 三浦大、清水節、尾崎亮、他. 手足口病の流行期にみられた小脳主体の限局性脳炎の多発例について. 日児誌 1998 ; 102 : 581-586
- 4 Lum LCS et al. Neurologenic pulmonary oedema and enterovirus 71 encephalitis. Lancet 1988 ; 352 : 1391.
- 5 Monto Ho, Eng-Rin Chen, Kwo-Hsiung Hsu, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. New Eng J Med 1999 ; 341 : 929-935.
- 6 McMinn P, Stratov I, Nagarajan L et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during a hand, foot and mouth disease outbreak in Western Australia. Clin Infect Dis 2001 ; 32 : 236-242.
- 7 Chao-Ching Huang, Ching-Chuan Liu, Ying-Chao Chang, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. New Eng J Med 1999 ; 341 : 936-942.
- 8 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH, et al. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. J Infect Dis 1974 ; 129 : 304-309.
- 9 Shindarov LM, Chmakov MP, Voroshilova MK et al. Epidemiological, clinical and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1979 ; 23 : 284-295.
- 10 Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections : experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. Arch Virol 1982 ; 71 : 217-227.
- 11 森田修行、中山喬、水木路男、他. エンテロウイルス 71 型感染による髄膜炎を伴った手足口病の発生. 富山衛研年報第 17 号 : 196-198.
- 12 塩見正司、外川正夫. 手足口病の最近の話

- 題—エンテロウイルス 71 による神経合併症
一、小児科診療 1999 ; 62 : 366-374.
- 13 吉田茂、籓ひとみ、三舛信一郎、他. エンテロウイルス 71 型感染による手足口病に右上肢弛緩性麻痺を合併した2才男児の1例. 病原微生物検出情報 2000 ; 21 : 195.
- 14 藤本嗣人、吉田茂、西尾治、他. エンテロウイルス 71 型による脳炎死亡例を含む手足口病の流行—兵庫県. 病原微生物検出情報 2001 ; 22 : 144.
- 15 塩見正司、外川正夫、澤田好伴. 膜型人工肺 (VA-ECMO) により救命された、エンテロウイルス 71 による脳幹脳炎に合併した肺水腫の1例. 小児重症感染症平成 10 年度研究報告 2000 : 213-217.
- 16 後藤善隆、田端康二、松尾繁、他. エンテロウイルス 71 による手足口病における中枢神経合併症の病型分類. 第 33 回日本小児感染症学会抄録集 2001 : p85.
- 17 Shimizu H, Utama A, Yoshii K, et al. Enterovirus 71 from fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998. *Jpn J Infect Dis* 1999 ; 52 : 12-15.
- 18 McMinn P, Lindsay K, Perera D, et al. Phylogenetic analysis of enterovirus 71 strains isolated during linked epidemics in Malaysia, Singapore, and Western Australia. *J Virol* 2001 ; 75 : 7732-7738.
- 19 Billich A. Pleconaril Sanofi Synthelabo/ViroPharma. *Curr Opin Investig Drugs* 2000 ; 1 : 303-307.
- 20 Shimizu H, Agoh M, Agoh Y, et al. Mutations in the 2C region of poliovirus responsible for altered sensitivity to benzimidazole derivatives. *J Virol* 2000 ; 74 : 4146-4154.

