


 原著
 

Human metapneumovirus, respiratory syncytial virus 感染症による小児入院例の臨床像と急性中耳炎についての検討

沼田美香¹⁾ 高柳玲子¹⁾ 千葉靖¹⁾

要旨 Human metapneumovirus (hMPV) と respiratory syncytial virus (RSV) は類似した呼吸器症状を引き起こすウイルスである。RSV は小児急性中耳炎の合併が多いウイルスとして知られているが、hMPV 感染症による急性中耳炎の報告は本邦では少ない。2015年1月から2016年4月に独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院小児科に入院し、迅速診断キットが陽性であった hMPV 感染症児 (hMPV 群) 43例、RSV 感染症児 (RSV 群) 100例について、臨床像、急性中耳炎の比較検討を行った。hMPV 群は3~6月に多く、4月がピーク、RSV 群は8~12月に多く、10~11月がピークであった。平均年齢は hMPV 群 2.7歳、RSV 群 1.5歳と有意差を認めた ($P < 0.001$)。有熱期間は hMPV 群 4.7日、RSV 群 4.0日と hMPV 群が有意に長く ($P = 0.03$)、呼気性喘鳴は hMPV 群 58%、RSV 群 76%と RSV 群が有意に多かった ($P = 0.03$)。急性中耳炎合併は hMPV 群 47%、RSV 群 71%と RSV 群が有意に多かった ($P < 0.01$)。RSV 感染症で呼気性喘鳴と急性中耳炎合併が多かったのは、hMPV 感染症と比べて罹患年齢が低いことが一因と思われた。hMPV 感染症は約半数が急性中耳炎を合併していた。

はじめに

hMPV と RSV は小児呼吸器感染症の主要な原因ウイルスであり、パラミクソウイルス科、ニューモウイルス亜科に属し、臨床像が類似している¹⁾。hMPV は2001年オランダの van den Hoogenらにより、RSV 感染症と同様の臨床症状をもつ小児28人の鼻咽頭拭い液から初めて発見された²⁾。その後世界各国で報告され、本邦では2003年に鈴木ら³⁾によって初めて検出された。

両ウイルスは、上気道炎から気管支炎、細気管支

炎、肺炎までの幅広い臨床病型を呈する。小児における上気道炎は、RSV 感染症では2%⁴⁾、10%⁵⁾ という報告と比較し、hMPV 感染症では20~40%^{5~7)} とその割合が高いと言われているが、下気道感染症による入院例も多い。van den Hoogenらの報告では呼吸器感染症で入院した小児のうち、RSV 感染症18%に次いでhMPV 感染症は7%と2番目であった¹⁾。また Moeらは16歳未満の下気道感染症による入院児から、RSV 47%、hMPV 9.4%が検出されたと報告している⁸⁾。

両ウイルスの診断方法は、ウイルス抗原迅速診断

Key words : human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, 迅速診断キット, 急性中耳炎

1) 独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院小児科

連絡先: 沼田美香 〒981-8563 仙台市青葉区台原 4-3-21

独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病

院小児科

キット, reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) などによる遺伝子検査, ウイルス分離, 抗体価測定がある. PCRより感度, 特異度は劣るものの, 本邦では2014年からhMPV抗原定性検査が保険適用となり, 医療機関で一般的に臨床応用されるようになった.

海外ではPCRにより両ウイルスの臨床像を比較検討した文献が多く発表されているが^{8~12)}, 国内では少ない¹³⁾. また迅速検査によりRSVの臨床像^{4, 14)}, hMPVの重症化因子については報告されているが^{15, 16)}, 両ウイルスを比較検討した文献は少ない¹⁷⁾. また海外ではhMPVによる急性中耳炎の報告はあるが^{8~11, 18, 19)}, 国内での報告は少ない^{7, 13, 15)}. 今回の研究の主なる目的は, 1) 迅速キットで診断したhMPV, RSV感染症による小児入院症例の臨床像を比較すること, 2) hMPV感染症に合併した急性中耳炎について検討することであった.

I. 対象と方法

1. 対象・検討項目

調査期間は2015年1月から2016年4月の16カ月間である. この期間に独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院小児科に入院した15歳以下の急性呼吸器感染症例のうち, 迅速診断キットが陽性となったhMPV感染症児(hMPV群), RSV感染症児(RSV群)の全症例を対象とした. カルテ記録を元に, 入院月, 年齢, 兄弟の有無, 集団保育歴, 既往歴(気管支喘息, 低出生体重児, 熱性痙攣), 臨床症状(発熱, 最高体温, 有熱期間, 咳, 鼻汁, 呼吸性喘鳴), 血液検査所見, 鼻腔吸引液, 中耳貯留液から検出された細菌, 臨床診断名, 急性中耳炎合併, 治療法(酸素投与, イソプロテノール持続吸入, ステロイド全身投与, 抗菌薬投与)などについて後方視的に比較検討した.

