

2. ヒトパレコウイルス

相澤 悠太, 齋藤 昭彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

ヒトパレコウイルス (Human parechoviruses: HPeVs) はピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類され, 1本のプラス鎖 RNA をゲノムとして持つウイルスである。1999年にエコーウイルス 22, 23 がヒトパレコウイルス 1 型, 2 型 (HPeV1, 2) に再分類され, HPeVs は急性胃腸炎や呼吸器感染症の原因ウイルスと考えられていたが, 2004年のヒトパレコウイルス 3 型 (HPeV3) の報告を契機に HPeVs に対する見方が大きく変わった。なぜなら, HPeV3 が新生児や生後 3 か月以下の早期乳児に敗血症, 髄膜脳炎などの重症感染症をきたし, 神経学的後遺症を残したり死亡することが報告されたからである。現在, 小児科領域で注目を集めている新興感染症の 1 つである。日本では 2006 年から 2, 3 年おきに流行を繰り返しており, 2014 年夏にも流行があった。典型的な臨床所見は, 高熱, 高度な頻脈, 活気低下, 食欲低下などを呈し, 腹部膨満, 臍突出, 掌蹠の紅斑, 網状チアノーゼなどを伴う。診断には, 血清や髄液などの無菌的部位からの検体を用いた PCR 法, 咽頭, 糞便などの検体を用いたウイルス培養などが用いられる。なぜ, 新生児, 早期乳児に重症感染症をきたすかについてのメカニズムは明確でないが, HPeV3 に対する母体からの移行抗体の欠如, もしくは低値が関与していることが示唆されている。現時点では特異的治療はなく対症療法が中心である。今後も HPeV3 感染症の流行は繰り返すことが予想され, 病態の解明と特異的治療法, そしてその予防法など, 多くの課題が残されている。

はじめに

2014 年夏にヒトパレコウイルス 3 型 (Human parechovirus type 3: HPeV3) 感染症の急増が石川県¹⁾, 新潟県²⁾, 東京都³⁾, 大阪府⁴⁾ から相次いで報告され, 日本では 2011 年以来 3 年ぶりの流行となった。新潟県では, 2014 年 7 月にその流行を報告したが²⁾, その後も患者数の報告が続き, 9 月に流行が収束するまでにその総数は 43 人に達した。新生児, 生後 3 か月以下の早期乳児が敗血症と診断され短期間に新潟県内の小児科施設に入院し, 中には集中治療室で管理を必要とされる症例も複数認められた。来

院時には末梢循環の悪さを示す全身の網状チアノーゼが認められる症例が多く, 症状の重篤さが強く印象に残っている臨床医が多いと思われる。しかしながら, HPeV3 感染症の病態はほとんど分かっていない。本稿では, ヒトパレコウイルス (Human parechoviruses: HPeVs) について述べた後に, HPeV3 感染症の特徴を解説し, HPeV3 に関する最近の我々の研究成果を紹介したい。

ウイルス学的特徴

HPeVs は 1本のプラス鎖 RNA をゲノムとして持ち, エンベロープを持たない。ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類され, 同じピコルナウイルス科の中には, ポリオウイルス, ライノウイルス, エコーウイルス, コクサッキーウイルス, エンテロウイルス 71, A 型肝炎ウイルスなど, ヒトにとって重要な病原体が多く含まれている。パレコウイルス属は HPeVs と Ljungan ウイルス (感染宿主: げっ歯類) に分かれていたが⁵⁾, 最近, その分類が変わり, HPeVs をパレコウイルス A, Ljungan ウイルスをパレコウイルス B と呼び, Sebokele ウイルス (感染宿主: げっ歯類) とフェレットパレコウイルスもパレコウイルス属に含める

連絡先

〒951-8510

新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 757

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

TEL: 025-227-2222

FAX: 025-227-0778

E-mail: asaitoh@med.niigata-u.ac.jp

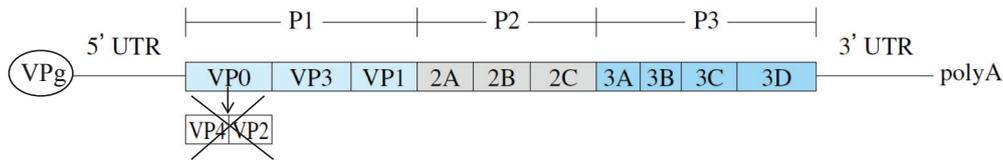


図1 ヒトパレコウイルスのゲノム模式図 (文献9を改編)

UTR: 非翻訳領域, untranslated region

図中のX印は, VP0からVP4とVP2への開裂がおこらないことを示す.