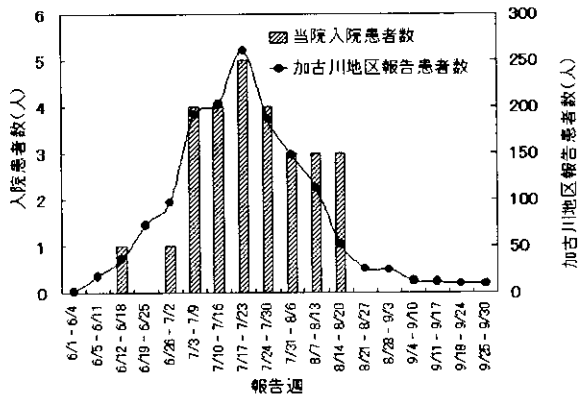


図1 手足口病、週別患者数の推移

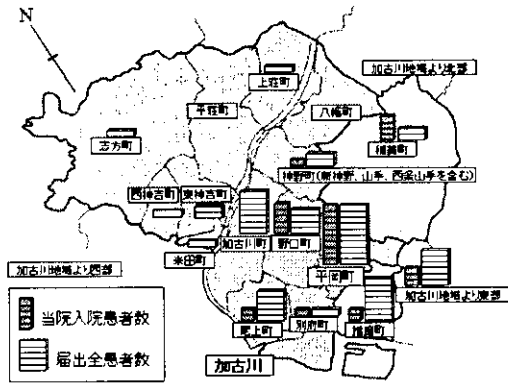


図2 手足口病地域別発症分布
当院入院患者数は実際の患者数を表す。
届出全患者数は当院の位置する平岡町
を10とした相対数を表す。

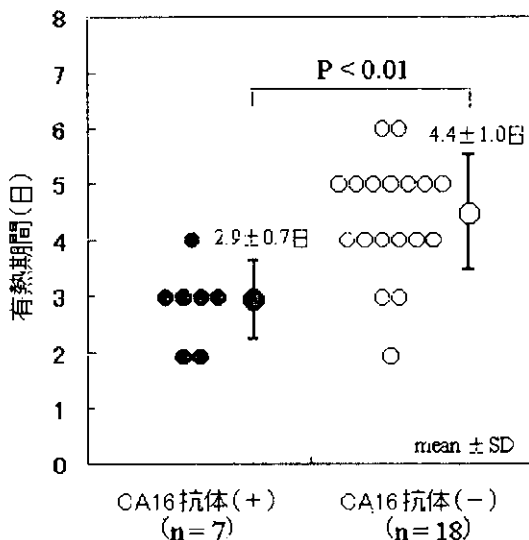


図3 有熱期間とCA16抗体価の関係

表1 症例の概要

対象	2000年6月から8月の間に手足口病に中枢神経症状を伴い当院入院となった28例
年齢	1ヵ月～8才 (3.8±2.1才、中央値3.5才)
性比	男:女 = 1:1
入院日数	2日～17日 (6.6±2.8日、中央値6.5日)
有熱期間	2日～6日 (4.0±1.2日、中央値4日)
手足口病患者と接触あり	15/28 (54%)
同胞の手足口病罹患あり	8/28 (29%)
転帰	全治26例 後遺症(麻痺)1例 死亡1例

表2 中枢神経合併症

軽症群 (15例)	
無菌性髄膜炎のみ	(15例)
重症群 (13例)	
無菌性髄膜炎、無呼吸発作	(1例)
無菌性髄膜炎、小脳失調	(5例)
無菌性髄膜炎、小脳失調 Myoclonic jerks	(3例)
無菌性髄膜炎、小脳失調 Myoclonic jerks	(1例)
一過性右下肢麻痺	(1例)
小脳失調、右上肢弛緩性麻痺	(1例) *
けいれん、一過性言語障害	(1例)
無菌性髄膜炎、小脳失調 脳幹脳炎	(1例) **

* 後遺症として麻痺が残存 ** 死亡例

表3 入院時検査所見

WBC	(5200 - 14600)	10100 ± 3000	/μl
Neutro.	(1700 - 11000)	5800 ± 2800	/μl
CRP	(0.0 - 1.5)	0.4 ± 0.5	mg/dl
ESR*	(13 - 52)	30 ± 11	mm/h
血糖*	(60 - 142)	95 ± 18	mg/dl
髄液細胞数	(51 - 2688)	423 ± 581	cells/3
多核球比率**	(8 - 84)	50 ± 20	%
髄液蛋白	(12.5 - 120)	35.8 ± 22.2	mg/dl
髄液糖	(44.0 - 93.0)	57.7 ± 10.3	mg/dl
髄液γグロブリン蛋白	(0.5 - 18.1)	3.2 ± 4.9	ng/ml
髄液神経特異エララーゼ	(5.3 - 24.0)	10.5 ± 5.9	ng/ml

(min. - max.) mean ± SD

* 死亡例の ESR (52 mm/h)、血糖 (142 mg/dl) は全症例の平均値 + 2SD を越えていた。
** 重症群 (60 ± 17%) は軽症群 (42 ± 19%) に比べ多核球比率が多かった (P < 0.05)。

表 4 ウイルス学的診断

血清診断 (EV71 中和抗体価を三菱化学にて測定)	陽性率 (陽性/検体数)
回復期血清にて有意の上昇	19% (5/26)
急性期血清にて高値(64 倍以上)	27% (7/26)
RT-PCR (兵庫県衛生研究所にて検査)	
便中の EV71 検出	80% (8/10)
髄液中の EV71 検出	15% (3/20)
ウイルス分離(兵庫県衛生研究所にて検査)	
便より EV71 分離	64% (7/11)
上記いずれかの方法で EV71 感染が確定された例	71% (20/28)

表 5 重症群と軽症群の比較

	重症群 n=13	軽症群 n=15	
性比(M:F)	5:7	9:6	not significant
年齢(months)	34±19	54±28	p<0.05
同胞罹患歴	3/13	5/15	not significant
有熱期間(days)	4.5±1.0	3.5±1.3	p<0.05
発疹出現より中枢 神経症状発現(days)	1.9±1.5	3.4±1.6	p<0.05

