

## 原著

## 迅速診断キットにより診断したヒトメタニューモウイルス感染症入院例の重症化リスク因子の検討

堅田 有 宇<sup>1)</sup> 加賀 元 宗<sup>1)</sup> 鈴木 菜絵子<sup>1)</sup> 松原 容子<sup>1)</sup>  
石田 智之<sup>1)</sup> 久間木 悟<sup>1)</sup> 貴田岡 節子<sup>1)</sup>

**要旨** ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は、小児の下気道感染症原因ウイルスの一つである。本研究では、迅速診断キットを用いて hMPV 感染症と診断された小児のうち入院が必要であった 39 名を対象に重症化リスク因子を検討した。その結果、早産低出生体重児の既往と気管支喘息の既往がリスク因子としてあげられた。

## はじめに

ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は 2001 年に初めて報告されたウイルスで<sup>1)</sup>, respiratory syncytial virus (RSV) の近縁のウイルスである<sup>2)</sup>。臨床症状は上気道炎から下気道炎までさまざまであるが、RSV と同様に細気管支炎や肺炎をきたしやすく<sup>3~5)</sup>、重症化の報告もみられる<sup>6~9)</sup>。従来の報告は reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) を用いて hMPV を検出したものが多く<sup>4)</sup>、入院時に診断した症例を検討した報告は少ない。わが国では 2012 年 4 月より、一般臨床で使用可能な迅速診断キットが発売され<sup>10)</sup>、2014 年 1 月から保険適用された。われわれはその迅速診断キットを用いて hMPV 感染症と診断した症例のうち、当科に入院した 39 例について重症化リスク因子を検討した。

## I. 対象と方法

調査期間は 2013 年 2~8 月の 7 カ月間。この期間に、発熱および激しい呼吸器症状を主訴に国立

病院機構仙台医療センター小児科を受診し、hMPV 抗原迅速診断キットにより hMPV 感染症と診断された入院症例 39 例全例を対象とし、後方視的に解析を行った。入院基準は外来受診時に SpO<sub>2</sub><95%、呼吸窮迫、強い喘鳴、努力呼吸、経口摂取不良、入眠障害、炎症反応高値のいずれかを認めた症例とした。hMPV 抗原迅速診断キットは SA Scientific 社のイムノクロマト法による迅速診断キット (SAS hMPV test, わが国では「チェック hMPV」として販売) を使用した。本キットの感度・特異度は、RT-PCR 法と対比してそれぞれ 82.3%・93.8% である<sup>11)</sup>。検体は保護者の同意を得たうえで採取した鼻咽頭拭い液を用いた。RSV については、入院時に全例で迅速診断キットを用いた検査を施行した。また、同時に血液検査、胸部 X 線検査、鼻咽頭拭い液細菌グラム染色および培養検査も全例に施行した。重症例は、「酸素非投与下に SpO<sub>2</sub><95% が 5 日間以上継続した症例」または「明らかな努力呼吸が認められた症例」とした。