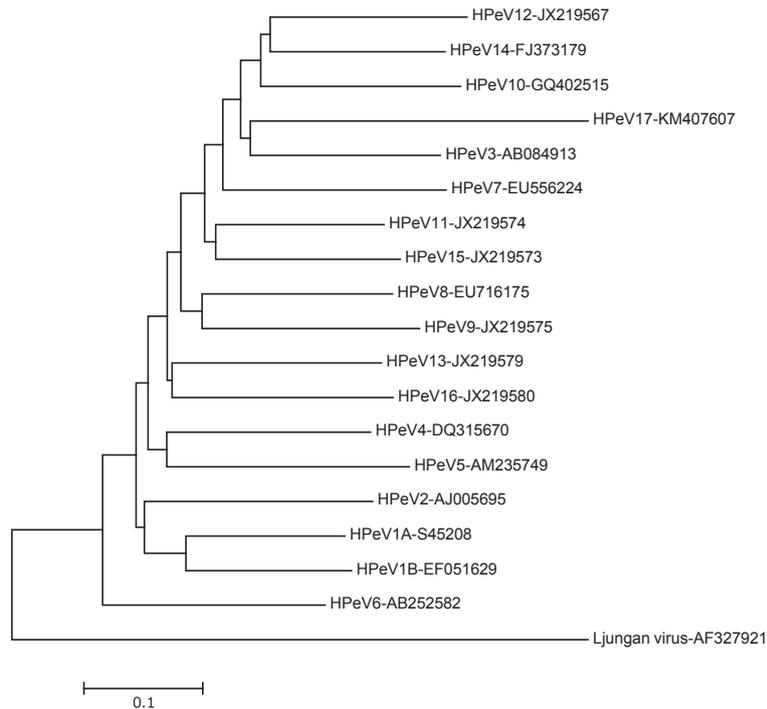


図2 ヒトパレコウイルスのVP1領域に基づく系統樹解析

MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) 6を用いて, 近隣結合法により作成した. 各型のウイルス株としてそれぞれの標準株を用いた. 株名の後ろに accession number を併記した. 図中のスケールは, 1サイトあたりの塩基置換数を示す.

ことが提唱されている⁶⁾.

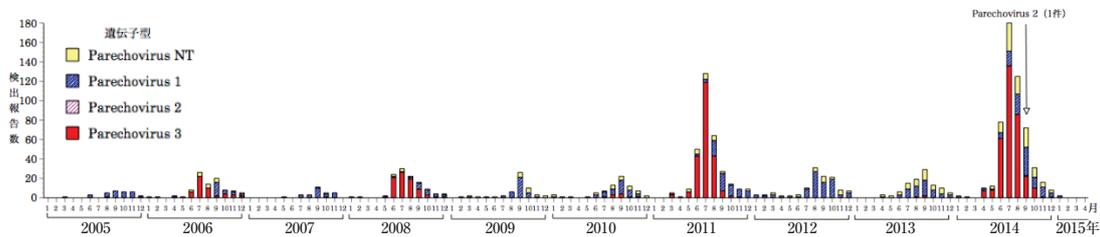
Parechovirus は” para- : 類似の” echovirus : エコーウイルス” という意味であり, HPeV1と HPeV2は, 以前はエコーウイルス 22, 23の名で50年以上前に米国で夏季の下痢症集団発生の際に分離された⁷⁾. その後, 遺伝子技術の発達に伴い, ゲノム構造などが異なることから, 1999年に HPeVs に再分類された⁸⁾. HPeVs のゲノムは約7300塩基であり, 単一のポリプロテインをコードする (図1)⁹⁾. ウイルス由来のプロテアーゼ (3C) によって3つの構造蛋白 (VP0, VP1, VP3) と7つの非構造蛋白 (2A-2C と 3A-3D) に分解される. ピコルナウイルスは通常4つの構造蛋白 (VP1-4) がカプシドを形成するが, HPeVs では VP0 から VP2 と VP4 への開裂は起きない. VP0 の N 末端

と VP1 の C 末端に対する抗血清が中和活性を持っていることが知られており, 特に後者は RGD (アルギニン-グリシン-アスパラギン酸) モチーフを含んでいる. HPeVs はエンテロウイルスと異なり, 2A 蛋白質がプロテアーゼ活性を持たず, 複製中に感染宿主細胞の蛋白合成を完全に阻害しない¹⁰⁾.

ヒトパレコウイルスの遺伝子型と臨床像の違い

HPeVs は, カプシドの VP1 領域の塩基配列によって16種類に分類されていたが, タイの下痢症の児の便から新型がみつき, 現在17種類の遺伝子型が知られている¹¹⁾. HPeVs の VP1 領域に基づく系統樹を示す (図2). HPeV6まではウイルス株として分離されているが, HPeV7以降

(a)



(b)

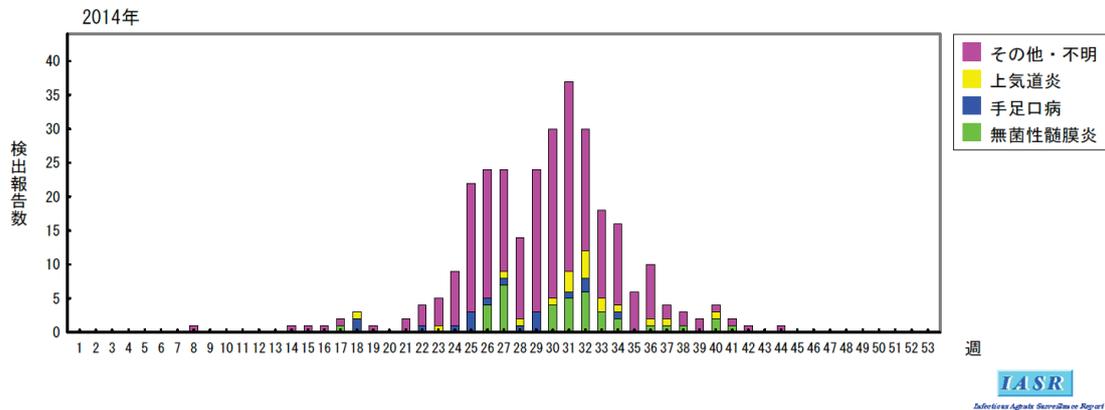


図3 日本におけるヒトパレコウイルス分離・検出報告数 (IASR website より転載)

(a) 2005年1月～2015年4月のHPeVs全体の分離・検出報告数

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4563-iasrgtopics.html>

(b) 2014年HPeV3のみの分離・検出報告数

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/2293-iasrgv4.html>

その他・不明が最多となっているが、検体提出時の項目選択肢のためであり、敗血症の兒由来であることが推測される。

は遺伝子情報のみで同定されており、ウイルス株としては分離されていない。

分離頻度としては、HPeV1, HPeV3, HPeV6の順に多い¹⁰⁾。国立感染症研究所では、病原微生物検出情報として、HPeVsの都道府県市の地方衛生研究所における検出数を随時報告している(図3a)。HPeV1は毎年検出されているが、HPeV3は2006年以降2, 3年おきに流行を繰り返している日本では、HPeV2, HPeV4も少数ではあるが分離されている^{12,13)}。一方、欧米ではHPeV4もHPeV6と比べて同等かそれ以上の数の分離報告がある^{14,15)}。