重症群のほうが有意に低月例で、有熱期間が長く、発疹出現から中枢神経症状発現までの日数が短い。

表 6 中枢神経画像所見

症例	中枢神経症状	MR 画像所見(T2W1)
2才女児	痙攣、一過性言語障害	第4脳室周囲高信号
2才女児	無菌性髄膜炎、小脳失調 myoclonic jerks, 一過性右下肢麻痺	第4脳室周囲高信号
2才女児	小脳失調、右上肢弛緩性麻痺	右脊髓全角高信号
2才女児	無菌性髄膜炎、小脳失調、 脳幹脳炎	第4脳室周囲高信号 脳幹背側高信号

MR を施行した 4 例すべてに異常所見を認めた。

神経性肺水腫を合併するエンテロウイルス 71 による脳幹脳炎の臨床的検討

分担研究者：塩見正司 (大阪市立総合医療センター 小児救急科)

研究協力者：村上洋介 (同 小児循環器内科)

富和清隆・岡崎 伸 (同 小児神経内科)

安宅一晃, 今中宣依, 嶋岡英輝, 佐谷 誠(同 集中治療部)

初年度 (平成 12 年度) 研究概要

4 症例の EV71 感染例の臨床的検討と va ECMO(extracorporeal membranous oxygenation) による治療経験について総括した。

検討した症例は 1997 年の神経性肺水腫 (NPE)を合併したエンテロウイルス 71 による脳幹脳炎 enterovirus brainstem pulmonary syndrome (EBPS)の 3 死亡例と、1999 年の EV71 に合併した肺水腫と心原性ショックを伴う脳幹脳炎の 1 例である。1999 年の 1 例は頸動脈と頸静脈からの ECLS により救命することができた。vaECMO は酸素化のみならず左心補助であり、ECLS (extracorporeal life support-体外式循環補助式装置) の一種である。この症例では、MRI で延髄吻側背側部に小病変が描出され、延髄由来の神経性肺水腫の責任病巣と考えられた。ECLS の使用により、短期間で肺水腫と心原性ショックが改善したことは、今後の本疾患の治療法、病態解明への重要な知見であると考えられた。

また、4 例の血清中のフェリチン、ネオプテリンが高値であったことは、サイトカンなどの液性因子と関連がある可能性も考えられた (表 1, 表 2)。

平成 13 年度の研究概要

1)EBPS 心機能の検討 - (小児循環器内科 村上洋介部長の協力)

1997 年と 1999 年の EBPS の心機能を検討した。心所見のまとめとしては、4 症例とも著明な洞性頻脈と血圧低下、ショックが共通

してみられ、心拡大を伴わない左室駆出率の低下が特徴的であった。ECLS で生存した 1 例では 2~3 週で回復した。また、剖検が行われた 1 例では、ごく一部に心筋炎所見が認められたが、心筋組織の RT-PCR 法によるエンテロウイルスゲノムの検出結果は陰性であった。

EBPS の心臓超音波検査の異常からエンテロウイルスによる心筋炎を疑う報告が多いが、剖検例や生存例の検索から心筋炎は否定的であると考えられた。(表 3)

2)脳幹病変を伴う小児急性神経疾患の臨床的検討 - (小児神経内科 富和清隆部長、岡崎伸医師の協力)

EBPS の剖検所見・画像所見では延髄病変が特徴的である。小児期に脳幹病変を伴う急性神経疾患としては急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)/ 多発性硬化症 (MS)がある。成人の MS 例で延髄背側部 (網様体部) に病変が局在することが推定された例で神経性肺水腫を併発した報告があることから、小児 ADEM/MS の症例について解析することとした。当院小児神経科、小児内科で経験した ADEM8 例、MS4 例について検討した。MS については再発時を各々別個に、計 12 エピソードについて検討した。

結果: 入院経過中に脳幹症状を認めたものは、ADEM 8 例中 6 例に、MS 12 例中 8 例と高頻度にみられた。MRI による検索においても入院経過中の脳幹部所見陽性例は ADEM 中 6

例、MS 6例と同様に高頻度に見られた。しかし、呼吸器症状を呈したのは1例のみであり、この症例においても肺水腫はみられなかった。全例ステロイド治療により治癒または寛解を得ている。

結論：小児期の急性脳幹病変を伴う疾患として代表的な疾患はADEM/MSである。しかし、EV71脳幹脳炎にみられる肺水腫や末梢循環不全を伴う例は当院入院例ではみられなかった。

3) 体外式循環補助装置で救命し得たエンテロウイルス71 (EV71) 感染に伴う脳幹脳炎の一例 (集中治療部 安宅一晃, 今中宣依, 嶋岡英輝の各医師, 佐谷 誠部長の協力)

EV71 感染による脳幹脳炎に伴う心不全・肺水腫の治療法として、開心術による左心補助 (left ventricular assist device LVAD) の救命例 (Huang FL et al. Clinical Infectious Diseases 2002 ;34:1020-4) も報告されているが、Swan-Ganz カテーテルによる内科的管理による救命例 (Wu JM et al. Pediatrics 2002;109:e26) の報

