



RS ウイルス感染症

堤 裕幸

札幌医科大学医学部小児科学講座：札幌市中央区南1条西16（〒060-8543）

Key Words RSウイルス，細気管支炎，気管支炎，無呼吸発作

RSウイルス

RSウイルス（以下RSV）は，1956年に米国で動物より，翌年には肺炎，続いてクループの小児より分離された。一本鎖（-）RNAウイルスで，エンベロープを有し，パラミクソウイルスに属しているが，血球凝集やノイラミニダーゼ活性を示さないことより，Pneumovirus に分類され区別されている。図1にRSVの生物学的分類を示す。ヒト以外にも牛，ヤギ，羊

のRSVが知られている。2001年に新たに同定されたヒトメタニューモウイルス¹⁾とは非常に近縁な関係にある。エンベロープには細胞への吸着に関する large glycoprotein (G) と，感染細胞の融合に関する fusion protein (F) が，ヌクレオキャプシッドには nucleoprotein (N)，phosphoprotein (P)などが存在する(図2)²⁾。

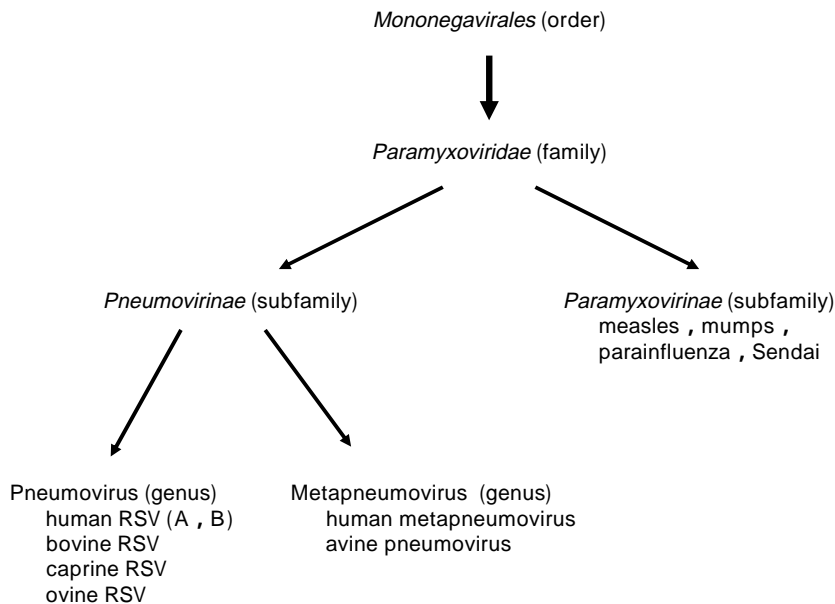


図1 . RSウイルスの生物学的分類

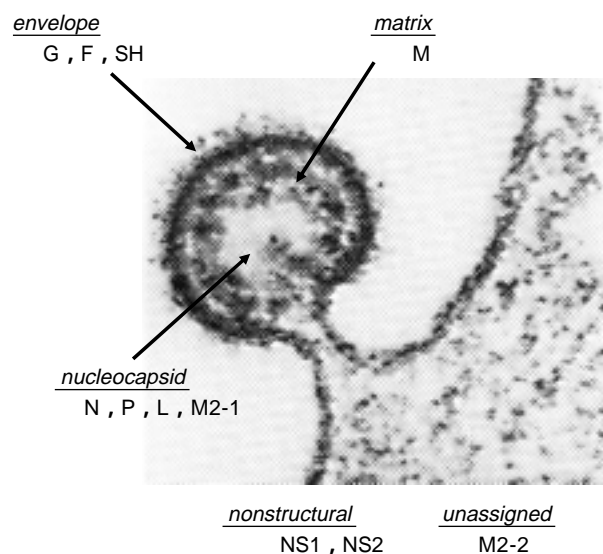


図2．感染細胞から出芽するRSウイルス粒子の電顕写真とウイルス蛋白の局在 (Collinsら²⁾より引用し改変)

疫学

温帯地方においては冬季に、熱帯地方においては雨期に、毎年ほぼ同程度の流行が観察される。一方、南米や南アフリカでは涼しい乾期に流行が見られる。他の多くのウイルス感染症と異なり、母体由来抗体の豊富に存在する乳児期早期にも感染が成立し発症する。一度の感染では終生免疫は獲得されず、一生の間再感染を繰り返し、毎冬、未感染・既感染者の両者を巻き込んだ流行を引き起こす。

生後1歳までに半数以上が、2歳までにほぼ100%が初感染を受ける程の、乳幼児にとって頻度の高い感染症であるが、そのうち30～40%が下気道炎を発症し、1～3%が重症化し入院治療を要するとされる。特に早産児や、慢性肺疾患 (chronic lung disease : CLD)、先天性心疾患 (CHD) を有する児においては重症化しやすい。米国においては、ハイリスク児の10%以上が入院加療を受け、全体として年間17,000～75,000名の入院があるとされる³⁾。本邦において