2. 方法

保護者の同意を得た上で, トラップ付き吸引カテーテル(JMS気管カテーテル8Fr)を用いて鼻腔吸引液を採取し, 迅速検査と併せて細菌検査を施行した. イムノクロマト法を測定原理とした迅速診断キットは, hMPVは「チェックhMPV」を

使用し, RT-PCRとの対比は感度82.3%, 特異度93.8%, 有効度90.6%である. RSVは「クイックナビ™-Flu+RSV」を使用し, RT-PCRとの対比は感度75.6%, 特異度94.9%, 有効度83.4%である.

3. 急性中耳炎, 肺炎の診断について

当院耳鼻科は常勤医師が5名勤務しており, 市内の一次医療機関から乳幼児難治性中耳炎の症例が多数紹介されてきている. 以前より小児科との連携は緊密である. 今回対象になった症例のうちhMPV群5例, RSV群2例を除く全ての児が, 耳鼻科医の診察を受けていた.

胸部X線検査で肺野に浸潤影があれば肺炎と診断した.

4. 統計解析

統計解析ソフトとしてStatMate V for Win&Mac Hybrid(株式会社アトムス)を用い, χ^2 乗検定(Fisher's exact test), t-検定を行い, $P < 0.05$ で有意差ありと判定した.

5. 倫理的配慮

本研究は, 当院倫理委員会の承認(承認番号17-32)を受けている.

II. 結果

1. 対象

対象期間中に呼吸器感染症で入院した児は413例であった. そのうちhMPV群は43例(10.4%), RSV群は100例(24.2%), 男女比はhMPV群が男:女=21:22, RSV群が50:50であった.

迅速診断キットがhMPV, RSVともに陽性例はなかった. なお当院は二次医療機関であり, 人工呼吸管理が必要と思われ搬送したRSV感染症1例は除外した.

この期間中, 外来と入院を合わせた迅速検査陽性例は, hMPV感染症77例, RSV感染症167例で, 入院率はhMPV群56%, RSV群60%であった. また入院例のうち一次医療機関からの紹介は, hMPV群26例(60%), RSV群78例(78%)であった.

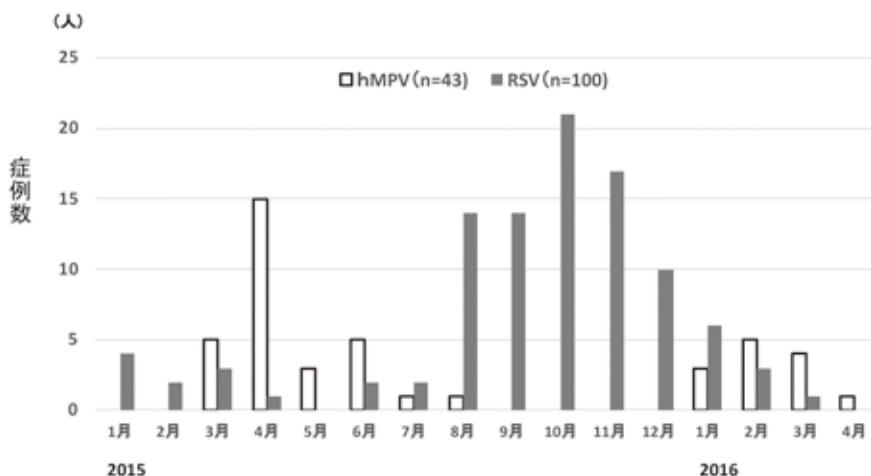


図1 hMPV と RSV の月別入院症例数

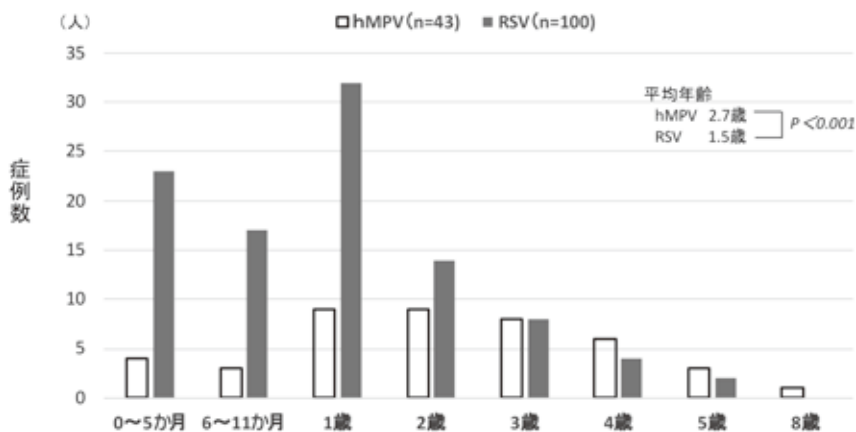


図2 hMPV と RSV の年齢別入院症例数

2. 季節分布

月別入院症例数を図1に示した。hMPV群は3~6月に多く、2015年は30例中28例(93%)が含まれ、4月がピークであった。RSV群は8~12月に多く、2015年は90例中76例(84%)が含まれ、10~11月がピークであった。

3. 年齢

年齢はhMPV群が新生児から8歳、RSV群は1か月から5歳までであった。平均年齢および標準偏差はhMPV群 2.7 ± 1.7 歳、RSV群 1.5 ± 1.3 歳であり、有意差を認めた($P < 0.001$)。