告もあり、予後不良の本疾患に関する治療法には議論が多い。当院では EV71 の重症例に急性期に体外式循環補助装置 (extracorporeal life support, ECLS) を用いて救命した症例を経験した。

我々は治療法として、重症 EV71 感染症では心臓超音波検査などで早期に心原性ショックを検出し、ECLS を開始することが極めて有効であると考えている。また、EV71 重症例の直接死因は神経性の心機能抑制であり、肺水腫による呼吸不全ではないことを強調する必要がある。今年の報告で enterovirus brainstem pulmonary syndrome という名称を提唱したが、enterovirus brainstem cardio-pulmonary syndrome (EBPCS) とすべきであると考えている。

平成 14 年度研究予定

- 1) 小児の神経性肺水腫症例の臨床的検討
- 2) 小児の神経性肺水腫の ECLS による治療の検討 (集中治療科)
- 3) EBPCS の診断と治療の手引き

表 1 手足口病または EV71 感染にともなって急死した乳幼児の 3 症例と ECLS † による救命例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年月	1997.7	1997.8	1997.9	1999.6
年齢	9 ヶ月	1 歳 3 ヶ月	5 ヶ月	5 歳
性	女	男	男	男
先行疾患	手足口病	手足口病	不明	ヘルパンギーナ
分離ウイルス	—	—	EV71	—
EV71 (BrCr) 中和抗体価*	N.D.	N.D.	N.D.	1:128 → 1:1024
初発症状	発疹	発疹	下痢	発熱・口内炎
急変症状	意識障害	嘔吐, CPA	痙攣	呼吸困難
急変病日	第 4 病日	第 5 病日	第 4 病日	第 3 病日
死亡までの時間	9 時間	CPA	1 4 時間	生存 (ECLS)
急変後発熱	40.5°C	39.0°C	39.0°C	39.0°C
ショック	+	CPA	+	+

* 国立感染症研究所清水博之氏による測定

† :ECLS:extracorporeal life support CPA: cardiopulmonary arrest on arrival

表 2 主な検査成績

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
白血球数 (/ μ l)	9,100	12,270	50,600	32,900
血小板数 (10^3 / μ l)	457	523	577	420
血糖(mg/dl)	101	95	496	339
L D H(IU/L)	1,740	2,978	743→3,208	430→908
C K(IU/L)	1,224	3,820	2,126	430→1,064
CKB(IU/L)	32	N.T.	8	47
フェリチン	N.D.	1,593	11,284	8,142
髄液細胞数(/ μ L)	N.D.	35→440	407	32
肺水腫	+	+	+	+
頭部 C T	異常なし	N.D.	異常なし	異常なし
頭部 C T	N.D.	N.D.	N.D.	延髄吻側背側
血清チアミン(nmol/L)	271.2	264.1	693.3	179.5
髄液チアミン(nmol/L)	N.D.	685.6	1255.8	281.3
血清 IL6	160 以上	N.D.	160 以上	N.D.
血清 cytochrome C	8.4	N.D.	9.0.	N.D.

IL-6 と Cytochrome C はエーザイ研究所で測定

表 3 心機能の検討

症例	1	2	3	4
心拍数	169→230	0→72	148→208	142→214
血圧(mmHg)	58/42	0/0	50/30	90/50
心胸郭比(%)	47	51	52	48
心電図	洞性頻拍	N.D.	N.D.	洞性頻拍
左室駆出率	0.39	N.D.	N.D.	0.22
僧帽弁逆流	2 +	N.D.	N.D.	1 +
CK	1224	245	1477	396
CKMB(%)	2.6%	18.4%	12.1%	12.1%

体外式循環補助装置で救命し得たエンテロウィルス 71 (EV71) 感染に伴う脳幹脳炎の 1 例

研究協力者 安宅一晃, 今中宣依, 嶋岡英輝, 佐谷 誠, 塩見正司
(大阪市立総合医療センター 集中治療部 小児救急科)

要旨 EV71 感染による脳幹脳炎に伴う心不全・肺水腫は重症例は急変後 24 時間以内の死亡が多く、救命が困難である。最近の報告では、開心術による左心補助の救命例 (Huang FL et al. *Clinical Infectious Diseases* 2002 ;34:1020-4)、Swan-Ganz カテーテルによる内科的管理による救命例(Wu JM et al. *Pediatrics* 2002;109:e26) の報告もあり、予後不良の本疾患に関する治療法には議論が多い。当院では EV71 の重症例に急性期に体外式循環補助装置 (extracorporeal life support, ECLS) を用いて救命した症例を経験した。我々は治療法として、重症 EV71 感染症では心臓超音波検査などで早期に心原性ショックを検出し、ECLS を開始することが極めて有効であると考えている。また、EV71 重症例の直接死因は神経性の心機能抑制であり、肺水腫による呼吸不全ではないことを強調する必要がある。

