

第 37 回日本小児感染症学会シンポジウム 2

呼吸器ウイルス感染症 (RS ウイルス感染症)
—病態解明とその制御に向けて—

堤 裕 幸*

はじめに

RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) は一本鎖 (-) RNA ウイルスでパラミクソウイルスの中の Pneumovirus に分類されている。ウイルス粒子は直径が 150~300 nm であり、エンペロープには中和に関係する fusion protein (F 蛋白) や large glycoprotein (G 蛋白) が存在する。乳幼児に肺炎や細気管支炎などを引き起こす、最も頻度の高い原因ウイルスとして知られている。

生後 1 歳までに半数以上が、2 歳までにほぼ 100% が初感染を受けるが、そのうち 30~40% が下気道炎に至り、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)、肺うっ血を伴う先天性心疾患を有する児においては重症化しやすく、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。本邦においても年間 2~3 万人程度の入院があると推測される¹⁾。

I. RSV 下気道炎の病態

RSV 感染症の典型的な病像は、喘息とよく似た症候を呈する細気管支炎であり、また軽快後も長期に亘り喘鳴を反復することが知られている。このように、RS ウイルス感染症と喘息・喘鳴とは、発症、病態、予後などの面で関係が深い。ここでは、この両者の関係を次の 3 つのポイント (問

い)に分けて考えてみる。つまり、① RSV 細気管支炎が気管支喘息と似た臨床像を呈するのはなぜか? ② アトピー素因は RSV 細気管支炎発症のリスクファクターとなるか? ③ RSV 細気管支炎は後のアトピー型喘息発症のリスクファクターとなるか? の 3 点である。これらの問いに答えを出すことは、一つ RSV 感染症に限らず、他の多くの呼吸器ウイルス感染症の病態、予後の解明にも繋がると考えられる。

① の RSV 細気管支炎の病態が喘息のそれに似ることについて、古く、NY 州立バッファロー小児病院の Ogra 教授らは、RSV 下気道炎急性期の鼻汁中に、RSV 特異的な IgE 抗体とヒスタミン、およびリユーコトリエンを検出し、その病態に RSV とウイルス特異的な IgE 抗体による I 型アレルギー反応の関与を示唆した^{2,3)}。かなり魅力的な説ではあるが、表面感染で潜伏期が約 4 日である RSV 感染症の急性期の病態に、獲得免疫の関与を考えるのには、時間的な無理があり、疑問が投げかけられていた。その後、TLR を初めとした自然免疫に関与するさまざまな遺伝子群の発見が進み、最近では、RSV 下気道炎の病態は、獲得免疫反応 (I 型アレルギー) ではなく、感染細胞から早期に放出されるさまざまなサイトカイン、ケモカイン、そして集簇した炎症細胞により放出されるケミカルメディエーターによる炎症反応、つまり自然免疫反応と理解されるに至っている。一方、乳幼児の細気管支の機能的・解剖学的な未熟性・脆弱性が病態の基盤にあるとの考えは現在も変わ

* 札幌医科大学医学部小児科学講座 Hiroyuki Tsutsumi
〔〒 060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目〕

らない。図1にはRSV感染により早期に活性化される気道上皮細胞の遺伝子群について、図2には、その結果産生される蛋白、動員される炎症細胞、そこから放出される炎症性メディエーターについて模式的に示す^{4,5)}。

②のアトピー素因が、RSV感染症の重症化のリスクになるかどうかについても既に幾つかの検討がみられる。IL-4, IL-4 R α , IL-10 などII型サイトカイン遺伝子の喘息、アトピーなどとの関連が示唆されているSNPs(1塩基置換)が、RSV細気管支炎の発症児に高いというものである。その違いは統計的に有意とされ、アトピー素因の関与

