第 40 回日本小児感染症学会第 75 回 ICD 講習会

呼吸器ウイルス感染症の感染制御
—特にインフルエンザと RS ウイルス感染症—

堤　　裕　幸*

はじめに

小児にとって呼吸器ウイルス感染症は，日常診療において最も頻度の高いものであり，なかでもインフルエンザと RS ウイルス感染症は代表的な感染症である．本稿では，まずウイルス感染症の一般的な事柄について説明する．インフルエンザと RS ウイルス感染症については，疫学，病態などについて解説した後に感染制御対策について考える．

Ⅰ．ウイルス感染（症）のさまざまな経過

ウイルスに曝露された場合，発症するか発症しないかのどちらかであるが，実はそのなかにもいくつかの異なった経過が想定される（**図 1**）．まず，発症した場合には初感染と再感染があるが，それぞれ重症化して死亡に至る場合がある．軽快した場合はウイルスが排除される場合がほとんどであるが，ヘルペスウイルスによる感染では往々にして潜伏感染が成立する．また，HCV，HIV などのように慢性感染となる場合もある．未発症の場合にも以下の 3 通りの経過がある．一つは感染が未成立であった場合で，抗体の動きはみられない．この場合ホストがその疾患に未感染・既感染の両方が考えられる．次は不顕性の初感染が起きる場合で，抗体の陽転がみられる．最後は不顕性の再感染が生じる場合で，抗体反応は二次応答として速やかで強い．

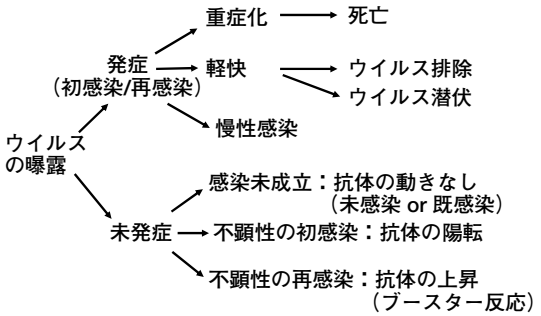

図 1　ウイルス感染・感染症のさまざまな経過

Ⅱ．ウイルスの表面感染と全身感染

ウイルス感染を形態から大きく表面感染（surface infection）と全身感染（systemic infection）に分けることができる．表面感染は気道，消化管などで感染が成立し，そこでウイルス増殖が起こることで発症に至る場合で，インフルエンザ，RS ウイルスをはじめとした多くの呼吸器ウイルスや，ロタ，ノロなどの消化管ウイルスがこれである．潜伏期間が数日以内と短く，免疫は成立するものの強くはなく，持続期間も短い．免疫の中心は分泌型 IgA（sIgA）である．全身感染を起こすのは麻疹，水痘，ムンプス，パルボ B19 ウイルスなどであるが，これらは主に上気道で感染を成立させた後，局所で増殖し，それが一次，続いて二次ウイルス血症により全身に散布されて発症に至る．当然，潜伏期間は 10 日〜2 週間程度と長い．また，