はじめに

EV71 による手足口病では無菌性髄膜炎や小脳症状を中心とする限局性脳炎が知られている。今回 EV71 感染による脳幹脳炎に伴う心不全・肺水腫の急性期に体外式循環補助装置 (extracorporeal life support, ECLS) を用いて救命した症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：5 歳，男児

主訴：呼吸困難

既往歴，家族歴：特記すべき事なし

現病歴：1999 年 6 月 12 日に頭痛と微熱が出現した。弟が 2 日前よりヘルパンギーナを発症していた。翌日には体温は 39℃まで上昇し，腹痛，嘔吐を伴った。14 日午前には体温はさらに上昇し，40℃に達したため，近医を受診したところ，脱水の診断で入院となった。

この時点では意識清明であった。ところが，入院後も症状はさらに進行し，同日正午過ぎより，血性痰を伴う呼吸困難が出現したため，大阪市立総合医療センターに転院，ICU 入室となった。

入室時現症：身長 90 cm，体重 15.6 kg。入室時，不穏状態を呈し，四肢冷感および全身性のチアノーゼが著明であった。体温 39.0℃，心拍数 160min^{-1} ，血圧は測定不能であった。呼吸数 40min^{-1} ，経皮的酸素飽和度 (SpO_2) は酸素投与下 ($10\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$) で 80%であった。

入室時検査所見：胸部 X 線写真では著明な肺うっ血を認めたが，心拡大は認められなかった。心電図では洞性頻脈と全誘導での低電位を認めた。動脈血液ガス分析では，低酸素血症と著明な代謝性アシドーシスを示した。血液生化学検査では，白血球，CK，CK-MB，

T-Bilの上昇, 高 K⁺血症, 低 Na⁺血症を認めた (Table 1). 以上より心原性ショックに対して直ちに治療を開始した.

入室後経過 (Fig.1): 気管内挿管を行い, フェンタニルとプロポフォールによる鎮静及びベクロニウムによる非動化のもとで, 人工呼吸を開始した. 肺うっ血, 代謝性アシドーシスに対しては, それぞれ利尿剤, 炭酸水素ナトリウムを投与した. しかしその後も頻脈の悪化 (210min⁻¹), 代謝性アシドーシスの進行を認め, 無尿が続いた. 血圧は, 大腿動脈での観血的動脈圧 (収縮期圧) は 80—90mmHg を示すものの, 末梢動脈は触知不能であった. 経胸壁心エコーを行ったところ, 左室の収縮力はびまん性に低下しており, 駆出率 (ejection fraction, EF) は 22%であった (Fig.2). この時点でカテコラミンの投与を考慮したが, すでに著明な頻脈を呈しており致死的不整脈へ進展する可能性が考えられ, またカテコラミンの効果判定を行う時間的猶予がないほど症状の進行が急激であったために投与を断念し, ECLS の導入を決定した. ブラッドアクセスは, 右総頸動脈及び内頸静脈を外科的に露出し, 12Fr.の送血管と 14Fr.の脱血管を直視下に挿入し確保した. 回路は, テルモ社製の小児用 PCPS 回路™ (人工肺 SX10™, 遠心ポンプ SP45™) を用い, 乳酸加リンゲル液でプライミングした. そして ICU 入室から 90 分後, 80mL · kg⁻¹ · min⁻¹ の血流量で ECLS を開始した. 抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを 0.3mg · kg⁻¹ · hr⁻¹ で開始し, 人工肺通過後の血液で測定した ACT が 200 秒前後になるように管理した. ECLS の導入決定から開始までに 30 分を要したが, 開始後に心拍数は 140min⁻¹ まで低下, 尿も流出し始め, 橈骨動脈は触知可能となった. その後血流量を 65mL · kg⁻¹ · min⁻¹ まで減量したが, 循環動態の悪化は認めなかった.

第 2 病日, 肺うっ血像及び酸素化能は改善したが, 左室の収縮力は変わりなかった.

第 3 病日, ECLS 開始から 4 8 時間後, EF 30% と左室収縮力の改善を認めたため離脱を試みた. 離脱前に塩酸ドパミンを 2 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ で開始したが, 心拍数が 120min⁻¹ から 170min⁻¹ に増加したため, 投与を中止した. 次にアムリノンを 5 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ で用いながら, 離脱を試みたところ, 著明な頻脈を来すことなく離脱に成功した. ECLS 施行中, 出血や感染は認められなかった. 離脱後, 心拍数は 150min⁻¹ に上昇したが, アムリノンの投与のみで血圧は安定しており, 利尿剤の投与を行わなくても, 2mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 以上の尿量を確保することができた.

第 4 病日, EF は 38% まで上昇した (Fig.3).

第 9 病日にアムリノンを中止, 第 16 病日には抜管に成功した. この時点で右反回神経麻痺が判明したが, その他には明らかな合併症を認めることなく, 第 18 病日に ICU を退室した. ICU 入室中に行った MRI では延髄背側部に小病変があった. 第 36 病日の心エコーでは, 軽度の拡張障害と頻脈が認められたが, EF は 56% まで回復していた. 第 40 病日反回神経麻痺による嘔声が残るものの, 独歩で退院となった.