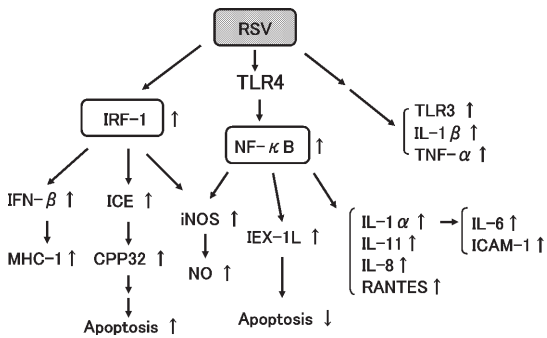


図1 RSウイルスにより活性化される気道上皮細胞の遺伝子群

が推定されるものの、その危険率(オッズ)は1.4~2.5と低く、このことだけでRSV感染症の重症化を説明することは難しい^{6,7)}。

③のRSV細気管支炎が、後の喘息発症のリスクになるかについては、さらに多くの研究がなされている。特に問題となるのは、本邦の小児喘息の9割~9割5分を占めるアトピー型の小児喘息発症のリスクになるかどうかということである。基礎的な研究では、RSVのエンベロップ蛋白のF蛋白特異的な反応はTh1タイプであるが、G蛋白特異的な反応はTh2タイプであることが動物とヒトの系で確認されている。このことから、RSV G蛋白に対する免疫応答が喘息発症に関与する可能性が考えられている。実際に、RSV下気道炎の罹患児を、前方視的に長期間観察した幾つかの研究がある。Sigursら⁸⁾は13歳までフォローし、RSV下気道炎の既往のある児には喘息とアレルギー性結膜炎の頻度が有意に高いこと、アレルギー感作については、何らかの抗原に対する感作、特に動物のフケに対する感作の率が有意に高いことを報告している。一方、Steinら⁹⁾は11歳までフォローし、RSV下気道炎は、後の繰り返す喘鳴、いわゆるRAD(reactive airway disease)の原因にはなるものの、アレルギー感作とは無関係であ

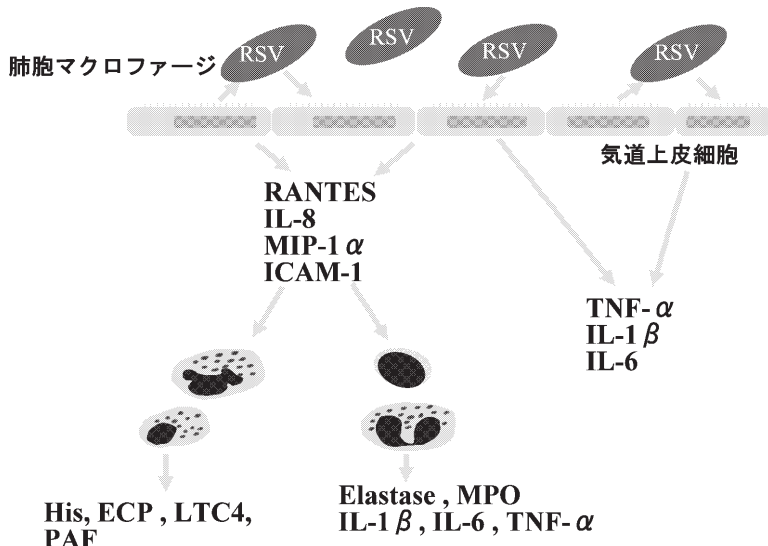


図2 RSV下気道炎の病態に関するサイトカイン、ケモカイン、炎症細胞とそこから放出されるケミカルメディエーター

るとしている。

II. RSV 下気道炎の治療

現在まで欧米を含めて、RSV 下気道炎に対して行われた治療の数々を表に示す。やはり喀痰融解薬の経口、吸入、酸素投与などの対症療法が主流である。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や、 β 2 刺激薬は効果が確実でないとの報告が多い。RSV 感染により元々有している喘息発作が誘発された場合は有効となろう。キサンチン製剤は、特に幼弱乳児の RSV 感染に伴うことがある無呼吸の予防・治療に有効であることから使用されることが多い。抗ウイルス薬療法については、後述するヒト化抗 RSV 単クローン抗体も、治療については無効であるとされている。RSV 下気道炎の病態がサイトカインストームであるとする、抗サイトカイン療法としてのステロイド剤の使用が効果的と思われるが、静注、吸入のいずれも、重症化した RSV 下気道炎に対する効果は不明であったという。

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¹⁰⁾。LT 受容体拮抗剤は、気管支喘息のコントローラーとして開発されたものであり、中～長期の使用により効果を上げている。RSV 細気管支炎の病態は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局所における 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。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 下気道炎の急性期の症状に対する効果、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、本来求められる効果については不明であり、今後の検討課題である。本薬剤は、気管支喘息に対しての多くの臨床使用により安全性も確認されており、またドライシロップ剤もあるので、RSV 下気道炎に対する臨床使用にかなり近い位置にある薬剤といえる。

