

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告

小児の中枢神経感染症の疫学

～多因子解析を通じた重症化メカニズムの予測～

研究分担者 氏名 宮入 烈

所属・役職 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 感染症科

**研究要旨** インフルエンザを含む小児のウイルス性中枢神経感染症について、病原体ごとに患者背景・症状・身体所見・検査所見・重症度を含む多因子解析を行い、各因子の相関関係を無作為に図式化した。インフルエンザ入院症例についての解析により患者は呼吸器型、熱性けいれん型、全身型に分類された。呼吸器型と熱性けいれん型の比較では、熱性けいれん患者で有意に男児が多く年齢が低いことが示されたが、インフルエンザの型や基礎疾患の有無についての有意差は認められなかった。またヒトパレコウイルス感染症 29 例を対象とした多因子解析では、ウイルス量と重症度の相関が認められた。多因子解析は新たな感染症の重症化メカニズムを客観的に評価する有効な手段であると考えられた。

**A . 研究目的**

重症小児ウイルス感染症の重症化にかかわる多因子の解析を行い、病型分類、リスクファクターの評価および治療介入方法の検討を行う。今回は特に新興・再興感染症として注目されるインフルエンザウイルスとヒトパレコウイルスに対する検討を行った。

**B . 研究方法**

原因不明の重症感染症患者を対象に各種検体を用いて、迅速抗原検査による診断あるいはリアルタイム PCR を国立成育医療研究センターで行った。

インフルエンザ、ヒトパレコウイルスが確認された重症患者を対象に後方視的に電子カルテより以下の情報を抽出した。

- 性別、日齢、出生体重・週数

- 症状：けいれん、無呼吸、嘔吐、
- ヒトパレコウイルスについてはリアルタイム PCR を用いたウイルス量（血清、髄液）解析を CT 法で行った。
- バイタルサイン
- 血液・髄液検査所見
- 合併症：MRI 所見、EEG 所見

各因子間の相関係数を pearson/spearman 解析で算出し、相関を線で表し図式化した。

病型や重症度に寄与する要因についての統計的な解析は SPSS を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

同研究は後方視的な検討であり、直接の患者介入は行わない。抽出した情報は匿名化し個人情報保護を行う。

### C . 研究結果

2012年10月-2013年2月の間にインフルエンザにて入院した症例は30例であった。多因子解析の結果(図1)入院症例は呼吸器症状を主体とする患者、熱性けいれん

んで入院した患者、全身状態不良(敗血症様、心筋炎など)で入院した病型に分類された。2009年シーズンにおける197例はほぼA(H1N1)pdm09型と考えられるが、呼吸器型患者が大勢を占め、一方で熱性けいれん

図1 インフルエンザ感染症における多因子解析結果(2012-13年シーズン)