経過中の CRP, CPK はともに第 3 病日にピークに達し (それぞれ, 3.8 mg · dl⁻¹, 1068 IU · l⁻¹), その後低下した. WBC は, 同様の経過で低下した後に, 15,000—20,000 mm⁻³ の高値が約 2 週間続いたが, 抗生物質の投与のみで改善した. ウイルス学的検査では, 鼻汁, 血液, 髄液のいずれからも分離されなかったが血清中和抗体価は EV71 (Br 株) に対して有意に上昇が認められた.

【考察】

本症例は EV71 による脳幹脳炎と急速に進行する肺水腫が主な病態と考えられる. しかし, 呼吸不全発症からの臨床経過が急激であり, 当院搬送時には心不全と肺水腫が病態の中心であった. 本疾患における循環動態を Swan-Ganz カテーテルで詳細に検討した Wu らは一回拍出量は低下するものの著しい頻拍

により、分時拍出量は保たれるとし、循環動態の監視下に dobutamine、milrinone による内科的管理により救命率の向上が得られると報告している¹⁾。われわれも台湾や大阪での症例が発熱で発症し、3-4 日後に急変し急変後、24 時間以内に死亡しており^{2),3)}、enterovirus71 による脳幹脳炎は enterovirus brainstem cardio-pulmonary syndrome (EBCPS) としてとらえ、直接死因は心機能不全にあると考えるべきである。救命には呼吸・循環の補助を厳重に行う必要があり、特に循環管理の成否が予後を決定すると考えられる。循環管理としては劇症型心筋炎と同様に行うべきで、内科的管理には限界がある。一般的に心不全に対しては利尿剤、血管拡張薬、カテコラミンなどの薬物治療で不十分な場合、第一選択として大動脈内バルーンポンピング（以下 IABP）を併用することが多い。そして IABP で十分な循環補助が得られない場合、あるいは致死的不整脈が出現した場合に ECLS の適応となる^{6),9)}。成人では ECLS としては、経皮的心肺補助 (Percutaneous cardio-pulmonary support, PCPS) を用いる事が多いため、通常は血管確保などに要する時間は比較的短く、導入は迅速に行うことができる。それに対して小児では、IABP の使用は一般的でなく、薬物療法では不十分と判断した時点で、ECLS の導入を検討する必要がある^{8),10)}。しかも、送・脱血管を外科的に挿入しなければならないこと、また、回路を血液充填する場合は、その調整に時間を要するなど、導入までに要する時間的諸問題を抱える。したがって、治療開始時より、常に ECLS を念頭に置いて治療を進めなければならない。

本症例では、ECLS 導入前にカテコラミン投与を行わなかった。カテコラミンが心不全に対する薬物治療の中心をなすことは論を待たないが、症例によっては、その使用に固執することで適切な ECLS の導入時期を失する原因となる可能性もある。すなわち今回のように、すでに著明な頻脈を呈しており、カテ

コラミンが致死的不整脈を惹起する危険性が高い場合や、循環不全の進行が早く、カテコラミンの投与効果を待つ時間的猶予がないような場合である。本症例では、導入直後から循環は安定し、48 時間後には離脱できたことを含め、ECLS の選択ならびに導入時期の決定は適切だったと考えている。さらに出血、感染、肺水腫といった ECLS の合併症が起こらなかったことも、早期導入、早期離脱が関与したと思われた。

ウイルス感染症における ECLS の応用としては Hantavirus cardio-pulmonary syndrome (HCPS) が知られている。HCPS は hantavirus が肺血管内皮に感染し、血管透過性の亢進による肺水腫が死因と考えられ、hantavirus pulmonary syndrome (HPS) という名称が提唱されたが、現在では左心不全、致死的不整脈が直接死因であり、HCPS ととらえられている。HCPS では ECLS が極めて有効であり、以前は 100% 死亡した症例でも ECLS により 69% が救命されたと報告されている¹¹⁾。このような重症感染症の特殊治療が効果を発揮するためには、早期診断と治療体制の整備が必要である。

EV71 による脳幹脳炎とそれに伴う肺水腫は 1997 年頃からマレーシア・台湾²⁾で報告され、本邦でも 1997 年に大阪で 3 例が急死している³⁾。本症例は急性期に左心機能低下を呈していたため早期に ECLS を導入したことが、結果的に救命につながったと考えられる。また、台湾からも 2000 年の症例で開胸下左心 bypass による救命例が報告されている¹²⁾。しかし、EV71 による脳幹脳炎と肺水腫の関係は左心機能低下の存在の有無、病態生理について不明な点も多く、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