* 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〕

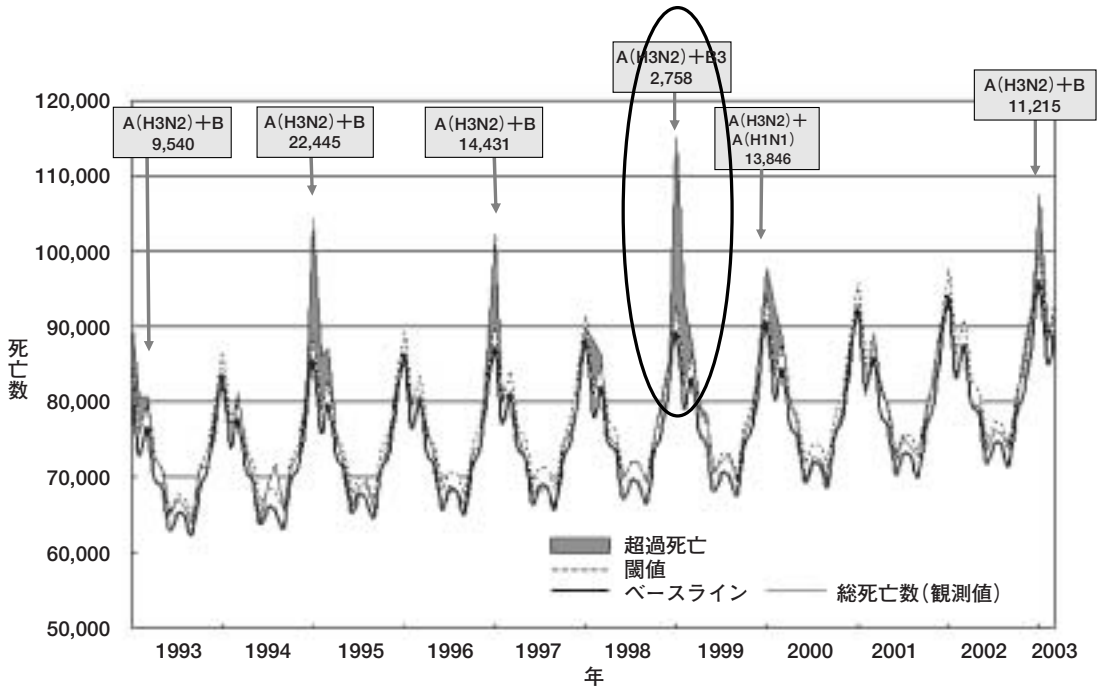

図 2　インフルエンザ流行期間にみられる超過死亡と流行株（IASR 24：288–289, 2003 より引用）

ウイルスは全身の免疫担当器官に曝露されるので強い免疫の成立があり，終生免疫といわれるほど持続期間も長い．この場合の中心になるのは細胞性免疫と液性免疫では IgG 抗体である．

Ⅲ．ウイルス感染症への一般的な対応

主な感染症について既往，自然感染かワクチンかを確認しておく．免疫がない場合，ワクチンによる免疫が低値である場合などはワクチンを接種しておく．これに相当する感染症としては HBV，HCV，HIV，麻疹，風疹，水痘，ムンプスがあげられる．麻疹，水痘，HBV については曝露後のワクチン接種が有効であるが，風疹，ムンプスでは曝露後のワクチン接種は無効とされる．

インフルエンザ，アデノ，RS，ロタ，そして A 群溶連菌では迅速診断が使用できる（ただし，RS は今のところ入院症例のみである）．迅速診断ができる場合は早急に確定診断ができる．これらの感度は 70〜80％と完全ではないが，陰性の場合は除外診断の一助となる．消毒は多くの場合アルコールで十分である．ただし，ロタ，ノロ，HBV などはアルコールでは不十分で塩素系の消毒剤も必要となる．

Ⅳ．インフルエンザ

1．インフルエンザによる超過死亡

インフルエンザを一言で表現すると，“流行の大きさが全死亡統計における超過死亡に影響を与えるほどの感染症”となる．死亡統計を折れ線グラフでみると例年冬季にほぼ同規模の山がある．このように死亡率は冬場に高いが，その冬季の山が例年と比べてときに高いピークを示すことがある．この例年以上の高い死亡が超過死亡といわれるものであるが，それがインフルエンザの流行規模に関係しているとされる．近年では 1998〜1999 シーズンにシドニー株の大流行があったが，死亡統計ではその冬に非常に高いピークが示されている（**図 2**）．

2．スペインかぜ

インフルエンザにはときに世界的な大流行，パンデミックがあるが，その代表的なものが 1918〜1919 年のスペインかぜである．当時の世界人口が

18〜20 億で，6 億人が罹患し 2,000〜3,000 万人が死亡，死亡率は 4〜5% といわれている．第一次世界大戦の時代であったが，戦死者は約 900 万人といわれており，それの 3〜4 倍の方がインフルエンザで亡くなったことになる．

