症例報告

全身型単純ヘルペスウイルス II 型感染症に髄膜炎および血球貪食症候群を併発した一新生児例

新井千恵, 野澤 智, 原 拓磨, 菊地雅子, 百村芽衣
木澤敏毅, 田野島玲大, 喜多麻衣子, 横須賀ともこ
宮前多佳子, 岩崎志穂, 今川智之, 横田俊平

**Neonatal herpes simplex type II virus infection complicated with meningitis and
virus-associated hemophagocytic syndrome**

Chie ARAI, Tomo NOZAWA, Takuma HARA, Masako KIKUCHI, Mei MOMOMURA,
Toshiki KIZAWA, Reita TANOSHIMA, Maiko KITA, Tomoko YOKOSUKA,
Takako MIYAMAE, Shiho IWASAKI, Tomoyuki IMAGAWA and Shunpei YOKOTA

Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

(Received October 1, 2011)

summary

A 14-day-old neonate was transferred to our university hospital because of respiratory distress and mild disturbance of consciousness. He had no history of abnormal pregnancy or delivery, but had developed apnea at 6 days old. Thereafter, respiratory distress progressed and his condition deteriorated. On admission to our hospital, several vesicles were found on the left upper arm, and moderate hepatomegaly was also present. Herpes simplex virus (HSV) type II genome was detected from serum, spinal fluid, and bone marrow. Laboratory examinations revealed typical abnormalities of disseminated intravascular coagulation, increased levels of serum ferritin, aspartate aminotransferase, and lactate dehydrogenase. Bone marrow aspiration demonstrated activated macrophages and hemophagocytosis. Spinal tap revealed numerous mononuclear cells. Meningitis and virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) due to systemic HSV type II infection were thus diagnosed. Acyclovir (60 mg/kg/day) and vidarabine were promptly administered. Dexamethasone palmitate and intravenous cyclosporine were also administered for systemic inflammation due to VAHS. Finally, these aggressive therapies rescued the patient without any sequelae. In general, neonatal systemic HSV infection is life-threatening and results in poor intact survival. Our case report suggests that not only antiviral treatment for HSV, but also anti-inflammatory treatment including steroid and cyclosporine should be considered from the early phase of neonatal systemic HSV infection.

Key words—herpes simplex type II virus infection; VAHS; acyclovir; cyclosporine

抄 録

早期新生児期に全身型単純ヘルペスウイルス (HSV) II 型感染症を発症し、髄膜炎、ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) を併発した症例を経験した。症例は日齢 14 の男児。日齢 7 より無呼吸発作が出現し、活気の低下と易刺激性を認め、肝は腫大し、左上腕に水疱疹を認めた。定量的 PCR 法にて血漿、髄液、骨髓から HSV II 型 DNA が検出された。入院時血小板数の減少、低フィブリノゲン血症とフィブリン分解産物 (FDP-E, D-dimer) の増加、PT/APTT の延長、高フェリチン血症、AST/LDH の著増、さらに骨髓にて活性化マクロファージによる血球貪食像を認め、HSV による VAHS と診断した。HSV 感染症に対して 60 mg/kg/d アシクロビル (ACV)、ピダラビン (Ara A) の投与、VAHS に対してパルミチン酸デキサメタゾン (Lipo-Dex) とシクロスポリン A (CyA) を併用し救命し得た。ACV 長期投与にても血漿中の HSV-DNA の陰性化が得られず治療選択に苦慮した。新生児全身型 HSV 感染症では VAHS に至ることも多く、抗ウイルス薬投与に加え VAHS に対する積極的な治療介入が重要であることが示唆された。

はじめに

新生児ヘルペス感染症は非特異的な症状のみで発症することが多く、診断の遅れによる治療開始の遅延により致命的となり、あるいは後遺症を残すことが多い重篤な疾患である。全身型の場合は髄膜炎やウイルス関連血球貪食症候群 (virus-associated hemophagocytic syndrome : VAHS) を併発することもあり、致死率は 60% 以上といわれている¹⁾。今回われわれは生後 7 日に単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) II 型の全身感染を契機に VAHS を発症した一例を経験し、高用量アシクロビル (ACV)、ピダラビン (Ara A) の投与とともに、VAHS に対してパルミチン酸デキサメタゾン (lipo-dexamethasone : Lipo-Dex) およびシクロスポリン A (CyA) の投与を行い救命した。文献考察を加えて報告する。

