

症 例

第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会座長推薦論文

髄膜炎・脳炎の原因病原微生物を対象とした迅速多項目 PCR 検査が
有用であった新生児発熱例¹⁾ 岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院小児科, ²⁾ 愛知医科大学病院感染制御部内田 靖¹⁾ 山岸 由佳¹⁾²⁾ 三鴨 廣繁²⁾

(令和元年 9 月 24 日受付)

(令和元年 12 月 19 日受理)

Key words: multiplex PCR, neonatal fever, rapid diagnosis

序 文

新生児・乳児期早期の発熱では敗血症や髄膜炎・脳炎等の中枢神経感染症の鑑別が不可欠であるが、重症細菌感染症の割合は 9.3% であったとの報告¹⁾もあり、実際には自然軽快と思われる経過で軽快することも多い。しかし、現段階では迅速診断法は一部の原因微生物を除いて普及していないため、過剰診断や過剰治療になりがちであり、髄液検査が施行された症例の 85% に抗菌薬が、49% に acyclovir が経験的に投与されていたとの報告²⁾がある。今回、髄膜炎・脳炎の原因病原微生物を対象とした迅速多項目 PCR 検査を用いて早期診断し、不必要な治療を回避できた新生児発熱例を経験したので報告する。

症 例

日齢 17 の女児。周産期歴：妊娠 41 週 4 日、自然経膣分娩。出生体重 3,366g。特記すべきことなく退院。家族歴：約 2 週間前より 2 歳の兄に水様下痢あり。主訴：発熱・下痢。現病歴：8 月中旬に水様下痢にて発症し、翌日より発熱 (38℃ 台) したため救急外来を受診し、入院となった。哺乳はやや緩慢で、嘔吐はなし。現症：体温 38.5℃、心拍 150/分、呼吸 40/分、大泉門は平坦で、胸部聴診にて異常を認めず。腹部は平坦軟。四肢を中心に網状皮斑あり。入院経過：新生児発熱として sepsis work-up を行った (Table 1)。入院初日に採取した髄液を用いて、入院 2 日目に行った迅速多項目 PCR 検査 (FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel (FilmArray ME)：バイオメリュー社)

でヒトパレコウイルスが検出され、ヒトパレコウイルス感染症と確定診断した。全身状態が保たれていたため補液のみで経過観察したところ、入院 5 日目に解熱した (Fig. 1)。血液検査で比較的早期から Lactate dehydrogenase (LD) と ferritin の上昇を認めたが、経過とともに低下した。その後の経過は良好で入院 8 日目に退院した。入院中、けいれん、無呼吸および意識障害を認めなかったため、頭部 MRI は行わなかった。後日、岐阜県保健環境研究所に依頼した患者および兄の糞便を検体とした特異的 PCR 検査にてパレコウイルス A3 型 (PeV-A3) が検出され、家族内感染が疑われた。なお、FilmArray ME は愛知医科大学倫理委員会 (承認番号：17-H126) および中濃厚生病院倫理委員会 (承認番号：77) の承認を得て行った。

考 察

病原体の早期診断は重症な中枢神経感染症例とそうではない症例の双方に利益をもたらす。重症感染症例での早期診断、早期治療が重要であることは論を待たないが、自然治癒傾向の強いウイルス感染症例での入院期間の短縮や不必要な治療の回避も医学的、経済的に重要である。今回用いた FilmArray ME は脳脊髄液を検体として Table 2 に示した 14 の頻度の高い病原体を網羅的に検出できる。臨床検査は正確性、迅速性、簡便性、経済性に優れていることが望ましい。正確性に関しては FilmArray ME を用いた多くの後方視的検討が報告されており、その感度、特異度、診断一致率はいずれも 90% を上回っている^{2)~5)}。特に中枢神経系感染症を疑った小児に限った検討では、FilmArray ME と従来の診断法の診断一致率は 96% であり、診断までの時間は平均 10.3 時間であったと報