図 3 は日本におけるスペインかぜ流行時にマスクの着用やうがいを励行したポスターである．『恐るべし「ハヤリカゼ」の「バイキン」！』，『マスクをかけぬ命知らず！』などの言葉がみられる．スペインかぜの一つ前のパンデミックのときに桿菌が分離培養され，それがインフルエンザの原因であろうということで，インフルエンザ桿菌と名づけられている．一方，1892 年には“濾過性病原体”（現在のウイルスにあたるもの）が発見されており，スペインかぜのときにはインフルエンザの原因が細菌か，あるいは新しく発見された濾過性病原体かということで激しい議論が続いたという．当時の日本の人口は 5,500 万人程度であるが，そのうち 2,300 万人が罹患して 39 万人が死亡，死亡率 1.7% という記録がある．A 型インフルエンザウイルスは 1933 年になって英国で初めて分離された．B 型は 1940 年，C 型は 1949 年に分離されている．

3．インフルエンザウイルスの抗原変異

オルトミクロウイルス科で A，B，C の 3 型があり，B，C 型はヒトにのみ感染するが，A 型はヒト以外にも，ブタ，ウマ，禽類にも感染する．また，8 本の分節遺伝子を有することも重要である．インフルエンザウイルスには 2 種類の抗原変異がある．一つは抗原連続変異（antigenic drift）といわれるもので，すべての型にみられ，われわれが毎年のように経験する通常の流行，epidemic に関係している．もう一つは抗原不連続変異（antigenic shift）といわれている大きな変異で，A 型のみで起きパンデミックにつながる可能性がある．

抗原不連続変異が起きる機序については，トリ・ブタ・ヒトの 3 者の関係が重要といわれている（**図 4**）[1]．通常トリのウイルスは直接ヒトには感染しない．ところがブタはトリとヒトのウイルスに対するレセプターを有しているため両方に感染する．つまり，ブタのなかでトリとヒトのウイルスが同時に感染して増えるというチャンスが生まれる．この過程で遺伝子交雑（genetic reassortment）により，2 つのウイルスの合の子ができ得る．この新しいウイルスがヒトに対して感染する能力をもち，さらにヒトにとっては今まで遭遇したことのない構造蛋白を有している場合，パンデミックを起こす可能性が出てくる．

図 3　スペインかぜ流行時にマスクの着用やうがいを励行したポスター（内務省衛生局，1922 より転載）

図 5[2] には前世紀の 4 回のパンデミックを起こしたウイルスの起源とその抗原変異を示す．すべてカモの遺伝子がヒトに入ってパンデミックを起こしているが，1918 年にスペインかぜ，1957 年にアジアかぜ，1960 年には香港かぜが出現し現在に至っている．そして 1977 年に出てきたソ連かぜは，1918 年のスペインかぜウイルスがシベリアで凍結されていたものが溶けて出てきたのではないかと考えられている．

現在は家禽の H5N1 ウイルスが 1997 年以降東アジアで猛威を振るい，ヒトへの感染も数百名に達している．パンデミックにつながるヒトウイルスとの遺伝子交雑，あるいはヒトへの感受性を獲得する遺伝子変異がいつ起きるかということで，大変な問題となり，プレパンデミックワクチンの作製なども行われている．一方，今年（2009 年）になって全く関係のないブタ由来の新型インフルエンザウイルスが出現しパンデミックの渦中にあるが，その詳細については他稿に譲る．