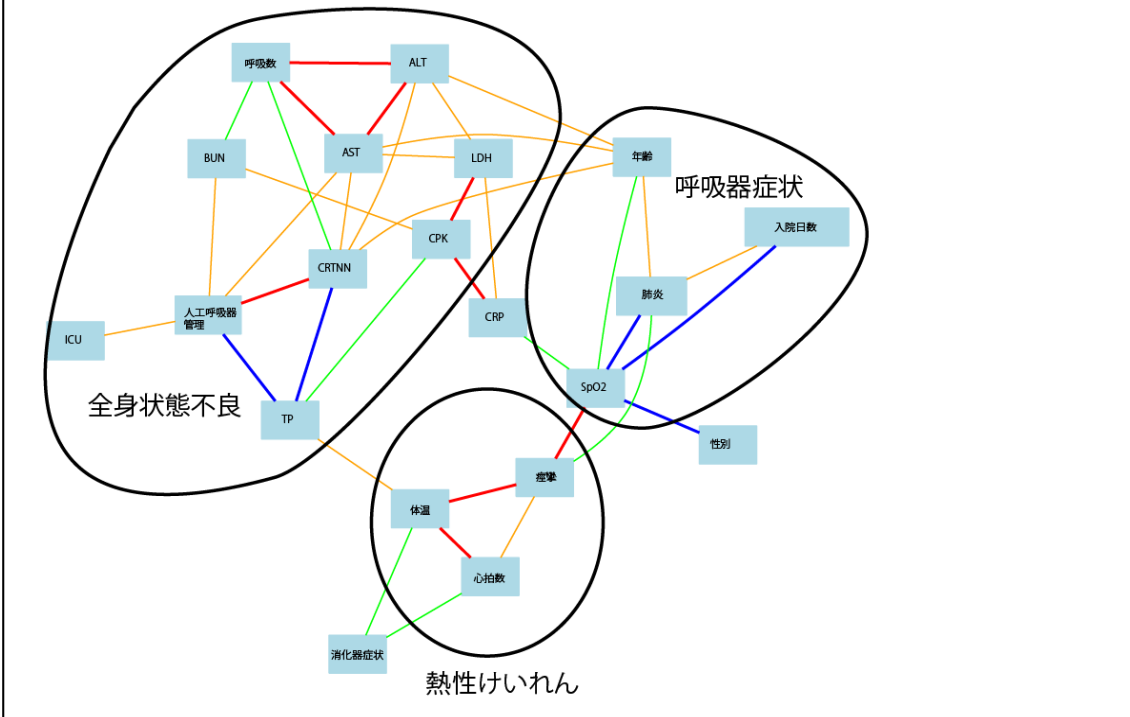
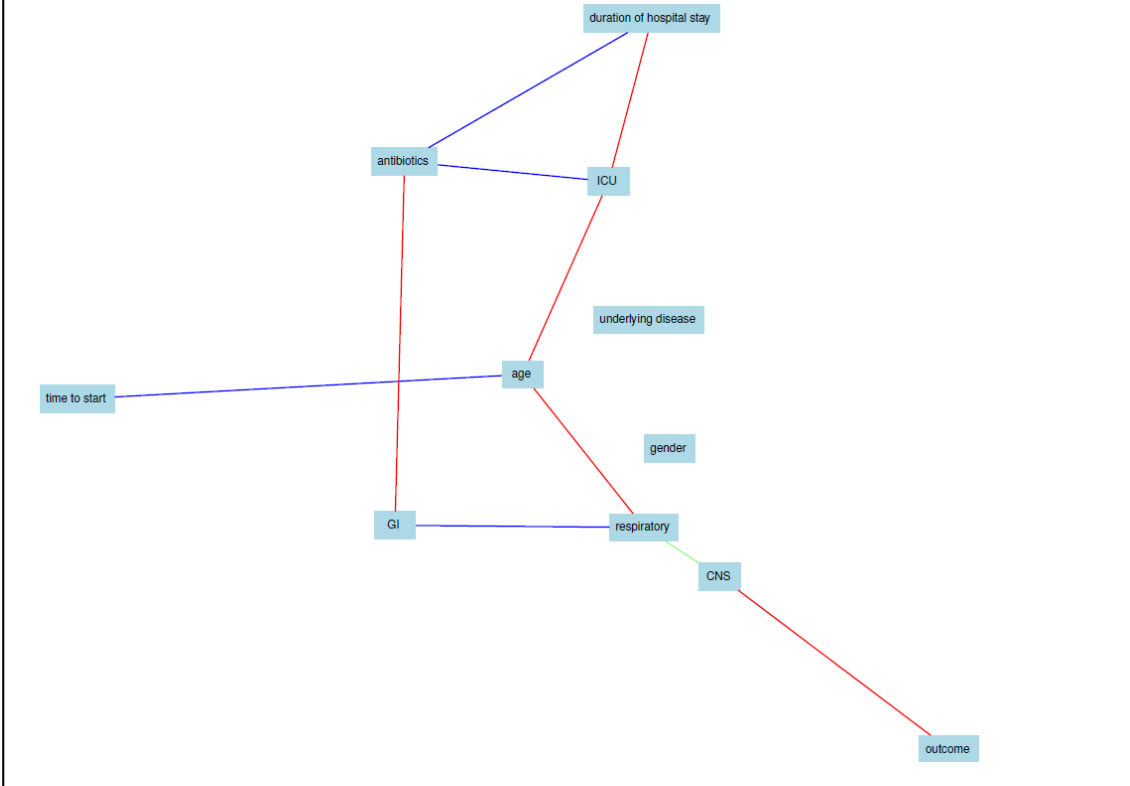