HPeVsは、多くの場合、軽症胃腸炎や呼吸器感染症の原因ウイルスである¹⁰⁾。フィンランドでは1歳を越えるとHPeV1に対する中和抗体保有率は90%を上回ることから、乳児期にほとんどの兒が感染する、非常に頻度の高いウイルス感染症と考えられている¹⁶⁾。2010年に新潟県感染症流行予測調査で収集された血清を用いて実施された研究では、HPeV1に対する中和抗体保有率は、1歳児で10%、2歳児で60%、3-5歳で80%、11-15歳で100%に達

していた¹⁷⁾。フィンランドより時期は少し遅いものの、日本でも乳幼児期に多くのHPeV1感染が起こると推測される。

一方で、1999年に発熱、下痢、一過性麻痺を呈した1歳女児の便からHPeV3が初めて愛知県衛生研究所にて分離され、2004年に報告された¹⁸⁾ことを契機に、HPeVsに対する見方に大きな変化があった。フランスでは、敗血症様症候群、無菌性髄膜炎、脳炎と診断され、PCRにて原因不明とされていた小児の髄液検体をリアルタイムPCRを用いて後方視的に検討したところ、1128検体中33検体(2.9%)がHPeVs陽性で、そのほとんどがHPeV3であった¹⁹⁾。同様の研究結果が各国から報告され、新生児・早期乳児のウイルス感染による敗血症や髄膜炎に関して、HPeVsはエンテロウイルスに次ぐ2番目に頻度の高いウイルスと考えられるようになった²⁰⁾。しかも、HPeVsの遺伝子型と罹患者の年齢層、臨床症状が特徴的であることも明らかになった。スコットランドの後方視的研究では、生後3か月未満の敗血症を呈した早期乳児の髄液からはHPeV3の

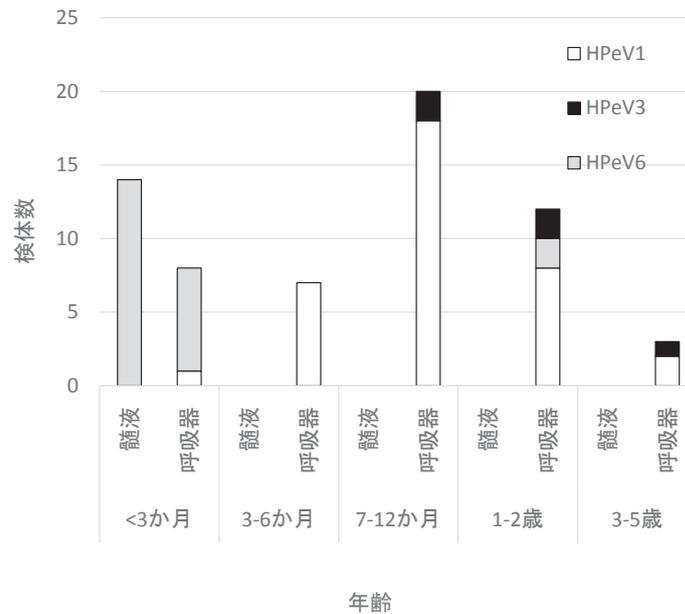


図4 ヒトパレコウイルスの型と年齢、検出される検体の比較 (文献 21 を改編)

みが検出され、生後3か月を過ぎると呼吸器感染症の児の鼻咽頭拭い液やサーベイランスで収集された便の検体から HPeV1 と HPeV6 が検出された (図 4)²¹⁾。さらに、HPeV3 は白質病変を伴う脳炎を起こし神経学的後遺症を残しうること²²⁾、突然死の原因となりうること²³⁾が明らかになった。このような知見が集積し、HPeV3 は新生児・生後3か月未満の早期乳児に敗血症、髄膜脳炎を起こす新興感染症として注目を集めている¹⁵⁾。そのためか、過去には、研究所からの報告が多かったが、最近では、日本²⁴⁾、オーストラリア²⁵⁾などの臨床医からもその流行が報告されるようになってきている。

日本における HPeV3 の疫学

図 3a に示したように、日本では 2006 年、2008 年、2011 年、2014 年と 2,3 年おきに流行を繰り返している。検出数は流行するたびに増加しているが、これは検体を提出する臨床医、検査を行う研究所の双方の HPeVs に対する認識の高まりを反映しているものと推測される。2014 年では、8 月をピークに 7 月から 9 月にかけて多くが報告された (図 3b)。HPeV3 はエンテロウイルスと同様に夏季を中心に流行するウイルスであり、過去の日本における流行²⁶⁾や他の国でも同様に夏季が流行時期である。一方、流行を起こす年は欧州では偶数年であり^{27,28)}、オランダでは 2000 年以降、流行が 2 年おきに確認されている²⁷⁾。ウイルスの系統樹解析では日本と欧米で検出される HPeV3 は近縁であり¹⁹⁾、日本と欧米の流行年の違いについての理由は不明である。

新興感染症である HPeV3 は、日本では 1998 年に新潟県

での分離ウイルスの報告が最も古く¹²⁾、一方、欧州では、オランダで 1994 年に分離されたウイルス株が最も古い²⁹⁾。HPeV3 は遺伝子の進化速度から 1987 年 (1980-1992 年) 頃に出現したと推測されている³⁰⁾。