4．インフルエンザワクチン

RA ウイルスであるインフルエンザウイルスは増

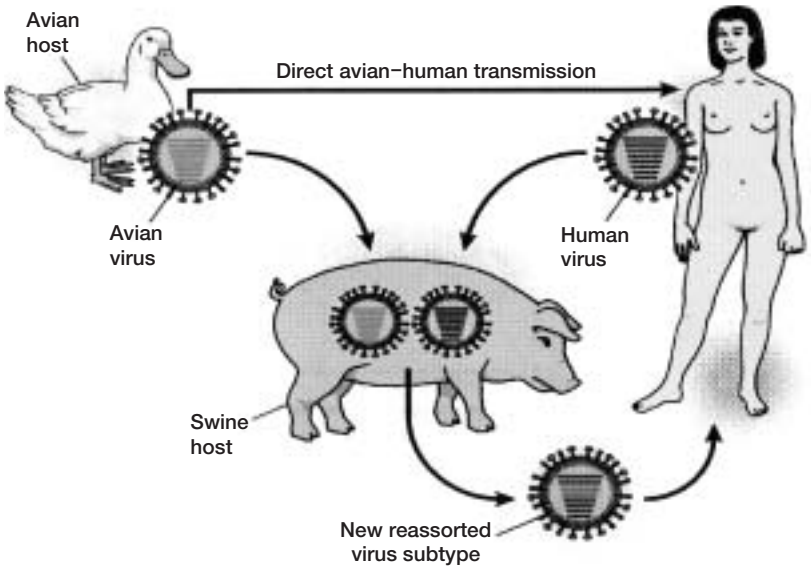

図 4　A 型インフルエンザウイルスの遺伝子交雑（文献 1）より引用）

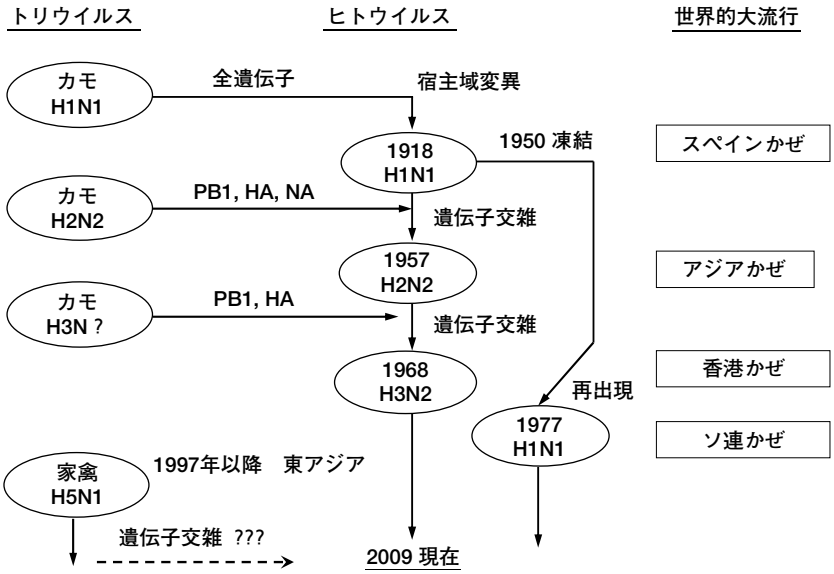

図 5　A 型インフルエンザウイルスの抗原不連続変異とパンデミック（文献 2）より引用，改変）

殖の過程で多くの変異を起こす．それらのなかで集団免疫（herd immunity）に対抗して生き延びていくのに適した変異を獲得したウイルスが次の流行（epidemic）を起こすことになる．この現象を鑑みながら次シーズンに流行しそうなウイルスがワクチン株として選定され製造される．実際にワクチン株の選定は，厚生労働省の依頼に応じて国立感染症研究所が検討し，毎年 5〜6 月に通達される．一方，WHO は 2 月に北半球の次シーズンのワクチンの推奨株を発表するので，それも参考にしながら大体それと同じようなウイルス株で，卵で増えやすいものが選ばれることとなる．

