

## ヒトパレコウイルス 3 型脳症の実態の調査に関する研究

研究分担者 山内秀雄 埼玉医科大学小児科教授  
研究協力者 阿部裕一 埼玉医科大学小児科講師

### 研究要旨

日本におけるパレコウイルス3型（HPeV3）脳炎・脳症の実態調査をおこなった。HPeV3感染症の患者241例中35名で中枢神経感染症の診断がなされ、2次調査結果を行った結果、32名の新生児及び乳児患者についての臨床結果が得られた。MRI検査で何らかの所見を認めた症例が17例（MRI陽性群）、MRI検査実施も所見を認めなかった症例が6例（MRI陰性群）、MRI検査が行われなかった症例（MRI未実施群）が9例であった。MRI陽性群では4例で後遺症を認め、けいれんと脳波異常頻度の高いことが特徴的であった。またMRI陽性群、陰性群に関わらず肝逸脱酵素上昇、血液凝固能の異常、血清フェリチンの上昇、尿中 2ミクログロブリン上昇が認められた。血清フェリチン・尿中 2ミクログロブリン上昇は炎症性サイトカインの上昇を強い関連のあることが知られていること、髄液中細胞増多を認めなかったことなどから、HPeV3による神経症状は高サイトカイン血症に関連する急性脳症であることが示唆された。

### A．研究目的

近年、数年毎の周期でヒトパレコウイルス感染症(特に3型:HPeV3)の国内流行がみられる。文献上はあらゆる年齢で感染症状を認めるが、特に新生児および乳児期早期の罹患では全身性の感染に伴って急性脳炎/急性脳症を発症することが知られており、感染後に頭部MRI画像上の変化および後遺症を呈するといった報告が散見される。そこで今回我々は日本におけるHPeV3脳炎・脳症の実態調査をおこない、臨床的および画像的特徴、発達予後等を明らかにする。

### B．研究方法

日本周産期・新生児医学会において登録されている新生児研修施設及び日本小児科学会研修施設及び支援施設（合計837施設）に対して、ヒトパレコウイルス3型による感染症、脳炎・脳症についての1次調査をおこない、該当症例が存在している場合にさらに詳細な2次調査をおこなった。  
（倫理面への配慮）

2次調査については個人情報と連結可能な状態での匿名化処理された情報を集計し取り扱った。分担研究者施設では病院IRB審査を受けて承認を受けた（承認番号16-060-2）

### C．研究結果

合計837の日本小児科学会認定研修施設及び日本周産期新生児学会認定研修施設に対して2段階のアンケート調査を行ったところ456施設（54.5%）からの回答が得られ、241症例のHPeV3感染症の患者を確認、更にそのうちの35名で中枢神経感染症の診断がなされ、そのうちの32名の新生児及び乳児患者についての2次調査結果が得られた。MRI検査で何らかの所見を認めた症例が17例（MRI陽性群）MRI検査実施も所見を認めなかった症例が6例（MRI陰性群）MRI検査が行われなかった症例（MRI未実施群）が9例であった。身体所見上はMRI陽性群では他の2群との比較でけいれん症状が多い傾向を認めた。特徴的な皮疹は3群で認められたが、陽性率は高くはなかった（22-50%）。髄液細胞

数増多は3群すべてでほとんどみられない傾向にあった。血液検査ではMRI陽性群と陰性群で類似の傾向を認め、特に肝逸脱酵素上昇、血液凝固能の異常、血清フェリチンの上昇、尿中2ミクログロブリン上昇を認めた。脳波検査ではMRI陽性群で異常所見が多く認められた。MRI陽性群の特徴として、両側性、深部白質領域にT2延長もしくは拡散強調画像で拡散低下を認める症例が多く、発症後0.5から24ヶ月後のフォローアップの画像検査でも17例中10例で所見の残存が認められた。後遺症の評価は4から33ヶ月後の評価において4例で神経学的な後遺症を認めていた。その他MRI未実施群の1例で難聴を認めた。

#### D. 考察

HPeV3感染症の診断はウイルス学的な結果によってなされるために早期の診断は困難であるが、乳児期早期以前の発熱性疾患において身体所見上特徴的な皮疹を認めた場合には流行も踏まえてHPeV3の感染症を念頭に入れる必要がある。MRI所見の有無には中枢神経感染症状としてけいれんが判断に有用な可能性がある。また意識障害は年齢的に判断が困難であるため、脳波の異常を参考にMRI検査を考慮すべきである。MRI陽性群と陰性群を問わず、肝逸脱酵素上昇、血液凝固異常、血清フェリチン高値、尿中2ミクログロブリン高値を認めていたが、これらの検査データはTNFやインターフェロンといった炎症性サイトカインの上昇を示唆することが知られており、髄液細胞数増多がないことや、血液から髄液にウイルスが漏出するという報告からも、これら炎症性サイトカインの上昇は新生児期および乳児期早期のMRI所見を呈さないHPeV3重症感染症だけでなくMRI画像で特徴付けられるHPeV3脳炎/脳症の病態にも共通して関与している可能性が考えられた。

#### E. 結論

高サイトカイン血症が新生児期および乳児期早期のMRI所見を呈さないHPeV3重症感染症だけでなくMRI画像で特徴付けられるHPeV3脳炎/脳症の病態にも共通して関与している可能性があり、直接的なサイトカイン測定をおこない確認していく必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Abe Y, Machida S, Sassa K, Okada K, Yamanouchi H. Cytokine storm may play a role in the pathogenesis of human parechovirus type 3-associated acute encephalopathy in neonates: A case report. *J Pediatr Neurol*

Med 2017,2:1(DOI:10.4172/2472-100X.1000119).

##### 2. 学会発表

Yuichi Abe, Hiroko Kakei, Keisuke Okada, Kaori Sassa, Yuki Shimizu, Sanae Machida, Hideo Yamanouchi. Human parechovirus type 3 (HPeV3) causes acute encephalopathy in neonatal and early infantile periods? A report of two cases. 14th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (AOCCN 2017), Fukuoka, 2017.11-14.

Yuichi Abe, Kaori Sassa, Hideo Yamanouchi. Nationwide survey on Human Parechovirus type 3-associated acute encephalitis /encephalopathy in Japan. 第59回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017.6.15-17.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
該当事項なし