愛知県で行われた血清疫学調査では、中和抗体保有率は 7-12 か月では 15% であったのが 2-3 歳で 45%、4-6 歳では 85% に達しており、小学校入学までに大半の児が HPeV3 に感染していると報告された¹⁸⁾。一方、オランダとフィンランドの疫学調査では、小児の中和抗体保有率は 2.7% 以下と極めて低値であった³¹⁾。欧州と日本の HPeV3 は近縁であること、流行開始時期と流行の間隔も類似していることから、小児の中和抗体保有率に日本と欧州で大きな差がある理由は不明である。その理由の解明が望まれる。

HPeV3 感染症の臨床症状

HPeV3 に感染した新生児、早期乳児は、その病態として敗血症、敗血症様症候群、髄膜脳炎などを呈する。典型的には、新生児、早期乳児が急な発熱とともに +2SD 以上の頻脈 (心拍数 180 回 / 分以上、しばしば 200 回 / 分を超える)、活気不良や哺乳不良を伴う²⁵⁾。網状チアノーゼ (図 5a)、腹部膨満³²⁾ (図 5b)、高度な腹部膨満に伴う臍突出³³⁾ (図 5c)、掌蹠の紅斑^{24,34)} (図 5d) などが特徴的な所見であり、これらは HPeV3 感染症を特に疑う重要な身体所見である。無呼吸も脳炎の有無に関係なく時にみられ、²⁵⁾ 高度な循環不全や痙攣重積のために集中治療が必要になることもある。

生後 3 か月以降の乳幼児や年長児が HPeV3 に感染すると、他の HPeVs と同様に急性上気道炎や急性胃腸炎、発

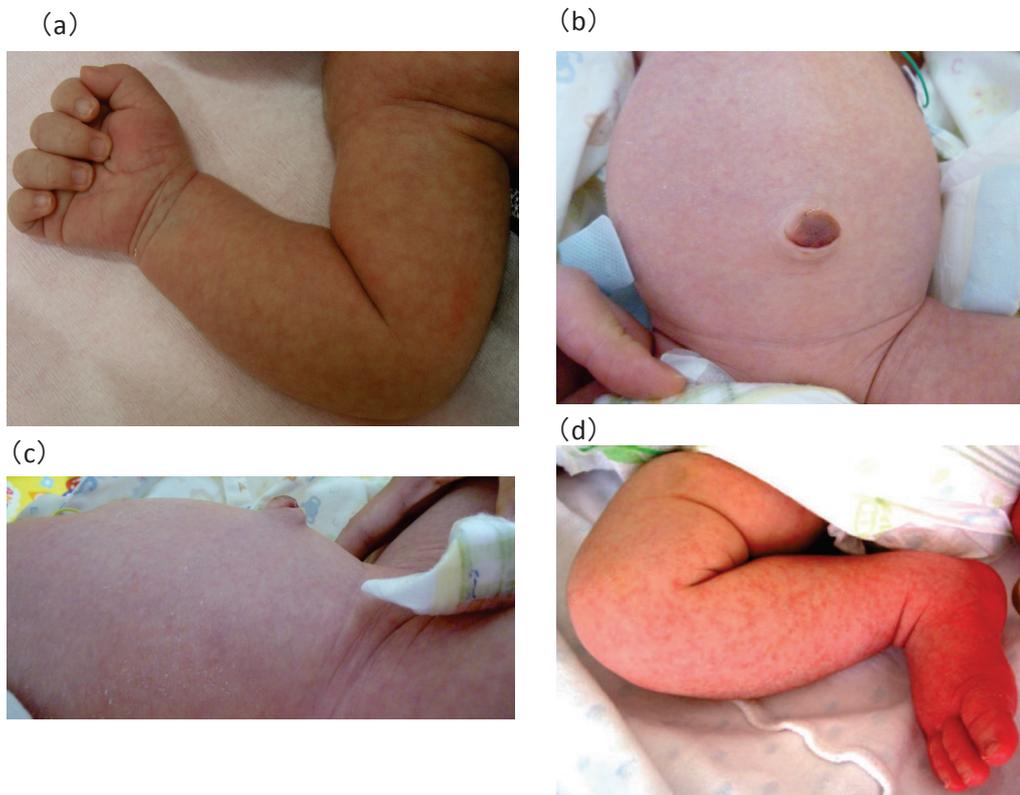


図5 ヒトパレコウイルス3型感染症の児の特徴的な臨床症状 (a, b, c は 2014 年の新潟県における流行の際の写真)

- (a) 上肢の網状チアノーゼ (18 生日の児)
 体幹・下肢にも同様の網状チアノーゼが存在
- (b) 腹部膨満 (14 生日の児)
- (c) 臍突出 (b の側面からの写真)
 高度な腹部膨満のために臍が突出、急性期の 4 日間を過ぎたところで腹部膨満の消失とともに臍突出も軽快
- (d) 足底紅斑 (19 生日の児. 文献 34 から転載)
 下肢の発疹を随伴.

疹症を呈する¹²⁾. 不顕性感染を呈し、便や咽頭から無症候性にウイルスを排泄することも報告されている³⁵⁾.

成人では HPeV3 感染症で、流行性筋痛症を引き起こすことが報告されている^{36,37)}. 成人の筋痛症の流行状況が児の HPeV3 感染症診断のヒントになることもあるので、周囲に症状のある人がいないか (Sick contact) を確実に聞くことが重要である.

HPeV3 感染児の検査所見

HPeV3 感染症に特異的な検査所見はない。血液検査では、白血球数は正常値範囲内か減少し、CRP も正常値範囲内から軽度上昇にとどまることが多い。肝逸脱酵素も正常範囲値内のことがほとんどであるが、時に高値を示すこともある。肝逸脱酵素の上昇が見られないことが多い点は、新生児・早期乳児のエンテロウイルス感染症や単純ヘルペスウイルス感染症と鑑別する上で有用な所見である。また、

高フェリチン血症を伴い、血球貪食症候群様になることもある^{25,33,38)}.