同じ呼吸器ウイルス感染症であるインフルエンザにおいては、近年、ウイルス量を減らすノイラミニダーゼ阻害薬が治療として臨床使用され、効果を上げている。では RSV 感染においては特異

表 RSV 下気道炎の治療薬

対症療法	
1) 喀痰融解剤、吸入、酸素投与など	○
2) rhDNase の吸入	○
3) ヘリウムガス：Heliox の吸入	○
4) キサンチン製剤	?
5) β 2 刺激薬の吸入、経口、貼付	?
抗ウイルス療法	
5) 抗ウイルス薬 リバビリン他	×
6) γ グロブリン製剤	×
7) ヒト化抗 RSV 単クローン抗体	×
抗サイトカイン療法	
8) ステロイド剤 (静注、吸入)	×?
9) Leukotrien (LT) 受容体拮抗剤	○?

抗体を含めた抗ウイルス薬の使用により明らかな臨床効果が認められないのはなぜだろうか。その理由の一つとして、2つの感染症の臨床経過の違いを挙げることができよう。図3に両感染症の典型的な臨床経過を並列して示す。インフルエンザの場合、感染成立後1～3日の潜伏期を経て、突然の悪寒、高熱、全身倦怠などで発症し、3～5日の強い全身症状の後に徐々に軽快する。一方、RSV 感染症の場合、4～5日の潜伏期の後、発熱、鼻汁、咳嗽などの上気道炎の症状で発症する。約70%の症例は上気道炎のみで数日で軽快するが、残り30%では、2～3日後、感染が下気道に及び、咳嗽の増強、喘鳴、さらには呼吸困難などの下気道炎の症状を呈してくる。それらはさらに数日～1週間の経過で快方に向かう。

インフルエンザの場合、発症後48時間以内の抗ウイルス薬投与開始が、効果発現に必要とされる。つまり感染成立後5日以内に投薬が開始される。一方、RSV 感染症の場合、上気道炎症状のみでは、他の多くの呼吸器ウイルス感染症との区別は難しく、外来における RSV 抗原迅速診断の保険適応もない。よってこの時点で RSV 感染症と診断され、抗ウイルス薬が投与されることは通常ない。もっとも約70%の症例は上気道炎のみで軽快することから、この時点で一律に抗ウイルス薬の投与を行うことは許容されないであろう。残りの30%が上気道炎の後、典型的な下気道炎を発症し、RSV 感染症の診断を受けることになる。この時点では感染成立後既に10日前後経過しており、体内

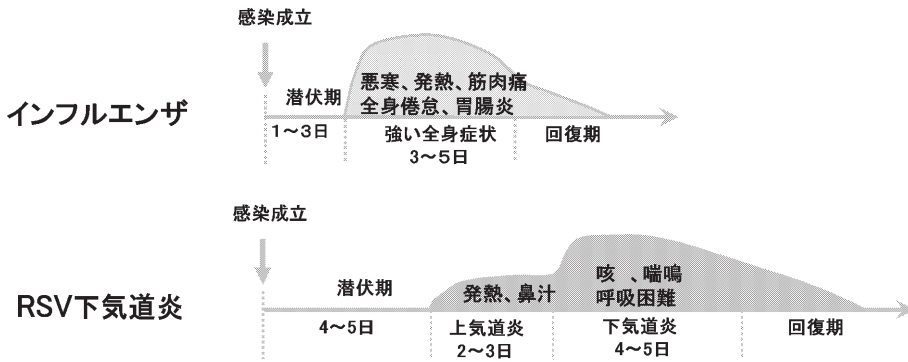


図 3 インフルエンザとRSV下気道炎の典型的な臨床経過

ではかなりのウイルス増殖があり、それに伴うサイトカインストームが完成していると考えられる。これがこの時点での抗ウイルス薬の臨床上的効果が明らかでない一因であろう。RSV 感染症の場合、ウイルス量を減じることを目的とした抗ウイルス薬の開発は、サイトカインストームを抑えることを主眼としたものに変えていくなど、方向の転換が今後必要かもしれない。