も年間2～3万人の入院がある (図3)⁴⁾。

RSVの血清型は発見当初から一つと考えられていたが、単クローン抗体の開発により、その反応性の違いから、大きくグループA, Bに分けられ、それらが独立して流行を繰り返していること、また、優位な流行株が2～3年毎にAからBへ、そしてBからAへ交替する現象も明らかとなった⁵⁾。集団免疫 (herd immunity) の蓄積がもたらす現象と考えられる。A, B株感染の臨床像の違いについては明らかでないとする報告が多い⁶⁾。

近年、さらにA, B株内における様々な遺伝子型の存在が明らかとなった^{7, 8)}。札幌市、および東京都における20年余りの野外分離株を用いた我々の研究を紹介する⁹⁾。1980年から2002年にかけてのシーズンにおける、二都市のRSV野外株を無作為に抽出し、欧米やアフリカの代表的な分離株も加えて系統樹解析を行った。グループAの解析では、欧米の分離株に命名されているGA1, GA2, GA4, GA5, GA7の5つの分枝を確認でき、国内外の株との時間的集積性

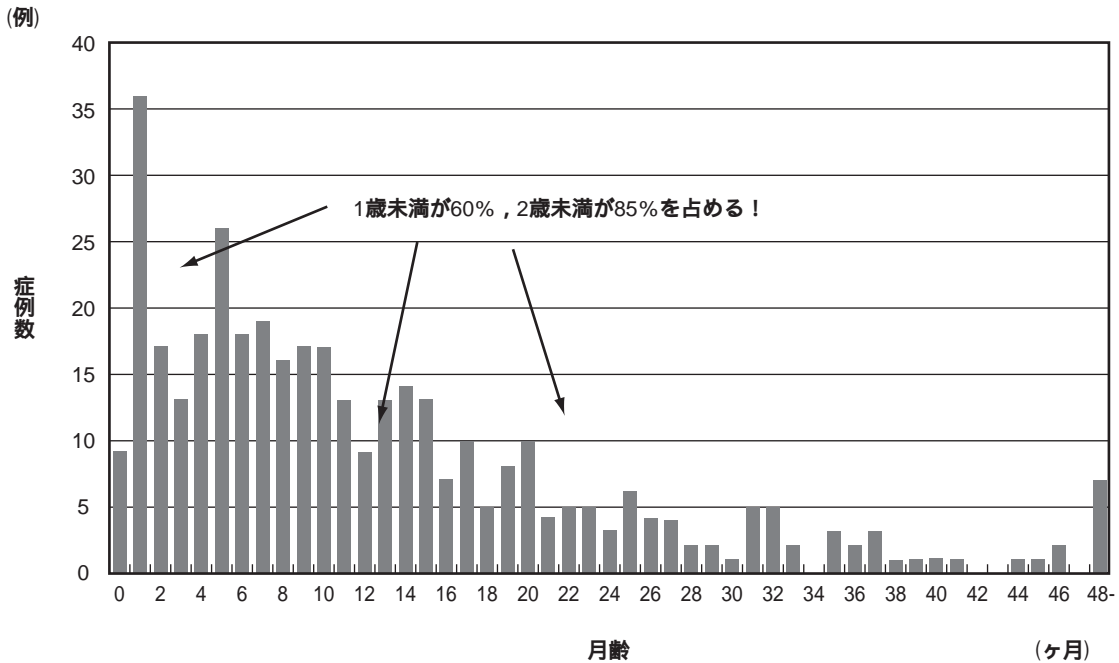


図3 . RS ウイルス感染症による入院児の月齢分布 (浅沼ら⁴⁾より引用)
2001/2002 シーズンにおける北海道内42施設からの382症例を解析した。

がみられた。例えば、GA1は80年代前半の札幌と東京の株からなるが、1956年に分離された標準株であるLong株との近似が見られた。また、GA7は大阪を含んだ三都市の90年代以降の株からなり、同時期の国外の株も含んでいた(図4左)。

グループBでも同様であり、GB1、GB3、GB4などを確認できたが、既存の分枝には属さない多くの株が存在した。JaB1は札幌の80年代前半の株による直線的な分子進化が見られる分枝であるが、1962年に米国で分離された標準株である18537株と近似して

いた。また、札幌のB分離株の数株は、G蛋白の第2可変領域のアミノ酸長が1~20塩基長い変異株であった¹⁰⁾。これらより、本邦のRSV野外株は諸外国の株と密接な関係を保ちつつ進化を続ける一方、本邦独自の変異が生じていると考えられた。この独自の進化は、伝播力が比較的弱いとされるグループBにおいて強いように思われた(図4右)。このように、同一系統の遺伝子型を有する株の地域集積性ととも、世界的規模での時間集積性が認められている。

