

原著

アデノウイルスとサイトメガロウイルスの感染が重複し肺炎の重症化をきたした一例*

伊藤雄介¹⁾ 大呂陽一郎¹⁾ 松林里絵¹⁾
松林正¹⁾

要旨 アデノウイルス3型(Adv3)感染とサイトメガロウイルス(CMV)感染が重複し重症肺炎をきたした1例を報告する。症状は重篤で機械的人工呼吸器による管理を必要としたが、ガンシクロビル(GCV)の投与により改善した。気管支肺胞洗浄液のDNA-PCRにてAdvとCMVが陽性であり、Adv3、CMVの血清抗体価の有意な上昇がみられたことから、Adv3とCMVによる肺炎と診断した。本症例ではAdv3感染時にCMVの再活性化が起こり、肺炎の重症化・遷延化につながったことが推測された。Adv肺炎の重症化にはCMVの再活性化が関与する可能性があり、CMV感染の合併にも留意する必要がある。

はじめに

アデノウイルス(Adv)のうち重症肺炎をきたすものとして3型、7型、21型などが知られており、わが国でも重症肺炎・死亡例の報告がみられる。しかしながらAdvに他のウイルス感染が重複し重症化した報告例はまれである。今回われわれはAdv3型とサイトメガロウイルス(CMV)の重複感染による肺炎の1例を経験したので、その概略を報告する。

I. 症 例

〔症 例〕 2歳男児、第2子(次男)。

家族歴：特記することはない。

既往歴：1歳時喘息性気管支炎に罹患した。反復感染・難治性感染や免疫不全を疑わせる既往は

なかった。

予防接種歴：BCG、三種混合、麻疹、風疹

現病歴：第1病日より発熱、咳嗽、軽度喘鳴が出現した。近医を受診し、抗菌薬・去痰薬を処方された。第5病日、発熱が続き次第に呼吸困難が進行し食事、睡眠が十分とれなくなったため当院を受診し入院となった。

入院時現症：体温38.0°C、呼吸数52回/分、SpO₂88% (酸素非投与時)、意識は清明。陥没呼吸を認め、両肺野に著明な呼気性の喘鳴を聴取した。

入院時検査所見：血液検査では、静脈血液ガスpH7.372、PCO₂39.1mmHg、HCO₃⁻22.2mEq/l、白血球数11,480/ μ l(好中球70.9%、リンパ球21.1%、好塩基球0.3%、好酸球0.0%、単球7.7%)、赤血球数440万/ μ l、血小板数33.5万/

* A case of severe pneumonitis due to adenovirus and cytomegalovirus

Key words：アデノウイルス、サイトメガロウイルス、重症肺炎、閉塞性細気管支炎

1) 聖隷浜松病院小児科 Yusuke Ito, Yoichiro Ohro, Rie Matsubayashi, Tadashi Matsubayashi (〒430-8558 浜松市住吉2-12-12)

μ l, CRP 2.2 mg/dl, AST 31 IU/l, ALT 18 IU/l, LDH 418 IU/lであった。他の血液生化学検査に異常はなかった。胸部 X 線写真では明らかな浸潤影は認められなかった。

入院後経過：気管支喘息発作の大発作と診断し、入院当日（第5病日）よりメチルプレドニゾン（mPSL）およびアミノフィリンの点滴投与、イソプロテノールの持続吸入などの治療を開始した。しかし、治療に対する反応は悪く、第7病日に呼吸状態が急速に悪化し、意識障害もみられるようになったため機械的人工呼吸器管理を開始



図 1 第 11 病日胸部 X 線

した。胸部 X 線写真では（図 1）、肺野全体の透過性が低下し右肺門部を中心とした浸潤影が認められ、胸部 CT では両側肺野の濃厚な浸潤影と細気管支を中心とした末梢領域の濃度上昇が認められた（図 2 左）。第 9 病日に測定した血清 CMV-IgG, IgM 抗体（EIA）が陽性であることが判明したため、CMV 肺炎と診断し、ガンシクロビル（GCV）の投与を第 11 病日より開始した。また同時期に提出したペア血清での Adv 3 型抗体価（NT）の有意な上昇と、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の Adv DNA-PCR および CMV DNA-PCR が陽性であったことから、Adv 3 および CMV の重複感染による重症肺炎と診断した（表 1）。GCV 投与開始後は喘鳴の軽減や必要酸素量の低下など呼吸状態が著明に改善し、第 14 病日に人工呼吸器から離脱できた。GCV は 14 日間投与し第 25 病日に終了した（図 3）。その後は順調に軽快し、聴診所見では副雑音や喘鳴が軽度残存するものの、呼吸障害は認めず第 38 病日に退院となった。入院中、先天性の免疫不全を疑い精査を行ったが、CD 4/CD 8 比や CD 40 ligand 発現など T 細胞系に異常はなく、B 細胞系、補体、NK 細胞に関しても検索した限りでは異常を認めなかった（表 2）。