髄液検査では、細胞数は上昇しないことがほとんどであるが、稀に上昇がみられ、無菌性髄膜炎と診断されることもある¹⁵⁾. 新生児・早期乳児の重症 HPeV3 感染症において、痙攣などの中枢神経症状がなく、髄液細胞数が正常であっても髄液の PCR 法でウイルス RNA の検出率が高い点が特徴的な所見である³⁹⁾. この機序はまだ解明されていないが、血液中のウイルス量が多いとそのウイルスが髄液中に漏出し、陽性になるのではないかと推測されている⁴⁰⁾. 中枢神経系に関する臨床症状と検査所見の乖離については今後更なる研究が必要である。中枢神経系症状を欠き、髄液細胞数上昇もないがウイルス RNA が PCR 法で検出される症例における神経学的予後については、十分なデータがまだないため不明である。今後、これらの症例の神経学的評価を追跡していく必要がある。

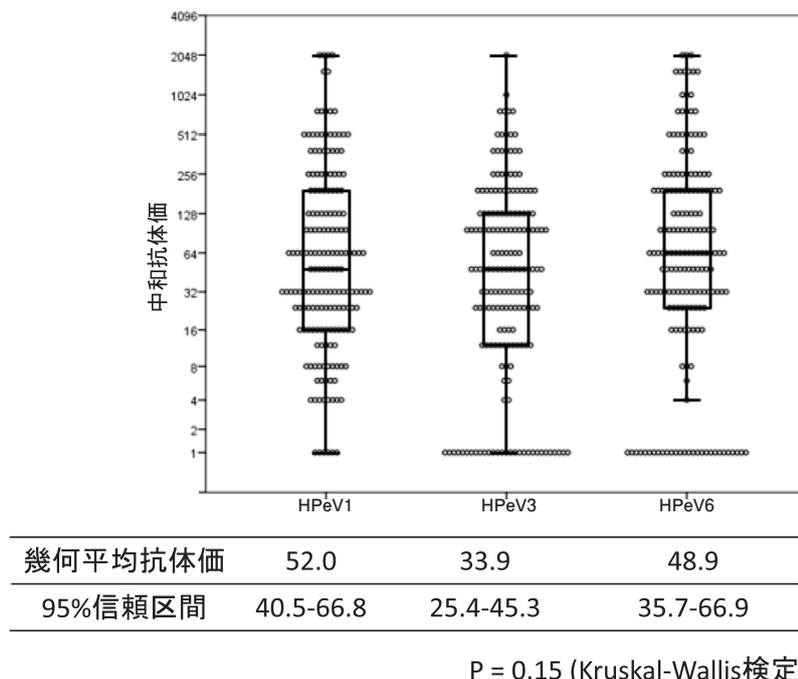


図6 臍帯血のヒトパレコウイルス1,3,6型に対する中和抗体価 (文献47を改編)

中和抗体価は逆数で示した。箱ひげ図の下端は第一四分位数, 上端は第三四分位数, 横棒は中央値を意味する。中和抗体価<1:4は1, >1:2048は2048として計算した。

HPeV3 感染症の診断方法

ウイルス分離

HPeV3のウイルス分離には, Vero細胞やLLC-MK2細胞が用いられる¹²⁾。ウイルスが存在すると, エンテロウイルスと同様に小球形に変形する細胞変性効果が観察される。ウイルス分離は, 分離に成功するとウイルスの精細な解析などに用いることができる一方で, 多量のウイルスが存在しないとウイルスを検出できず, また, 結果が出るまで時間がかかるので, 実際の診療現場では, その結果をリアルタイムに患者に還元することはできない。

PCR法

HPeV3におけるPCR法はウイルス分離よりも感度が高く, また特異度も高いため, 急性期の診療において非常に有用な情報を提供する⁴¹⁾。具体的には, HPeVsのどの遺伝子型にも高度に保存された共通領域である5'末端非翻訳領域(untranslated region: UTR)を標的としたプライマー, プロブを用い, 特に近年では, リアルタイムPCRによってHPeVsを検出する⁴²⁾。さらに, VP1領域全域(HPeV3では678塩基)をsemi-nested PCRによって増幅⁴³⁾し, 塩基配列を同定後, BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)解析によって遺伝子型を同定する。これらの検査は, 一部の研究所や大学の研究室のみで行われている。

検体は, 急性期は血清と髄液, 回復期には便が用いられる。HPeVs感染症発症後2か月間, 便からのウイルスの排泄が続いていたという報告もあり⁴¹⁾。急性期に便からHPeVsが検出されても, その症状の原因がHPeVsであるとは限らない。呼吸器検体からもHPeVsが検出される⁴⁴⁾が便と同様の理由でその検査結果の解釈には注意が必要である。

新生児・早期乳児におけるエンテロウイルス感染症とHPeV3感染症の鑑別は臨床症状のみでは必ずしも容易でない⁴⁵⁾。また, 新生児の重症ウイルス感染症では中枢神経感染症, 全身感染症をきたす単純ヘルペスウイルス感染症の除外も欠かせない。したがって, 多くの症例で, この3ウイルスを同時に検査することが多い。

HPeVs 感染症の治療

現時点ではHPeVs感染症の特異的治療は存在しない。そのため呼吸・循環管理といった対症療法が中心となる。新生児・早期乳児のHPeV3感染による敗血症発症時は高度な頻脈のために循環不全を呈することがあり, 生理食塩水のボラス投与などの蘇生が必要になることがある。²⁵⁾一方で, HPeV3に対して特異的治療となりうる薬剤の候補としては, 免疫グロブリン製剤, カプシド阻害薬, 3Cプロテアーゼ阻害薬などがあげられる¹⁰⁾。新生児・早期乳児のHPeV3感染症は重症度が高く, 稀ではあるが, 神