症 例：日齢 14, 男児

主 訴：無呼吸発作

妊娠分娩歴：妊娠 29 週より切迫早産にて入院管理。母体に感染症なし。

家族歴：母は 3 歳時に水痘罹患。HSV 感染の既往はなし。

現病歴：在胎 35 週 1 日、経膈分娩にて出生。出生体重 2460 g。日齢 6 に新生児集中治療室を退院。翌日 (日齢 7)、自宅にて無呼吸発作が出現し前医へ入院した。感染症を疑われ ABPC およびアミノフィリンの投与が行われたが、無呼吸発作が持続した。さらに全身状態の悪化を認めたため人工呼吸器管理が開始され、日齢 14 に当院へ転院となった。

入院時現症：身長 48 cm, 体重 2188 g, 体温 37.8 °C, 心拍数 96/min, 血圧 74/36 mmHg, 呼吸数 48 回/分, SpO₂ 100% (IMV PIP/PEEP 10/2.5 RR 20, FiO₂ 0.23) であった。処置に対しては反応したが活気に乏しかった。手足ともに筋力は弱く伸展位をとり、反張姿勢をとることがあった。明らかなけいれんは認めなかった。顔色は不良、大泉門は平坦であった。呼吸音清, 心雑音なし。肋骨弓下に肝を 3 cm 触れたが、脾腫はなかった。左上腕に小水疱を 3 個認めた。(図 1)

臨床検査成績 (表 1)：血液検査では末梢血 3 系統とくに血小板数の減少 (65,000/ul), 好中球分画の左方移動と異型リンパ球の出現を認めた。CRP は上昇し, PT/APTT の延長と FDP-E (2,186 ug/

図 1 臨床像 左上腕に小水疱を 3 つ認めた

ml) と D-dimer (51.6 ug/ml) の上昇, フィブリノゲン (30 mg/dl 以下) の低値を認めた。また血清アルブミン値 (2.6 g/dl) も低下し, 血管内皮細胞の破壊による透過性の亢進が示唆された。サイトカイン誘導蛋白である尿中 $\beta 2$ -ミクログロブリン値 (77,890 ug/L), 血清フェリチン値 (239,947 ng/ml) は著増していた。全身の細胞障害の進行を反映し AST, LDH が上昇していたが, 腎機能は保たれていた。IL-6 は 12.1 pg/ml とわずかに上昇し, sIL-2R は 4,570 U/ml と高値であった。血漿および全血の HSV-DNA は, PCR 法にていずれも陽性であった。なお, 血漿のウイルス量は経時的に定量的 PCR 法にて測定し治療効果の判定に用いた。

髄液検査では細胞数上昇を認め, PCR 法にて髄液にも HSV-DNA が検出された。骨髓検査では多数の活性化マクロファージによる血球貪食像を認め, また PCR 法にて HSV-DNA が検出された。水疱疹の内容液は Tzank 試験陽性であり, 抗原検査にて HSV II 型蛋白が同定された。

以上より, 全身型 HSV II 型感染症, 髄膜炎, VAHS と診断した。入院後の頭部 MRI では T2 画像で白質の一部に高信号域が認められ, 右半球の一部に出血後梗塞, 左半球に数か所血管炎後と思われる所見を認めた。(図 2)

入院後経過 (図 3, 図 4)：当科への転院前日 (日齢 13) より新生児全身型 HSV 感染症の可能性を考え, 60 mg/kg/d ACV の経静脈投与を開始し当院転院後に診断が確定した。HSV 感染症に対し 60 mg/kg/d ACV 投与を継続した。他方, VAHS に対しては病態の進展に鑑み, Lipo-Dex (リメタゾン[®]) 2A/日の投与を開始し, 同時に CyA (サンディミ

表 1 入院時検査結果

●末梢血		●血液生化学		●髄液検査	
WBC	5300/ μ l	TP	5.6 g/dl	細胞数	588/3
neu	47%	Alb	2.6 g/dl	蛋白	168 mg/dl
stab	20%	AST	10616 U/l	糖	46 mg/dl
seg	27%	ALT	2262 U/l	HSV-DNA	陽性
Aty-lym	9.0%	LDH	19900 U/l		
RBC	347×10^4 / μ l	CK	219 IU/l	●骨髓検査	
Hb	12.9 g/dl	T-bil	2.0 mg/dl	血球貪食像あり	
Ht	36.5%	BUN	13 mg/dl	HSV-DNA	陽性
Plt	6.5×10^4 / μ l	Cr	0.32 mg/dl		
●凝固系		Na	141 mEq/l	尿 β 2MG	77890 ug/L
PT-INR	3.20	K	4.4 mEq/l		
APTT	45 sec	CRP	6.10 mg/dl		
Fib	30 mg/dl 以下				
FDP-E	2186 μ g/ml	Ferritin	239947 ng/ml		
D-D	51.6 μ g/ml	IL-6	12.1 pg/ml		
		sIL-2R	4570 U/ml