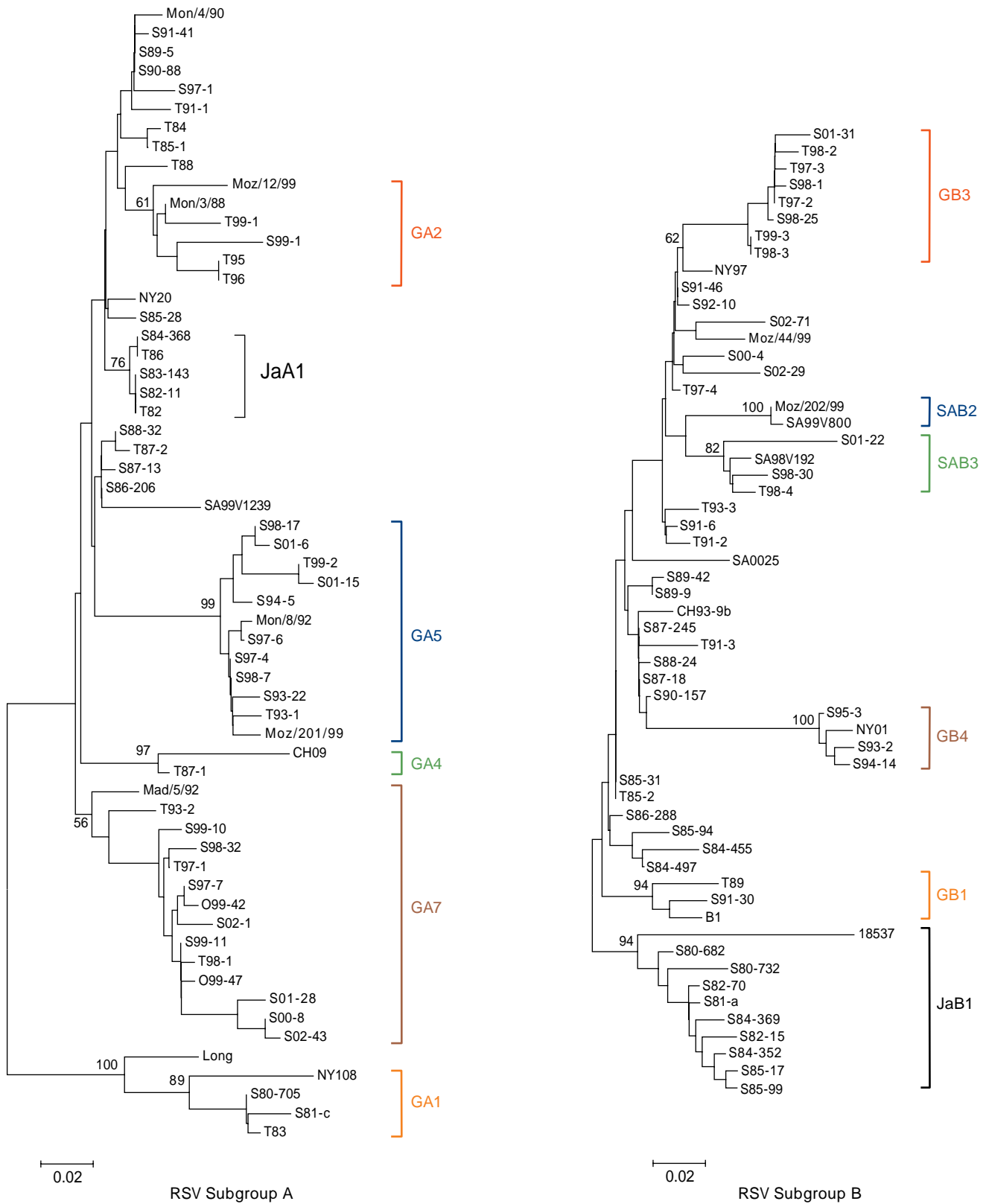


図4. 札幌市，東京都における1980年から2002年までのRSウイルス野外分離株と欧米，南アフリカの代表的な分離株を用いて作成した分子系統樹
RSウイルスグループA(左)とグループB(右) (Kuroiwaら⁹⁾より引用)。
Sは札幌，Tは東京，Oは大阪の分離株を示す。

臨床徴候

臨床病型は 上気道炎， 気管気管支炎， 細気管支炎， 肺炎の4型に分けられるが，特徴的で中心的な病像は細気管支炎である（表1）。接触あるいは飛沫により，まず鼻粘膜に感染が成立し，4～5日の潜伏期を経て，水様性鼻汁，咳嗽が認められる。下気道炎への進展は，感染性分泌物を吸引すること

によると考えられる。典型的な臨床経過をインフルエンザとの比較で示す（図5）。心肺の基礎疾患の他に，母体からの移行抗体の多寡，肺機能の未熟性やアトピー素因の有無など，様々な要因が下気道炎への進行と，その重症度を決めると考えられる。以下に，特徴的な病像である細気管支炎と，注意すべき合併症としての無呼吸，ADH分泌異常症候群について述べる。

表1．RSウイルス感染症の臨床病型

Upper respiratory tract infection	Rhinorrhea, cough, pharyngeal inflammation, with or without fever
Tracheobronchitis	Stirdor, coupy type cough, no wheezing
Bronchiolitis	Wheezing, retraction breathing, hyperinflation on chest X-ray
Pneumonia	Rales, shortness of breath, pulmonary consolidation on X-ray