本論文の要旨は、第 27 回日本集中治療医学会総会（2000 年、名古屋）において発表し、日本集中治療学会誌に投稿中である。

【参考文献】

- 1) JM W et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection. *Pediatrics* 2002;109:(2)1-5
- 2) Ho M et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999; 341:929-35.
- 3) 塩見正司, 外川正生. 手足口病の最近の話題—エンテロウイルス 71 による神経合併症—. *小児科診療* 1999;62:366-374
- 4) 平光伸也, 森本紳一郎, 加藤 茂, 他. 劇症型心筋炎の臨床像. *ICU と CCU* 1999 ; 23 : 563-71.
- 5) 松岡瑠美子. コクサッキーウイルスなどによる心筋炎. *集中治療* 2000 ; 12 : 1369-75.
- 6) 吉田圭子, 木村一雄. 劇症型心筋炎の治療手順. *ICU と CCU* 1999 ; 23 : 573-81.
- 7) Lewis AB. Myocarditis. In: Emman, et al eds. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995 ; 1381-90.
- 8) Lee KJ et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999 ; 82 : 226-33.
- 9) 日本循環器学会学術委員会 (1997-1999 年度報告). 心肺補助循環を用いた劇症型心筋炎の治療と予後に関する調査研究. *Jpn Circ J* 2000 ; 64(supple III) : 985-92.
- 10) Black MD et al. Determinants of success in pediatric cardiac patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 133-8.
- 11) Ramos, MM et al. Infection with Sin Nombre Hantavirus: Clinical presentation and outcome in children and adolescents. *Pediatrics* 2001; 108, e27
- 12) Huang FL et al. Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection: an evaluation of the clinical course. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1020

Table.1 Laboratory Data on Admission

〈Arterial blood gas〉			〈Biochemistry〉		
(FiO ₂ 1.0)			AST	60	IU · l ⁻¹
pH	7.115		ALT	13	IU · l ⁻¹
PaCO ₂	50.2	mmHg	LDH	430	IU · l ⁻¹
PaO ₂	71.4	mmHg	CK	403	IU · l ⁻¹
HCO ₃ ⁻	15.4	mmol · l ⁻¹	CK-MB	47	IU · l ⁻¹
BE	-13.9	mmol · l ⁻¹	T-Bil	2.1	mg · dl ⁻¹
〈Complete blood count〉			CRP	0.1	mg · dl ⁻¹
WBC	32900	mm ⁻³	BUN	14	mg · dl ⁻¹
Hb	13.6	g · dl ⁻¹	Cre	0.8	mg · dl ⁻¹
Hct	40.2	%	Na ⁺	125	mEq · l ⁻¹
Plt	47 × 10 ⁴	mm ⁻³	K ⁺	5.4	mEq · l ⁻¹
			Cl ⁺	95	mEq · l ⁻¹
			Ca ⁺⁺	8.3	mEq · l ⁻¹

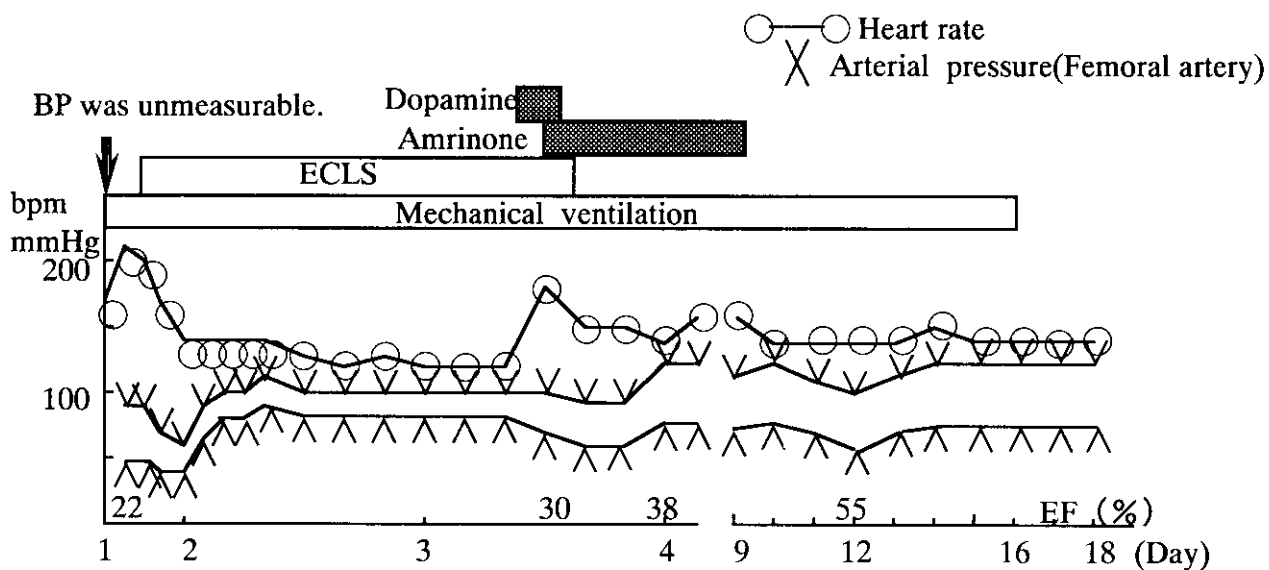


Fig.1 Clinical course in the intensive care unit.