図 2 頭部 MRI 所見 T2 画像で白質の一部に高信号域が認められ、右半球に一部出血後梗塞、左半球に数カ所血管炎後と思われる所見を認めた

図 4 臨床経過

図 3 臨床経過

ン®) 1 mg/kg/日の持続投与を加えた。入院後しばらくは活気がなく易刺激性を認めたが、徐々に活気が回復し異常な肢位・姿勢も目立たなくなった。体温は 37°C 台で経過し、この間血圧は保たれていた。無呼吸発作を日に数回認めたため、日齢 20 までは気管挿管して人工呼吸管理とした。治療開始後、血小板数は日齢 14 の 65,000/ μ l を最低値として、その後は徐々に上昇し、CRP、凝固線溶系、AST, LDH, CK といった細胞傷害マーカーの著しい改善が認められた。CyA 持続投与は計 7 日間中止し、日齢 25 よりプレドニゾロン内服 (9 mg/日) に切り替え漸減した。入院時には PT/APTT 両者の延長が認められたが、3 回の新鮮凍結血漿の

補充を行い、日齢 20 にはいずれも正常化した。しかし FDP-E と D-dimer の異常高値は長期間にわたり持続した。

入院 2 週間後（日齢 28, ACV 投与 16 日目）以降の HSV-DNA 定量では血漿中ウイルス量は減少傾向となり、髄液中 HSV-DNA は陰性となった。血漿中ウイルスの完全な陰性化は得られなかったが、日齢 45 に ACV 投与を中止し（ACV 計 33 日間投与）、日齢 49 に前医へ転送となった。

その後日齢 52 に至り右第 4 指に水疱が出現し、Tzank 試験陽性であり、定量的 PCR では血漿、全血とも HSV-DNA 陽性、髄液は陰性であった。同日より 60 mg/kg/d ACV 投与再開、さらに日齢 58 より 14 mg/kg/d Ara A 投与（24 時間持続点滴）を 7 日間併用し、日齢 65 より Ara A 単独投与を 14 日間施行した。日齢 69 には血漿 PCR 陰性を確認した。しかし、1 週間後（日齢 75）に左上腕に再び水疱が出現し、Tzank 試験陽性から 2 回目の皮膚再発と診断した。日齢 81 より ACV 900 mg/m²/d 分 3 にて内服を再開し、以後は再発なく経過している。

児は定頸 4 ヶ月、寝返り 5 ヶ月、座位 7 ヶ月であり、現在 8 ヶ月で呼びかけによく反応し発語がみられている。

考 按

新生児全身型 HSV II 型感染症の 1 例を報告した。髄膜炎および VAHS を併発したこと、ACV や Ara A の継続的治療にも関わらず血漿、全血のウイルス DNA の消失がなかなか得られなかったこと、皮疹の再発を繰り返したことなどの問題点を提示した。VAHS については Lipo-Dex および CyA の併用により病態の進行を阻止でき、その結果救命できた。

新生児 HSV 感染症の発生は出生 1 万人対 0.7 人と報告され¹⁾、本邦では HSV I 型が II 型の約 2 倍といわれている。感染経路は出産時の水平感染が全体の約 85% を占めるが、母親の 60~80% は無症状であり、児が非特異的な症状のみで発症することも多く診断が困難な症例も多い²⁾。新生児 HSV 感染症は無治療の場合致死率は 70~80% に達する。治療を行った場合でも全身型の致死率は 60% 以上に達し、中枢神経型は約 2/3 に重度の神経後遺症が残る重篤な疾患である¹⁾。全身型では髄膜炎は約 3/4 に併発する。また、血球貪食症候群を併発する割合

は調査がなく不明であるが、一方で新生児期の血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome : HPS）症例 26 例のうち 10 例は HSV やエンテロウイルスが原因であったと報告されている^{2,3)}。

新生児 HSV 感染症の診断は、病変部位からのウイルス分離、水疱からの抗原検出、全血や血漿および髄液からのウイルス・ゲノムの検出（PCR 法）等がある⁴⁾。血液中のウイルスは定量的 PCR 法での評価となるが、これはその後の治療効果判定のためにも有用であり、今回の症例の検討を通しても有用性は明らかであった。

新生児 HSV 感染症は臨床像の違いで全身型、中枢神経型、表在型に分けられ、治療は全身型と中枢神経型に関しては高用量 ACV（60 mg/kg/d）を 14~21 日間投与することが国際的にも推奨されている^{5~7)}。本例では髄液よりウイルス DNA が検出され、全身型・髄膜炎の併発と診断した。なお入院時に活気不良や異常姿勢を認め MRI 画像にて白質の一部に高信号域が認められたが、新生児期 HSV 感染症の 48~79% で易刺激性や筋緊張低下、痙攣等の中枢神経症状が認められることや⁵⁾、全身状態の改善とともに症状がすみやかに改善したことから、今回は髄膜脳炎とは捉えなかった。