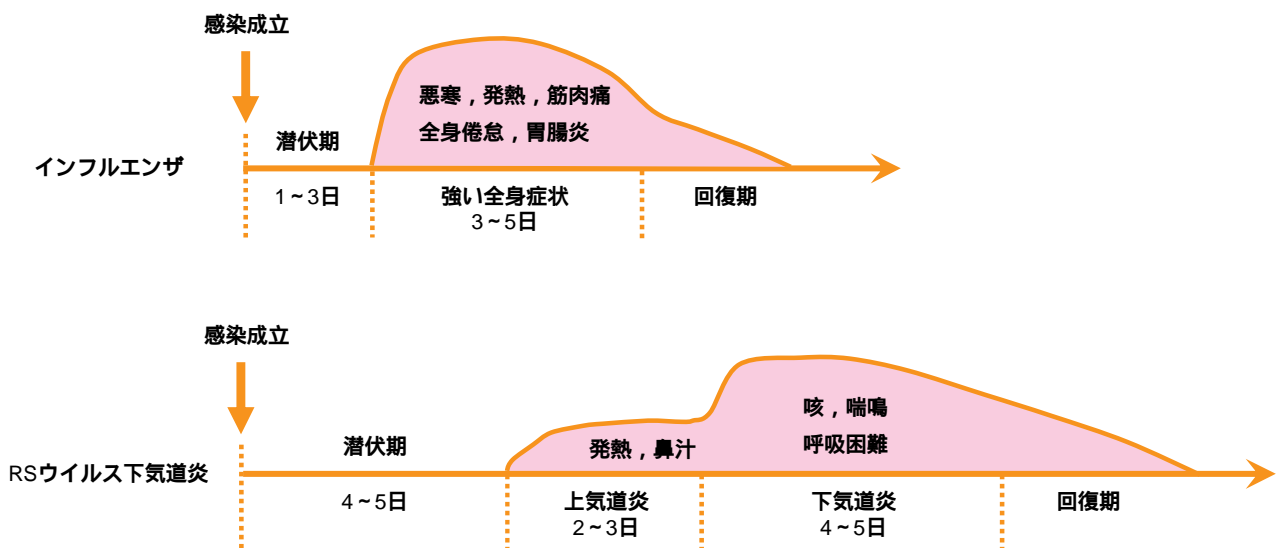


図5．インフルエンザとRSウイルス下気道炎の典型的な臨床経過

1. 細気管支炎

咳嗽，鼻汁などの上気道症状が2～3日続いた後，感染が下気道，特に細気管支におよんだ場合には，炎症性浮腫と分泌物，脱落上皮により細気管支が狭隘となるに従い，呼気性喘鳴，呼気の延長，多呼吸，陥没呼吸などが出現してくる。血液ガス分析では，低酸素と高炭酸ガス血症をしばしば認める。CLDやCHD，特に左-右短絡型心疾患で肺高血圧を有する

児においては，しばしば遷延化，重症化する(図6)。呼吸不全のある例では酸素投与，さらに人工換気の適応となる場合がある。胸部X線では含気量の増加，つまり横隔膜の平低下を伴うび慢性の肺気腫像がある。他に細気管支周囲の浸潤像を認めることも多い。気道の分泌物が多いため，気管支を塞ぎ，無気肺を呈することも多い(図7)。



図6. RSウイルス細気管支炎の胸部X線像
6ヶ月男児。先天性心疾患(大動脈縮窄，心室中隔欠損，肺高血圧)を有する。重症化し数日間の人工呼吸管理を要した。肺うっ血の増強があり，肺野は気腫状で横隔膜は平低下している。



図7. RSウイルス気管支炎に伴った右上葉無気肺の胸部X線像
2ヶ月男児。入院当日(第5病日)(左)と入院7日目(第12病日)(右)

2．無呼吸

救急医療における重要な病状として、RSV感染による無呼吸が挙げられる。これは生後1ヵ月未満の新生児に認められることが多い。また、早産未熟児であった児にも多くみられ、この場合には、修正月齢（分娩予定日よりの月齢）が4週未満の児にリスクが高い。RSV感染が下気道炎まで進行し、呼吸困難とともに無呼吸を呈する場合もあるが、咳嗽、鼻汁だけの感染初期の段階で、頑固な無呼吸を呈することも多い。この際には、自宅で睡眠中に無呼吸を起こしてチアノーゼを呈し、救急外来などに搬送されることになる。乳児突然死症候群（sudden infant death syndrome：SIDS）の原因となるのはこのような例と考えられる。このRSV感染に伴う無呼吸の機序として、未熟児、あるいは新生児にみられる呼吸中枢の未熟性に加え、咽喉頭の分泌物の増加のための反射による無呼吸、さらに増加した分泌物による単純な閉塞性無呼吸も考えられている。

3．ADH分泌異常症候群

(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH)

頻度は少ないが、RSV下気道炎の合併症としておきる。呼吸器症状を認めるものの、その程度とは相応しない哺乳不良、活気の無さ、さらに傾眠傾向が認められる。検査所見で異常な低ナトリウム血症と尿中ナトリウム排泄の持続があるものの、腎、副腎、甲状腺機能の異常が認められない場合、本症が強く疑われる。肺の過膨張を伴う細気管支炎の場合には、程度の差はあるが、SIADHと同様な病態が生じ、低ナトリウム血症の傾向が見られるので、急性期においては血清電解質のチェックとともに、補液の内容と速度の選択には注意が必要である。