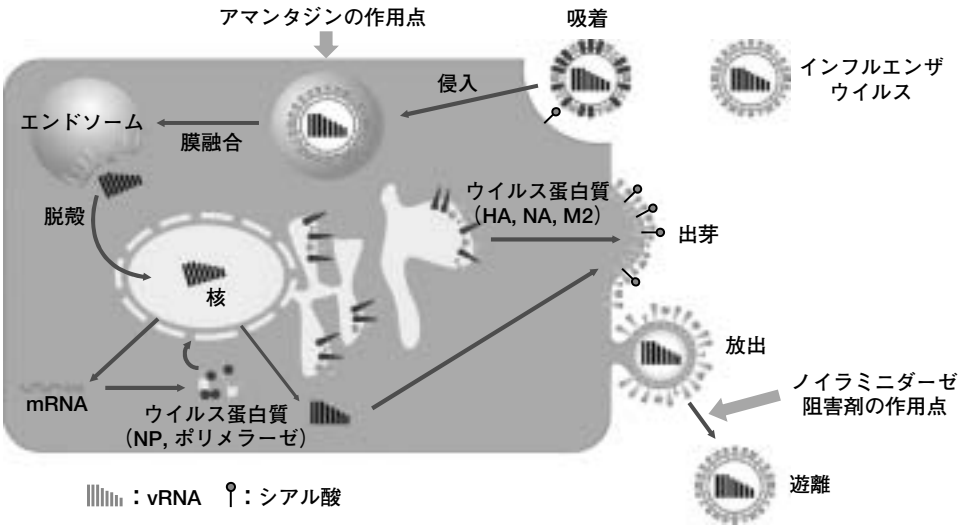

図 6　インフルエンザウイルスの感染と抗インフルエンザ薬の作用機序（中外製薬資料「インフルエンザのすべて」より引用）

では実際，現行のインフルエンザワクチンの効果はどうかについて，Jefferson ら[3]の systematic review を紹介する．ここでは efficacy を“ウイルス学的な検査で確認された効果”，effectiveness を“臨床的に確認された効果”と定義している．まず弱毒生ワクチンであるが，2 歳以上には 79％の efficacy，38％の effectiveness を認めるも，2 歳未満には効果は不明であったという．一方，不活化ワクチンは 2 歳以上には 65％の efficacy，28％の effectiveness があるが，2 歳未満には効果はやはり不明であった．本当のワクチンの効果は efficacy であり，不活化ワクチンでも 65％の効果とは頼もしい結果であるが，2 歳未満児には生・不活化ワクチンとも効果が不明というのは小児科医としては残念な結果である．

わが国においても神谷らが 2000〜2003 年の 3 シーズンにおいて接種者・被接種者合計 8,000 名の 6 歳未満児を対象とした研究（厚生科学研究「新興・再興感染症」）を行い，ほぼ同様な結果を得ている．つまり，38〜39℃の発熱を指標とした場合（Jefferson らの検討の effectiveness に相当する），1 歳以上では 24〜28％の効果であるものの，1 歳未満児における効果は不明であったという．

5．インフルエンザウイルスの増殖過程と抗インフルエンザ薬の作用部位（図 6）

インフルエンザウイルスは感受性のある細胞に吸着して侵入，膜融合で脱殻して核のなかに入り，ウイルスの構成成分がここで再合成されて放出される．アマンタジンは侵入したウイルス M2 蛋白の働きを阻害し，膜融合，脱殻の過程を抑える．ノイラミニダーゼ阻害薬はノイラミニダーゼという酵素の働きをブロックする．この酵素は最終的なウイルスの遊離に必要であり，この働きが阻害されるとウイルスどうしの凝集が生じたり，ウイルス自体が細胞表面から遊離できず，他の細胞に感染を拡大することができなくなる．

6．抗インフルエンザ薬と耐性ウイルス

インフルエンザ治療薬は塩酸アマンタジン（シンメトレル），リン酸オセルタミビル（タミフル），ザナミビル水和物（リレンザ）の 3 剤ある．塩酸アマンタジンの作用部位である M2 蛋白は A 型しかもっていないので有効ウイルスは A 型のみである．一方ノイラミニダーゼ阻害剤は A 型，B 型両方に効果を示す．

近年，アマンタジン耐性株の激増が報告された．米国の A/H3N2 型分離株を用いた検討では，2003 年頃までは 1％台，2004 年でも 1.9％という耐性率だったのが，2004 年 10 月〜2005 年 3 月の分離