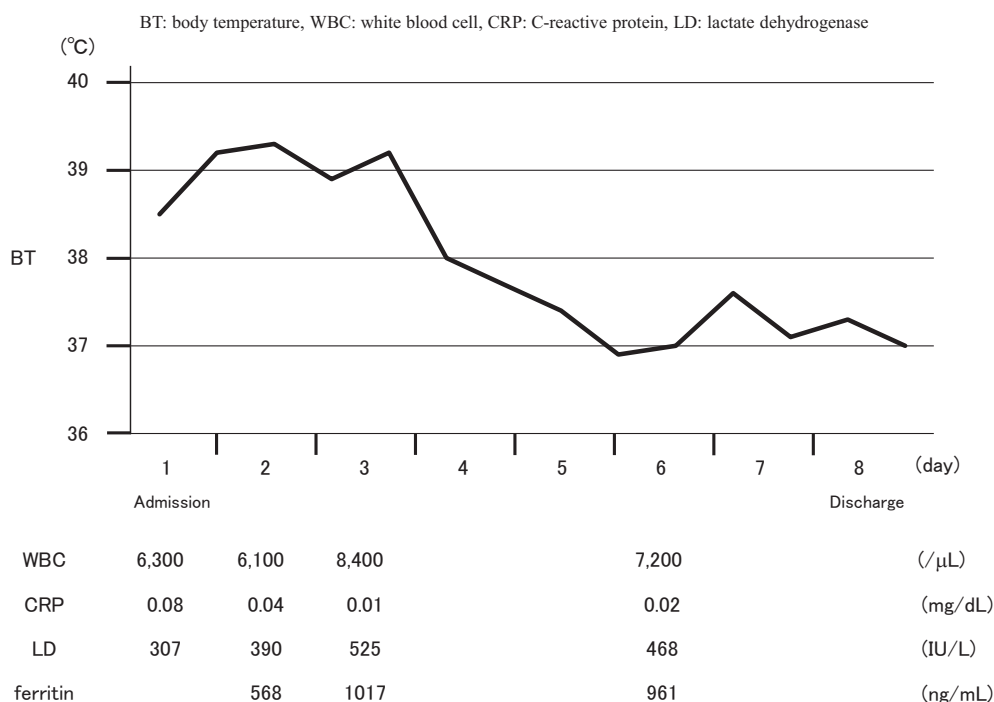
別刷請求先：(〒501-3802) 岐阜県関市若草通 5 丁目 1 番地
岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院小児科
内田 靖

令和 2 年 5 月 20 日

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	6,300 /mL	TP	5.9 g/dL	pH	6.5
Stab	5.0 %	Alb	3.7 g/dL	protein	(-)
Neut	56.0 %	BUN	7.3 mg/dL	sugar	(-)
Lymph	21.0 %	Cr	0.29 mg/dL	occult blood	(+/-)
Mono	13.0 %	T.Bil	2.1 mg/dL	sedimentation	
Eosino	3.0 %	AST	29 IU/L	RBC	<1 /HPF
Baso	2.0 %	ALT	15 IU/L	WBC	30-49 /HPF
RBC	440 × 10 ⁴ /mL	LD	307 IU/L	β ₂ -MG	1,740 mg/L
Hb	15.1 g/dL	ALP	634 IU/L	Cerebrospinal fluid analysis	
Hct	41.0 %	CK	106 IU/L	protein	65.8 mg/dL
Plt	47.0 × 10 ⁴ /mL	g-GTP	194 IU/L	sugar	52 mg/dL
Coagulation		Na	135 mEq/L	Cl	120 mEq/L
PT-INR	0.91	K	4.7 mEq/L	cell	1 /μL
APTT	42.0 sec	Cl	102 mEq/L	Culture	
FDP	2.7 mg/mL	Ca	9.7 mg/dL	blood	(-)
D-Dimer	1.0 mg/mL	iP	5.1 mg/dL	stool	<i>Staphylococcus aureus</i>
Blood gas analysis (vein)		UA	2.5 mg/dL	cerebrospinal fluid	(-)
pH	7.483	ferritin	568 ng/mL	Rapid antigen detection	
pCO ₂	25.9 mmHg	procalcitonin	0.8 ng/mL	throat RS virus	(-)
HCO ₃ ⁻	19.2 mM/L	Glu	118 mg/dL	throat human metapneumovirus	(-)
BE	-2.4 mM/L	NH ₃	63 mg/dL	stool Rotavirus	(-)
		ketone body	0.3 mmol/L	stool Norovirus	(-)
		Serology		stool Adenovirus	(-)
		CRP	0.08 mg/dL		
		Immunology			
		IgG	714 mg/dL		
		IgA	9 mg/dL		
		IgM	27 mg/dL		

Fig. 1 Clinical course



告⁶⁾されており、正確性、迅速性に優れている。今回は院外の施設で検査を行ったため、結果の報告は翌日

となったが、実際の検査時間は1時間程度で、もし自院で検査できていれば、検体採取後最速3時間以内に

Table 2 FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel targets

Bacteria	Virus
<i>Escherichia coli</i> K1	Cytomegalovirus
<i>Haemophilus influenzae</i>	Enterovirus
<i>Listeria monocytogenes</i>	Herpes simplex virus 1
<i>Neisseria meningitidis</i>	Herpes simplex virus 2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Human herpes virus 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Human parechovirus
	Varicella zoster virus
Fungus	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	

は結果を得ることができたと考えられる。経済性についても複数の報告^{7)~9)}があり、いずれも FilmArray ME の経済的有用性が述べられている。今回の症例では迅速多項目 PCR 検査の結果が入院翌日には判明しており、注意深い入院観察のもと、不必要な治療を避けることができ、経済的にも有用であった。