退院後は外来での経過観察を継続した。重篤な細菌感染やウイルス肺炎を発症することはなかったが、上気道炎を契機として強い喘鳴と呼吸困難が出現し、6 カ月の間に 3 回の入院加療を行った。

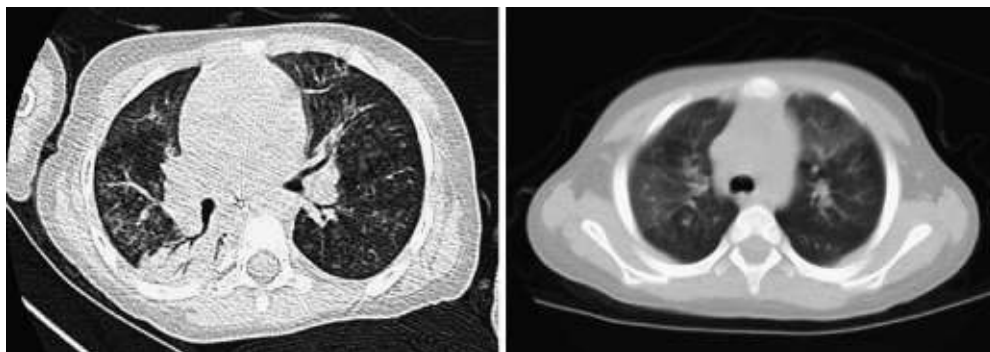


図 2 胸部 CT 写真

入院時（左）と発症 7 カ月後（右）。入院時の写真では、右下葉に浸潤影が認められている他、両側の小粒状影や末梢の濃度上昇を認め、細気管支領域の炎症も併存していると考えられる。7 カ月後の写真では、気管支陰影の増強と air bronchogram を伴ったスリガラス様陰影がモザイク状に認められ、細気管支領域の炎症が遷延していることが疑われる。

表 1 CMV, Adv 関連検査

		第 9 病日	第 23 病日	第 74 病日
サイトメガロウイルス CMV				
血清	CMV-IgG (EIA)	8.0 (+)	16.2 (+)	20.0 (+)
	CMV-IgM (EIA)	9.0 (+)	4.5 (+)	1.0 (±)
単核球	C7-HRP		(-)	(-)
BALF	CMV-DNA (PCR)	(+)		(-)
アデノウイルス Adv				
血清	Adv 3 (NT)	×8	×180	×180
	Adv 7 (NT)	<×4	<×4	
BALF	Adv-DNA (PCR)	(+)		(-)

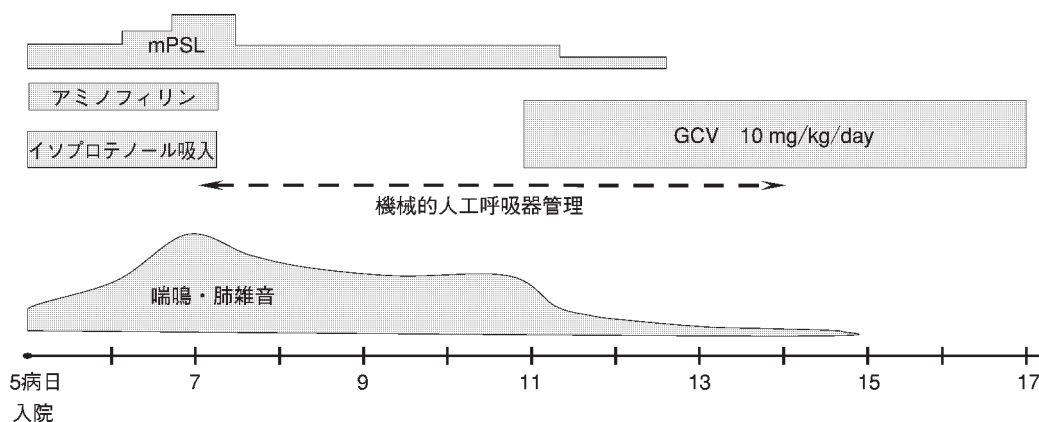


図 3 入院後経過

第 5 病日に入院し、第 7 病日に呼吸状態が悪化し人工呼吸器管理を開始した。第 11 病日より GCV の投与を開始してから、呼吸状態は改善傾向となった。

表 2 各種免疫能検査

細胞性免疫		液性免疫	
CD 3	78.50%	IgG	750 mg/dl
CD 4	43.90%	IgA	49 mg/dl
CD 8	30.70%	IgM	97 mg/dl
CD 4/8	1.43	IgE	3.3 U/ml
CD 40 ligand 発現	正常	IgG サブクラス	正常
PHA 芽球化反応	正常	CD 19	12.1%
T 細胞 VDJ 再構成	正常	CD 20	12.6%
		CD 40/CD 19	99.9%
補体		NK 細胞	
C 3	98 mg/dl	NK 細胞活性	49%
C 4	28 mg/dl		
CH 50	32 U/ml		