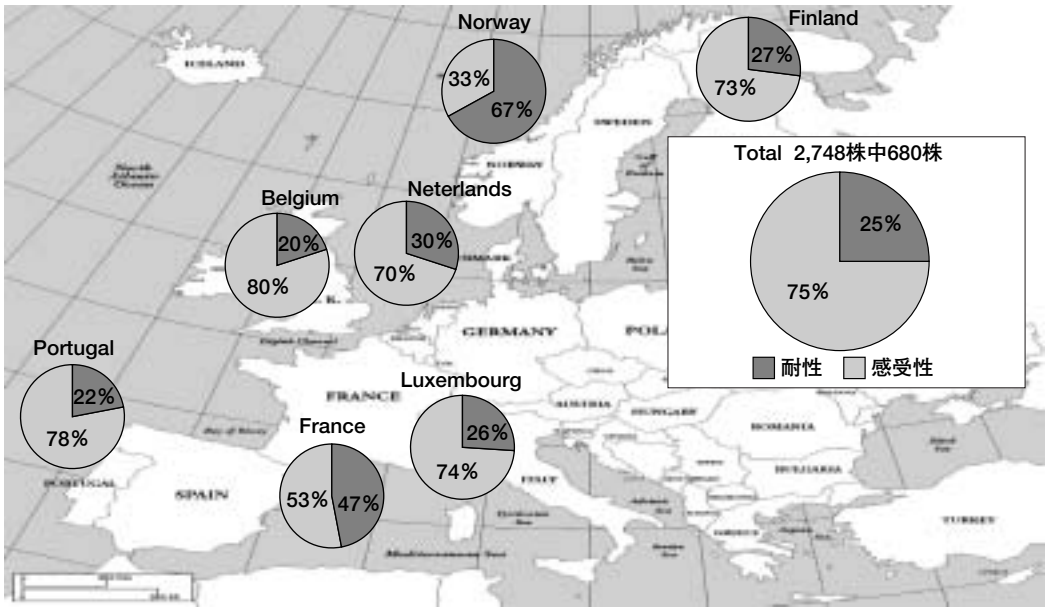

図 7　ヨーロッパ 2007〜2008 シーズンにおける A/H1N1 型ウイルスのタミフル耐性株の出現（横浜市衛生研究所　川上千春先生ご提供）

株では 14.5%に上昇し，2005 年 10〜12 月の分離株では 90%以上が耐性株に替わっていたという[4]．これらの耐性株の M2 蛋白にはすべて *Ser31Asn* の変異が確認されている．わが国においては，Saito ら[5]が新潟，群馬などからの分離株を用いて検討しているが，2006〜2007 シーズンの分離株で，A/H1N1 型では約 65%，A/H3N2 型では約 90%に耐性が確認されたという．耐性株の M2 蛋白にはすべて米国の分離株と同様な *Ser31Asn* 変異が確認されている．

一方，2007〜2008 シーズンに突如，タミフルのほとんど使用されていない北欧においてタミフル耐性の A/H1N1 型ウイルスが出現し世界中に広まった（**図 7**）．わが国においては同シーズンの分離株 1,360 株中耐性株は 22 株 1.6%にすぎなかったが，翌 2008〜2009 年シーズンの分離株はほとんどがタミフル耐性であったという．これら耐性株のノイラミニダーゼ遺伝子には共通して *His274Tyr* の変異が認められている．

V．RS ウイルス感染症

1．RS ウイルス

RS ウイルス（RSV）は，1956 年に米国で動物より，翌年には肺炎，引き続いてクループを呈した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．2001 年に新たに同定されたヒトメタニューモウイルスとは非常に近縁な関係にある（**図 8**）．

2．疫　　学

疫学的な特徴を 5 つ列記する．

① 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みられる．

② 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，生後 1 歳までに半数以上が，2 歳までにほぼ 100%が罹患する．その後も血清抗体の存在にかかわらず再感染を繰り返す．

③ 乳幼児の細気管支炎の原因の 70%を占める．

④ 初感染で 30〜40%が下気道炎を発症し，1〜3%が重症化して入院治療を要し，わが国において年間 2〜3 万人の入院がある．入院する児は 1 歳未満が 60%，2 歳未満が 85%を占める（**図 9**）．