有意差の検定は、血液検査データなどの測定値

**Key words** : ヒトメタニューモウイルス, hMPV, 迅速診断キット, 重症化, 気管支喘息, 早産低出生体重児

1) 国立病院機構仙台医療センター小児科  
〔〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8〕

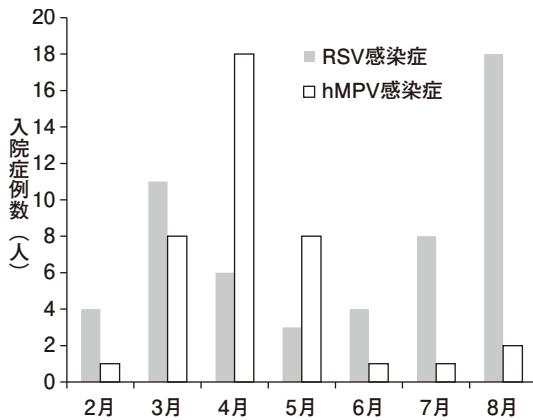


図 hMPV入院症例数とRSV入院症例数の比較

に対して  $t$ -検定を、既往歴の有無や所見の有無に対して Fisher の正確確率検定を用い、 $p < 0.05$  で有意差ありと判定した。

## II. 結 果

### 1. 症例

入院 39 例の男女比は男：女=21：18 であった。年齢は生後 3 カ月～5 歳で、平均 2.3 歳。既往歴として認められたのは気管支喘息 (9 例)、早産低出生体重児 (5 例)、熱性けいれん (4 例)、アレルギー性鼻炎 (2 例) であった。発熱から入院までの日数は 1～8 日で、平均すると 3.6 日であった。また、入院症例数のピークは 3～5 月であった (図)。これに対し RSV 感染症の診断で入院となった症例数のピークは 2～3 月、また 7～8 月より患者数の増加が認められた。

### 2. 症状・合併症

症状は発熱と咳嗽を全例に認め、鼻汁は 28 例 (72%)、喘鳴は 26 例 (67%) に認めた。また初発症状が発熱、咳嗽、鼻汁であった症例の割合は、それぞれ 67%、89%、96% であった。発熱期間は平均して 4.8 日間であった。努力呼吸や  $SpO_2$  低下などの呼吸器症状のピークがみられたのは発熱から 3～8 日目であり、平均すると発熱から 5.1 日後であった。平均有熱期間と呼吸器症状のピークの時期とを合わせて考えると、解熱してから呼吸器症状のピークを迎える症例が多かった。

臨床診断名は肺炎が 29 例 (74%) と最も多く、

表 1 hMPV 入院症例の概要

|       |  |
|-------|--|
| 症例数   | 39 例 (男：女=21：18)   |
| 年齢    | 3 カ月～5 歳 (平均 2.3 歳)  |
| 既往歴   | 気管支喘息：9 例<br>早産低出生体重児：5 例<br>熱性けいれん：4 例<br>アレルギー性鼻炎：2 例                                |
| 症状    | 発熱：39 例/39 例 (100%)<br>咳嗽：39 例/39 例 (100%)<br>鼻汁：28 例/39 例 (72%)<br>喘鳴：26 例/39 例 (67%) |
| 臨床診断名 | 肺炎：29 例/39 例 (74%)<br>気管支炎：7 例/39 例 (18%)<br>細気管支炎：2 例/39 例 (5%)<br>その他：1 例/39 例 (3%)  |
| 合併症   | 中耳炎：6 例/39 例 (15%)<br>けいれん：2 例/39 例 (5%)   |

表 2 hMPV 入院症例の検査値

|                    | 最小値   | 最大値     | 中央値   | 平均値   |
|--------------------|-------|---------|-------|-------|
| WBC ( $/\mu l$ )   | 2,700 | 18,200  | 7,100 | 8,651 |
| NEU (%)            | 16.8  | 79.0    | 49.2  | 50.3  |
| LYM (%)            | 16.1  | 74.1    | 40.7  | 41.3  |
| CRP (mg/dl)        | 0.1   | 19.1    | 1.0   | 2.5   |
| LDH (IU/l)         | 261   | 637     | 328   | 353   |
| PCT (ng/ml)        | 0.058 | 22.55   | 0.26  | 1.58  |
| SAA ( $\mu g/ml$ ) | 9.4   | 2,388.5 | 66.9  | 358.5 |

次いで気管支炎が 7 例 (18%)、細気管支炎が 2 例 (5%) であった。また、合併症としては中耳炎が 6 例 (15%)、けいれんが 2 例 (5%) に認められた (表 1)。