年齢別入院症例数を図2に示した。hMPV群は

0~5か月4例(9%)、6~11か月3例(7%)、1歳9例(21%)、2歳9例(21%)、3歳8例(19%)、4歳6例(14%)と1~3歳が多かった。

RSV群は0~5か月23例(23%)、6~11か月17例(17%)、1歳32例(32%)、2歳14例(14%)、3歳8例(8%)、4歳4例(4%)と0~1歳、特に6か月未満が多かった。両ウイルス間で、6か月未満はhMPV群4例(9%)、RSV群23例(23%)と有意差はなかったが($P = 0.09$)、1歳未満は7例(16%) vs. 40例(40%) ($P = 0.01$)、2歳未満は16例(37%) vs. 72例(72%)と有意差を認めた($P < 0.001$)。

表1 臨床像

	hMPV	RSV	P
人数	43例	100例	
男女比	男：女=21：22	男：女=50：50	
兄弟	22/43 (51%)	61/100 (61%)	0.27
集団保育	30/42* ¹ (71%)	51/100 (51%)	0.02
既往歴			
気管支喘息	7/43 (16%)	9/100 (9%)	0.32
低出生体重児	2/41* ² (5%)	9/100 (9%)	0.62
熱性痙攣	4/43 (9%)	6/100 (6%)	0.72
臨床症状・所見			
発熱	42/43 (98%)	98/100 (98%)	0.60
最高体温 (°C) * ³	39.7 (38.1～41.0)	39.4 (37.5～41.6)	0.07
有熱期間 (日) * ³	4.7 (0～7)	4.0 (0～9)	0.03
咳	42/43 (98%)	100/100 (100%)	0.66
鼻汁	42/43 (98%)	100/100 (100%)	0.66
呼吸性喘鳴	25/43 (56%)	76/100 (76%)	0.03
入院時血液検査			
WBC (/μL)	9,917±3,313	10,012±3,759	0.09
CRP (mg/dL)	2.3±3.8	1.5±2.0	0.21

*¹ 不明1例を除く *² 不明2例を除く *³ 平均値 (最小値～最大値)

*⁴ 平均値と標準偏差

4. 臨床像

両ウイルスの臨床像を表1に示した。

兄弟を有した症例に有意差はなかった。集団保育に属する症例は、不明1例を除いてhMPV群30例(71%)、RSV群51例(51%)と有意差を認めた(P=0.02)。気管支喘息、低出生体重児、熱性痙攣の既往について有意差はなかった。

発熱は両群ともにほぼ全例に認められ、発熱がなかったのは、hMPV群は新生児1例、RSV群は2か月児2例であった。最高体温は両群ともに高熱であった。有熱期間はhMPV群4.7日、RSV群4.0日と有意差を認めた(P=0.03)。

咳、鼻汁はhMPV群42例(98%)、RSV群100例(100%)に認めた。呼吸性喘鳴はhMPV群25例(58%)、RSV群76例(76%)とRSV群のほうが有意に多かった(P=0.03)。

入院時血液検査では、WBC、CRPの平均値および標準偏差について有意差は認めなかった。

5. 臨床診断名

臨床診断名について表2に示した。

両群ともに急性肺炎が最も多く、hMPV群は26例(61%)、RSV群はクループを合併した3症例と合わせて46例(46%)であった。肺炎の頻度はhMPV群のほうが高かったが、有意差は認めなかった(P=0.11)。

肺炎の中で呼吸性喘鳴を呈した症例は、hMPV群14例(54%)、RSV群36例(78%)に認められた。

6. 急性中耳炎合併

急性中耳炎は耳鼻科を受診しなかったhMPV群5例、RSV群2例を除く、hMPV群38例、RSV群98例で検討した。

急性中耳炎の合併率を図3に示した。hMPV群18例(47%)、RSV群70例(71%)とRSV群が有意に多かった(P<0.01)。

年齢別に急性中耳炎の割合を図4に示した。hMPV群は0歳3例(17%)、1歳5例(28%)、2歳6例(33%)、3歳4例(22%)と1～3歳が多く、RSV群は0歳35例(50%)、1歳22例(31%)、2歳5例(7%)、3歳5例(7%)と0～1歳が多かっ

表 2 診断名と治療法

	hMPV n=43	RSV n=100	P
臨床診断名			
急性鼻炎	1/43 (2%)	0/100 (0%)	0.66
急性咽頭炎	0/43 (0%)	1/100 (1%)	0.66
副鼻腔炎	0/43 (0%)	1/100 (1%)	0.66
クループ	1/43 (2%)	2/100 (2%)	0.60
急性気管支炎	7/43 (16%)	32/100 (32%)	0.08
急性細気管支炎	8/43 (19%)	18/100 (18%)	0.88
急性肺炎	26/43 (61%)	43/100 (43%)	0.05
急性肺炎+クループ	0/43 (0%)	3/100 (3%)	0.60
治療			
酸素投与 ^{*1}	21/43 (48%)	65/100 (65%)	0.07
アスプール [®] 持続吸入 ^{*2}	7/43 (16%)	11/100 (11%)	0.54
ステロイド ^{*3}	2/43 (5%)	7/100 (7%)	0.87
アスプール [®] + ステロイド	1/43 (2%)	8/100 (8%)	0.36
抗菌薬	38/43 (88%)	90/100 (90%)	0.77