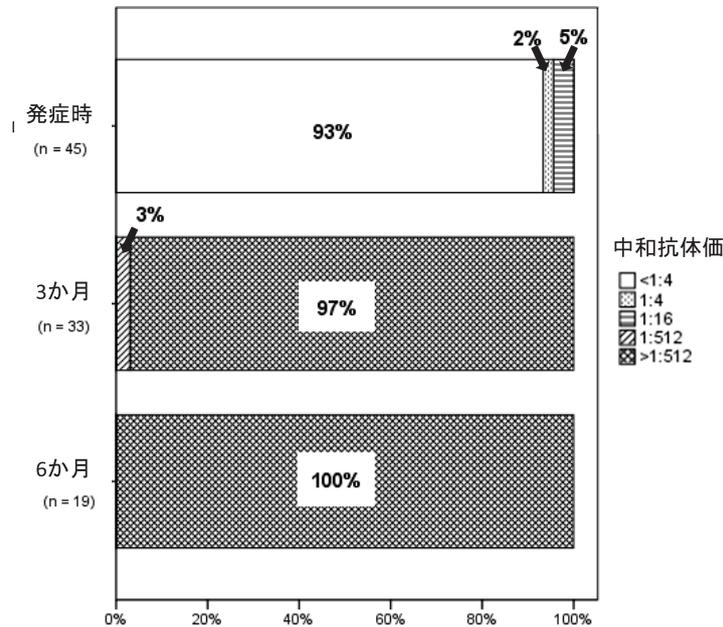


図7 重症ヒトパレコウイルス3型感染症の新生児，早期乳児の中和抗体価の経時的推移（文献47を改編）

現在進行中の研究であるため，発症時と生後3か月，6か月の検体数が異なっている。

経学的後遺症を残したり致死的な症例も報告されており，HPeV3感染症に対する特異的治療の確立が急務である。

なぜHPeV3感染症が新生児・早期乳児で重症化するのか

疫学調査や流行の観察から，新生児・早期乳児におけるHPeV3感染症の実態がわかってきた一方で，なぜ新生児・早期乳児のみで重症化するののかについてはまだ明確な機序は分かっていない。

新生児の重症エンテロウイルス感染症は，原因となるエンテロウイルス血清型に対する特異的中和抗体が低い児に起こることが知られており，免疫グロブリン製剤が治療として使われている⁴⁶⁾。HPeVsはエンテロウイルスとウイルス学的に類似していること，HPeV3感染症が重症化する年齢層が新生児と早期乳児に限定されることから，エンテロウイルスと同様にHPeV3についても母体からの移行抗体の欠如が重症化の重要な因子ではないかと長い間推測されてきたが，その具体的なデータはなかった。

我々は，①2013年-2014年に新潟県内の医療機関で出生した正常産児の臍帯血175検体(母体年齢:中央値32歳，範囲16歳-44歳)，②2013年-2014年に新潟県内の医療機関に入院し，血清，髄液を用いたPCR法によって重症HPeV3感染症と診断された新生児，早期乳児45症例(年齢:中央値1か月，範囲:4生日-3か月21日)において，HPeVsに対する中和抗体価を測定した⁴⁷⁾。その結果，臍帯血におけるHPeV1,3,6に対する中和抗体の幾何平均抗体

価の間には有意な差はなかった($P = 0.15$, 図6)。しかしながら，HPeV3感染児の中和抗体価をみると，発症時は93% (42/45) が中和抗体をもっておらず，残りの7% (3/45) も1:16以下で低値であった(図7)。そして，生後3か月，6か月の時点では全例で1:512以上に中和抗体価が上昇しており(図7)，母親からの移行抗体が，新生児・早期乳児の重症HPeV3感染症において重要な役割を果たすことが示唆された⁴⁷⁾。発症時の中和抗体価の最大値が1:16であったため，1:32をカットオフに設定すると，臍帯血における中和抗体保有率はHPeV1 65%，HPeV3 61%，HPeV6 71%であり，有意な差はなかった($P = 0.12$)。約40%の新生児がHPeV3に対する移行抗体を保有しておらず，重症HPeV3感染症に感受性があると考えられた⁴⁷⁾。

HPeV3感染症の重症化の仮説の1つとして，RGDモチーフの関与もあげられる。HPeVsはRGDモチーフを有するが，RGDモチーフが確認されているのはHPeV1,2,4,5,6のみであり¹⁰⁾，HPeV3はRGDモチーフを持っていない¹⁸⁾。RGDモチーフはHPeV1ではインテグリンと結合し，感染宿主細胞の認識と細胞侵入に重要な役割を果たす⁴⁸⁾。一方で，RGDモチーフを有しているHPeV4でも新生児・早期乳児において敗血症様症候群をきたす報告があり⁴⁹⁾，RGDモチーフの重症化への関与の程度は依然不明である。HPeV3の細胞侵入機序の解明も，今後研究が必要な重要なテーマのひとつである。

おわりに

この数年、小児科領域で注目を集めている HPeV3 感染症について、現時点での知見と我々の研究室での研究結果をまとめた。最初の報告から 10 年程度しか経過していないウイルスであり、多くの不明な点が多い。しかしながら、この感染症に感受性をもつ児は多いことが想定され、今後も HPeV3 感染症の流行が起こることが予想される。HPeV3 に感染した児が重篤な転帰をとらないように、さらなる感染症の病態の解明、治療ならびに予防法の確立が強く期待される。