PeV-A3 感染症は国内では 2006 年から 2~3 年おきに流行し、小児、成人では胃腸炎症状、筋痛症等を、新生児・乳児では発熱、頻呼吸、四肢の網状皮斑、敗血症様症状を呈することが知られている¹⁰⁾。自然治癒傾向が強いが、後遺障害例・死亡例もあり、特異的な予防法・治療法はない¹⁰⁾。血液検査で比較的早期から LD や ferritin の上昇を認めることが診断の参考にはなるが、非特異的である¹¹⁾。これまでは臨床経過から PeV-A3 感染症を疑い、特異的抗体検査や特異的 PCR 検査、ウイルス分離により確定診断されていた¹²⁾が、髄液を検体とした FilmArray ME では従来の診断法に比べ 2.5 倍多く検出できたとの報告²⁾もあり、今後は FilmArray ME 検査により診断される症例が増加し、臨床像や疫学がより明らかになる可能性がある。特に非典型例や合併症を伴い臨床診断が難しい例では有用性が高いと考える。今回の症例では症状・経過が典型的であったことに加え、早期診断確定により、その自然経過や起こりうる症状・合併症を念頭に置いて経過観察することが可能であった。

FilmArray ME は臨床検査として多くの有用性を持っているが、今後の課題もある。1. 現状では検査実施施設が限定されているのに加え、パネルに含まれていない病原微生物は診断できないため、培養検査等、従来行われてきた検査の有用性は変わらない。2. 抗菌薬削減分の費用や入院期間の短縮で検査費用をまかなうことが可能との報告⁹⁾もあり、全体の費用としては必ずしも増加するとは限らないが、比較的高額な検査費用となることが予想される。3. 今後、病原微生物の種類や原因となる頻度が時代とともに変化することも考えられるため、適切なパネルの継続的な見直し

が求められる。4. 多くの臨床現場で一般的に行われるようになるためには保険収載が望ましい。同じ原理を用いた FilmArray 呼吸器パネルが 2019 年 11 月に保険収載された。いずれにしても臨床的・経済的に効果を高めるためには、臨床家が適切な症例を選んで検査を行うことが不可欠であると考ええる。

本論文の要旨は第 93 回日本感染症学会学術講演会 (2019 年、名古屋) にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, *et al.* : A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. JAMA Pediatr. 2019 ; 173 : 342-51.
- 2) Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Bard JD, Korgenski EK, *et al.* : Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel. J Clin Microbiol. 2018 ; 56 : e00277-18.
- 3) Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J, Cullison J, Daly J, Holt S, *et al.* : Multicenter evaluation of biofire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Microbiol. 2016 ; 54 : 2251-61.
- 4) Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM : Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 ; 87 : 92-4.
- 5) Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ : Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. J Clin Microbiol. 2018 ; 56 : e01927-17.
- 6) Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR : Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. Diag Microbiol Infect Dis. 2016 ; 86 : 118-20.
- 7) Duff S, Hasbun R, Ginocchio CC, Balada-Llasat J, Zimmer L, Bozzette SA : Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. Future Microbiol. 2018 ; 13 : 617-29.
- 8) Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat JM, Zimmer L, Bozzette SA, Ginocchio CC : Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. Infection. 2019 ; 47 : 945-53.
- 9) Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP : Cost Justification of the BioFire

- FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract.* 2019 ; 32 : 36-40.
- 10) Aizawa Y, Izumita R, Saitoh A : Human parechovirus type 3 infection : An emerging infection in neonates and young infants. *J Infect Chemother.* 2017 ; 23 : 419-26.
- 11) 岸部 峻, 山内葉那子, 磯貝美穂子, 福島雅子, 桜井博毅, 廣瀧慎太郎, 他 : 多施設における 34 症例のヒトパレコウイルス 入院症例臨床像の検討. *小児感染免疫* 2015 ; 27 : 257-64.
- 12) 松内祥子, 阿部暁子, 大通 尚, 前田勝子, 清水行敏 : 当院で経験した生後 90 日未満のヒトパレコウイルス 3 型感染症 7 例の検討. *小児感染免疫* 2018 ; 30 : 19-25.

A Case of Neonatal Fever Diagnosed Using a Multiplex PCR Array Panel for Meningitis/Encephalitis

Yasushi UCHIDA¹⁾, Yuka YAMAGISHI^{1,2)} & Hiroshige MIKAMO²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Chuno Kosei Hospital, ²⁾Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital

A 17-day-old female infant presenting with fever and diarrhea was admitted to our hospital. We performed a sepsis work-up for neonatal fever. The blood test did not show any increase of inflammatory reaction and urinalysis revealed nothing in particular, either. The cerebrospinal fluid cell count was not raised and bacterial cultures of blood, cerebrospinal fluid and urine were all negative. Human parechovirus was finally detected with a multiplex PCR system (FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel) in the cerebrospinal fluid. We diagnosed her as having human parechovirus infection and started maintenance intravenous fluid administration only. Five days later, her temperature became normal and she was discharged another three days later. The differential diagnosis of severe infections such as sepsis, meningitis or encephalitis is essential for neonatal fever. The early diagnosis of the pathogen results is of benefit in both severe central nervous infection cases and relatively mild cases. However, the spread of rapid diagnostic procedures in Japan is limited at present to some pathogens, and a definitive diagnosis is often delayed. The multiplex PCR system that we used in this case may be useful for early diagnosis and for prevention of unnecessary treatment such as antimicrobial agents and antiviral drugs. Convenience and cost are considered as future problems of the multiplex PCR test. The reduction of costs and the continuous review of an appropriate panel are needed. It is also important to select appropriate cases to examine.

[*J.J.A. Inf. D.* 94 : 317~320, 2020]