^{*1} SpO₂<95% or 喘鳴, 陥没呼吸, 呼吸苦あり

^{*2} 酸素投与下で SpO₂<95% or 多呼吸持続

^{*3} 酸素投与下で SpO₂<95% or 多呼吸持続 or クループ症候群

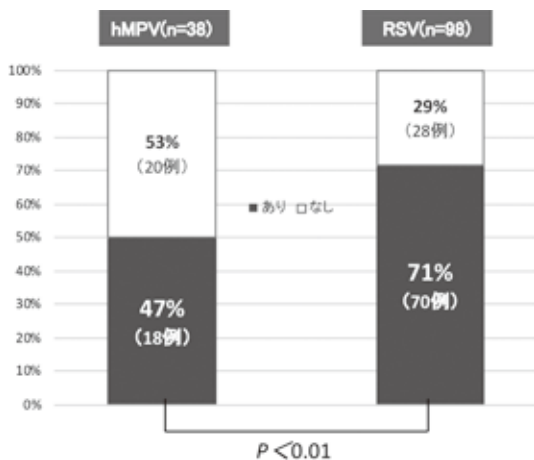


図 3 急性中耳炎合併率

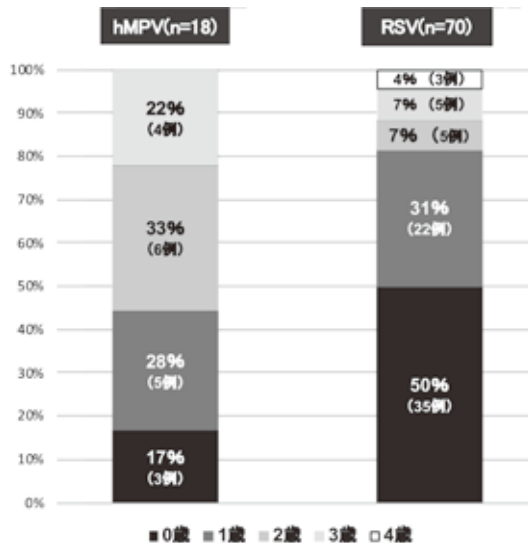


図 4 年齢別急性中耳炎

た。

鼓膜切開術は小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013では中等症以上に適応とされている。今回は hMPV 群 16 例 (89%), RSV 群 57 例 (83%) に施行されておりともに高率であった。

次に急性中耳炎の診断から治療までの日数を図 5 に示した。5 日以内であったのは、hMPV 群 15

例 (83%), RSV 群 33 例 (47%) と有意差を認め (P<0.01), 11 日以上は hMPV 群は症例なく、RSV 群 5 例 (7%) のみであった。

さらに治療後 2 週間以内に急性中耳炎が再発した症例について検討した。hMPV 群には該当した

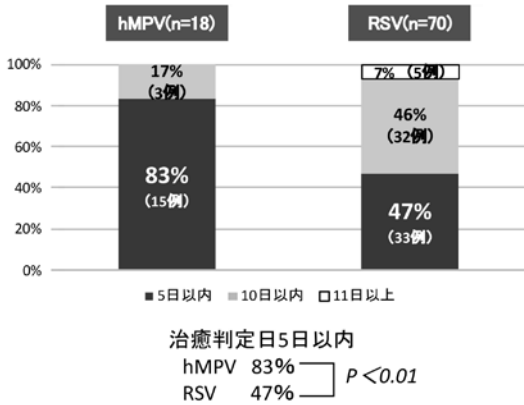


図5 急性中耳炎の治癒判定日

症例はなかったが、RSV群は10例(14%)に認めた(P=0.11)。

7. 鼻腔吸引液, 中耳貯留液から検出された細菌

図6に鼻腔吸引液の検出菌について示した。鼻腔吸引液の細菌検査は全例に施行し、検出菌は培養で2+以上とした。

両群ともに約80%から細菌が検出されていた。その内訳はhMPV群では、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)が最も多く21例(49%)、次いで*Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*)が17例(40%)、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)が10例(23%)であった。RSV群では、*S. pneumoniae*が最も多く54例(54%)、*H. influenzae*が40例(40%)、*M. catarrhalis*が37例

(37%)であった。更に両群の*S. pneumoniae*と*H. influenzae*検出率を、2歳未満と2歳以上に分けて検討した。hMPV群では2歳未満は4例と8例、2歳以上は6例と13例、RSV群では2歳未満は45例と34例、2歳以上は9例と6例となり、同様の傾向であった。また菌が単独で検出されたのはhMPV群25例(58%)、RSV群43例(43%)であり、複数菌が10例(23%)、38例(38%)であった。

*S. pneumoniae*は、両群ともにpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)が多く、hMPV群では90% (9/10)、RSV群では87% (47/54)であった。*H. influenzae*は、両群ともにβ-lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)が多く、hMPV群では81% (17/21)、RSV群では67% (27/40)であった。