臨床検査

RSVにおいては不顕性感染、潜伏感染が無いことから、急性の呼吸器症状を呈する患者よりRSVが検出された場合、RSV感染症と診断しうる。他の呼吸器ウイルス感染でも同様な症状を呈しうるので、確診にはウイルス学的検査が不可欠である。冬期に乳幼児が典型的な気管支炎、細気管支炎の症状を呈する場合、あるいは生後2～3ヵ月未満の乳児が、頑固な無呼吸によるチアノーゼを呈した場合、哺乳不良、活気の無さ、嗜眠傾向などが前面に出て中枢神経疾患や循環器疾患を疑わせても、呼吸器症状を認めている場合などは、可能性の一つとして、RSV感染を積極的に疑う。ウイルスは初感染の場合、発症後1週間から10日間は、気道分泌物中に存在すると考えられる。血清抗体反応は概して弱く、血清学的な診断は確定診断には適さない。以下にウイルスの検出について示す。

1．ウイルス分離

ウイルス分離は、基本的で重要な病原診断であるが、RSVの場合、凍結検体では分離率が低下するため、保存検体は分離に適さない。また、採取後、速やかに処理する必要がある。よって院外の検査センターなどに依頼することは一般的ではなく、施設内に組織培養の設備のあることが望まれる。検体として、鼻咽腔分泌物を用いる。細胞としては、HEp-2細胞を用いるのが最良である。分離陽性の場合、2～5日で特徴的な合胞体形成を伴う細胞変性効果が現れる(図8)。

2．抗原検出

免疫クロマト法にて特別な器具を必要とせず、ワンステップ10分程でRSV抗原を検出する(チェックRSV：アルフレッサファーマ社、ポクテムS RSV：シスメックス社、など)^{11,12)}。これは鼻咽腔分泌物を検体として用いるが、ウイルス分離にそれ程劣らない感度を有している。特異性もほぼ100%である。発症1週間前後経過すると、中和抗体の感染局所への出現によりウイルス分離は難しくなるが、そのような場合にも、本法によるRSV抗原の検出は期待で

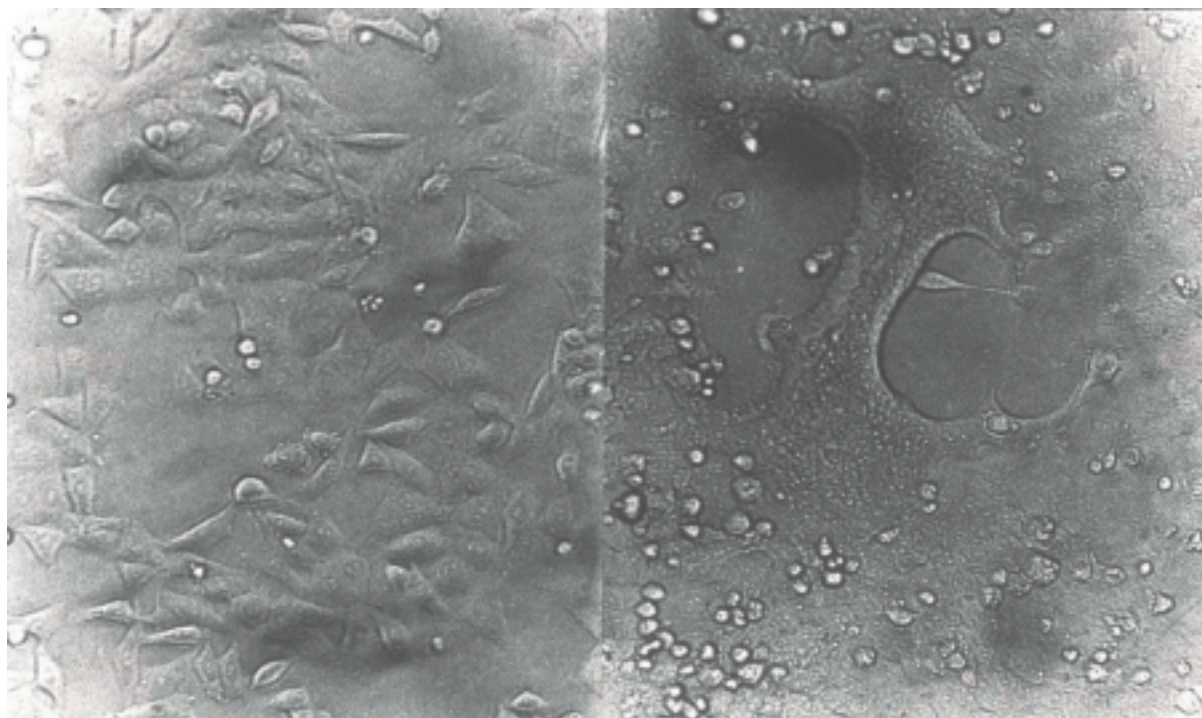


図8 . HEp-2 細胞に現れたRSウイルスによる細胞変性効果 (cytopathic effect : CPE)
対照HEp-2細胞 (左) と感染HEp-2細胞 (右)。アメーバのような特徴的な合胞体形成がみられる

きる。ベットサイドにおける迅速診断により，早期の治療方針の決定，更に有効な院内感染対策の構築が可能となる。

3 . 遺伝子検査

ウイルス核酸そのもの，あるいはmRNAを検出する方法で，極めて感度・精度が高い。凍結保存検体も使用できる。一方，施設，設備を必要とし，手技がやや複雑で経費もかかる。ウイルス核酸が検出された場合，診断的意義は高い。ただしRSVの場合，ウイルス分離や迅速抗原検査などで，ほぼ100%病原診断が可能であることから，この遺伝子診断法は，亜型の同定やウイルスの伝搬，変異の様子を探るなど研究面で利用されている。