経過を追い撮影している胸部 CT でも、気管支壁の肥厚・拡張と肺野のスリガラス様陰影が発症 7 カ月後も残存している (図 2 右)。

II. 考 察

Adv は乳幼児における急性呼吸器疾患の 5~8% を占め、なかでも重症の Adv 肺炎は 3 型、7 型、21 型により起きやすい。こうした重症肺炎での死亡率は 10% にも達し、生存者でも気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、肺線維症などの気道障害が残る可能性がある¹⁾。わが国では従来 Adv 7 型による重症肺炎の報告例が多かったが²⁾、Adv 3 型による重症肺炎の報告もみられている³⁾。

CMV は健常人での感染の多くは不顕性である。場合によって伝染性単核症に類似した症状をきたすことがあるが、重篤な症状を呈することは

健常人ではまれである⁵⁾。本例ではBALFのDNA-PCRでAdvおよびCMVが陽性であったこと、ペア血清抗体価が有意に上昇したことから、両ウイルスの重複感染による肺炎と考えられた。実際にはCMV-IgG、CMV-IgM抗体陽性からCMV感染と診断し、その後DNA-PCRと2週間後のペア血清抗体価上昇からAdv感染を診断した。そのためCMVとAdvの診断には時間差が生じた。CMVに関しては、初感染であるのか再活性化であるのかは判断に迷うところではあったが、発病直後よりCMV-IgG抗体が陽性であったことから、CMVの再活性化であったと考えている。

Adv感染に対する特異的な治療法はないが、Adv 7型の重症肺炎に対しステロイドパルス療法が有効であったという報告がいくつかなされている。その機序は高サイトカイン血症による過剰な免疫反応をステロイドが抑制すると考えられている⁶⁾。Adv 3型にステロイドパルス療法を行った報告例は少ないが³⁾、同様の機序による効果が推測される。一方、CMVはGCVとホスカルネットが抗ウイルス薬として開発されており、主に免疫不全患者でのCMV感染に使用されている^{5,7)}。

本例は重複感染であったものの、前述のように診断に時間差があったためにGCVの投与が先行された。実際には、GCVの投与により呼吸器症状や全身状態が速やかに改善したことから、CMVが呼吸器症状を悪化させていたと考えられた。CMVは免疫能が正常の児に重篤な感染を起こすことはまれであり⁴⁾、先天性の免疫不全か、AIDSや重症感染などの後天性の免疫不全状態のときに発症する⁸⁾。本例でも先天性の免疫不全を強く疑ったが、検索した範囲内では異常を指摘することはできなかった。以上のことから、Adv 3による肺炎が先行し、二次的にCMVの再活性化が起こり、肺炎の重症化・遷延化につながったと推測された。本例のように免疫能が正常の健常人であっても、感染が重複することによってCMVが活性化し症状の増悪を招く可能性があり⁹⁾、重症肺炎例ではCMVの重複感染も念頭に置く必要があると考えられる。GCVは骨髄抑制などの副作用をきたすことがあり、その適応は慎重を期すべきではあるが、CMVが関与した重症肺炎例ではGCV

の投与により病状の改善が期待できる場合がある。

Advや人工呼吸器管理は閉塞性細気管支炎発症の危険因子である^{1,10)}。本例では臨床経過と胸部CTの画像所見から、閉塞性細気管支炎の病態を呈していると考えられた。現在のところ、年齢や症状を考慮し肺生検などは施行していないが、今後も慎重な経過観察を続けていく必要がある。

謝辞：各種免疫能検査を施行していただいた防衛医科大学小児科 野々山恵章先生、今井耕輔先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第38回日本小児感染症学会(2006年11月、高知)にて発表した。

文 献

- 1) McIntosh K : Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2003, 994-995
- 2) 吉光千記, 他 : アデノウイルス肺炎の臨床的検討. 小児科臨床 56 : 1971-1974, 2003
- 3) 藤原満未, 他 : 乳児アデノウイルス 3 型重症呼吸器感染症の 1 例. 小児科臨床 54 : 2057-2060, 2001
- 4) Stagno S : Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2003, 981-983
- 5) 鳴河宗聡, 他 : サイトメガロウイルス感染症. 臨床と微生物 32 : 15-18, 2005
- 6) 高橋 豊, 他 : 肺炎を伴う重症アデノウイルス 7 型感染症に対する副腎皮質ステロイド剤の効果. 日児誌 102 : 153-156, 1998
- 7) Maria L, et al : Ganciclovir therapy in cytomegalovirus (CMV) infection in immunocompetent pediatric patient. Int J Infect Dis 7 : 278-281, 2003
- 8) 高橋千晶, 他 : 慢性肺疾患増悪時にサイトメガロウイルス肺炎を発症した超低出生体重児の一例. 第 34 回日本小児科感染症学会抄録集 141, 2002
- 9) 河野祥二, 他 : 百日咳, 敗血症, 脳膿瘍の経過中にサイトメガロウイルス肺炎を発症した 1 乳児例. 小児科臨床 56 : 1971-1974, 2003
- 10) Colom, et al : Risk factors for the develop-

ment of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. Thorax 61 : 503-506, 2006

(受付：2007年4月23日, 受理：2007年9月1日)

* * *