中耳貯留液は、急性中耳炎を合併していたhMPV群18例、RSV群70例中、鼓膜切開を施行したが培養検査が実施されなかったhMPV群3例、RSV群6例と、鼓膜切開を施行しなかったhMPV群2例、RSV群13例を除く、hMPV群13例、RSV群51例について検討した。中耳貯留液から細菌が検出されたのは、hMPV群はBLNAR 1例を含む2例(16%)、RSV群はBLNAR 7例、PSSP 5例を含む14例(28%)であった。

8. 治療

表2に示したように、呼吸障害を伴っていた症例については小児気管支喘息治療・管理ガイドラ

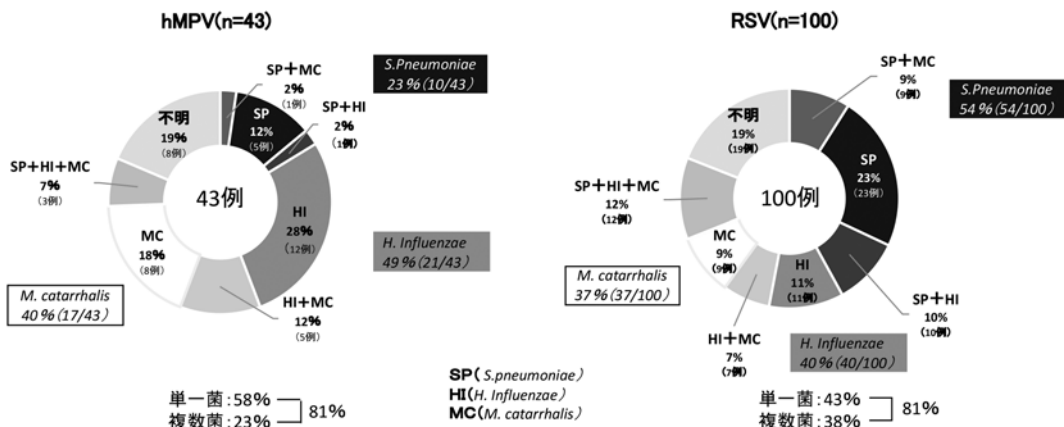


図6 検出菌 (鼻腔吸引液)

イン2012に基づいて、酸素投与、イソプロテレノール（アスプール[®]）持続吸入、ステロイド全身投与を行った。

酸素投与を施行したのはhMPV群21例(48%)、RSV群65例(65%)と有意差はなかったが(P=0.07)、RSV群のほうが多い傾向がみられた。アスプール[®]持続吸入は酸素投与下でSpO₂<95%あるいは多呼吸が持続する症例で開始し、単独で行ったのはhMPV群7例(16%)、RSV群11例(11%)であった。アスプール[®]持続吸入下でSpO₂<95%あるいは多呼吸が持続しステロイド全身投与を併用したのは、hMPV群1例(2%)、RSV群8例(8%)と有意差はなかったが(P=0.36)、RSV群のほうがやや多い傾向がみられた。ステロイド全身投与のみ単独で施行したのは主にクループ症候群の症例で、hMPV群2例(5%)、RSV群7例(7%)であった。抗菌薬はWBC、CRP高値あるいは鼻汁吸引液、中耳貯留液の塗抹・培養検査で有意菌が検出された場合、その他細菌合併症を疑った場合に投与し、hMPV群38例(88%)、RSV群90例(90%)と両群ともに多かった。

III. 考 察

今回われわれは2015年1月からの1年4か月間に当院小児科に入院し、迅速診断キットが陽性のhMPV感染症43例、RSV感染症100例の臨床像について比較検討した。その結果、平均年齢、集団保育歴、有熱期間、呼気性喘鳴、急性中耳炎の合併率について有意差を認めた。

最初に両ウイルスの流行時期について述べる。まずhMPV感染症例が今回の検討において3~6月に多かったのは、本邦の他の報告^{6, 7, 13, 15)}とほぼ同様の結果であった。アメリカ合衆国は1~5月^{12, 18, 20)}、オランダは12~1月¹⁾、フィンランドは1~4月¹⁹⁾、ドイツは10~4月⁹⁾、ヨルダンでは2~4月²¹⁾に多かったと報告されている。本邦では春~初夏、海外では冬~春に流行するウイルスのようである。

一方、RSV感染症の流行は、今回の検討では8~12月に多かったが、本邦における2002年9月から2年間に及ぶ全国規模の調査では⁴⁾、10~3月に多く差異を認めた。他の報告でも2011年頃より7~8月から患者数が増加しており^{14, 15, 22)}、近年流

行開始が約2か月間早まっている傾向にある。RSV感染症の予防薬であるパリピズマブは一般的に9~10月から開始されているが、清水らが述べているように、RSVの流行期間に合わせてその開始時期を再検討する必要があると思われる¹⁴⁾。