病態生理

RSV感染の中心的病像である細気管支炎は，病理学的には，他の呼吸器ウイルスによる細気管支炎の像と区別できない。感染した細気管支上皮は壊死して脱落する。細気管支周囲には好中球，リンパ球を初めとした種々の炎症細胞の浸潤がある(図9)。粘膜下組織は浮腫状となり，粘液分泌は亢進する。これらにより細気管支は閉塞し，それより末端の気道の無気肺，あるいは肺気腫を引き起こす。

RSVは気道上皮に親和性が高く，その感染は早期に細胞の遺伝子，蛋白の変化を引き起こす。特に種々の炎症性サイトカインやケモカインを誘導するが，これに加え集簇・活性化された炎症細胞が種々のケミカルメディエーターを放出し細胞障害を起こすことが考えられる¹³⁻¹⁵⁾。これらがウイルス自体による細胞障害と相まって，RSV下気道炎の急性期の病態を作る(図10)。最近，RSVのF蛋白が自然免疫

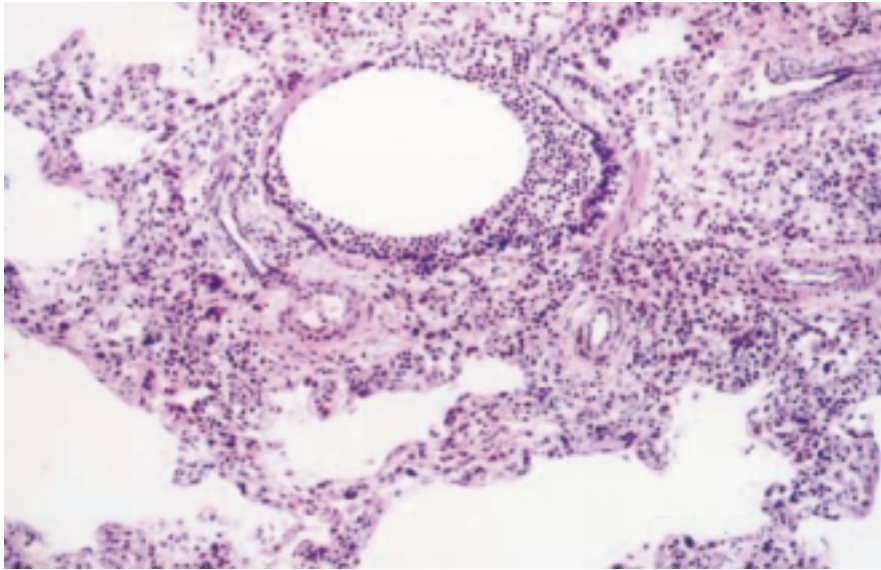


図9 . RSウイルス細気管支炎で死亡した2ヶ月男児の剖検肺組織
細気管支上皮の壊死・脱落とともに，細気管支周囲には著明な炎症細胞浸潤がある。

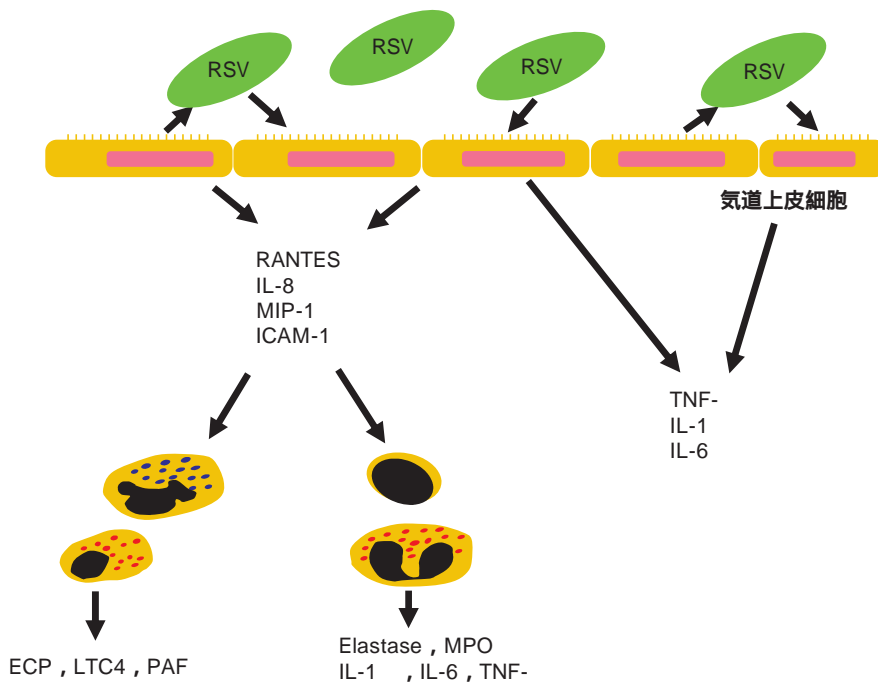


図10 . RSウイルス下気道炎の病態に関するサイトカイン，ケモカイン，
ケミカルメディエーターを模式的に示す。

に關係する TLR4 と結合し NF- κ B を活性化することが明らかとなった¹⁶⁾。

RSV は他の呼吸器ウイルスに比べ， α 型 IFN の誘導が弱いことが知られるが，最近，RSV の非構造蛋白である NS1 と NS2 が共同で，IRF3 の活性化をブ