### 3. 検査値

入院時検査所見を表 2 に示した。CRP の中央値は 1.0 mg/dl であった。胸部 X 線では、29 例 (74%) で肺野に浸潤影を認めた。鼻咽頭拭い液の細菌グラム染色では 6 例 (15%) に白血球による細菌の貪食像を認めた。細菌培養検査では、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) が 21 例、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) が 16 例、*Moraxella catarrhalis* が 6 例、*Staphylococcus aureus* が 3 例、陰性が 4 例であった。細菌グラム染色で貪食像が認められた 6 症例では、*H. influenzae* が 5 例、*S. pneumoniae* が 3 例検出された

(うち2症例で *H. influenzae* と *S. pneumoniae* が同時に検出された)。また、全例で RSV とアデノウイルスの検査を行ったがすべて陰性で、これらの病原体との重感染は認められなかった。

#### 4. 治療

表3に示すように、症状に応じて酸素投与、抗菌薬投与、ステロイドの全身投与、イソプロテレノールの持続吸入を行った。ステロイドの全身投与は、呼吸数が増加し陥没呼吸を認め、喘鳴が著明であり酸素非投与下で  $SpO_2 \leq 91\%$  の症例、もしくは気管支喘息の既往歴・家族歴がある症例に行った。また  $\beta_2$  刺激薬 (プロカテロール) 吸入

は全例に施行した。

#### 5. 重症例の検討

重症例は、「酸素非投与下で  $SpO_2 < 95\%$  が5日間以上継続した症例」または「明らかな努力呼吸が認められた症例」とした。それぞれの項目について重症例とそれ以外の症例に分け、年齢・性別・既往歴・症状・各種検査データを比較検討した (表4, 5)。その結果、「 $SpO_2 < 95\%$  が5日間以上継続した症例」では、早産低出生体重児の既往が統計学的に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。また気管支喘息の既往については有意差がみられなかったものの、重症化する傾向が認められた ( $p = 0.066$ )。また、「明らかに努力呼吸を呈した症例」では、早産低出生体重児と気管支喘息の既往がともに有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。さらに女児例では、男児例と比べ  $SpO_2 < 95\%$  が5日間以上継続した症例が多く、有意差を認めた ( $p < 0.05$ ) が、努力呼吸の有無では有意差がみられなかった ( $p = 0.58$ )。また、 $SpO_2 < 95\%$  が5日間以上継続した症例では、患児の平均年齢に有意差はなかった ( $p = 0.139$ ) が、努力呼吸がみられた症例では平均年齢が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。一方、白血球数、CRP 値、プロカルシトニン (PCT) 値を含む検査所見については両群で有意差を認めなかった。

### III. 考 察

hMPV 感染症は2001年オランダの van den

表3 hMPV 入院症例の治療方法

|                       | 症例数<br>(割合)    | 投与基準  |
|-----------------------|----------------|---|
| 酸素投与                  | 27/39<br>(69%) | $SpO_2 < 95\%$  |
| 抗菌薬投与                 | 29/39<br>(74%) | CRP > 2.0 mg/dl<br>ステロイド全身投与が長期間<br>グラム染色で貪食像あり                     |
| ステロイド<br>全身投与         | 20/39<br>(51%) | 呼吸数増加, 陥没呼吸あり,<br>喘鳴著明<br>$SpO_2 \leq 91\%$ (酸素非投与下)<br>喘息の既往・家族歴あり |
| イソプロ<br>テレノール<br>持続投与 | 7/39<br>(18%)  | ステロイド全身投与で改善せず  |