図2 インフルエンザ感染症の多因子解析(2009年シーズン)



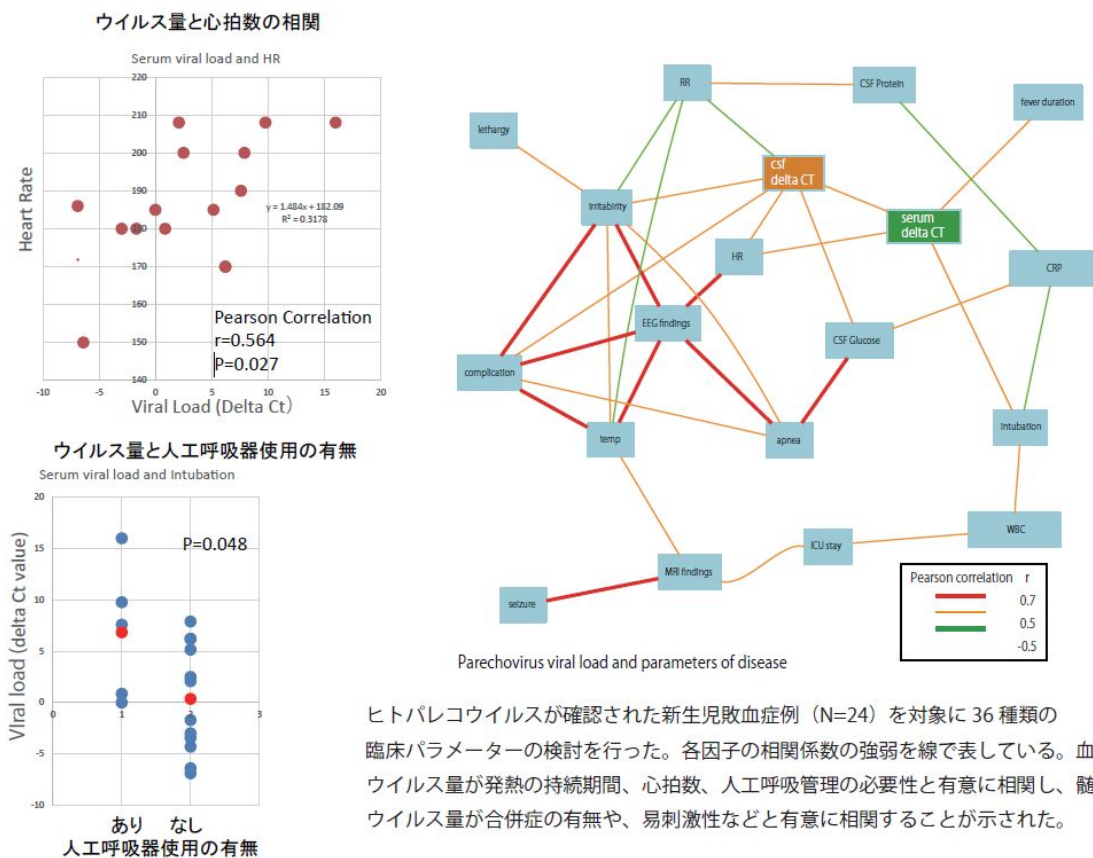
型の患者群の多くは目立った呼吸器症状を呈さず病型が異なることが示唆された。2013年12月から2014年2月8日までに入院した49症例についても同様の結果が得られた。明らかな脳炎症例は同期間にはなく、解析の対照にはならなかった。呼吸器型の病型を呈した中には、人工呼吸器管理を要する患者が2名、うち1名は鋳型気管支炎がありECMO管理を要した。