ロックするなどして IFN システムに拮抗し，感染を有利に進めることが明らかにされた¹⁷⁾。このことから siRNA により NS1/NS2 をブロックすることで IFN システムの抑制を解除し，RSV 感染を押し戻すことも考案されている¹⁸⁾。

治療

気管支炎，細気管支炎や肺炎に対しては，基本的には適切な輸液，気道分泌物の機械的な除去，適切な体位，ヘッドボックスなどを用いた加湿酸素の投与などの対症療法が基本となる。生食などで希釈した刺激剤の定期吸入も試みる。呼吸不全が進行する重症例においては，人工換気の適応となるが，数日で離脱できることが多い。喘鳴に対し，気管支拡張作用を期待してのキサンチン製剤の効果については，一定した見解が得られていないものの使用されることが多い。

無呼吸に対してはキサンチン製剤がその治療と予防に効果的である。血中濃度をモニターしての使用が望ましく，未熟児の無呼吸発作に対して用いられる5～10 μg/mL前後が適当と考えられる。刺激や酸素投与，鼻咽腔の吸引のみで軽快することがあるが，頑固な無呼吸が頻発する場合は，数日間の人工呼吸管理を要する場合もある。

RSV下気道炎の病態を形作るのがサイトカインストームであるとする，急性期におけるステロイド剤の使用が効果的と思われるが，吸入，静脈注射のいずれの場合でも，その効果は不明であるとされる。一方，LT受容体拮抗剤がRSV細気管支炎の回復期における症状の軽快に有効との報告がある¹⁹⁾。RSV細気管支炎の病態はRSV特異的IgEを介した型アレル

ギー反応ではなく，自然免疫反応を介したものと理解されるが，反応の効果相においては気管支喘息と同様にLTの出現と作用が確認されていることから，LT受容体拮抗剤の効果が期待できる^{20,21)}。ただし，本薬剤の効果発現にはある程度の日数を要することから，RSV下気道炎の急性期における効果，つまり酸素投与，人工呼吸管理，入院などの期間の短縮などについては不明であり，今後の検討課題である。

予防

米国のメディムーン社がRSVによる重篤な下気道炎に対し，予防効果を期待できるものとしてヒト化抗RSV-F蛋白単クローン抗体（パリビズマブ）を開発した（図11）²²⁾。RSVのもう一つのエンベロープ蛋白であるG蛋白はサブグループ（A,B）間で変異が大きいのにに対し，F蛋白は変異が小さく，また，強い中和活性を誘導することから，抗F蛋白単クローン抗体が選択された。

まず，米，英，加3カ国において，未熟児やCLDなど基礎疾患を有する児におけるRSVの感染予防の効果をみる多施設共同二重盲検試験が行われた（Impact-RSV Study）²³⁾。対照群においては全体では10.6%の入院があったが，パリビズマブ投与群では全体では4.8%の入院で，55%の入院率の減少が認められた（ $p < 0.001$ ）。中でも早産児では78.1%，

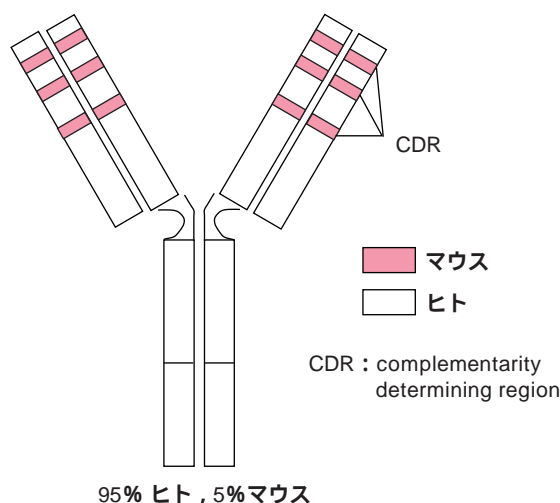


図11．ヒト化抗RSV-F蛋白単クローン抗体（パリビズマブ）の模式図

CLDを有する児においても38.5%の入院率の減少効果が認められた。また、特に有意な副作用、および本剤に対する抗体産生も認められず、安全性が高く、認容性は全般的に良好と判定された。

重症なCHDを有する乳幼児における本剤の効果についても、やはり米国で1,287名という多数例の二重盲検法による臨床試験が行われ、45%の入院の減少、73%の酸素投与日数の低下などの効果が確認され、欧米で使用が承認された²⁴⁾。

パリビズマブの治療効果についても米国で一般臨床試験が行われている。RSV下気道炎で人工呼吸管理を受けている乳児に本剤を15mg/kgを単回静脈内投与したところ、24時間後にはウイルス量が数十分の1に減じたものの、人工換気の日数、酸素投与日数、および入院日数の短縮などの臨床効果については不明であったという²⁵⁾。