表4  $SpO_2 < 95\%$  5日以上,  $SpO_2 < 95\%$  5日未満での入院症例の比較

|                   | $SpO_2 < 95\%$<br>5日以上  | $SpO_2 < 95\%$<br>5日未満  | p 値     |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| 人数                | 12人                     | 27人                     |         |
| 年齢                | 2.9歳*                   | 2.2歳*                   | 0.139   |
| 女児                | 11例/12例 (91.7%)         | 7例/27例 (25.9%)          | 0.00014 |
| 早産低出生体重児の既往あり     | 4例/12例 (33.3%)          | 1例/27例 (3.7%)           | 0.011   |
| 気管支喘息の既往あり        | 5例/12例 (41.7%)          | 4例/27例 (14.8%)          | 0.066   |
| 最高体温 (°C)         | 39.5* (38.2~40.2)**     | 39.4* (38.0~41.1)**     | 0.846   |
| 中耳炎合併の割合          | 1例/12例 (8.3%)           | 5例/27例 (18.5%)          | 0.416   |
| 胸部 X 線浸潤影 (+) の割合 | 10例/12例 (83.3%)         | 19例/27例 (70.4%)         | 0.392   |
| WBC (/ $\mu$ l)   | 9,167* (4,400~18,200)** | 8,422* (2,700~16,800)** | 0.617   |
| CRP (mg/dl)       | 3.1* (0.5~18.4)**       | 2.2* (0.1~19.1)**       | 0.582   |
| PCT (ng/ml)       | 2.41* (0.14~16.40)**    | 1.25* (0.06~22.55)**    | 0.471   |
| グラム染色貪食像 (+) の割合  | 3例/12例 (25.0%)          | 3例/27例 (11.1%)          | 0.267   |

\*平均値, \*\*下限~上限

表 5 努力呼吸の有無での入院症例の比較

|                   | 努力呼吸あり                  | 努力呼吸なし                  | p 値   |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| 人数                | 22 人                    | 17 人                    |       |
| 年齢                | 2.8 歳*                  | 1.7 歳*                  | 0.017 |
| 女児                | 11 例/22 例 (50%)         | 7 例/17 例 (41.1%)        | 0.584 |
| 早産低出生体重児の既往あり     | 5 例/22 例 (22.7%)        | 0 例/17 例 (0.0%)         | 0.035 |
| 気管支喘息の既往あり        | 8 例/22 例 (36.4%)        | 1 例/17 例 (5.8%)         | 0.025 |
| 最高体温 (°C)         | 39.5* (38.0~41.1)**     | 39.3* (38.0~40.5)**     | 0.398 |
| 中耳炎合併の割合          | 3 例/22 例 (13.6%)        | 3 例/17 例 (17.6%)        | 0.731 |
| 胸部 X 線浸潤影 (+) の割合 | 17 例/22 例 (77.3%)       | 12 例/17 例 (70.6%)       | 0.635 |
| WBC (/ $\mu$ l)   | 8,036* (2,700~16,200)** | 9,447* (3,000~18,200)** | 0.306 |
| CRP (mg/dl)       | 2.2* (0.1~18.4)**       | 2.9* (0.1~19.1)**       | 0.637 |
| PCT (ng/ml)       | 1.43* (0.06~16.4)**     | 1.80* (0.06~22.55)**    | 0.804 |
| グラム染色貪食像 (+) の割合  | 4 例/22 例 (18.2%)        | 2 例/17 例 (11.8%)        | 0.582 |

\*平均値, \*\*下限~上限

Hoogen らにより発見され<sup>1)</sup>, わが国では 2003 年に鈴木ら<sup>12)</sup>や後藤ら<sup>13)</sup>によって初めて報告された。ウイルス学的には RSV と同じニューモウイルス亜科に属するウイルスであり, 臨床症状も類似している。診断法として, これまでウイルス分離・同定, PCR 法による遺伝子検出, 血清検査などが用いられていたが<sup>4)</sup>, どれも検査自体が一般的な医療施設内では施行できず, 結果が出るまでに時間を要していた。最近になり hMPV 抗原検出迅速キットが開発され<sup>14)</sup>, 急性期の診断が一般臨床の場でも可能となった。本研究においてもこの迅速キットを用いて hMPV の診断を行った。当科での入院症例の解析では hMPV が多かった月は 3~5 月で RSV よりも遅く, このことは Ebihara らによる報告とも一致しており<sup>4)</sup>, RSV の非流行期に hMPV 迅速キットを用いて診断を行うことは有用であると思われた。