ACV の投与期間に関しては、中枢神経型では髄液の PCR 法による検討で陰性化が確認されるまで投与を継続すべきであると考えられている。しかし全身型の場合、同定されたものがウイルス活性をもたない DNA 断片である可能性もあり、血液検体でも陰性化が必須条件であるか否かについては定まった見解はない。今回の症例では髄液ではウイルス DNA の陰性化を認めたものの、血漿のウイルス DNA の陰性化のないままに ACV 投与を中止とし、その後皮膚再発した。また血漿ウイルス DNA の陰性化を確認後も、2 度目の皮膚再発は防げなかった。このことより ACV 投与が長期にわたった場合の投与期間、投与経路に関しては今後も検討が必要と思われた。Ara A の併用に関しては、耐性 HSV の可能性は少ないと考えられたが⁸⁾、異なる作用機序による血漿ウイルス DNA 早期陰性化を狙い行った。これまで生存例でも約 40% において治療終了後 4 日~9 週以内に再発が起こることが問題となっている⁹⁾。HSV I 型に比べ II 型は有意に再発しやすいとされるが、生後半年以降は再発が見られなくなることが知られており、本例も約 5 ヶ月で血液中のウイルス DNA は消失した。再発の多くは

皮膚に局限しているとはいえ、再発例は神経学的予後が悪いことも示されている¹⁰⁾。欧米では経口 ACV による再発抑制療法が行われるが、本症例においても ACV 内服開始後は再発を認めていない。

新生児全身型 HSV 感染症に VAHS を併発している場合、VAHS に対しても早期より適切な治療介入が行われないと致命的となる。ウイルス感染によりサイトカイン・ストームの状態が引き起こされると、IFN γ は内皮細胞表面に接着分子と HLA class I を発現させ、活性化した細胞障害性 T 細胞や好中球を動員する。血管内皮細胞は障害され、血小板の付着とフィブリン形成、同時に起こる線溶系亢進の結果フィブリン分解産物 (FDP-E/D-dimer) の増多をみる。さらに進行すると TNF α により細胞の apoptosis が誘導され、細胞障害が引き起こされるため AST, LDH が増加するが、本例の病態もそのように推移した。TNF α による細胞傷害はミトコンドリア透過性転換が生じるためであるが、その阻止剤である CyA が著効し、活性化マクロファージの沈静化を目的とした Lipo-Dex も有効であった。Lipo-Dex はデキサメタゾンにレシチンに包埋した薬剤で (リポ化ステロイド)、選択的に活性化マクロファージに取り込まれることでマクロファージは沈静化され、その結果炎症性サイトカインの過剰産生は抑制された。

本邦における小児 HPS の発症数は年間 50~70 例と考えられ、その半数はウイルス関連である。生後 4 週間以内では HSV 感染症による VAHS が約 30% を占め、その生存率は約 26% と報告されている¹¹⁾。今回は発症早期より強力な支持療法に加え Lipo-Dex 投与や CyA 持続投与を行ったことが症例の救命につながったと考えられ、新生児 HSV 感染症に VAHS を併発している場合、積極的な治療介入が重要であると思われる。現在までに児の発育に明らかな遅れは認められていない。

文 献

- 1) 森島恒雄, 他: 新生児ヘルペス全国調査. 日小児会誌 **93**: 1990-1995, 1989.
- 2) 山下信子, 他: 新生児ヘルペス. 日本臨牀 **64**(Suppl 3): 268-271, 2006.
- 3) 鈴木信寛: 新生児期血球貪食リンパ組織球症. 日小血会誌 **21**: 263-270, 2007.
- 4) Kimura H, et al.: Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections. *J Infect Dis.* **164**: 289-293, 1991.
- 5) Steve Kohl: 単純ヘルペスウイルス. 衛藤義勝, ネルソン小児科学, 原著第 17 版, エルゼビア・ジャパン株式会社, 東京, pp. 1076-1088, 2005.
- 6) Kimberlin DW, et al.: Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* **108**: 230-238, 2001.
- 7) Kimberlin DW, et al.: Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* **108**: 223-229, 2001.
- 8) Hasegawa T, et al.: Susceptibility to acyclovir of herpes simplex virus isolates obtained between 1977 and 1996 in Japan. *J Med Virol.* **63**: 57-63, 2001.
- 9) David K, et al.: Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: result of a Phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J.* **15**: 247-254, 1996.
- 10) Whitley RJ, et al.: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infection. *N Engl J Med.* **324**: 450-454, 1991.
- 11) 田中太平: 新生児希有疾患サーベイランス事業報告 ウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS). 日本未熟児新生児会誌 **17**: 91-100, 2005.