2013-2014シーズンにおけるインフルエンザ感染症を呼吸器型とけいれん型に分類し、背景因子を分析したところ、けいれん型で男児が多く(78.5% vs 53.5%:  $p=0.03$ )、年齢が低かった(2.5歳 vs 5.4歳:  $p=0.02$ )。他の背景因子である型別、ワ

クチンの有無、基礎疾患の有無、投薬までの時間には差を認めなかった。それぞれ、軽症から重症の患者を認め、最終的な入院日数や予後にも統計学的な有意差は認めなかった。

2011年1月から2013年10月までの期間に29症例のヒトパレコウイルス感染症患者を診断した。ヒトパレコウイルスを対象に多因子解析を行った。(図2)血清中のウイルス量が発熱期間・心拍数や人工呼吸の必要性など全身状態と相関したのに対して、髄液中のウイルス量はMRI所見・髄液糖・合併症の有無など中枢神経所見と相関する傾向が認められた。

図2 ヒトパレコウイルス感染症における多因子解析結果



ヒトパレコウイルスが確認された新生児敗血症例(N=24)を対象に36種類の臨床パラメーターの検討を行った。各因子の相関係数の強弱を線で表している。血清中のウイルス量が発熱の持続期間、心拍数、人工呼吸管理の必要性と有意に相関し、髄液中のウイルス量が合併症の有無や、易刺激性などと有意に相関することが示された。

## D . 考察

本解析により重症ウイルス感染症の病態を客観的に評価することが可能であることが示唆された。

インフルエンザ症例の解析においては、従来の報告同様に、呼吸器症状を主体とする患者群、中枢神経型の病型を呈するものに分かれ、その例数や構成はシーズンにより異なり、流行株のもつ病原性を反映するものと思われた。一方で本検討は入院例のみを対象としており、軽症例を反映しておらず全体像を反映するものではない可能性がある。また、最重症例の検討数は数例に限られるため、統計的な手法ではこれら症例の特徴が反映されないという限界がある。過去数年の症例の情報を集積し、亜型やウイルス量などより多くの因子を解析に含め、今後は治療介入との相関を検討することが必要である。

ヒトパレコウイルスは近年その存在が明らかとなり、新生児の敗血症の原因ウイルスとして注目されているが、その病態や治療はほとんど知られていない。本検討では、血清中のウイルス量が心拍数や有熱期間など全身性の所見に影響を与え、髄液中のウイルス量が痙攣など中枢神経系の所見と関連していたことから、同疾患においてはウイルス量が重症度と関連していると考えられた。

また当院で新生児の重症敗血症例としてガンマグロブリンが投与された一例でパレコウイルスが同定されたため、保存検体を用いてウイルス量を経時的にフォローした。結果、投与後 24 時間以内にウイルス量が 1000 分の 1 に低下し、症状の軽快が認めら

れ同疾患に対する治療介入方法についての示唆が得られ、多因子解析の結果を裏付ける結果となった。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A:  
Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. The Pediatric Infectious Disease Journal 2013;32:233-236

### 2 . 学会発表

Funaki T, Miyata I, Shoji K, Matsumoto S, Muguruma T, Sakamoto S, Kasahara M, Miyairi I: Therapeutic Drug Monitoring and Viral Load Monitoring in a Case of Disseminated Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection (ICC 2013), Yokohama, 2013.6.6

手塚 宜行、宮田 一平、庄司 健介、問田 千晶、六車 崇、宮入 烈  
免疫グロブリン静注療法を受けた重症 Human parechovirus 感染症の一例  
第 45 回日本小児感染症学会学術集会。2013 年 10 月。

## G . 知的所有権の取得状況

なし