本邦においても第 相試験での早産児およびCLD児における安全性、認容性の確認の後、保険収載のもとでの臨床使用が開始され、多くの早産児やCLDを有する児に投与された。かなり高価な薬剤であるので、そのRSV感染予防・軽症化効果、さらにcost-benefit などについての詳細な解析が待たれる。

予 後

RSV細気管支炎が罹患後長期にわたって肺機能の異常を残し、喘鳴を繰り返すことがある(RAD: reactive airway disease)。動物での実験感染によれば、RSV感染によって引き起こされた組織病変は感染後30日程度で消失することが確認されている。よって数年に渡るRADをRSV下気道炎の結果生じた組織のリモデリングのみで説明することは難しい。最近、肺内気道組織を支配している神経細胞がRSV感染によりup-regulateされ、それが持続すること、つまり粘膜下神経ネットワークのリモデリングがRADを引き起こすという仮説が提唱され注目されている²⁶⁾。

乳児期におけるRSV細気管支炎の罹患が、その後のアトピー型気管支喘息発症のリスクファクターになるかどうかについては多くの検討がなされているが、統一した見解は得られていない。

参考文献

- 1) van den Hoogen BG, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001 ; 7 (6) : 719-724.
- 2) Collins PL, et al. Respiratory syncytial virus. In *Fields Virology*, 3rd ed. (DMKnipe, PM Howley eds.) Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2001. 1443-1485.
- 3) Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003 ; 289 : 179-186.
- 4) 浅沼秀臣, 新飯田裕一, 堤 裕幸. アンケート調査によるRSウイルス感染症入院例の検討. *日小児会誌.* 2004 ; 108 : 395-400.
- 5) Tsutsumi H, et al. Occurrence of respiratory syncytial virus subgroup A and B strains in Japan, 1980 to 1987. *J Clin Microbiol.* 1988 ; 26 (6) : 1171-1174.
- 6) Tsutsumi H, et al. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus (RSV) subgroup infections in Japan. *Scand J Infect Dis.* 1991 ; 23 (6) : 671-674.
- 7) Seki K, et al. Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup A strain in 15 successive epidemics in one city. *J Med Virol.* 2001 ; 64 (3) : 374-380.
- 8) Kamasaki H, et al. Genetic variability of respiratory syncytial virus subgroup B strain isolated during the last 20 years from the same region in Japan : existence of time-dependent linear genetic drifts. *Arch Virol.* 2001 ; 146 : 457-466.
- 9) Kuroiwa Y, et al. A phylogenetic study of human respiratory syncytial viruses group A and B strains isolated in two cities in Japan from 1980-2002. *J Med Virol.* 2005 ; 76 : 241-247.
- 10) Nagai K, et al. Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus subgroup B variants with the 60 nucleotides-duplicated G protein gene. *J Med Virol.* 2004 ; 74 (1) : 161-165.
- 11) Kuroiwa Y, et al. Comparison of an Immunochromatography Test with Multiplex Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Clin Microbiol.* 2004 ; 42 (10) : 4812-4814.
- 12) 高橋和郎, 他. Respiratory Syncytial Virus 迅速診断キットの評価. *Sysmex J Web.* 2007 ; 8 (1), https://members.sysmex.co.jp/scientific/sjw/2007/vol08_1/fulltext03.html

- 13) Matsuda K, et al. Characteristics of IL-6 and TNF-alpha production by respiratory syncytial virus-infected macrophages in the neonate. *J Med Virol.* 1996 ; 48 (2) : 199-203.
- 14) Takeuchi R, et al. Respiratory syncytial virus infection of human alveolar epithelial cells enhances interferon regulatory factor 1 and interleukin-1 β -converting enzyme gene expression but does not cause apoptosis. *J Virol.* 1998 ; 72 (5) : 4498-4502.
- 15) Tsutsumi H, et al. Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances inducible nitric oxide synthase gene expression. *J Leukoc Biol.* 1999 ; 66 (1) : 99-104.
- 16) Kurt-Jones EA, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol.* 2000 ; 1 : 398-401.
- 17) Bossert B, Marozin S, Conzelmann KK. Nonstructural proteins NS1 and NS2 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol.* 2003 ; 77 (16) : 8661-8668.
- 18) Zhang W, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nat Med.* 2005 ; 11 (1) : 56-62.
- 19) Bisgaard H, study group on montelukast and respiratory syncytial virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 (3) : 379-383.
- 20) Volovitz B, et al. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus : role in obstructive airway disease. *Pediatr Res.* 1988 ; 24 (4) : 504-7.
- 21) Dimova-Yaneva D, et al. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004 ; 34 (4) : 555-8.
- 22) Johnson S, et al. Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997 ; 176 (5) : 1215-1224.
- 23) The Impact-RSV study group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics.* 1998 ; 102 (3) : 531-537.
- 24) Feltes TF, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatrics.* 2003 ; 143 (4) : 532-540.
- 25) Malley R, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis.* 1998 ; 178 (6) : 1555-1561.
- 26) Piedimonte G. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ; 22 : S76-82.

Respiratory Syncytial Virus Infection

Hiroyuki TSUTSUMI

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine,
S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543

Key Words Respiratory Syncytial Virus, Bronchiolitis, Bronchitis, Apnea Attack