参考文献

- 1) 成相 絵里, 児玉 洋江, 崎川 曜子, 杉下 吉一. <速報>乳児における無菌性髄膜炎疑い患者等からのヒトパレコウイルス 3 型の検出—石川県. *IASR* 2014;2014;35:200.
- 2) 相澤 悠太, 鈴木 優子, 渡邊 香奈子, 大石 智洋, 齋藤 昭彦. <速報>新潟県におけるヒトパレコウイルス 3 型感染症の患者報告の急増. *IASR* 2014;35:220.
- 3) 宮田 一平, 宮入 烈. <速報>生後 3 か月未満の乳児におけるヒトパレコウイルス感染症の発生. *IASR* 2014;35:221.
- 4) 中田 恵子, 山崎 謙治, 駒野 淳, 加瀬 哲男. <速報>エンテロウイルス感染症疑い患者からのパレコウイルス検出の増加—大阪府. *IASR* 2014;35:221-22.
- 5) Vincent R, Racaniello. *Picornaviridae: The Viruses and Their Replication*. In: Knipe DM, Howley PM, et al., eds. *Fields virology*. 6th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013: 610-64.
- 6) Picornaviridae.com (Accessed April 23, 2015, at <http://www.picornaviridae.com/>.)
- 7) Wigand R, Sabin AB. Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1961;11: 224-47.
- 8) Hyyppia T, Horsnell C, Maaronen M, Khan M, Kalkkinen N, Auvinen P, Kinnunen L, Stanway G. A distinct picornavirus group identified by sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8847-51.
- 9) 相澤 悠太, 齋藤 昭彦. ヒトパレコウイルス. 臨床医のための呼吸器・消化管ウイルス感染症. 東京, 診断と治療社. 2014:16-20.
- 10) Wildenbeest JG, Harvala H, Pajkrt D, Wolthers KC. The need for treatment against human parechoviruses: how, why and when? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:1417-29.
- 11) Chuchaona W, Khamrin P, Yodmeeklin A, Saikruang W, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Detection and characterization of a novel human parechovirus genotype in Thailand. *Infect Genet Evol* 2015;31:300-4.
- 12) Watanabe K, Oie M, Higuchi M, Nishikawa M, Fujii M. Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* 2007;13:889-95.
- 13) Wakatsuki K, Kawamoto D, Hiwaki H, Watanabe K, Yoshida H. Identification and characterization of two strains of human parechovirus 4 isolated from two clinical cases in Fukuoka City, Japan. *J Clin Microbiol* 2008;46:3144-6.
- 14) Pajkrt D, Benschop KS, Westerhuis B, Molenkamp R, Spanjerberg L, Wolthers KC. Clinical characteristics of human parechoviruses 4-6 infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1008-10.
- 15) Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HG. Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol* 2014;60:84-9.
- 16) Joki-Korpela P, Hyyppia T. Diagnosis and epidemiology of echovirus 22 infections. *Clin Infect Dis* 1998;27:129-36.
- 17) 渡邊 香奈子, 由田 真奈美, 藤井 雅寛. ヒトパレコウイルス. *小児科診療* 2011;74:1367-71.
- 18) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, Takeda N, Sakae K. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 2004;85:391-8.
- 19) Schuffenecker I, Javouhey E, Gillet Y, Kugener B, Billaud G, Floret D, Lina B, Morfin F. Human parechovirus infections, Lyon, France, 2008-10: evidence for severe cases. *J Clin Virol* 2012;54:337-41.
- 20) Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, Molenkamp R, Bergevoet RM, Spijkerman IJ, Kraakman HC, Pajkrt D. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis* 2008;47:358-63.
- 21) Harvala H, Robertson I, Chieochansin T, McWilliam Leitch EC, Templeton K, Simmonds P. Specific association of human parechovirus type 3 with sepsis and fever in young infants, as identified by direct typing of cerebrospinal fluid samples. *J Infect Dis* 2009;199: 1753-60.
- 22) Verboon-Macielek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, van Loon AM, Boivin G, de Vries LS. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 2008;64:266-73.
- 23) Sedmak G, Nix WA, Jentzen J, Haupt TE, Davis JP, Bhattacharyya S, Pallansch MA, Oberste MS. Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin. *Clin Infect Dis* 2010;50:357-61.
- 24) Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A. Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:233-6.
- 25) Khatami A, McMullan BJ, Webber M, Stewart P, Francis S, Timmers KJ, Rodas E, Druce J, Mehta B, Sloggett NA, Cumming G, Papadakis G, Kesson AM. Sepsis-like Disease in Infants Due to Human Parechovirus Type 3 During an Outbreak in Australia. *Clin Infect Dis* 2015;60:228-36.
- 26) Yamamoto M, Abe K, Kuniyori K, Kunii E, Ito F, Kasama Y, Yoshioka Y, Noda M. Epidemic of human parechovirus type 3 in Hiroshima city, Japan in 2008. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:244-5.
- 27) van der Sanden S, de Bruin E, Vennema H, Swanink C, Koopmans M, van der Avoort H. Prevalence of human parechovirus in the Netherlands in 2000 to 2007. *J Clin Microbiol* 2008;46:2884-9.