III. RS ウイルス下気道炎の予防

1. ワクチン

インフルエンザにおいては、不活化ワクチンはある程度の予防効果のあることが知られ、高齢者や医療従事者においては毎年の使用が推奨されているが、RSV においては1960年代の米国におけるホルマリン不活化ワクチンの失敗以後、確固とした成果をみていない。この理由として、重症のRSV 感染は2~6カ月の乳児が主体であることから、生後2カ月未満の児に免疫を賦与する必要があり、そのためには、高い安全性が求められること、細胞性免疫を含めた免疫の未熟性や、母体移行抗体による免疫抑制などを克服する必要があることなどが挙げられる。しかし、近年米国においては経鼻による弱毒生ワクチン¹¹⁾や、嚢胞性線維症などのハイリスク児や、新生児への移行抗体の増加を期待しての妊娠後期の妊婦へのFG 蛋白成分ワクチン¹²⁾が臨床試験され、ある程度の効果を上げるに至っており今後の展開が期待されている。

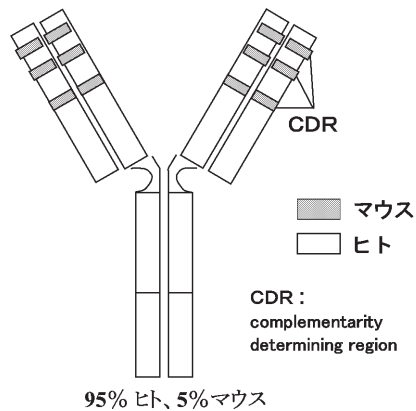


図 4 ヒト化抗 RSV 単クローン抗体 (パリビズマブ) の模式図

2. ヒト化抗 RSV モノクローナル抗体(パリビズマブ) (図 4)

米国のメディムン社が 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開発した RSV のエンベロップの F 蛋白に結合するヒト化モノクローナル抗体 (IgG 1) である¹³⁾。RSV のもう一つのエンベロップ蛋白である G 蛋白はサブグループ (A, B) 間で変異が大きいものに対し、F 蛋白は変異が小さいことより、中和活性のある抗 F 蛋白モノクローナル抗体が選択された。

米、英、加3カ国において、①在胎35週以下で出生した月齢6カ月以下の早産児、②月齢24カ月以下のCLDの乳幼児の2群(総計1,002名)を対象とし、さらに500名の対照群を用い、パリビズマブ15mg/kgを1カ月ごとに5回筋注し、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)¹⁴⁾. 対照群においては在胎 32 週未満児で 11.0%, 在胎 32~35 週の児では 9.8%, CLD を有する児では 12.8%, 全体では 10.6% の入院があった. パリビズマブ投与群全体では 4.8% の入院で, 55% の入院率の減少が認められた ($p < 0.001$). 同様に早産児では 78.1% ($p < 0.001$), CLD を有する児においても 38.5% ($p < 0.038$) の入院率の減少効果が認められたという. 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.

その後も米国において多くの臨床オープン試験が行われ, RSV 感染による入院の減少効果が確認されている. 重症な先天性心疾患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¹⁵⁾.

本邦においても第 II 相試験での早産児および CLD 児における安全性, 認容性の確認のあと, 保険収載のもとでの臨床使用が開始された. 多くの早産児や CLD を有する児に投与され, 有効であったとの報告もみられる¹⁶⁾. 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.

文 献

- 1) 浅沼秀臣, 他: 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 108: 395-400, 2004
- 2) Welliver RC, et al: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 305: 841-846, 1981
- 3) 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* 24: 504-507, 1988
- 4) Tsutsumi H, et al: Activation of cellular genes in the mucosal epithelium by respiratory syncytial virus: implication in disease and immunity. *Pediatr Infect Dis J* 20: 997-1001, 2001
- 5) 堤 裕幸: RS ウイルス感染症の疫学と病態および対策. 小児感染免疫 15: 254-260, 2003
- 6) Hoebee B, et al: Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor- α genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 189: 239-247, 2004
- 7) Hoebee B, et al: Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis* 187: 2-11, 2003
- 8) Sigurs N, et al: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 137-141, 2005
- 9) Stein RT, et al: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354: 541-545, 1999
- 10) Bisgaard H: A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 379-383, 2003
- 11) Wright PF, et al: Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 182: 1331-1342, 2000
- 12) Munoz FM, et al: Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine* 21: 3465-3467, 2003
- 13) 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* 176: 1215-1224, 1997
- 14) 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* 102: 531-537, 1998
- 15) Feltes TF, et al: Palivizumab prophylaxis

reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatrics* 143 : 532-540, 2003

- 16) 林 時伸, 他: ハイリスク児のRSウイルス下気道感染症に対するパリビズマブの予防効果. *日小児会誌* 109 : 359-362, 2005

*

*

*