

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	泉田 亮平
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 877 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Intrafamilial Transmission of Parechovirus A and Enteroviruses in Neonates and Young Infants (新生児・早期乳児におけるパレコウイルス A とエンテロウイルス感染症の家族内伝播)
論文審査委員	主査 教授 菊地 利明 副査 教授 高桑 好一 副査 教授 齋藤 昭彦

博士論文の要旨

背景と目的：

発熱した新生児や早期乳児は、細菌またはウイルス感染症に罹患し、重症化する可能性があり、慎重に評価される必要がある。その中でも、パレコウイルス A (Parechovirus A, PeV-A) とエンテロウイルス (Enteroviruses, EVs) に感染した新生児や早期乳児では、その臨床像は類似しており、年長児、あるいは成人では、軽症の呼吸器や消化器感染症を呈することが多い。

PeV-A は、19 の遺伝子型を有するが、特にパレコウイルス A3 (PeV-A3) は敗血症や髄膜脳炎などの重症感染症を引き起こす。PeV-A3 重症感染症の流行は、2014 年の新潟県での流行を含め、全国から報告されており、近年、注目されている新興感染症である。

PeV-A と EVs は腸管粘膜や気道粘膜で増殖するため、感染形式は便や気道分泌物の経口感染である。EVs の中でも、エンテロウイルス 71 感染者の家族内でのウイルス伝播の状況を検討した報告では、84%の小児と 37%の成人で同ウイルスが検出され、そのうち、12%の小児と 53%の成人が無症状であった。一方、PeV-A の家族内伝播に関する報告は乏しい。特異的な治療法が無い PeV-A 感染症において、その感染源を明らかにすることは感染を予防するために重要である。本研究では、新生児と早期乳児における PeV-A と EV 感染症の家族内伝播について明らかにする。

方法：本研究は、前方視的研究である。2016 年 1 月から 2016 年 12 月の 1 年間に、新潟大学歯学総合病院、あるいは、新潟大学医学部小児科関連病院に、発熱を主訴に来院し、敗血症や髄膜脳炎の疑いで入院した 4 カ月未満の PeV-A または EV 感染児の家族を対象とした。患児の診断から 1 週間以内に採取した家族の便を検体として用い、5' 末端非翻訳領域を標的としたリアルタイム PCR 法により、PeV-A と EVs を検査した。PCR が陽性的の場合、VP1 領域または VP4-VP2 領域を増幅、シークエンスし、BLAST 解析法によって遺伝子型を特定した。また、家族の基本情報 (患児との関係、入院前 10 日間の臨床症状) も収集した。統計解析は、IBM SPSS statistics 22.0 を用いて行った。本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

結果：入院患児は 54 名で、PeV-A 感染児は 14 名 (26%)、EV 感染児 12 名 (22%) であった。研究参加者は、PeV-A 感染児 12 名とその家族 64 名中 54 名 (84%) (成人 38 名、小児 16 名)、EV 感染児 11 名とその家族 61 名中 53 名 (87%) (成人 31 名、小児 22 名) であった。患児から検出された PeV-A

の遺伝子型は PeV-A3 が 11 名 (92%) であった。PeV-A 患児の家族から得た便中の PeV-A 陽性率は、小児 (14/16, 88%) が成人 (13/38, 34%) に比べ高率だった ($P < .01$)。また、PeV-A 便中陽性者のうち、小児の 29% (4/14) と成人の 77% (10/13) が無症状であった。同様に、EV 患児の家族から得た便中の EV 陽性率は、小児 (20/22, 91%) が成人 (13/31, 42%) に比べ高率だった ($P < .01$)。また、EV 便中陽性者のうち、小児の 45% (9/20) と成人の 85% (11/13) が無症状であった。PeV-A 便中陽性者と EV 便中陽性者で症状を有していた小児では、発熱、咳嗽、消化管症状に有意差を認めなかったが ($P > .05$)、鼻汁は PeV-A 便中陽性者において有意に高率に認めた ($P < .01$)。

考察：申請者は PeV-A、EVs に感染した新生児・早期乳児の家族内における感染の伝播と症状を検討したが、PeV-A と EVs は高率に便中から検出されることが分かった。両ウイルスは便や気道分泌物中に長期間排泄され続けることから、家族は両ウイルス感染症の感染源となり得ることが分かった。更に、成人に比べ小児がより高率に感染していたことは、患児と緊密かつ長時間の接触がその原因と考えられた。また、成人が小児に比べ高い割合で、無症候性に便中に両ウイルスを排泄していた。このことは、EV 感染症と同様に、PeV-A 感染症も遺伝子型に特異的な中和抗体が働き、成人において再感染が繰り返されることで無症候性に感染した可能性があると考えた。そのため、小児よりも成人が、無症候性にウイルスを家族内で伝播した可能性がある。本研究において、父親からの検体提供に限りがあった点、検体採取と家族の臨床症状に関する時間的關係が不明確な点、便検体の質やウイルス検査の限界がある点、患児を含む家族内での発端者を特定できなかった点などが研究の限界である。

結論：家族内の小児と成人は、症状の有無に関らず、PeV-A3 の感染源となり得る。そのため、PeV-A3 感染症の流行時には、徹底した手指衛生などの標準予防策が新生児や早期乳児を PeV-A 感染症から守る唯一の方法であり、それが重要であると考ええる。

審査結果の要旨

パレコウイルス (Parechovirus, PeV-A) とエンテロウイルス (Enteroviruses, EVs) は、新生児・早期乳児に敗血症、髄膜脳炎などの重症感染症を引き起こす。特異的治療がないので、その予防が重要であるが、児への伝播経路は不明のことが多い。申請者らは、2016 年 1 月から 12 月の間、新潟大学病院またはその関連施設に入院した生後 4 カ月未満の発熱児で、PeV-A または EVs が血清または髄液中から検出された患児の家族を対象とし、その家族内のウイルス感染の広がりを見前視的に検討した。患児の家族の糞便を収集し、リアルタイム PCR 法で PeV-A または EVs を検索し、陽性例は遺伝子型の解析を行った。更に、家族の症状を両ウイルス間で比較した。その結果、PeV-A 感染児 12 名の家族 54 名と EV 感染児 11 名の家族 53 名を評価し、いずれのウイルスも遺伝子型の一致したウイルスが高率に便中から検出された。特に、PeV-A の成人家族の感染の検討は初めての報告で、小児だけでなく成人にも無症候性に感染し、ウイルスを便中に排泄していることを明らかにした。申請者らが、特異的治療のない重症感染症をきたすウイルスにおいて、感染経路の一端を明らかにしたことは、学位論文としての価値を有すると考える。