⑤ 細気管支炎殻の回復後も長期間にわたって喘鳴を繰り返し，いわゆる reactive airway disease（RAD）を呈する．

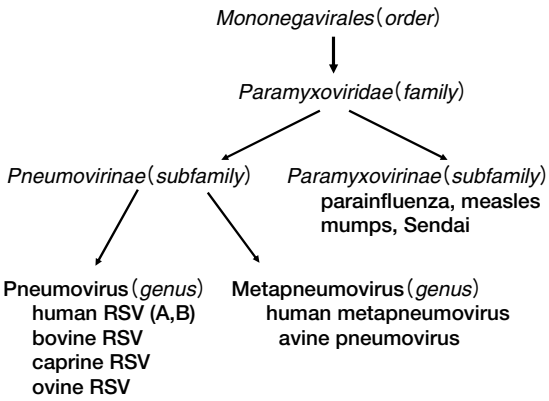

図 8　RS ウイルスの生物学的分類

3．臨床像と病理

臨床病型は ① 上気道炎，② 喉頭気管気管支炎，③ 細気管支炎，④ 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．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．

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，特に細気管支に及んだ場合には，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，細気管支炎の病態となる．慢性肺疾患や 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．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．

救急医療における重要な合併症として，繰り返す無呼吸がある．これは生後 1 カ月未満の新生児にリスクが高い．下気道炎による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