BP: blood pressure; ECLS: extracorporeal life support; and EF: ejection fraction.

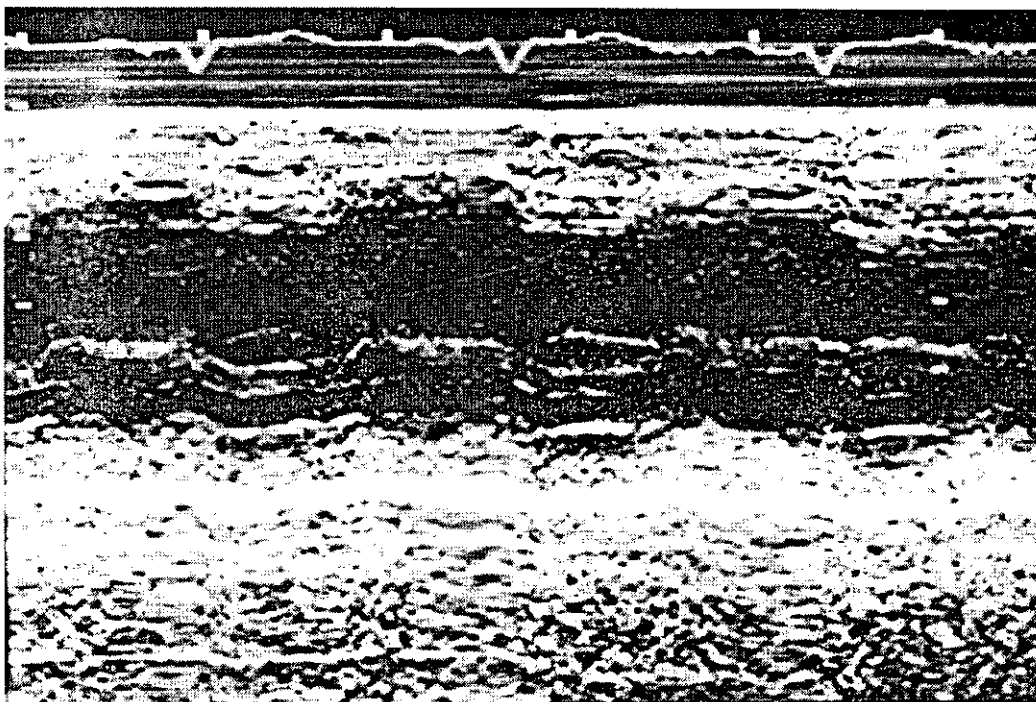


Fig.2 Diffuse hypokinesis of left ventricle in transthoracic echocardiography.
EF 22 %, fractional shortening (% FS) 10 %, left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) 35 mm,
left ventricular end-systolic dimension (LVDs) 32 mm, interventricular septum thickness (IVST) 5.9
mm (end-diastolic),7.6 mm (end-systolic), posterior left ventricle wall thickness (PWT) 5.1 mm (end-
diastolic) and 5.9 mm (end-systolic).

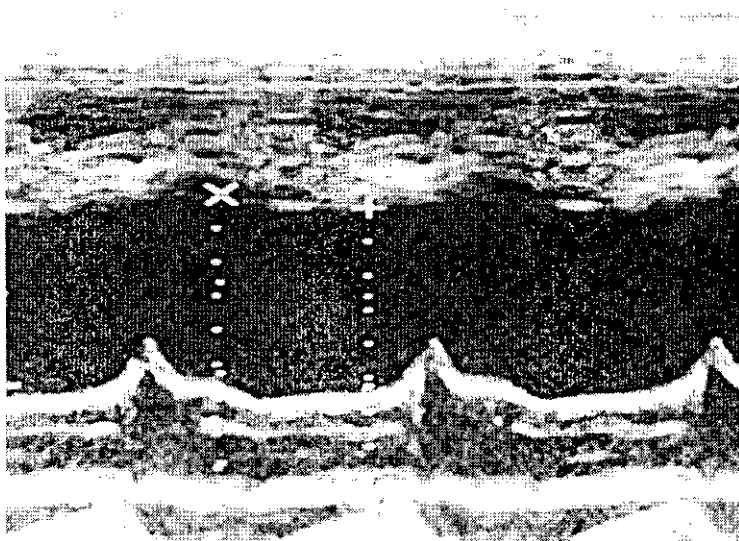


Fig.3. Improvement of left ventricle function in transthoracic echocardiography.
EF 38 %, LVDd 40 mm and LVDs 33 mm.