- 28) Harvala H, Calvert J, Van Nguyen D, Clasper L, Gadsby N, Molyneaux P, Templeton K, McWilliams Leitch C, Simmonds P. Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19.
- 29) Benschop KS, de Vries M, Minnaar RP, Stanway G, van der Hoek L, Wolthers KC, Simmonds P. Comprehensive full-length sequence analyses of human parechoviruses: diversity and recombination. *J Gen Virol* 2010;91:145-54.
- 30) Calvert J, Chieochansin T, Benschop KS, McWilliam Leitch EC, Drexler JF, Grywna K, da Costa Ribeiro H, Jr., Drosten C, Harvala H, Poovorawan Y, Wolthers KC, Simmonds P. Recombination dynamics of human parechoviruses: investigation of type-specific differences in frequency and epidemiological correlates. *J Gen Virol* 2010;91:1229-38.
- 31) Westerhuis B, Kolehmainen P, Benschop K, Nurminen N, Koen G, Koskiniemi M, Simell O, Knip M, Hyoty H, Wolthers K, Tauriainen S. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J Clin Virol* 2013;58:211-5.
- 32) Bangalore H, Ahmed J, Bible J, Menson EN, Durward A, Tong CY. Abdominal distension: an important feature in human parechovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:260-2.
- 33) Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, Tanaka F, Mori M, Kikuchi N, Kai S, Yokota S. Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother* 2013;19:144-8.
- 34) Shoji K, Komuro H, Kobayashi Y, Shike T, Funaki T, Katsuta T, Miyata I, Saitoh A. An Infant with Human Parechovirus Type 3 Infection with a Distinctive Rash on the Extremities. *Pediatr Dermatol* 2014;31:258-9.
- 35) Kolehmainen P, Oikarinen S, Koskiniemi M, Simell O, Ilonen J, Knip M, Hyoty H, Tauriainen S. Human parechoviruses are frequently detected in stool of healthy Finnish children. *J Clin Virol* 2012;54:156-61.
- 36) Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T. Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1787-93.
- 37) Mizuta K, Yamakawa T, Nagasawa H, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Shimizu Y, Ito S, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Kuroda M, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children: findings from Yamagata, Japan, in 2011. *J Clin Virol* 2013;58:188-93.
- 38) Hara S, Kawada JI, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y. Hyperferritinemia in neonatal and infantile human parechovirus-3 infection in comparison with other infectious diseases. *J Infect Chemother* 2013.
- 39) Ghanem-Zoubi N, Shiner M, Shulman LM, Sofer D, Wolf D, Marva E, Kra-Oz Z, Shachor-Meyouhas Y, Averbuch D, Bechor-Fellner A, Barkai G, Kinary A, Gershstein V, Ephros M. Human parechovirus type 3 central nervous system infections in Israeli infants. *J Clin Virol* 2013;58:205-10.
- 40) Harvala H, Griffiths M, Solomon T, Simmonds P. Distinct systemic and central nervous system disease patterns in enterovirus and parechovirus infected children. *J Infect* 2014;69:69-74.
- 41) de Crom SC, Obihara CC, de Moor RA, Veldkamp EJ, van Furth AM, Rossen JW. Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens. *J Clin Virol* 2013;58:449-54.
- 42) Nix WA, Maher K, Johansson ES, Niklasson B, Lindberg AM, Pallansch MA, Oberste MS. Detection of all known parechoviruses by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008;46:2519-24.
- 43) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, Kabashima Y, Hasegawa A, Nagaya S, Kawaguchi M, Kobayashi S, Fujiura A, Sakae K, Minagawa H. Detection of human parechoviruses from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J Clin Microbiol* 2010;48:2683-8.
- 44) Harvala H, Robertson I, McWilliam Leitch EC, Benschop K, Wolthers KC, Templeton K, Simmonds P. Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:3446-53.
- 45) Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Loon AM. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:241-5.
- 46) Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995;20:1201-6.
- 47) Aizawa Y, Watanabe K, Suzuki Y, Oishi T, Hirano H, Hasegawa I, Saitoh A. Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants. *Emerg Infect Dis* 2015 (accepted).
- 48) Boonyakiat Y, Hughes PJ, Ghazi F, Stanway G. Arginine-glycine-aspartic acid motif is critical for human parechovirus 1 entry. *J Virol* 2001;75:10000-4.
- 49) Jaaskelainen AJ, Kolehmainen P, Kallio-Kokko H, Nieminen T, Koskiniemi M, Tauriainen S, Lappalainen M. First two cases of neonatal human parechovirus 4 infection with manifestation of suspected sepsis, Finland. *J Clin Virol* 2013;58:328-30.

Human Parechoviruses

Yuta AIZAWA, Akihiko SAITOH

Department of Pediatrics
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan
E-mail: asaitoh@med.niigata-u.ac.jp

Human parechoviruses (HPeVs) are single-stranded, positive-sense RNA viruses and are classified in the genus *Parechovirus* of the family *Picornaviridae*. Echovirus 22 and 23 were reclassified as HPeV1 and 2 in 1999. Although HPeVs were considered to be one of the common viruses which cause mild gastroenteritis and respiratory infections, the concept of HPeVs has changed significantly after the discovery of HPeV3 in 2004. HPeV3 infection is an emerging infectious disease which attracts the attention of pediatricians, because it can cause sepsis and meningoencephalitis in neonates and infants younger than 3 months, which could lead to neurological sequelae and death. In Japan, the epidemics of HPeV3 infection have occurred every 2 or 3 years since 2006 and we had an epidemic in 2014 summer. Fever, severe tachycardia, poor activity and appetite are typical symptoms of HPeV3 infection. In addition, abdominal distention, umbilical protrusion, palmar-plantar erythema, and mottled skin are occasionally observed in patients with HPeV3 infection. Currently diagnosis is usually made by PCR using serum and/or cerebrospinal fluid. The reason why severe disease occur only in neonates and young infants remain unknown; however, negative or low maternally derived neutralizing antibody titers to HPeV3 are suggested to be a risk factor for developing severe HPeV3-related diseases in neonates and young infants. So far, no specific antiviral therapy is available, thus supportive care is the only option. It is likely that epidemics of HPeV3 continue to occur given there are children with absence or lack of neutralizing antibodies against HPeV3. The research related to HPeV3 pathogenesis, specific therapy, and prevention are definitely warranted.