次に両ウイルス患児の平均年齢について比較する。今回はhMPV群2.7歳、RSV群1.5歳とhMPV群が有意に高く、年齢分布では1歳未満、2歳未満はRSV群に多かった。他の検討でもhMPV感染例3.0歳 vs. RSV感染例1.3歳¹³⁾、2.3歳 vs. 1.3歳⁵⁾、1.5歳 vs. 0.6歳⁸⁾と、hMPVはRSV感染例より平均年齢が高いと報告されている。hMPVに対するIgG抗体保有率は、RSVに比べて4か月から1歳未満で有意に低く⁷⁾、2歳で約50%、5歳で約75%、10歳で100%^{2, 23)}、一方RSVに対するIgG抗体保有率は1歳で70%、2歳で100%とされている。hMPVの初感染がRSVに比べて遅いことは、hMPVの平均罹患年齢が高いことと一致している。

集団保育に属する症例はhMPV群がRSV群より有意に多かったのは、罹患年齢が高く、通園している割合が高いためと思われた。

両ウイルス感染症は臨床症状が類似していると言われており¹⁾、今回の検討でも発熱、最高体温、咳、鼻汁はほぼ同様であった。しかし有熱期間はhMPV群が長く、呼気性喘鳴はRSV群が多く有意差がみられた。hMPV群の有熱期間4.7日は、他の報告^{7, 15)}とほぼ一致しており、岡田らもhMPV感染例5.5日 vs. RSV感染例4.7日とhMPVのほうが長いと報告していた¹³⁾。

呼気性喘鳴について、外来・入院児を検討した鈴木らはhMPV感染例44% vs. RSV感染例73%⁵⁾、肺炎児を検討した岡田らは15% vs. 51%¹³⁾、入院児を検討したAkhrasらは38% vs. 47%¹⁰⁾と、今回と同様にRSVのほうが多いと報告している。両ウイルスは気道上皮に親和性が高く、RSV細気管支炎では感染細胞から誘導される炎症性サイトカインやケモカイン、炎症細胞から放出されるケミカルメディエーターにより下気道の強い炎症や浮腫、狭窄をきたし呼気性喘鳴が発症すると論じられており²⁴⁾、またhMPVとRSVに対する免疫応答の強さが異なることが示唆されている²⁵⁾。加

表3 hMPV と RSV の急性中耳炎合併頻度

引用文献	著者	国	形式	年	診断名	外来・入院	年齢	hMPV		RSV	
								(%)	症例数	(%)	症例数
11	Nokso-Koivisto, et al.	U.S.A	p	2012	URI	外来?	6か月~3歳	24	25	44	104
13	岡田, 他	日本	p	2010	CAP	入院+外来	0~15歳	16	19	32	75
9	Wilkesmann, et al.	Germany	p	2006	ARI	入院	1か月~15歳	8.3	48	14.6	48
今回	沼田, 他	日本	R	2017	LRTI	入院	0か月~8歳	47	38	71	98
8	Moe, et al.	Norway	p	2017	LRTI	入院	2か月~15歳	33	171	23	859
10	Akhras, et al.	U.S.A	R	2010	ARI	入院	0~18歳	19	16	16	49
18	Williams, et al.	U.S.A	R	2006	URI	外来	1か月~5歳	50	118		
19	Heikkinen, et al.	Finland	p	2008	ARI	外来	0~2歳	61	18		
							0~9歳	41	39		
7	海老原, 菊田	日本	p	2005	ARI	入院+外来	0~7歳	16	61		
15	堅田, 他	日本	R	2014	LRTI	入院	3か月~5歳	15	39		
28	矢野	日本	p	2007	ARI	入院+外来	0~15歳			52	230
							<2歳			73	119
							≥2歳			29	111
29	白井, 他	日本	p	2012	ARI	入院	0か月~5歳			75	24
							<2歳			85	20
							≥2歳			25	4

P: prospective, R: retrospective, URI: upper respiratory infection, ARI: acute respiratory infection, CAP: community acquired pneumonia, LRTI: lower respiratory tract infection

えて乳幼児, 特に乳児は細気管支の気道内径が狭く, 肺弾性収縮力が低下しているなどの解剖学的, 生理学的特徴により気道狭窄が生じやすいことから, hMPV と比べて RSV の平均罹患年齢が低いことが, 呼気性喘鳴の頻度が高い一因と考えられた。また今回両ウイルスともに肺炎が多かったが, 肺炎症例では呼気性喘鳴を hMPV 群 54%, RSV 群 78% に認めており, X 線検査では肺炎と診断したが, 症状は細気管支炎に類似した症例がともに多く含まれていたと思われる。

次に両ウイルスの急性中耳炎合併について考察する。急性中耳炎は, 先行するウイルス感染により上気道炎が起こると, 鼻咽腔粘膜や耳管上皮細胞が傷害され線毛機能が低下し, 一方では鼻咽腔に常在する *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* などの増殖が促され, 病原体は機能不全に陥った耳管を通じて中耳腔に侵入し発症すると言われている²⁶⁾。ウイルス単独で中耳炎を発症することは少なく, 細菌による二次感染を伴って