hMPV 感染症は, 一般には上気道炎や気管支炎・細気管支炎を引き起こすことが多いと報告されているが<sup>11)</sup>, 当科の症例は肺炎が 74% と多い。この理由は, 当院が主に紹介患者を診療する施設〔年間小児入院数約 1,100 名 (新生児を除く) のうち, 70% が一次医療機関からの紹介入院〕であり, 症例にバイアスがかかった可能性も否定できないことと, 細気管支炎の症状を呈した症例でも肺野に明らかな浸潤影を認めた場合には肺炎と診断したことがあげられる。また治療への反応性については,  $\beta_2$  刺激薬は全例に施行しているために評価

は困難であった。一方ステロイド投与については, 気管支喘息の既往のある児のほとんど (9 例中 7 例) で投与が行われたのに対し, 既往のない児では約 4 割 (30 例中 13 例) しか投与されなかった。気管支喘息の既往のある児が重症化しやすいにもかかわらず, 両群間で入院期間に有意差は認められなかったことから, ステロイド投与が気管支喘息の既往のある児に対して有効であった可能性が考えられた。

hMPV 感染症は RSV 感染症と同様に重篤な呼吸器症状を引き起こす場合があるため<sup>6~9)</sup>, 早期に確実に診断する意義は大きい。知念らは, RSV 感染症において迅速診断キットの有用性を報告している<sup>15)</sup>。RSV 感染症の症状は発病初期には軽度の発熱と鼻汁, 咳嗽のみであるが, 2~3 日のうちに努力呼吸やチアノーゼを認めることがあるため, RSV 迅速診断キットで早期に確定診断することが患者隔離による感染阻止や呼吸管理に役立つことを示した。特に月齢が小さく,  $SpO_2 \leq 95\%$ , 多呼吸がみられる症例は入院加療が必要なことが多く, 注意を要すると論じている。hMPV 感染症においても迅速診断キットを用いた早期診断は感染拡大阻止に役立ち, さらに早期からの治療法の選択および管理に有用であると考えられた。Christensen らは, hMPV 感染症で無気肺を形成し酸素投与が必要になった症例や, 免疫不全を背景にした児での重症化を報告している<sup>6)</sup>。同様に Pelletier らも, 免疫不全の児が感染することで小

児集中治療室での管理が必要となり、死亡した症例を報告した<sup>7)</sup>。また Ulloa-Gutierrez らは、低出生体重児において体外式膜型人工肺が必要となった症例を報告している<sup>8)</sup>。当科の入院例では、幸い人工呼吸管理を要した症例はいなかったものの、酸素投与期間が有意に長く、努力呼吸が認められた症例では早産低出生体重児や気管支喘息の既往のある児が多かった。Papenburg らは、hMPV 感染症の重症化因子として、未熟児であることと女児であることをあげている<sup>16)</sup>。当科の症例でも、早産低出生体重児の既往がある症例で重症化の傾向がみられた。当科の早産低出生体重児 5 症例の平均在胎週数は 25 週 7 日、平均出生体重は 749.6 g であり、1 例を除いた全 4 例が超低出生体重児であった。新生児期の気管内挿管管理は 3 例で行われていたが、1 例は不明であった。新生児慢性肺疾患 (chronic lung disease) をきたしていたのは 3 例であったが、1 例は不明であった。また、女児では SpO<sub>2</sub> < 95% が 5 日間以上継続した症例が多かったが、これは早産低出生体重児 5 例中 4 例が女児であったことが影響していると考えられた。また、女児例において努力呼吸の有無で有意差がみられなかったのは、努力呼吸が SpO<sub>2</sub> と比較して主観的な評価方法であり、児の年齢や骨格などのさまざまな要因がかかわってくるためと考えられた。さらに Hahn らは、先天性心疾患や神経筋疾患、21 トリソミーの既往のある児で重症化すると報告しているが<sup>17)</sup>、本研究では上記疾患の症例数が少なく、今後症例の蓄積が必要である。一方、本研究では炎症反応の上昇や鼻咽頭細菌グラム染色貪食像などの検査結果は重症化と明らかな相関は認められなかった。