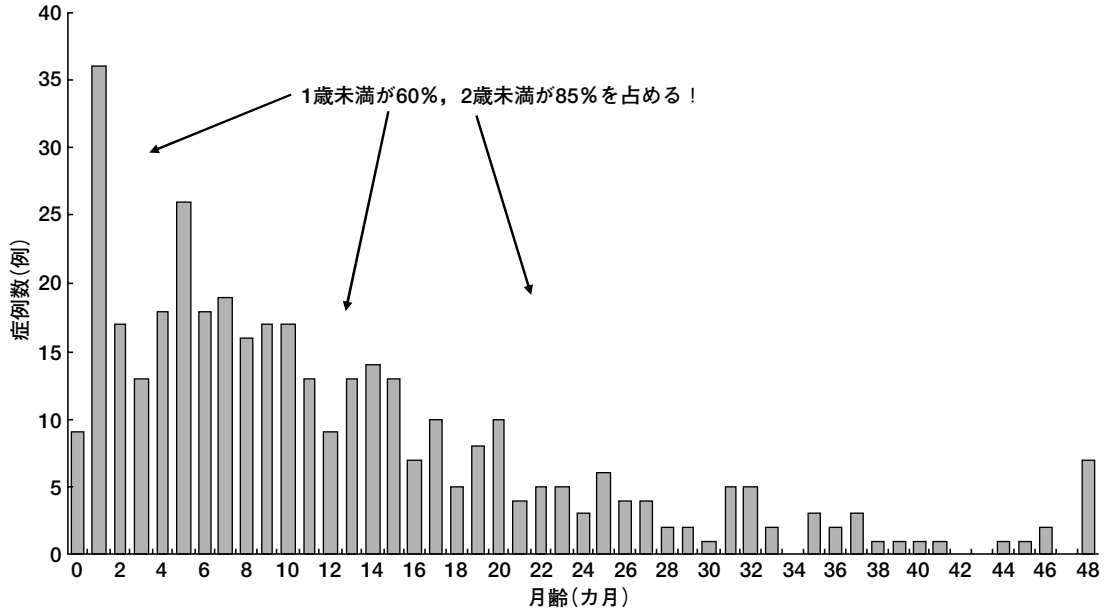

図 9　RS ウイルス感染症による入院児の月齢分布

2001〜2002 シーズンの北海道内 42 施設からの 382 症例の解析

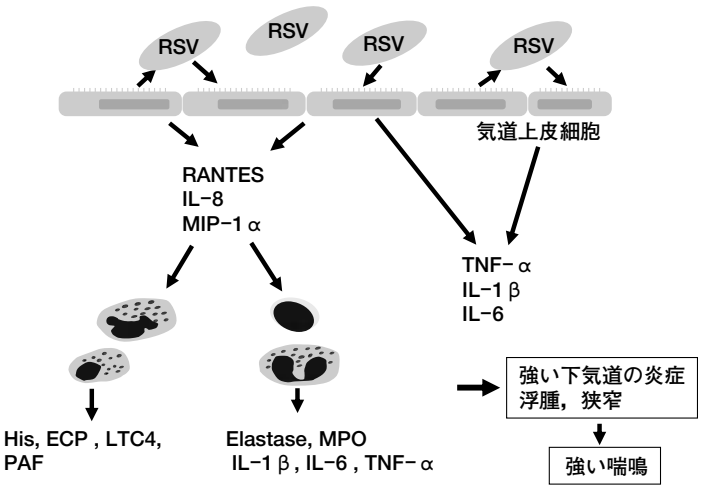

図 10　RS ウイルス下気道炎の病態

も多い．乳児突然死症候群（sudden infant death syndrome：SIDS）の原因となることもある．

4．臨 床 検 査

典型的な症例のみならず，冬季に乳幼児が呼吸器症状を認めている場合などは 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〜10 日間は，気道分泌物中に存在する．血清抗体反応は乳児期には弱く，確定診断には適さない．

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．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．

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 分ほどで RSV 抗原を検出する．これは鼻咽腔分泌物を検体として用いるが，ウイルス分離と比べた感度は 70〜80％である．特異性はほぼ 100％である．ベッドサイドにおける迅速診断により，早期の治療方針の決定，さら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．亜型の同定やウイルスの伝搬，変異の様子を探るなど基礎的な面で利用されている．

5．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，リンパ球をはじめとした種々の炎症細胞の浸潤がある．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．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**）．

6．治　　療

気管支炎，細気管支炎や肺炎に対しては，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加湿された酸素の投与などの対症療法が基本となる．無呼吸に対してはキサンチン製剤が治療と予防に効果的であるが，気管支拡張作用を期待しての効果は不明である．同様にβ2 刺激剤の効果も使用方法のいかんを問わず不明とされる．最近，3％高張食塩水のネブライザー吸入が有効であるとの報告がある[6]．

γグロブリン製剤の使用も臨床上の効果は不明とされる．高い中和活性を有するヒト化抗 RSV 単クローン抗体（パリビズマブ）も，治療として重症例に使用された場合，気道からのウイルス排泄量は数十分の 1 に減じたものの，臨床上の効果は不明とされている[7]．RSV 細気管支炎の病態がサイトカインストームにより形成されるとの観点から，ステロイド剤が，治療，あるいは初期に使用して重症化を予防しようという目的で用いられたが，いずれの場合も効果は不明であった．LT 受容体拮抗剤も一時，その有効性が報告されたが，大規模試験により現在は否定された[8]．

7．予　　防

米国でヒト化抗 RSV-F 蛋白単クローン抗体が開発され，月 1 回の筋注投与が基礎疾患を有する児に投与され，RSV 感染症の重症化を防ぎ，入院率を有意に下げることが証明された．わが国でも早産未熟児，慢性肺疾患を有する児，血行動態に異常がある先天性心疾患児に対して保険収載のうえでの予防投与が開始され，ある程度の効果が確認されている．

文　　献

1）Gerberding JL, et al：Case 9-2004：An 18-year old man with respiratory symptoms and shock. N Engl J Med 350：1236-1247, 2004
2）清水一史：抗原シフト，抗原ドリフト．KEY WORD 1997-'98 感染症（清水喜八郎，他編）．先端医学社，東京，1996，202-203
3）Jefferson T, et al：Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children：Systematic review. Lancet 365：773-780, 2005
4）Hayden FG, et al：Antiviral resistance in influenza viruses-implications for management and pandemic response. N Engl J Med 354：785-788, 2006
5）Saito R, et al：Increased incidence of adamantane-resistant influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses during the 2006-2007 influenza season in Japan. J Infect Dis 197：630-632, 2008
6）Zhang L, et al：Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review). The Cochrane Library, issue 4, 2008
7）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 178：1555-1561, 1998
8）Bisgaard H, et al：Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. Am J Respir Crit Care Med 178：854-860, 2008

＊　　＊　　＊