いることが多い²⁷⁾。表3に両ウイルス感染症に合併した急性中耳炎の報告をまとめた。RSV は中耳炎合併が多いウイルスとして知られており^{28, 29)}, 両ウイルス感染症による急性中耳炎合併率について, 上気道炎児を検討した Nokso-Koivisto らは hMPV 24% vs. RSV 44%¹¹⁾, 肺炎児を検討した岡田らは 16% vs. 32%¹³⁾, 下気道炎による入院児を検討した Wilkesmann らは 8% vs. 15%⁹⁾ と, 今回と同様に RSV のほうが高率であったと報告している。一般的に急性中耳炎は, 乳幼児期における耳管の解剖学的特徴, 鼻咽腔細菌叢の形成, 免疫学的に未発達な時期であるなどの理由から, 2歳未満が起こしやすいと言われている²⁶⁾。今回平均罹患年齢が hMPV 群 2.7歳 と比べて, RSV 群 1.5歳 と有意に低く, 2歳未満の割合が有意に多かったことが, 急性中耳炎を高率に併発した一因と考えられた。また今回の検討では, hMPV 群より RSV 群に合併した急性中耳炎が治癒までの期間が長く, さらに2週間以内に再発した症例は

RSV 群のみに認めた。矢野²⁸⁾は RSV 感染症では急性中耳炎再発頻度が高い傾向があり、そのほとんどは初回の罹患と同側に再発することから、RSV は耳管、中耳腔の粘膜を強く傷害すると考えられると述べており、今回の結果からも同様の可能性が示唆された。

一方、hMPV 感染症の急性中耳炎合併率は、33%⁸⁾、24%¹¹⁾、19%¹⁰⁾、16%^{7,13)}、15%¹⁵⁾、8%⁹⁾と一般的には低率と言われているが、Williams らは 50%¹⁸⁾、Heikkinen らは 61%¹⁹⁾と報告しており、今回も 47%であった。中耳炎の診断法について述べている報告は少ないが^{11,19)}、臨床症状のみで乳幼児中耳炎の診断をすることは難しいと言われており、今回はほとんど全ての児が耳鼻科医の診察を受けていることから正確な合併率を反映していると推測される。hMPV 感染症も約半数で中耳炎を合併することを考慮すべきと思われた。

最後に治療法について検討する。両ウイルス感染症例の酸素投与について、hMPV 36% vs. RSV 64%¹⁾、55% vs. 69%¹⁷⁾と今回と同様に RSV のほうが多い傾向がみられた報告と、一方では 75.0% vs. 77.6%¹⁰⁾、60% vs. 63%⁸⁾、54% vs. 61%¹²⁾、44% vs. 44%⁹⁾とほぼ同率であった報告がある。また Moe らは、6 か月未満の酸素投与は hMPV 18% に対して RSV 63% と多く ($P < 0.001$)、12~23 か月では hMPV が多かったと報告している⁸⁾。今回酸素投与した症例、アスプール[®] 持続吸入とステロイド全身投与を併用した症例は、有意差はなかったが hMPV より RSV のほうが多い傾向があり、やや重症と推測されたが、当院は二次医療機関であり人工呼吸器を使用した症例は含まれていない。また重症度について Moe らは Severity score⁸⁾、大谷 らは Modified Pulmonary Index Score¹⁷⁾ を使用して報告しており、今後更なる検討が必要と思われた。

遠藤らは発症早期に抗インフルエンザ薬を投与することにより、二次性細菌感染を阻止できたと思われたインフルエンザ A 症例を報告し、抗インフルエンザ薬の重要性を説いていた³⁰⁾。今後両ウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬の開発が更に進展することを期待している。

結 語

迅速診断キットを用いて hMPV 感染症 43 例、RSV 感染症 100 例について比較検討した。RSV 感染症が呼気性喘鳴と急性中耳炎合併が多かったのは、罹患年齢が低いことが一因と思われた。hMPV の急性中耳炎合併率も約 50% と高かった。

謝 辞

本論文作成に当たりご協力頂いた、入間田美保子先生をはじめとする独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院耳鼻咽喉科の先生方、細菌検査室の技師の方々、奈良県立医科大学微生物感染症学講座教授 矢野寿一先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2016 年 11 月, 岡山) において発表した。

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 : Prevalence and Clinical Symptoms of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Patients. *J Infect Dis* 188 : 1571-1577, 2003
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 青木知信, 他 : 本邦における RS ウイルス感染症の疫学. *日本小児科学会雑誌* 112 : 1068-1075, 2008
- 5) 鈴木 陽, 他 : RS ウイルス感染症, ヒトメタニューモウイルス感染症. *小児科診療* 68 : 2253-2259, 2005
- 6) 高尾信一, 他 : 小児の急性呼吸器感染症に関するヒトメタニューモウイルスの実態について. *広島県獣医学会雑誌* 24 : 87-92, 2009
- 7) 海老原 敬, 他 : ヒトメタニューモウイルス感染症の臨床像. *小児内科* 37 : 103-106, 2005
- 8) Moe N, et al : Comparing Human Metapneumo-