### ま と め

迅速キットを用いて、hMPV 感染症と診断され当科に入院した生後 3 カ月～5 歳までの 39 症例を解析したところ、hMPV 感染症の重症化リスク因子は、気管支喘息の既往と早産低出生体重児の既往であった。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

### 文 献

- 1) van den Hoogen BG, et al : A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7 : 719-724, 2001
- 2) Okamoto M, et al : Development and evaluation of a whole virus-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human metapneumovirus antibodies in human sera. *J Virol Methods* 164 : 24-29, 2010
- 3) Williams JV, et al : Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 350 : 443-450, 2004
- 4) Ebihara T, et al : Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 42 : 126-132, 2004
- 5) van den Hoogen BG, et al : Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 23 : 25-32, 2004
- 6) Christensen A, et al : Lower respiratory tract infection caused by human metapneumovirus in two children : the first report of human metapneumovirus infection in Norway. *Scand J Infect Dis* 35 : 772-774, 2003
- 7) Pelletier G, et al : Respiratory tract reinfections by the new human Metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 8 : 976-978, 2002
- 8) Ulloa-Gutierrez R, et al : Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a preterm infant. *Pediatrics* 114 : 517-519, 2004
- 9) Wolf DG, et al : Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 156 : 115-120, 2010
- 10) 高尾真一 : 呼吸器感染症の病原診断 RS ウィルス, ヒト・メタニューモウィルス. *臨床とウィルス* 40 : 124-133, 2012
- 11) Matsuzaki Y, et al : Evaluation of a new rapid antigen test using immunochromatography for the detection of human metapneumovirus compared with real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 47 : 2981-2984, 2009

- 12) 鈴木 陽, 他: 喘鳴をきたした小児からの human metapneumovirus の検出. 感染症誌 77: 467-468, 2003
- 13) 後藤郁男, 他: インフルエンザ様患者からの Human metapneumovirus の分離—宮城県. 病原微生物検出情報 24: 64-65, 2003
- 14) Itagaki T, et al: Clinical course and duration of virus shedding in children with human metapneumovirus. 日児誌 115: 782-787, 2011
- 15) 知念正雄, 他: 小児科診療所における RS ウイルス感染症による細気管支炎への対応—RSV 迅速診断キットの効用. 小児臨床 65: 2661-2667, 2012
- 16) Papenburg J, et al: Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. J Infect Dis 206: 178-189, 2012
- 17) Hahn A, et al: Human metapneumovirus infections are associated with severe morbidity in hospitalized children of all ages. Epidemiol Infect 141: 2213-2223, 2013

**The risk factors of serious human metapneumovirus infections  
diagnosed by using a rapid-diagnosis kit**

Yu KATATA, Akimune KAGA, Saeko SUZUKI, Yoko MATSUBARA,  
Tomoyuki ISHIDA, Satoru KUMAKI, Setsuko KITAOKA

*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Sendai Medical Center*

Human metapneumovirus (hMPV) is a major cause of lower respiratory tract infections among young children. In this study, the risk factors of serious hMPV infection were analyzed in 39 hospitalized children diagnosed with this disease by using a rapid-diagnosis kit in the National Hospital Organization Sendai Medical Center. The factors associated with an increased risk of serious respiratory tract infections were the history of prematurity with a low birth weight and that of asthma. These risk factors should be evaluated early in the clinical course, and the rapid-diagnosis kit for hMPV would play an important role in the clinical management of respiratory tract infections among young children.

(受付: 2014 年 2 月 6 日, 受理: 2014 年 11 月 11 日)

\* \* \*