- virus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease. *PLoS One* 12 : e0170200. doi : 10.1371/journal.pone.0170200. 2017
- 9) Wilkesmann A, et al : Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 165 : 467-475, 2006
 - 10) Akhras N, et al : Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus: subtle differences but comparable severity. *Infect Dis Rep* 2 : e12. Doi : 10.4081/idr.2010.e12. 2010
 - 11) Nokso-Koivisto J, et al : Viral Load and Acute Otitis Media Development after Human Metapneumovirus Upper Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J* 31 : 763-766, 2012
 - 12) Mullins JA, et al. : Human Metapneumovirus Infection among Children Hospitalized with Acute Respiratory Illness. *Emerg Infect Dis* 10 : 700-705, 2004
 - 13) 岡田隆文, 他 : Respiratory syncytial virusあるいはhuman metapneumovirusを起因とする小児市中肺炎に関する臨床的検討. *感染症誌* 84 : 42-47, 2010
 - 14) 清水博之, 他 : 小児科診療所における6年間(2008~2013年)のRSV感染症395例の臨床的特徴および疫学的特徴の解析. *小児感染免疫* 27 : 119-125, 2015
 - 15) 堅田有宇, 他 : 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. *小児感染免疫* 26 : 459-464, 2014
 - 16) 渥美(津島)ゆかり, 他 : 小児のヒトメタニューモウイルス感染症の重症化因子. *日本小児科学会雑誌* 121 : 73-79, 2017
 - 17) 大谷清孝, 他 : 小児におけるヒトメタニューモウイルス感染症とRSウイルス感染症に対するModified Pulmonary Index Scoreの有用性. *感染症誌* 91 : 558-567, 2017
 - 18) Williams JV, et al : The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children : a 20-year experience. *J Infect Dis* 193 : 387-395, 2006
 - 19) Heikkinen T, et al : Human Metapneumovirus Infections in Children. *Emerg Infect Dis* 14 : 101-106, 2008
 - 20) Haynes AK, et al : Human Metapneumovirus Circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics* 137 : e20152927. Doi : 10.1542/peds.2015-2927. 2016
 - 21) Schuster JE, et al : Human Metapneumovirus Infection in Jordanian Children: Epidemiology and Risk Factors for Severe Disease. *Pediatr Infect Dis J* 34 : 1335-1341, 2015
 - 22) “IDWR 過去10年との比較グラフ(週報)-RSウイルス感染症 RSV Infection-”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1661-21rsv.html>, (参照 2017/11/15)
 - 23) Ebihara T, et al : Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J Med Virol* 70 : 281-283, 2003
 - 24) 堤 裕幸 : 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—. *小児感染免疫* 21 : 253-261, 2009
 - 25) Dou Y, et al : Respiratory Syncytial Virus Infection Induces Higher Toll-Like Receptor-3 Expression and TNF- α Production Than Human Metapneumovirus Infection. *PLoS One* 8 : e73488. doi : 10.1371/journal.pone.0073488. 2013
 - 26) 山中 昇, 他(編著) : 子どもはなぜ中耳炎を起こしやすいのか?. *小児中耳炎のマネジメントII*. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2014, 271-275
 - 27) Ruohola A, et al : Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis* 43 : 1417-1422, 2006
 - 28) 矢野寿一 : ウイルス感染症と急性中耳炎. *小児耳鼻咽喉科* 28 : 218-222, 2007
 - 29) 白井智子, 他 : RSウイルス感染に伴う急性中耳炎の臨床像. *小児耳鼻咽喉科* 33 : 17-22, 2012
 - 30) 遠藤廣子, 他 : 市中感染と耐性菌—急性気道感染症と中耳炎. *小児感染免疫* 15 : 59-67, 2003

Comparison of symptoms and acute otitis media between hospitalized children with human metapneumovirus or respiratory syncytial virus infection

Mika NUMATA¹⁾, Reiko TAKAYANAGI¹⁾, Yasushi CHIBA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Tohoku Rosai Hospital*

Respiratory symptoms of human metapneumovirus (hMPV) infection in young children are similar to those of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Acute otitis media (AOM) is associated frequently with RSV, but there are few reports of AOM associated with hMPV in Japan. This study retrospectively analyzed the respiratory symptoms and frequency of AOM in 43 children with hMPV infection and 100 with RSV infection. These patients were admitted to the Pediatric Division of Tohoku Rosai Hospital from January 2015 to April 2016 and their illnesses were diagnosed by rapid antigen testing of nasopharyngeal aspirates. The hMPV was detected mainly from March to June 2015, with a peak in April. The RSV was detected mainly from August to December 2015, with a peak during October and November. The hMPV group had a higher mean age than the RSV group (2.7 vs. 1.5 years, $P < 0.001$). Duration of fever was longer in the hMPV group than in the RSV group (4.7 vs. 4.0 days, $P = 0.03$). Expiratory wheezing was more frequent in the RSV group than in the hMPV group (76% vs. 58%, $P = 0.03$). AOM was more frequent in the RSV group than in the hMPV group (71% vs. 47%, $P < 0.01$). In conclusion, a lower mean age was an important factor related to more frequent wheezing and AOM in the RSV group. Approximately half of the hMPV group developed AOM.

Key words: human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, rapid antigen testing, acute otitis media

(受付：2018年1月18日，受理：2018年8月3日)

* * *